

Université Pierre et Marie Curie  
Paris 6

MÉMOIRE  
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE  
« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE  
DE BIOLOGIE MÉDICALE »

TITRE :

Amélioration du recueil des données pré-analytiques pour  
les demandes d'analyses des gènes *SOD1* et *AR* en  
provenance du centre de référence de la sclérose latérale  
amyotrophique du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
(Assistance Publique – Hôpitaux de Paris)

Auteur : Cazeneuve Cécile

Année : 2010 - 2011

## **Note au lecteur**

Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné.

## **Auteur**

NOM et Prénom : CAZENEUVE Cécile  
Fonction : Praticien Hospitalier, Biologiste des Hôpitaux  
Lieu d'exercice : Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire  
Département de Génétique et Cytogénétique  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

## Remerciements

Je tiens à remercier les responsables de l'enseignement du D.U. Assurance Qualité au Laboratoire de Biologie qui ont accepté ma candidature, ainsi que les enseignants du D.U. pour la qualité de leurs interventions : grâce à eux, la mise en place de la qualité au Laboratoire en vue de l'accréditation s'est enfin révélée sous des aspects concrets et est devenue une perspective réalisable.

Je remercie également l'ensemble du personnel de l'UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, premier concerné par la mise en place d'un système assurance qualité au laboratoire, et plus particulièrement le Pr. Eric Le Guern qui m'a permis de suivre les enseignements du D.U. dans un contexte difficile pour l'UF de Neurogénétique en cette année 2010-2011 et pour sa relecture attentive de ce document et ses suggestions toujours pertinentes.

Mes remerciements vont également à mes collègues, les Drs. Philippe Couvert et Véronique Fressart pour la relecture critique de ce document et leurs remarques constructives.

J'adresse mes remerciements les plus vifs au personnel du centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière pour leur écoute, leur disponibilité, leur participation active au projet et la diligence avec laquelle ils ont accepté d'appliquer les décisions prises. Je voudrais tout particulièrement exprimer ma profonde reconnaissance au Dr. Nadine Le Forestier, qui a été un acteur essentiel de la réussite de ce projet.

Je remercie enfin les membres du Jury qui me font l'honneur de juger ce travail.

*À H. B.*

## Sommaire

<b>1-</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>2-</b>	<b>PRÉSENTATION DE L'UNITÉ FONCTIONNELLE DE NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE (GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE).....</b>	<b>9</b>
2-1	Le centre de génétique moléculaire et chromosomique .....	9
2-2	L'unité fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire.....	10
2-3	La démarche qualité au sein du CGMC et de l'UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire .....	11
<b>3-</b>	<b>IMPORTANCE DES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES POUR LA PRESCRIPTION DES ANALYSES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET LEUR INTERPRÉTATION : APPLICATION À LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE.....</b>	<b>12</b>
<b>4-</b>	<b>LE CONSTAT ("CHECK") ET LE PROJET ("ACT") .....</b>	<b>15</b>
<b>5-</b>	<b>L'ANALYSE DE LA SITUATION ("PLAN") .....</b>	<b>17</b>
5-1	État des lieux en janvier 2011 .....	17
5-1-1	<i>Nombre de demandes initiales d'analyse du gène SOD1 (ou du gène AR) en provenance du CR-SLA-PSL, arrivées avec ou sans renseignement clinique .....</i>	<i>17</i>
5-1-2	<i>Délai entre la demande de renseignements cliniques et leur réception .....</i>	<i>17</i>
5-1-3	<i>Délai entre la demande de renseignements cliniques et la programmation des analyses.....</i>	<i>18</i>
5-1-4	<i>Nombre de non-conformités par absence d'identification univoque du prescripteur.....</i>	<i>19</i>
5-1-5	<i>Réclamations de résultat "injustifiées" .....</i>	<i>20</i>
5-2	Analyse des causes .....	20
5-2-1	<i>Problème de personnel dans les deux structures.....</i>	<i>21</i>
5-2-2	<i>Manque de communication entre les deux structures .....</i>	<i>21</i>
5-2-3	<i>Manque de sensibilisation des cliniciens aux besoins particuliers de la demande d'analyse en génétique moléculaire et des aspects légaux de cette demande.....</i>	<i>21</i>
5-2-4	<i>Problème de distribution du courrier .....</i>	<i>22</i>
5-2-5	<i>Absence de fiche de recueil de renseignement clinique.....</i>	<i>22</i>
5-2-6	<i>Problème du conseil génétique .....</i>	<i>22</i>

<b>6-</b>	<b>PLAN D'ACTION ("DO")</b> .....	<b>24</b>
6-1	Création d'une fiche de recueil de renseignements cliniques simple .....	24
6-2	Sensibilisation à l'importance de la juste prescription et à la conformité de la prescription .....	24
6-3	Diffusion des feuilles de demande d'analyse en neurogénétique et de la fiche de recueil de renseignements cliniques .....	24
6-4	Modification des adresses des médecins dans la base de données .....	25
6-5	Diffusion de l'information à l'ensemble du pôle "Maladies du Système Nerveux" .....	25
<b>7-</b>	<b>ÉTAT D'AVANCEMENT AU 10 SEPTEMBRE 2011 : MESURE DE L'EFFICACITÉ DES ACTIONS ; ÉVOLUTION DES INDICATEURS ("CHECK")</b> .....	<b>26</b>
7-1	Nombre de demandes d'analyse du gène <i>SOD1</i> (ou du gène <i>AR</i> ) en provenance du CR-SLA-PSL, arrivées avec ou sans renseignement clinique (RC) en 2011.....	26
7-2	Délai entre la demande de renseignements cliniques et leur réception en 2011 .....	26
7-3	Délai entre la demande de renseignements cliniques et la programmation des analyses en 2011 .....	27
7-4	Nombre de non-conformités par absence d'identification univoque du prescripteur en 2011 .....	27
7-5	Réclamations de résultat "injustifiées" en 2011 .....	27
<b>8-</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>29</b>
<b>9-</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>30</b>
<b>10-</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>31</b>

## Abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<i>AR</i>	symbole officiel du gène codant pour l' <i>Androgen Receptor</i>
BDUF	base de données de l'UFNG
CGMC	centre de génétique moléculaire et chromosomique
CR-SLA-PSL	centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
CSP	code de la santé publique
DU	diplôme d'université
ETP	équivalent temps plein
<i>FUS</i>	symbole officiel du gène codant pour la <i>RNA-binding protein fused in sarcoma</i>
GH	groupe hospitalier
GHU	groupement hospitalo-universitaire
MCU-PH	maître de conférence des universités – praticien hospitalier
PCR	polymerase chain reaction : réaction d'amplification en chaîne d'une séquence cible de l'ADN. Outil de base pour les analyses de génétique moléculaire
PH	praticien hospitalier
PhD	docteur en science, titulaire d'une thèse d'université
PU-PH	professeur des universités - praticien hospitalier
RAQ	réfèrent assurance qualité
RC	renseignement clinique
RMM	revue de morbi-mortalité
SLA	sclérose latérale amyotrophique (sclérose : la dégénérescence des motoneurones laisse place à un tissu qui apparaît cicatriciel et fibreux ; latérale : atteinte du motoneurone central qui chemine dans la partie latérale de la moelle épinière ; amyotrophique : la dégénérescence des motoneurones entraîne une fonte musculaire)
<i>SOD1</i>	symbole officiel du gène codant pour la <i>superoxydedismutase</i> de type 1
<i>TARDBP</i>	symbole officiel du gène codant pour la <i>TAR DNA binding protein 43</i>
UF	unité fonctionnelle
UFNG	unité fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire
UMR	unité mixte de recherche
UPMC	université Pierre-et-Marie-Curie

## 1- INTRODUCTION

L'Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 [1] a soumis les laboratoires de biologie médicale à l'obligation d'obtenir leur accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 [2] d'ici quelques années.

Le code de la santé publique (CSP) [3], modifié par l'ordonnance du 13 janvier 2010 [1], et la norme ISO 15189 [2] précisent la teneur et le cadre des trois phases d'un examen de biologie médicale : pré-analytique, analytique et post-analytique.

La phase pré-analytique comprend notamment "*le recueil des éléments cliniques pertinents*" (Art.L. 6211-2. du CSP, annexe I), ces éléments faisant partie intégrante de la prescription (Art.L. 6211-8. du CSP, annexe I). La norme, quant à elle, indique (5.4.1) que "*La feuille de prescription doit contenir les informations nécessaires pour identifier le patient et le prescripteur autorisé. Elle doit également fournir les données cliniques pertinentes*"; le manuel de prélèvement devant comprendre "*des instructions concernant les renseignements cliniques nécessaires*" (5.4.3.c.6).

L'arrivée d'échantillons biologiques accompagnés de prescription ne contenant pas les éléments cliniques pertinents constitue donc une non-conformité, qui doit être traitée par le laboratoire. En outre, l'ordonnance indique que "*Lorsqu'il l'estime approprié, le biologiste médical réalise [...] des examens de biologie médicale autres que ceux figurant sur la prescription, ou ne réalise pas tous les examens qui y figurent. Les modifications sont proposées au prescripteur [...]. Lorsqu'elles sont refusées par le prescripteur, les examens sont réalisés conformément à la prescription*" (Art.L. 6211-8. du CSP, annexe I).

L'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales constitue un examen de biologie médicale pour lequel la connaissance d'éléments cliniques pertinents est fondamentale pour l'orientation des analyses (quel gène étudier en première intention ?), leur interprétation et la réalisation éventuelle d'analyse(s) de deuxième intention. L'unité fonctionnelle (UF) de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire dans laquelle j'exerce est donc tout particulièrement vigilante sur la présence de ces renseignements cliniques. Cela nous a amené à mettre en place un certain nombre d'outils destinés à faciliter la demande de renseignements cliniques lorsque ces derniers sont absents de la prescription et à tracer ces demandes et les réponses obtenues. Le constat ayant été fait que ces mesures n'avaient pas amélioré de façon satisfaisante la proportion de demandes conformes, une réflexion plus approfondie, impliquant les services cliniques concernés, a été engagée afin d'identifier les causes de ce manque d'efficacité et de trouver les moyens d'y remédier.

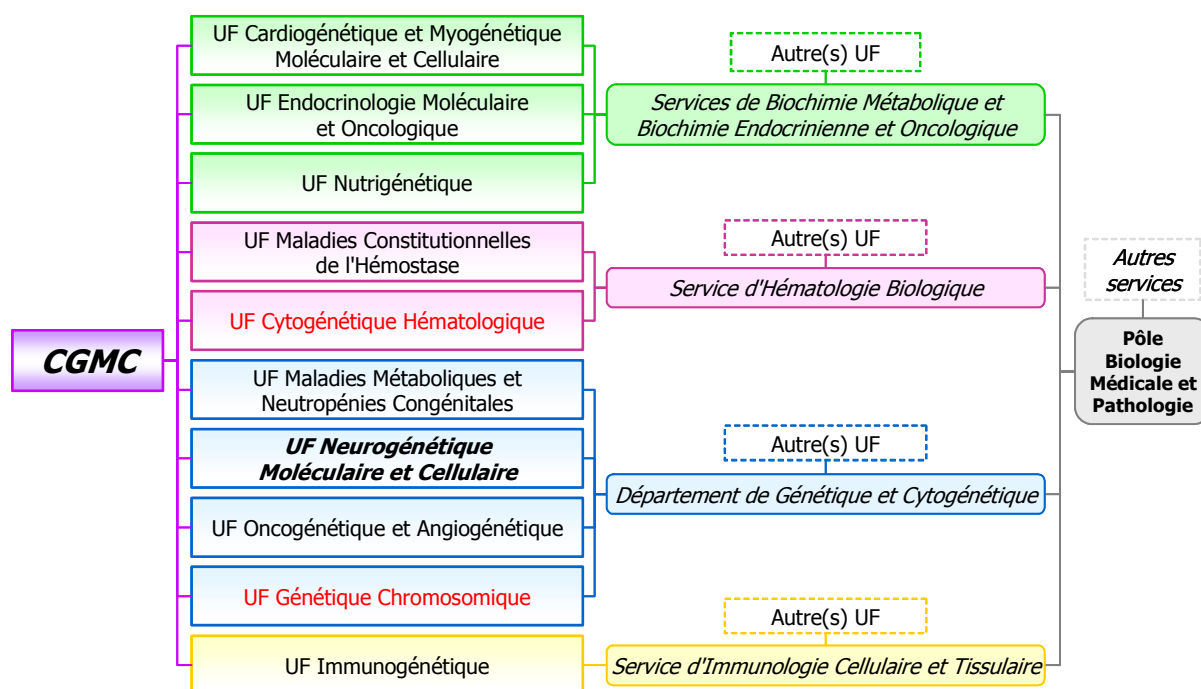
L'objet de ce mémoire est de présenter cette réflexion et les actions entreprises pour améliorer le recueil et la transmission des renseignements cliniques pour les demandes d'analyses des gènes *SOD1* et *AR* prescrites par les praticiens du centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière.

## 2- PRÉSENTATION DE L'UNITÉ FONCTIONNELLE DE NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE (GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE)

### 2-1 LE CENTRE DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CHROMOSOMIQUE

Le Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique (CGMC) du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière est né, dans un premier temps, de la volonté de regrouper les activités de génétique moléculaire et de cytogénétique afin d'acquérir des équipements lourds dans un effort de mutualisation. Dans un second temps, le CGMC est devenu le centre de génétique de l'adulte et d'oncogénétique de l'Est parisien à la suite de la restructuration de l'AP-HP en groupes hospitaliers universitaires (GHU). Le CGMC fait partie du pôle "Biologie Médicale et Pathologie" du groupe hospitalier (GH). Le CGMC regroupe aujourd'hui un total de dix unités fonctionnelles (huit de génétique moléculaire et deux de cytogénétique), issues de quatre services différents du pôle "Biologie Médicale et Pathologie" du GH (Cf. Figure 1.). Le CGMC dispose d'un plateau médico-technique commun comprenant les locaux de réception des échantillons biologiques, d'extraction d'ADN, de préparation des réactions de PCR, d'amplification par PCR, et d'analyse des produits de PCR (notamment séquenceur). Chaque unité fonctionnelle dispose par ailleurs d'une pièce dite pièce post-PCR, où sont manipulés les produits d'amplification (produits de PCR). Le regroupement des UF de génétique moléculaire et génétique chromosomique en CGMC a permis une mutualisation des moyens en personnel pour les activités transversales du CGMC concernant, outre le personnel de la réception, un ingénieur de recherche et un technicien affectés au plateau médico-technique, ainsi qu'un ingénieur en bioinformatique.

**Figure 1.** Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique : Unités Fonctionnelles (UF) constituantes et leur service d'origine



Le CGMC dispose d'un site internet (<http://www.cgmc-psl.fr>) qui présente les différentes UF et leurs activités et met à disposition des prescripteurs un certain nombre de documents clés, notamment les feuilles de prescription, les modalités de prélèvement et d'envoi, les formulaires de recueil de consentement et des fiches de renseignements cliniques.

## **2-2 L'UNITÉ FONCTIONNELLE DE NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE**

L'unité fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire (UFNG) est une des unités fonctionnelles composant le CGMC. Elle propose le diagnostic moléculaire d'une vingtaine d'affections neurodégénératives héréditaires de l'adulte et de certaines formes d'épilepsie. Elle en assure également le diagnostic présymptomatique et le diagnostic prénatal. Environ 2800 demandes d'analyses parviennent au laboratoire chaque année.

Par ailleurs, le laboratoire participe activement à l'animation des réseaux de génétique mis en place grâce au soutien de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation de Soins (DHOS). Le laboratoire est également centre de référence pour plusieurs pathologies neurologiques héréditaires. A ce titre, outre l'activité réalisée pour le site, le recrutement de l'UF est national et international, ce qui lui permet de développer des activités de recherche clinique en relation notamment avec l'UMR975 INSERM-UPMC-Paris 6 (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) dont ses praticiens sont membres.

Le personnel de l'UFNG comprend :

- trois praticiens :

Pr. Eric Leguern, PU-PH, PhD, responsable de l'UF

Dr. Cécile Cazeneuve, PH, PhD, RAQ

Dr. Christel Depienne, MCU-PH, PhD

- un ingénieur de recherche

Dr. Fabienne Clot, PhD

- neuf techniciens, dont un technicien référent qualité

- une secrétaire (0,5 ETP)

Aujourd'hui, le CGMC ne dispose pas d'un système institutionnel commun de gestion informatique de laboratoire, mais l'UFNG dispose d'une base de données relationnelle, développée sous Microsoft Access<sup>®</sup> par moi-même, qui sert de système de gestion de laboratoire pour l'UFNG et à laquelle tous les membres de l'UFNG ont accès en temps réel. Cette base de données (BDUF) permet l'enregistrement des informations concernant le prélèvement, les patients, leur famille, les renseignements cliniques pour certaines pathologies, les médecins prescripteurs et autres médecins correspondants, les analyses programmées et réalisées ; elle permet également de réaliser divers bilans (notamment bilan d'activité, bilan des analyses en cours, des analyses à effectuer) et dispose de formulaires automatiques (dont un formulaire de demande de renseignements cliniques) ; les courriers de résultats sont également édités en utilisant les données de la base. Parallèlement à l'enregistrement dans la BDUF, un dossier papier est constitué pour chaque famille, dans lequel sont colligés tous les documents papiers reçus avec l'échantillon biologique ainsi que les copies des courriers de résultats (ou autres courriers).

Les documents utiles propres à l'UFNG (feuilles de prescription, modalités de prélèvement et d'envoi, formulaires de recueil de consentement et fiches de renseignements cliniques pour certaines pathologies) sont disponibles sur le site internet du CGMC (<http://www.cgmc-psl.fr>).

### **2-3 LA DÉMARCHÉ QUALITÉ AU SEIN DU CGMC ET DE L'UF DE NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE**

Le CGMC s'est doté d'une cellule qualité qui comprend :

- un biologiste responsable qualité pour le CGMC et un biologiste responsable qualité adjoint,
- le cadre supérieur de santé,
- un biologiste et au moins un technicien de chaque UF (le biologiste est le RAQ de son UF),
- l'ingénieur et la technicienne du plateau médico-technique,
- l'ingénieur bio-informaticien du CGMC,
- un agent de la réception,
- les deux cadres de proximité du laboratoire.

La cellule qualité du CGMC fixe les objectifs qualité transversaux de l'année. Elle se réunit une fois par mois pour le suivi des actions menées par les sous-cellules qualité (annexe II), chacune étant chargée de réaliser un certain nombre d'objectifs fixés par la cellule qualité. La cellule qualité du CGMC, appuyée par le coordonnateur médical et le cadre supérieur du CGMC, a décidé que chaque membre du personnel du CGMC (personnel médical et non médical) devait participer à au moins une des sous-cellules qualité.

La cellule qualité de l'UFNG est composée d'une technicienne référente et de moi-même. Nous nous réunissons régulièrement pour mettre à jour les documents qualité, décider quels sont les nouveaux documents à rédiger et appliquer les décisions de la cellule qualité du CGMC. Tout le personnel de l'UF est impliqué dans la démarche qualité de l'UFNG, participe à la rédaction des documents qualité et déclare les non-conformités relevées dans le fonctionnement et/ou l'organisation de l'UFNG. Par ailleurs, chaque personne de l'UF participe à au moins une des sous-cellules qualité du CGMC ; cette participation a considérablement renforcé la sensibilisation à la démarche qualité de l'ensemble du personnel de l'UFNG.

### **3- IMPORTANCE DES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES POUR LA PRESCRIPTION DES ANALYSES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET LEUR INTERPRÉTATION : APPLICATION À LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

La complexité de la prescription des analyses de génétique est liée à plusieurs facteurs :

- l'hétérogénéité génétique : un même phénotype peut être dû à des mutations siégeant dans des gènes différents ;
- l'hétérogénéité phénotypique : différentes mutations d'un même gène peuvent être à l'origine de plusieurs phénotypes différents ;
- l'existence de phénocopie : phénotype similaire à celui provoqué par une ou des mutations dans un gène mais sans lien connu avec la génétique et non transmissible car dû à une(des) cause(s) acquise(s).

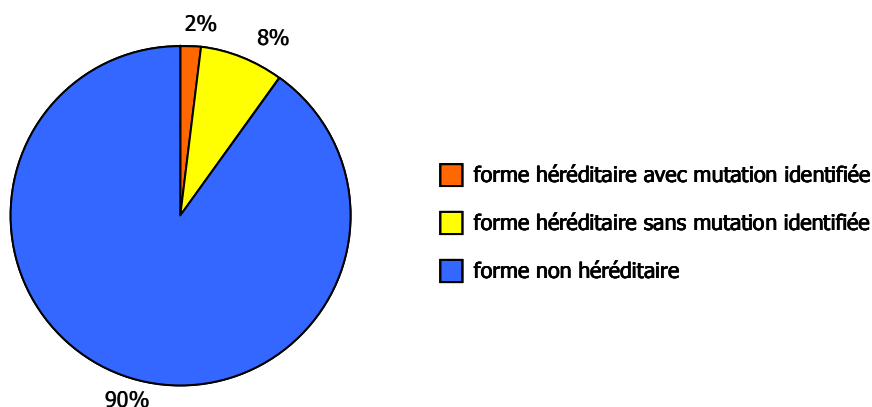
Cette complexité touche la très grande majorité des maladies génétiques, et notamment la sclérose latérale amyotrophique dont l'UFNG propose le diagnostic moléculaire.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurones centraux et périphériques (les motoneurones centraux, dont le corps cellulaire est situé dans le cortex moteur, reçoivent et transmettent l'ordre d'exécution du mouvement aux motoneurones périphériques ; les motoneurones périphériques, dont le corps cellulaire est situé dans le tronc cérébral ou la moelle épinière, sont directement connectés avec les muscles auxquels ils transmettent l'ordre d'effectuer le mouvement). La prévalence de la maladie est d'environ 1/20 000. L'âge de début moyen est de 56 ans. La SLA se caractérise cliniquement par une faiblesse et une amyotrophie puis une paralysie des muscles des membres inférieurs et supérieurs (atteinte des motoneurones périphériques de la moelle épinière : atteinte spinale) et/ou des muscles respiratoires, de la déglutition et de la parole (atteinte des motoneurones périphériques du tronc cérébral : atteinte bulbaire). Les fonctions intellectuelles et sensorielles ne sont pas touchées. La paralysie est progressive et entraîne une insuffisance respiratoire conduisant au décès. La médiane de survie est de 36 mois sans traitement.

Cinq à 10 % des cas de SLA sont familiaux dont 20 % sont dus à des mutations du gène *SOD1* (codant pour la superoxyde dismutase de type 1), et pour environ 2 à 5%, à des mutations du gène *TARDBP* ou *FUS* (codant respectivement pour la protéine TAR DNA binding protein 43 et la protéine RNA-binding protein fused in sarcoma) (Cf. Figure 2.). Quelques patients atteints d'une forme apparemment sporadique (c'est-à-dire sans antécédent familial) présentent également des mutations de ces gènes.

Le diagnostic clinique repose sur la connaissance des antécédents familiaux, des données cliniques et de l'électromyogramme, et sur l'élimination des maladies ressemblant à la SLA, notamment la maladie de Kennedy. (d'après <http://portail-sla.fr/sla/L1Menu/lamaladie/.1> et [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=803&Ing=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=803&Ing=FR))

**Figure 2.** Proportion des formes héréditaires, avec ou sans mutation identifiée, et sporadiques (non héréditaires) de la sclérose latérale amyotrophique



Les caractéristiques cliniques des formes génétiques (héréditaires) sont parfois différentes de celles des formes acquises. Ainsi, les patients porteurs d'une mutation du gène *SOD1* présentent généralement une évolution plus lente de la maladie. A l'inverse, les patients présentant une mutation du gène *FUS* ont un âge de début plus précoce et une évolution plus rapide de la maladie. Par ailleurs, dans les formes familiales, les patients porteurs d'une mutation du gène *SOD1* présentent plus fréquemment un site de début aux membres inférieurs et ceux porteurs d'une mutation du gène *TARDBP* aux membres supérieurs [4]. La connaissance de ces différences de présentation de la maladie peuvent conduire le laboratoire sollicité pour un diagnostic moléculaire à commencer les analyses moléculaires préférentiellement par un gène plutôt qu'un autre, avec l'objectif d'augmenter l'efficacité des analyses, c'est-à-dire de diminuer le nombre d'analyses par patient n'aboutissant pas à l'identification d'une mutation.

Par ailleurs, pour le laboratoire de diagnostic, il est indispensable que le prescripteur transmette un arbre généalogique établi avec l'aide du patient, car l'arbre généalogique permet :

- s'il y a plusieurs atteints, de déterminer le mode de transmission ou, du moins, d'orienter préférentiellement vers un mode de transmission plutôt qu'un autre ;
- s'il est correctement rempli, d'identifier les apparentés atteints, qui peuvent être déjà connus du laboratoire avec ou sans mutation identifiée. Si les études moléculaires chez l'apparenté ont montré l'existence d'une mutation X dans le gène Y, l'étude à réaliser chez le patient sera limitée à la recherche exclusive de cette mutation (moins de temps, moins de coût, meilleure certitude sur le résultat par comparaison à une recherche de mutation "à l'aveugle", dite "screening"). En revanche, si aucune mutation dans les gènes X, Y et Z n'a été identifiée chez l'apparenté, il est inutile, du moins dans un premier temps, de réaliser une étude moléculaire pour les mêmes gènes chez le patient. Par ailleurs, si une mutation est identifiée chez le patient, un des arguments majeurs pour affirmer son caractère délétère est son identification chez les apparentés atteints : le laboratoire pourra ainsi solliciter le prescripteur pour obtenir un prélèvement des apparentés dans un cadre diagnostique.

- si un des parents est décédé jeune ou est inconnu (censure dans l'arbre généalogique), de ne pas pouvoir exclure une forme dominante de la maladie.

Au total, la transmission au laboratoire par le prescripteur de renseignements cliniques pertinents et de l'arbre généalogique est indispensable pour orienter les analyses moléculaires à réaliser en première intention, faciliter leur interprétation et décider d'éventuelles analyses complémentaires à effectuer chez le patient (autre[s] gène[s] à tester) ou chez des apparentés atteints (recherche de la mutation identifiée chez le patient).

#### 4- LE CONSTAT ("*CHECK*") ET LE PROJET ("*ACT*")

Une grande partie des échantillons reçus dans l'UFNG pour une demande de recherche de mutations dans les gènes impliqués dans la SLA provient du Centre de Référence de la Sclérose Latérale Amyotrophique du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (CR-SLA-PSL). Aussi, l'UFNG et le CR-SLA-PSL sont-ils en interaction étroite, et ceci est plus particulièrement le cas pour le technicien en charge de l'analyse des gènes *SOD1*, *TARDBP* et *FUS* et pour moi-même, qui suis responsable de cette pathologie dans le laboratoire. Cette collaboration se manifeste également par des projets de recherche clinique communs, impliquant également le laboratoire de recherche (UMR975 INSERM-UMPC-Paris 6, équipe du Pr. Eric LeGuern, projet : Genetics of pathologies of neuronal excitability and conduction) [4-7].

Après avoir observé qu'une proportion non négligeable de demandes d'analyse en provenance de différents services, dont le CR-SLA-PSL, s'accompagnait d'un manque d'information clinique et/ou d'arbre généalogique, ou de l'identification univoque du prescripteur, j'avais progressivement apporté des modifications à la base de données de l'UFNG (BDUF) pour mettre en œuvre des outils destinés à enregistrer l'absence de renseignement clinique à l'arrivée de la prescription, la date du courrier de demande de renseignements cliniques et assurer une traçabilité de ces demandes. Ainsi, la chronologie des évolutions de la BDUF a été la suivante :

- Mai 2006 : établissement d'un formulaire semi-automatique de demande de renseignements cliniques (annexe III)
- Juin 2006 : traçage dans la BDUF des demandes de renseignements cliniques et de la date de la demande
- Nov. 2007 : établissement d'un formulaire automatique de demande de renseignements cliniques dans la BDUF (annexe IV)
- Mai 2008 :
  - modification du formulaire automatique : apparition de la mention "aucune analyse ne sera réalisée en l'absence de ces documents" (annexe V)
  - traçage dans la BDUF de la date de retour des renseignements cliniques

Grâce à ces outils, j'ai pu objectivement quantifier le nombre de demandes non conformes, le délai entre la demande de renseignements cliniques et leur réception, et le délai entre la demande de renseignements cliniques et la programmation des analyses. Comme les démarches entreprises auprès du CR-SLA-PSL n'avaient pas amélioré au fil des années la proportion de demandes conformes, il m'est apparu que la méthodologie que j'avais employée n'était, à l'évidence, pas adaptée. Une des raisons de cet échec était très certainement un manque de concertation –donc de compréhension mutuelle– avec le service clinique. Une nouvelle démarche d'amélioration de la qualité pré-analytique des demandes de diagnostic pour la SLA en provenance du CR-SLA-PSL a donc été entreprise, en utilisant une méthodologie impliquant le service clinique. Cette démarche fait l'objet de ce mémoire.

Les objectifs de cette démarche étaient les suivants :

- Impliquer l'équipe clinique (identifier les médecins, infirmières, cadres, secrétaires à impliquer)
- Sensibiliser l'équipe clinique à l'importance de la juste prescription et à la conformité de la prescription
- Élaborer avec les cliniciens une fiche de recueil de renseignements cliniques
- Suivre le nombre d'anomalies et non-conformités
- Informer l'équipe clinique de l'évolution des indicateurs
- En fonction des résultats, améliorer la démarche et l'étendre à d'autres services

## 5- L'ANALYSE DE LA SITUATION ("PLAN")

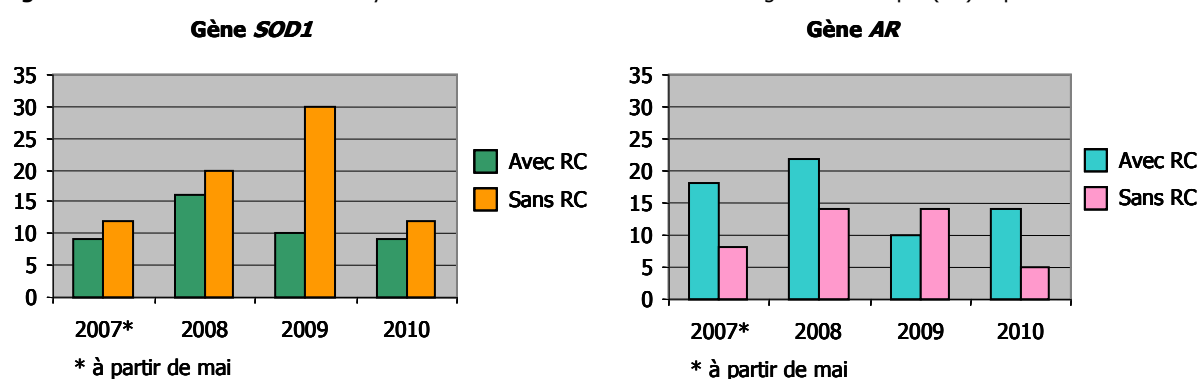
### 5-1 ÉTAT DES LIEUX EN JANVIER 2011

Les similitudes cliniques entre la SLA et la maladie de Kennedy (due à des mutations du gène *AR*, codant pour le récepteur aux androgènes) expliquent que des demandes d'analyses concernant initialement l'une de ces pathologies soient parfois réorientées vers l'autre pathologie. Les données présentées dans la suite de ce document concernent donc ces deux pathologies pour les demandes d'analyses en provenance du CR-SLA-PSL.

#### 5-1-1 Nombre de demandes initiales d'analyse du gène *SOD1* (ou du gène *AR*) en provenance du CR-SLA-PSL, arrivées avec ou sans renseignement clinique

Depuis mai 2007, date à laquelle la date de demande des renseignements cliniques (RC) pour les demandes d'analyses des gènes *SOD1* ou *AR* a systématiquement été enregistrée dans la BDUF, plus de 50 % des demandes d'analyse du gène *SOD1* sont arrivées au laboratoire sans RC ou avec des RC insuffisants, la proportion atteignant 75 % pour l'année 2009 (Figure 3.). Les proportions sont sensiblement plus satisfaisantes pour les demandes d'analyses du gène *AR* : en effet, "seulement" 25 à 40% des demandes sont parvenues au laboratoire sans RC, sauf en 2009 où cette proportion atteint environ 60 %. Ceci peut s'expliquer 1°/ par le fait que quelques mots clé seulement peuvent être suffisants pour orienter vers un diagnostic clinique de la maladie de Kennedy, 2°/ en raison d'un moindre niveau d'exigence de ma part, l'analyse du gène *AR* étant une analyse simple et rapide (une seule PCR, suivie directement d'un dépôt sur le séquenceur) et cette analyse étant souvent proposée dans le but d'éliminer le diagnostic plutôt que de le confirmer. De plus, le pronostic de la maladie de Kennedy étant beaucoup moins péjoratif que celui de la SLA, l'identification d'une mutation dans le gène *AR* permet de soustraire le patient à l'angoisse du diagnostic de SLA, ce qui explique que nous limitons moins le flux d'analyses pour ce gène.

**Figure 3.** Nombre de demandes d'analyse arrivées à l'UFNG avec ou sans renseignement clinique (RC) depuis mai 2007



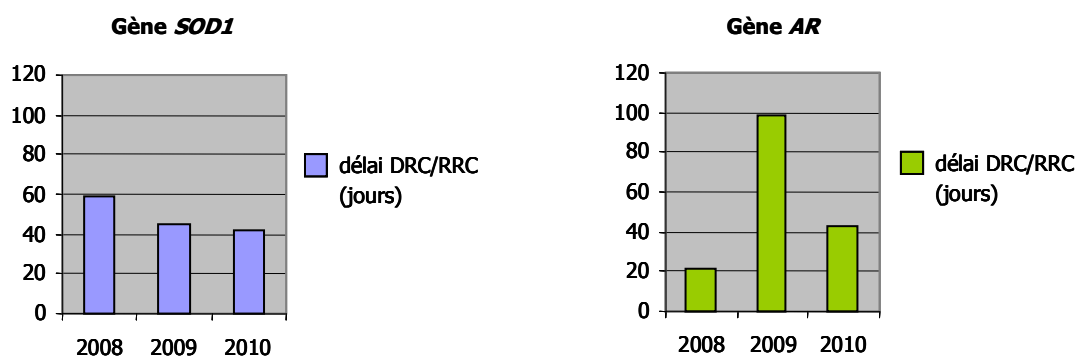
#### 5-1-2 Délai entre la demande de renseignements cliniques et leur réception

La date de réception des RC est enregistrée dans la base de données depuis mai 2008. Une revue bi-annuelle des dossiers en attente de renseignements cliniques me permet de relancer le

prescripteur pour des demandes datant de plus de 6 mois. Le délai entre la demande et la réception des RC est cependant calculé à partir de la date de la première demande de RC. Le délai entre l'arrivée de l'échantillon biologique et la demande de RC est inférieur à une semaine ; il rend compte du temps de préparation du dossier par la secrétaire de l'UFNG et du délai d'examen des dossiers par le biologiste (je traite des nouveaux dossiers deux fois par semaine).

Les délais entre la demande et la réception des RC sont très variables d'une demande à l'autre, allant de quelques jours à plus d'un an. Les délais moyens sont représentés Figure 4. Ils sont de l'ordre de 40 à 60 jours pour le gène *SOD1*. En 2009, pour les demandes d'analyses du gène *AR*, le délai a été supérieur à sept mois pour quatre demandes sur 14, ce qui explique le délai moyen de l'ordre de 100 jours. Si l'on exclut ces quatre valeurs extrêmes, le délai moyen pour 2009 et pour le gène *AR* est de 22 jours. Le délai moyen habituel entre la demande et la réception des RC varie donc de 20 à 60 jours selon les gènes et les années.

**Figure 4.** Délai moyen (en jours) entre la demande de renseignement clinique (DRC) et la réception des renseignements cliniques (RRC) depuis 2008

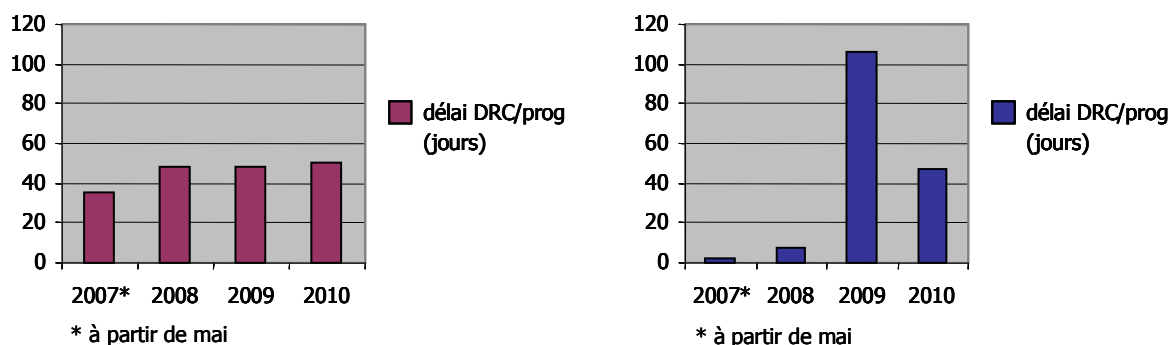


### 5-1-3 Délai entre la demande de renseignements cliniques et la programmation des analyses

Le délai de réception des RC a pour conséquence de retarder la programmation des analyses, comme cela est souligné dans le formulaire de demande des RC (Cf. annexe V), cette indication n'étant parfaitement explicite que depuis mai 2008. Avant cette date, il m'est arrivé de ne pas attendre les renseignements cliniques pour programmer les analyses du gène *SOD1*, notamment pour les patients présentant une forme clairement dominante de la maladie. Pour ce gène, le délai moyen entre la demande de RC et la programmation des analyses est donc légèrement inférieur au délai de réception des RC, notamment pour les années 2008 et 2009, mais est tout de même élevé (30 à 50 jours (Figure 5)). Pour la même raison que celle soulignée dans le paragraphe précédent (délai entre demande et réception supérieur à 7 mois pour 4 demandes sur 14), en 2009, le délai moyen de programmation était de l'ordre de 100 jours pour les demande d'analyses du gène *AR*. Si l'on exclut ces quatre valeurs extrêmes, le délai moyen en 2009 pour le gène *AR* est de 26 jours. Au total, le délai moyen entre la demande de RC et la programmation des analyses est de l'ordre de 50 jours. En conséquence, en l'absence initiale de RC, le délai moyen entre la date d'arrivée de l'échantillon biologique et la programmation est d'environ 55 jours (au délai mentionné ci-dessus s'ajoute le délai

entre l'arrivée de l'échantillon biologique et la demande de RC, inférieur à une semaine). Ce délai de 55 jours est à comparer avec le délai moyen entre l'arrivée de l'échantillon biologique et la programmation des analyses pour les demandes d'analyses accompagnées de renseignements cliniques suffisant : ce délai est inférieur à une semaine (rend compte du temps de préparation du dossier par la secrétaire de l'UFNG et du délai d'examen des dossiers par moi-même).

**Figure 5.** Délai moyen (en jours) entre la demande de renseignement clinique (DRC) et la date de programmation de la première analyse depuis mai 2007



#### 5-1-4 Nombre de non-conformités par absence d'identification univoque du prescripteur

A côté des problèmes liés à l'absence de RC, un certain nombre de non-conformités liées à l'absence d'identification univoque du prescripteur a été observé.

Pour les analyses de génétique moléculaire, nous refusons que la prescription soit effectuée par des internes en raison du délai de rendu des résultats. En effet, si les résultats des premières analyses sont généralement rendus au bout de un à trois mois (quand les demandes sont parvenues au laboratoire avec les RC), il n'est pas rare que le résultat des analyses réalisées en deuxième intention soit rendu plus d'un an après le prélèvement. En effet, les analyses de deuxième intention (test d'un ou plusieurs autre[s] gène[s]) sont programmées soit immédiatement après la validation de la première analyse, soit avec un délai qui est fonction non seulement de l'évolution des connaissances sur les causes génétiques de la maladie (gène[s] nouvellement identifié[s]) mais aussi en fonction de la capacité du laboratoire (en terme de moyens humains) à mettre au point les nouveaux outils d'analyse et à les appliquer en routine.

Sur l'ensemble des documents transmis avec l'échantillon biologique, le nom du prescripteur apparaît à trois reprises : à la rubrique prescripteur sur la feuille de demande d'analyse en neurogénétique (Cf. annexe VI), à la rubrique attestation de recueil du consentement au verso de cette même feuille de demande et sur le formulaire de consentement. Il n'est pas rare cependant que les noms indiqués à ces rubriques soient tous différents. Comme par ailleurs, nous avons l'obligation d'adresser les résultats des analyses de génétique moléculaire au seul prescripteur (Cf. annexe VII, Article R1131-19), le fait que plusieurs noms soient indiqués constitue en soi une non-conformité.

Dans la situation où plusieurs noms figurent, nous cherchons à savoir lequel est réellement le prescripteur soit par une enquête téléphonique qui peut s'avérer fastidieuse, notamment si le numéro

de poste téléphonique n'est pas indiqué sur la feuille de demande, soit par l'envoi d'un courrier de non-conformité.

Ces non-conformités n'ayant pas été enregistrées de façon formelle dans la BDUF, je ne connais pas leur nombre exact. Cependant, la présence d'une date de courrier de non-conformité, notée dans la BDUF pour des non-conformités majeures, permet une évaluation grossière de ce nombre. Ainsi, pour les demandes d'analyses du gène *SOD1*, trois non-conformités majeures sur trois et trois demandes de consentement sur cinq proviennent du CR-SLA-PSL ; pour les demandes d'analyses du gène *AR*, trois non-conformités majeures sur trois proviennent du CR-SLA-PSL.

#### *5-1-5 Réclamations de résultat "injustifiées"*

Il nous arrive de recevoir des réclamations du CR-SLA-PSL (sous forme de courrier, de message électronique ou d'appel téléphonique) : il s'agit de demandes de résultat d'analyse dont la prescription date de plusieurs mois, le dossier clinique du patient ne contenant pas de lettre de résultat pour ces analyses.

Les trois causes les plus fréquemment à l'origine de l'absence de lettre de résultat dans le dossier clinique sont :

- une absence de programmation des analyses demandées si la prescription d'analyse a été reçue sans RC et qu'il n'y a pas eu de réponse à la demande de RC ;
- une programmation retardée par rapport à la date de réception de la demande d'analyse si celle-ci a été reçue sans RC et que les RC demandés sont arrivés avec un délai ;
- et, plus fréquemment, une absence de classement du courrier de résultat envoyé dans le dossier du patient.

Cependant pour aucune de ces trois causes, je n'ai introduit dans la BDUF les outils permettant de tracer les ré-envois de courrier de résultat au prescripteur destinataire : le nombre des réclamations "injustifiées" est donc inconnu.

## **5-2 ANALYSE DES CAUSES**

Environ quinze jours après la soumission du projet qualité devant le comité des enseignants du D.U. "Assurance qualité au laboratoire de biologie médicale", une demande cumulant toutes les non-conformités évoquées ci-dessus est parvenue au laboratoire : absence de prescripteur, absence de renseignement clinique, consentement non conforme, feuille de demande très incomplètement remplie, arbre généalogique non informatif (Cf. annexe VIII). Le signalement de ces non-conformités a été l'occasion d'identifier au sein du centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique un praticien hospitalier sensibilisé aux problèmes de la qualité des soins : il s'agit du Dr. Nadine Le Forestier, qui est responsable des revues de morbi-mortalité pour le pôle "Maladies du Système Nerveux" du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, et qui dans ce cadre, a déjà eu l'occasion de traiter des problèmes de non-conformité des demandes d'analyses avec d'autres laboratoires du groupe hospitalier.

Nous nous sommes réunies le 10 mars 2011 pour analyser les origines des dysfonctionnements observés et envisager des solutions pour y remédier (Cf. Compte-rendu de la réunion en annexe IX).

Nous avons identifié les origines suivantes :

#### *5-2-1 Problème de personnel dans les deux structures*

La plupart des demandes non conformes d'analyses des gènes *SOD1* ou *AR* sont réalisées à l'occasion de l'hospitalisation du patient en hôpital de jour ou de semaine. Les médecins responsables de ces structures ne connaissent pas forcément le patient et la prescription est faite sur demande du médecin référent (du CR-SLA-PSL) du patient. Ces structures (hôpital de jour ou de semaine) souffrent d'un manque d'effectif en personnel médical et d'un manque de médecins spécialisés, les internes en fin de cursus préférant choisir d'autres services cliniques.

L'UFNG ne dispose que d'une secrétaire à mi-temps ; je suis moi-même responsable de plusieurs pathologies dans le laboratoire, représentant environ 1/3 des demandes, dont plusieurs, comme la maladie de Huntington ou les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes, nécessitent une réactivité précise en raison de la nature des demandes (diagnostic présymptomatique, diagnostic prénatal). Ces charges de travail ne permettent pas une interaction individualisée avec les services cliniques, et impose l'utilisation de courrier-type impersonnel.

#### *5-2-2 Manque de communication entre les deux structures*

L'utilisation des courriers-types ne constitue pas à proprement parler une communication entre le laboratoire et le service clinique.

La raison de l'utilisation de ces courriers et leur évolution au cours du temps, n'a pas fait l'objet d'une présentation formelle ou d'une information personnalisée de la part de l'UFNG à l'attention du CR-SLA-PSL.

Depuis que l'UFNG propose l'analyse du gène *SOD1* (fin 2005), les cliniciens du CR-SLA-PSL sollicitent peu ou exceptionnellement les praticiens de l'UFNG avant la prescription de l'examen.

#### *5-2-3 Manque de sensibilisation des cliniciens aux besoins particuliers de la demande d'analyse en génétique moléculaire et des aspects légaux de cette demande*

Les cliniciens non généticiens méconnaissent parfois les particularités de la prescription d'une analyse de génétique : celle-ci est plus exigeante en terme de renseignements cliniques ; un arbre généalogique informatif (nom et prénoms des apparentés atteints, âge de décès des parents) est indispensable ; la prescription de ces analyses doit respecter un cadre légal (conseil génétique et recueil du consentement éclairé du patient : Cf. article R1131-4 et R1131-5 du CSP, annexe VII) ; la réalisation des analyses est également strictement encadrée (Cf. article R1131-6 à R1131-18 du CSP, annexe VII) ; le rendu des résultats est également encadré et impose que le prescripteur soit

clairement identifié afin que les résultats lui soient envoyés nominativement (Cf. article R1131-19 du CSP, annexe VII).

#### *5-2-4 Problème de distribution du courrier*

Certains courriers de résultats ou certaines demandes de RC n'étant jamais parvenus à leur destinataire, nous nous sommes interrogées sur ce problème de distribution du courrier.

Une des explications, également évoquée par la secrétaire du Dr. Nadine Le Forestier, est la suivante : croyant bien faire et faciliter la distribution du courrier, l'UFNG précise, dans l'adresse du destinataire, la salle où il exerce. Cela entraîne un dépôt du courrier dans la salle indiquée, mais pas directement à son destinataire, la conséquence étant un "égarement" possible du courrier. Une autre raison à ce problème de distribution du courrier est liée à l'identification du prescripteur. En effet, si le prescripteur indiqué n'est pas le médecin référent du patient (ce qui arrive quand la prescription est faite en hôpital de jour ou de semaine), le courrier est adressé au médecin de l'hôpital de jour ou de semaine, qui ne dispose pas facilement du dossier du patient et peut omettre de transmettre le résultat au médecin référent.

#### *5-2-5 Absence de fiche de recueil de renseignement clinique*

Contrairement à ce qui existe au laboratoire pour d'autres pathologies (<http://www.cgmc-psl.fr>), il n'existait pas de fiche de recueil de renseignements cliniques pour la SLA ou la maladie de Kennedy. Le compte rendu de consultation ou d'hospitalisation n'étant pas disponible au moment de la prescription des analyses, la transmission des RC avec la demande d'analyse ne pouvait se faire que par une lettre manuscrite du prescripteur. Par ailleurs, un envoi spontané en différé de ce compte rendu d'hospitalisation ou de consultation au laboratoire serait difficilement envisageable, car il nécessiterait au niveau du CR-SLA-PSL un suivi spécifique des dossiers pour lesquels une analyse du gène *SOD1* a été prescrite. D'autre part, cet envoi différé retarderait par définition la programmation des analyses, qui se fait au vu des RC.

#### *5-2-6 Problème du conseil génétique*

##### Article R1131-4 du code de la santé publique

Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

...

##### Article R1131-5

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

...

La réalisation d'un conseil génétique approprié, compréhensible par le patient, est un pré-requis pour toute analyse de génétique. La teneur et l'étendue de ce conseil génétique sont énoncées

dans l'article R1131-4 du code de la santé publique (CSP) reproduit ci-dessus. Le conseil génétique nécessite donc une sensibilisation du prescripteur et des connaissances en génétique suffisantes pour pouvoir répondre aux questions du patient. Le conseil génétique doit également anticiper les conséquences d'un résultat avec ou sans mutation afin de préparer le patient à l'annonce du résultat et lui donner la possibilité de transmettre à son entourage les informations adéquates. Comme la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques doit avoir lieu dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (article R1131-5 du CSP reproduit ci-dessus) et du fait de la complexité du conseil génétique, il apparaît essentiel que la prescription soit réalisée par le médecin référent plutôt que par un interne, qui ne dispose pas forcément des connaissances nécessaires pour apporter un conseil génétique approprié, ou par le médecin de l'hôpital de jour ou de semaine, qui ne connaît pas le patient et ne dispose pas véritablement du temps nécessaire à la consultation médicale individuelle.

Suite à cette réunion, le Dr. Nadine Le Forestier et moi avons pris plusieurs décisions prenant en compte les difficultés actuelles organisationnelles et humaines des deux services.

## **6- PLAN D'ACTION ("DO")**

### **6-1 CRÉATION D'UNE FICHE DE RECUEIL DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SIMPLE**

Dans un premier temps, j'ai soumis aux médecins du CR-SLA-PSL un projet de fiche de recueil de renseignements cliniques reprenant les critères diagnostiques de la SLA rapportés dans la littérature et utilisant le format des fiches de renseignements cliniques de l'UFNG existant pour d'autres pathologies. Grâce à une relecture attentive et constructive par les médecins concernés, le projet a été corrigé, simplifié et amélioré afin de concilier deux exigences : inclure les éléments cliniques pertinents et simplifier le recueil des RC. La version validée par nos deux services, en vigueur depuis le 23/05/2011 est présentée en annexe X.

En outre, un des arguments utilisés pour sensibiliser les prescripteurs à l'importance de transmettre les RC a été que je m'engageais à saisir ces RC dans la base de données de l'UFNG, ce qui devait permettre de disposer très rapidement des données cliniques et des résultats des analyses génétiques pour tous les patients de la BDUF présentant une SLA. La disponibilité d'un tel outil à l'UFNG facilite certains aspects de recherche clinique, notamment la recherche de corrélation entre le phénotype et le génotype. La modification de la base de données a été faite dès que la fiche de recueil de RC a été validée. Un exemple factice du formulaire de saisie de RC dans la base de données est présenté en annexe XI.

### **6-2 SENSIBILISATION À L'IMPORTANCE DE LA JUSTE PRESCRIPTION ET À LA CONFORMITÉ DE LA PRESCRIPTION**

Il a été décidé que *"Toute proposition d'analyse génétique sera évoquée, expliquée et la demande écrite complétée par le neurologue référent et non l'interne de la salle d'hospitalisation. Le temps qui nous paraît être le plus opportun est celui du temps de la consultation. Le consentement signé à ce moment, l'arbre généalogique et la demande ainsi que les renseignements cliniques seront scrupuleusement collectés par ce neurologue référent et cette démarche restera sous sa responsabilité."* (Cf. annexe IX). De plus, pour les questions éthiques soulevées par certaines situations particulièrement complexes, un rapprochement avec le service de génétique clinique est envisagé.

### **6-3 DIFFUSION DES FEUILLES DE DEMANDE D'ANALYSE EN NEUROGÉNÉTIQUE ET DE LA FICHE DE RECUEIL DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

La feuille de demande d'analyse en Neurogénétique est disponible sur le site internet du CGMC ([http://www.cgmc-psl.fr/IMG/pdf/NEU\\_DOC\\_Fiche\\_de\\_prescription\\_prescripteur\\_Pitie\\_Salpe\\_triere\\_110407.pdf](http://www.cgmc-psl.fr/IMG/pdf/NEU_DOC_Fiche_de_prescription_prescripteur_Pitie_Salpe_triere_110407.pdf)). Ce site internet existe depuis janvier 2007 ; je suis responsable de la mise à jour des données concernant l'UFNG. Quand une nouvelle version de la feuille de demande d'analyse en neurogénétique est validée, je mets à jour le site internet pour qu'elle soit disponible.

Sur le site internet, les feuilles de recueils de RC sont également disponibles. Concernant la feuille de recueil SLA, les cliniciens du CR-SLA-PSL ont souhaité dans un premier temps que cette feuille ne soit pas diffusée en dehors du CR-SLA-PSL afin de disposer d'un temps de test. Nous

n'avons pas encore fait le point sur les modifications que l'utilisation de la fiche en pratique clinique va induire. Par conséquent, la fiche de recueil SLA n'est pas encore disponible sur le site internet du CGMC. En revanche, elle a été diffusée sous format électronique aux prescripteurs du CR-SLA-PSL le 23/05/2011 et est jointe aux demandes de RC.

#### **6-4 MODIFICATION DES ADRESSES DES MÉDECINS DANS LA BASE DE DONNÉES**

Afin que les courriers soient distribués aux médecins destinataires et non dans la salle où ils exercent, les adresses de tous les médecins du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière enregistrés dans la base de données de l'UFNG ont été vérifiées. Les adresses des médecins du CR-SLA-PSL et plus largement celle du département des maladies du système nerveux (soit au total 89 médecins) ont été modifiées (suppression de l'indication de la salle d'hospitalisation et harmonisation des intitulés de service). Cette modification a nécessité l'arrêt de la BDUF pendant plus d'une demi-journée. Un document qualité récapitulatif indiquant quel intitulé de service doit être enregistré dans la BDUF pour quelle unité d'hospitalisation (UH) a été remis au secrétariat de l'UFNG (annexe XII).

#### **6-5 DIFFUSION DE L'INFORMATION À L'ENSEMBLE DU PÔLE "MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX"**

Pour sensibiliser plus largement les prescripteurs du pôle "Maladies du Système Nerveux" aux particularités et exigences de la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales, le 3 novembre prochain, le Dr. Nadine Le Forestier et moi-même présenterons le travail réalisé par nos deux structures à l'occasion de ce projet au cours d'une revue de morbi-mortalité. La date du 3 novembre a été choisie notamment parce qu'elle coïncide avec l'arrivée des nouveaux internes.

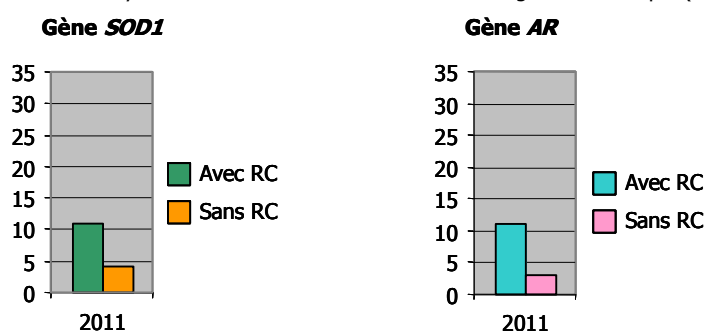
## 7- ÉTAT D'AVANCEMENT AU 10 SEPTEMBRE 2011 : MESURE DE L'EFFICACITÉ DES ACTIONS ; ÉVOLUTION DES INDICATEURS ("CHECK")

### 7-1 NOMBRE DE DEMANDES D'ANALYSE DU GÈNE *SOD1* (OU DU GÈNE *AR*) EN PROVENANCE DU CR-SLA-PSL, ARRIVÉES AVEC OU SANS RENSEIGNEMENT CLINIQUE (RC) EN 2011

En 2011, près de 75% des demandes d'analyses du gène *SOD1* ou *AR* sont parvenues au laboratoire avec des renseignements cliniques suffisants, ce qui constitue une amélioration très sensible par rapport aux années précédentes (Cf. Figure 6). Cette amélioration est encore plus sensible depuis la mise à disposition de la fiche de recueil de RC puisqu'aucune demande n'est arrivée sans RC depuis le 23/05/2011. Le nombre de demandes arrivées sans RC est passé de 12 (sur 21) en 2010 pour le gène *SOD1* à 4 (sur 15) en 2011.

Cette amélioration est clairement liée à la disponibilité de la fiche de recueil de RC : en effet, la fiche de recueil a été jointe à 10 des 11 demandes pour lesquelles des RC étaient joints, ce qui démontre que les prescripteurs ont bien adhéré au projet et à la démarche entreprise en collaboration avec eux.

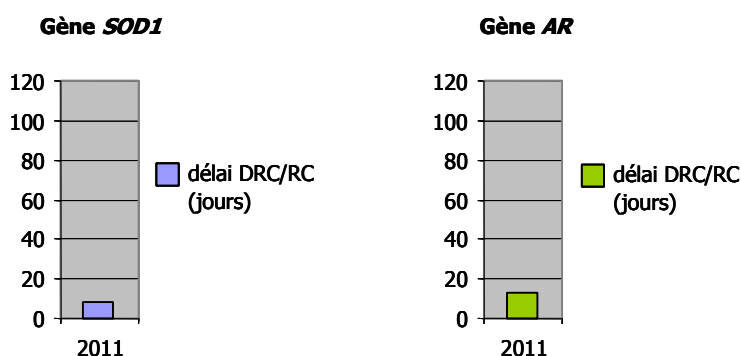
**Figure 6.** Nombre de demandes d'analyse arrivées à l'UFNG avec ou sans renseignement clinique (RC) en 2011



### 7-2 DÉLAI ENTRE LA DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET LEUR RÉCEPTION EN 2011

Le délai entre la demande de RC et la réception des RC s'est également considérablement amélioré, passant de 20 à 60 jours les années passées à moins de 15 jours en 2011 (Cf. Figure 7). Là aussi, cette évolution est liée à la sensibilisation des prescripteurs et leur appropriation du projet, et également à la disponibilité de la fiche de recueil de RC qui est désormais jointe à la demande de RC. Parallèlement, la modification de l'adresse du destinataire a certainement joué un rôle, en rendant plus probable la distribution du courrier directement au médecin prescripteur par l'intermédiaire de son secrétariat.

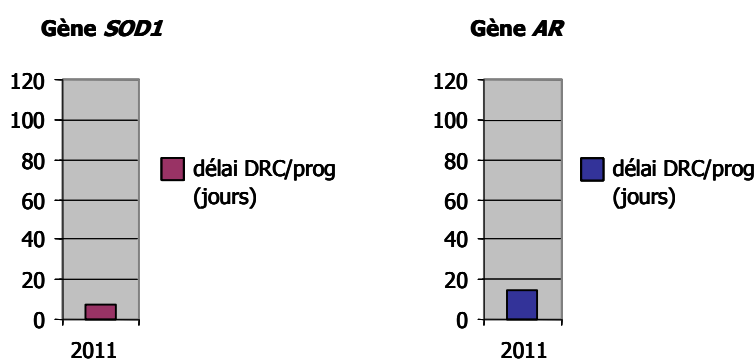
**Figure 7.** Délai moyen (en jours) entre la demande de renseignement clinique (DRC) et la réception des renseignements cliniques (RRC) en 2011



### 7-3 DÉLAI ENTRE LA DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET LA PROGRAMMATION DES ANALYSES EN 2011

Parallèlement à la diminution des délais de retour de RC, le délai entre la demande de RC et la programmation des analyses a fortement diminué, de 50 jours les années précédentes à une quinzaine de jours en 2011 (Figure 8), ce qui est beaucoup plus satisfaisant pour toutes les personnes concernées, et au premier chef, le patient.

**Figure 8.** Délai moyen (en jours) entre la demande de renseignement clinique (DRC) et la date de programmation de la première analyse en 2011



### 7-4 NOMBRE DE NON-CONFORMITÉS PAR ABSENCE D'IDENTIFICATION UNIVOQUE DU PRESCRIPTEUR EN 2011

Sur cet indicateur également, les décisions prises concernant la prescription des analyses (décision de proposer une analyse génétique, conseil génétique et prescription réalisés par le médecin référent) ont été appliquées avec diligence et ont montré leur efficacité puisqu'au 10 septembre 2011, la seule demande parvenue sans prescripteur univoquement renseigné est celle enregistrée en février 2011 avant la mise en œuvre du projet (Annexe VIII).

### 7-5 RÉCLAMATIONS DE RÉSULTAT "INJUSTIFIÉES" EN 2011

Ne disposant pas de traçabilité de ces demandes, l'efficacité des mesures prises sur le nombre de réclamations ne peut être évaluée. Par ailleurs, nous ne disposons pas d'assez de recul pour

estimer l'évolution du nombre de réclamations. Cependant, on peut raisonnablement penser que la modification des adresses des prescripteurs, qui a contribué à améliorer le délai de retour des RC va également améliorer la distribution des courriers de résultats aux prescripteurs. De même, l'amélioration des conditions de prescription des analyses de génétique, avec notamment une identification précise du médecin prescripteur, devrait améliorer substantiellement cet aspect.

## 8- CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Bien que nous ne disposions pas d'un recul suffisant pour évaluer l'efficacité à long terme des actions menées pour améliorer le recueil des renseignements cliniques en phase pré-analytique pour les prescriptions du centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, les résultats préliminaires et à court terme sont très encourageants, puisque nous avons observé une diminution très significative des non-conformités considérées. Ainsi, l'évolution constatée en quelque mois est plus importante que celle observée en plusieurs années. Ceci est très certainement dû à l'implication forte du service clinique tant pour l'élaboration du plan d'action que pour la participation active à ce projet d'amélioration de la qualité.

Pour favoriser le succès des actions destinées à traiter des non-conformités en rapport avec un service clinique, il apparaît donc primordial de communiquer directement avec celui-ci et d'expliquer la mise en place et la teneur de ces actions. L'identification d'un référent qualité dans le service clinique est un facteur majeur de réussite, en raison d'une part des éléments qu'il apporte dans l'analyse des causes des non-conformités, ce qui permet de concevoir des actions réalistes, et d'autre part, car il est un relais efficace auprès du personnel clinique pour les actions engagées.

Les perspectives liées à ce travail sont les suivantes :

- Il reste à exposer clairement dans le manuel de prélèvement les pré-requis pour les analyses de génétique moléculaire et à indiquer l'adresse du site internet où trouver la version en vigueur des feuilles de demande et des fiches de recueil de renseignements cliniques.
- La fiche de renseignement clinique doit être définitivement validée par les cliniciens du CR-SLA-PSL qui l'ont utilisée depuis mai 2011, puis mise en ligne sur le site internet du CGMC.
- Nous devons nous questionner sur la nécessité ou non 1°/ d'améliorer la traçabilité concernant les non-conformités liées à l'absence d'identification univoque du prescripteur et 2°/ de mettre en place une traçabilité des re-envois de résultats.
- L'absence de renseignement clinique dans la prescription concerne également d'autres services du groupe hospitalier. Pour remédier à ces non-conformités, nous projetons d'employer une méthode similaire à celle exposée dans ce mémoire.
- Cette démarche sera néanmoins inapplicable pour les services cliniques d'autres hôpitaux en raison de leur nombre et de leur éloignement. Il faudra donc réfléchir à d'autres moyens. Heureusement, les démarches entreprises localement par nos collègues biologistes, concernant leurs activités, auront très probablement pour effet de sensibiliser les médecins à la démarche d'assurance qualité, ce dont nous devrions bénéficier pour nos propres démarches.

L'accréditation des laboratoires de biologie médicale ne pourra pas se faire sans la participation active des services cliniques.

## 9- BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, JORF n°0012 du 15 janvier 2010 page 819, NOR: SASX0927179R
- [2] Norme NF EN ISO 15189 "Laboratoires d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence", Août 2007
- [3] Code de la Santé Publique de la République Française. Consultable en ligne sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110914>
- [4] Millecamps, Stéphanie *et al.* "SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations", *J Med Genet.*, 2010 Aug;47(8):554-601-3
- [5] Millecamps, Stéphanie *et al.* "Screening of OPTN in French familial amyotrophic lateral sclerosis", *Neurobiol Aging*, 2011 Mar;32(3):557.e1
- [6] Seilhean, Danielle *et al.* " Accumulation of TDP-43 and alpha-actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K17I ANG mutation", *Acta Neuropathol.*, 2009 Oct;118(4):561-73.
- [7] Millecamps, Stéphanie *et al.* " Questioning on the role of D amino acid oxidase in familial amyotrophic lateral sclerosis", *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2010 Jun;29;107(26):E107; author reply E108.

## 10- ANNEXES

Annexe I :	Plan qualité du CGMC 2010-2011 .....	32
Annexe II :	Extraits de l'Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010.....	33
Annexe III :	Formulaire semi-automatique de demande de renseignements cliniques (mai 2006) .....	34
Annexe IV :	Formulaire automatique de demande de renseignements cliniques (novembre 2007) .....	35
Annexe V :	Formulaire automatique de demande de renseignements cliniques (mai 2008).....	36
Annexe VI :	Feuille de demande d'analyse en Neurogénétiq.....	37
Annexe VII :	Extraits du Code de la Santé Publique.....	40
Annexe VIII :	Fac-similé anonymisé des documents non-conformes reçus le 11/02/2011.....	43
Annexe IX :	Compte rendu de la réunion du 10/03/2011 (Nadine Le Forestier / Cécile Cazeneuve).....	46
Annexe X:	Fiche de recueil de renseignements cliniques pour la sclérose latérale amyotrophique .....	47
Annexe XI :	Formulaire de saisie des renseignements cliniques pour la sclérose latérale amyotrophique dans la base de données de l'UFNG.....	48
Annexe XII :	Liste des intitulés de service dans la base de données de l'UFNG et des n° d'UH correspondants .....	49

## Annexe I

### Plan qualité (PQ) du CGMC 2010-2011

Sous-cellule	Norme 15189	Objectifs généraux	Objectifs PQ 2010-2011
Personnel	5.1	Formation, évaluation, gestion des personnels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiche d'habilitation technicien</li> <li>• Constitution des dossiers Personnels</li> </ul>
Métrologie	5.3	Assurer les bonnes conditions de fonctionnement des différents matériels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lister le contenu des frigos et congélos</li> <li>• Améliorer le rangement + prévoir sa pérennité</li> <li>• Archivage des données de température à organiser et écrire</li> <li>• Définir un seuil d'intervention et écrire procédure "Qui prévenir, que faire?"</li> </ul>
Pré-analytique	5.4	Gestion des NC à la réception Gestion du site internet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer la qualité du remplissage des consentements et des prescriptions</li> <li>• Formaliser la gestion des NC hors consentement</li> </ul>
Analytique	5.5 / 5.6	Assurer la qualité des procédures analytiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Logiciel de gestion des stocks</li> <li>• Poursuite traçage réactifs</li> </ul>
Post-analytique	5.7 / 5.8	Archivage (dossiers et échantillons), Analyse et comptes-rendus des résultats, utilisation des logiciels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homogénéisation de l'archivage ADN</li> <li>• Procédure "Que faire en cas de résultat rendu erroné?"</li> <li>• Constitution du compte-rendu "idéal"</li> </ul>
Pièces communes et automates	Transversal + 5.3	Gestion des pièces communes et des automates (commande, installation, utilisation, défalcation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Passage à une gestion informatisée des plannings</li> <li>• Poursuite de l'organisation et du suivi des pièces communes</li> <li>• Mise sur le réseau des automates</li> <li>• Définir les fonctions des référents machine</li> </ul>
Pièces UF	Transversal	Fournir des recommandations sur l'hygiène, l'organisation matérielle...(par ex les tests minimums pour mettre en circulation un nouveau tube d'oligo, de réactif...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validation des méthodes</li> </ul>
Audit et Gestion des non conformités (hors réception)	4.9 / 4.10 / 4.11 / 4.12 / 4.14		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher les formations aux audits</li> <li>• Commencer à produire les documents nécessaires à la réalisation des audits</li> </ul>
SGL / Suivi informatique	Transversal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un SGL fonctionnel</li> </ul>
Diffusion de l'information	Transversal + 4.3	Assurer une bonne transmission des informations (Qualité et autres) au sein du CGMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalisation Procédure d'accueil du nouvel arrivant</li> <li>• Mise en place Questionnaire de satisfaction</li> <li>• Livret d'accueil ?</li> <li>• Organisation Labinfo/NAS</li> </ul>

## Annexe II

### Extraits de l'Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010

Dispositions modifiant le code de la santé publique :

...

Art.L. 6211-2.-Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :

« 1° La phase pré-analytique, qui comprend le prélèvement d'un échantillon biologique sur un être humain, *le recueil des éléments cliniques pertinents*, la préparation, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé ;

« 2° La phase analytique ...

...

Art.L. 6211-6.-Un examen de biologie médicale portant sur les caractéristiques génétiques d'une personne ou sur son identification par empreintes génétiques est soumis aux dispositions du présent livre ainsi qu'à celles du chapitre Ier du titre III du livre Ier de la première partie.


...

Art.L. 6211-8.-Un examen de biologie médicale est réalisé sur le fondement d'*une prescription qui contient les éléments cliniques pertinents*.

« *Lorsqu'il l'estime approprié, le biologiste médical réalise, dans le respect de la nomenclature des actes de biologie médicale établie en application des articles L. 162-1-7 et L. 162-1-7-1 du code de la sécurité sociale, des examens de biologie médicale autres que ceux figurant sur la prescription, ou ne réalise pas tous les examens qui y figurent. Les modifications sont proposées au prescripteur, sauf en cas d'urgence ou d'indisponibilité. Lorsqu'elles sont refusées par le prescripteur, les examens sont réalisés conformément à la prescription.*


## Annexe III

## Formulaire semi-automatique de demande de renseignements cliniques (mai 2006)

 <p><b>GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE</b> 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13 Standard : 01 42 16 00 00 01 42 17 60 60 L'Accès des véhicules n'est pas autorisé de l'étranger, composer le : 33 1 et les 8 derniers chiffres</p>	 <p><b>ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS</b> PITIÉ-SALPÊTRIÈRE</p>												
<p><b>FÉDÉRATION DE GÉNÉTIQUE ET DE CYTOGÉNÉTIQUE</b> COORDONNATEURS :</p> <p>Dr. F. DAVI 01 42 16 01 93 Dr. S. LESOURD 01 42 17 78 83</p> <p><b>Cadre Supérieur de Santé</b> C. DEGOUD 01 42 17 76 89 christine.degoud@psl.aphp.fr</p> <p><b>Secrétariat :</b> M.C. GERVAL 01 42 17 76 47 marie-claire.gerval@psl.aphp.fr N. CHARACHE 01 42 17 76 64 Télécopie : 01 42 17 76 18</p> <p><b>Praticiens Hospitaliers</b></p> <p><b>NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE</b> Responsable de l'Unité Fonctionnelle Dr. E. LEGUERN 01 42 17 76 52 eric.leguern@psl.aphp.fr</p> <p>Pr. A. BRICE 01 42 16 21 82 brice@ccr.jussieu.fr</p> <p>Dr. C. CAZENEUVE 01 42 17 76 57 cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr</p> <p>Dr. A. DÜRR 01 42 16 21 82 durr@ccr.jussieu.fr</p> <p><b>Assistant</b> Dr. C. DEPIENNE 01 42 17 76 58 christel.depienne@psl.aphp.fr</p> <p><b>Cadres de Santé</b> M. SZPYTMA 01 42 17 76 02 michel.szpytma@psl.aphp.fr F. JEZEQUEL 01 42 17 75 96 francine.jezequel@psl.aphp.fr</p>	<p>Paris, le</p> <p>«Médecin_Titre» «Médecin_NOMetPrénom» «Médecin_Service» «Médecin_Institution» «Médecin_Adresse» «Médecin_CodePostal» «Médecin_Ville»</p> <p>Cher Confrère,</p> <p>Nous avons récemment reçu un prélèvement (date de réception : «Prvt_Datearrivée») de Madame/Monsieur «Patient_NOMetPrénom», née/né le «Patient_Datedenaissance», en vue d'établir un diagnostic moléculaire de XXX</p> <p>Nous n'avons pas reçu de renseignement clinique avec le prélèvement. Ces renseignements sont indispensables à la bonne orientation des analyses, à l'interprétation de leur résultat et, le cas échéant, à la poursuite de l'analyse moléculaire. Dans l'intérêt du patient, pourriez-vous nous envoyer un compte rendu clinique/la fiche de renseignements cliniques jointe remplie ?</p> <p><b><i>Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir joindre ces renseignements cliniques pour tout futur prélèvement réalisé dans le cadre de cette pathologie.</i></b></p> <p>En vous remerciant d'avance, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous prions de croire, Cher Confrère, en nos sentiments les meilleurs.</p> <p>Pr. Alexis Brice                      Dr. Eric Leguern                      Dr. Cécile Cazeneuve</p> <p><b>Réf :</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Patient :</b></th> <th><b>Prélèvement :</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>NOM :</b> «Patient_NOMetPrénom»</td> <td>N° prélèvement : «Prvt_nouveauNUF»</td> </tr> <tr> <td><b>Prénom :</b> «Patient_Datedenaissance»</td> <td>Nature du prélèvement : «Prvt_Nature»</td> </tr> <tr> <td>Date de naissance : «Famille_CodePatho»</td> <td>Date du prélèvement : «Prvt_Dateprélèvement»</td> </tr> <tr> <td>N° individu : «Famille_Ndanslapathologie»</td> <td>Date de réception : «Prvt_Datearrivée»</td> </tr> <tr> <td></td> <td>«Patient_Ndanslafamille»</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Patient :</b>	<b>Prélèvement :</b>	<b>NOM :</b> «Patient_NOMetPrénom»	N° prélèvement : «Prvt_nouveauNUF»	<b>Prénom :</b> «Patient_Datedenaissance»	Nature du prélèvement : «Prvt_Nature»	Date de naissance : «Famille_CodePatho»	Date du prélèvement : «Prvt_Dateprélèvement»	N° individu : «Famille_Ndanslapathologie»	Date de réception : «Prvt_Datearrivée»		«Patient_Ndanslafamille»
<b>Patient :</b>	<b>Prélèvement :</b>												
<b>NOM :</b> «Patient_NOMetPrénom»	N° prélèvement : «Prvt_nouveauNUF»												
<b>Prénom :</b> «Patient_Datedenaissance»	Nature du prélèvement : «Prvt_Nature»												
Date de naissance : «Famille_CodePatho»	Date du prélèvement : «Prvt_Dateprélèvement»												
N° individu : «Famille_Ndanslapathologie»	Date de réception : «Prvt_Datearrivée»												
	«Patient_Ndanslafamille»												


## Annexe IV

## Formulaire automatique de demande de renseignements cliniques (novembre 2007)

ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS	
	Paris, le
<b>GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE</b> 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13 Standard : 01 42 16 00 00 01 42 17 60 60 L'Accès des véhicules n'est pas autorisé de l'étranger, composer le : 33 1 et les 8 derniers chiffres	Dr ...
	réf : N 05 1241
<b>CENTRE DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CHROMOSOMIQUE</b> <a href="http://www.cgmc-psl.fr">http://www.cgmc-psl.fr</a> <b>Bât. 6 rue La Peyronie</b> <b>COORDONNATEURS :</b> Dr. F. DAVI 01 42 16 01 93 Dr. S. LESOURD 01 42 17 78 83 <b>Cadre Supérieur de Santé</b> C. DEGOUT 01 42 17 76 89 christine.degoud@psl.aphp.fr <b>NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE</b> <b>Praticiens Hospitaliers :</b> Responsable de l'Unité Fonctionnelle Dr. E. LEGUERN 01 42 17 76 52 eric.leguern@psl.aphp.fr Pr. A. BRICE 01 42 16 21 82 brice@ccr.jussieu.fr Dr. C. CAZENEUVE 01 42 17 76 57 cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr Dr. C. DEPIENNE 01 42 17 76 58 christel.depienne@psl.aphp.fr <b>Secrétariat :</b> S. LUYCKX J. MARTIN 01 42 17 76 52 secret-neuro.metab@psl.aphp.fr <b>Télécopie : 01 42 17 76 18</b>	Cher Confrère,  Nous avons reçu le 03/11/2005 un prélèvement de : <b>A ... S ...</b> né(e) le 22/10/19 ..  en vue d'établir un diagnostic moléculaire  <input type="checkbox"/> d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante <input type="checkbox"/> de maladie de Huntington <input type="checkbox"/> d'épilepsie <input type="checkbox"/> de paraplégie spastique <input type="checkbox"/> de sclérose latérale amyotrophique <input type="checkbox"/> de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth <input type="checkbox"/> de dystonie <input type="checkbox"/> de maladie de Parkinson <input type="checkbox"/>  Nous n'avons pas reçu de renseignement clinique avec le prélèvement. Ces renseignements sont indispensables à la bonne orientation des analyses, à l'interprétation de leur résultat et, le cas échéant, à la poursuite de l'analyse moléculaire. Dans l'intérêt du patient, pourriez-vous nous envoyer  <input type="checkbox"/> un compte rendu clinique ?  <input type="checkbox"/> la fiche de renseignements cliniques jointe remplie ?  <input type="checkbox"/> un arbre généalogique ?  Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir joindre ces renseignements cliniques pour tout futur prélèvement réalisé dans le cadre de cette pathologie.  En vous remerciant d'avance, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous prions de croire, Cher Confrère, en nos sentiments les meilleurs.
	Dr. Eric Leguern                      Dr. Cécile Cazeneuve                      Dr. Christel Depienne

## Annexe V

## Formulaire automatique de demande de renseignements cliniques (mai 2008)

ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS	
	Paris, le
<b>GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE</b> 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13 Standard : 01 42 16 00 00 01 42 17 60 60 L'Accès des véhicules n'est pas autorisé de l'étranger, composer le : 33 1 et les 8 derniers chiffres	Dr ...
	réf : N 11 1681
<b>POLE de BIOLOGIE</b> Pr. B. HAINQUE  <b>CENTRE DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CHROMOSOMIQUE</b> <a href="http://www.cgmc-psl.fr">http://www.cgmc-psl.fr</a>  <b>Bât. 6 rue La Peyronie</b>  <b>COORDONNATEURS :</b>  Dr. F. DAVI 01 42 16 01 93  <b>Cadre Supérieur de Santé</b> C. DEGOUD 01 42 17 76 89 christine.degoud@psl.aphp.fr  <b>NEUROGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE</b>  <b>Praticiens Hospitaliers :</b>  Responsable de l'Unité Fonctionnelle Dr. E. LEGUERN 01 42 17 76 52 eric.leguern@psl.aphp.fr  Dr. C. CAZENEUVE 01 42 17 76 57 cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr  Dr. C. DEPIENNE 01 42 17 76 58 christel.depienne@psl.aphp.fr  Dr. F. CLOT 01 42 17 84 13 fabienne.clot@psl.aphp.fr  <b>Secrétariat :</b> S. LUYCKX 01 42 17 76 52 secret-neuro.metab@psl.aphp.fr  <b>Télécopie :</b> 01 42 17 76 18	Cher Confrère,  Nous avons reçu le 23/08/2011 un prélèvement de : <b>S ... M ...</b> né(e) le 23/06/19..  en vue d'établir un diagnostic moléculaire  <input type="checkbox"/> d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante*\$ <input type="checkbox"/> de maladie de Huntington\$ <input type="checkbox"/> d'épilepsie* <input type="checkbox"/> de parapésie spastique* <input type="checkbox"/> de sclérose latérale amyotrophique <input type="checkbox"/> de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth* <input type="checkbox"/> de dystonie*\$ <input type="checkbox"/> de maladie de Parkinson*\$ <input type="checkbox"/> de démence fronto-temporale* <input type="checkbox"/> de la maladie de Kennedy <input type="checkbox"/>  Nous n'avons pas reçu de renseignement clinique avec le prélèvement. Ces renseignements sont indispensables à la bonne orientation des analyses, à l'interprétation de leur résultat et, le cas échéant, à la poursuite de l'analyse moléculaire. Dans l'intérêt du patient, pourriez-vous nous envoyer  <input type="checkbox"/> un compte rendu clinique ?  <input type="checkbox"/> la fiche de renseignements cliniques jointe remplie ?  <input type="checkbox"/> un arbre généalogique ?  Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir joindre ces renseignements cliniques pour tout futur prélèvement réalisé dans le cadre de cette pathologie et vous rappelons qu'aucune analyse ne sera réalisée en l'absence de ces documents.  En vous remerciant d'avance, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous prions de croire, Cher Confrère, en nos sentiments les meilleurs.
	Dr. E. Leguern      Dr. C. Cazeneuve      Dr. C. Depienne      Dr. F. Clot
* Fiche de recueil de renseignements cliniques disponible sur <a href="http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26">http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26</a> \$ Arbre décisionnel pour la prescription des analyses génétiques disponible sur <a href="http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26">http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26</a>	

## Annexe VI

(1/2)

## Feuille de demande d'analyse en Neurogénétique : recto



**GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE**  
**Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire**  
 Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique (<http://www.cgmc-psl.fr>)  
 Pôle de Biologie

Bâtiment 6 rue la Peyronnie  
 Secteur Pitié  
 47/83, boulevard de l'Hôpital  
 75651 PARIS cedex 13

**Praticien responsable :** Pr. Florent Soubrier  
 Dr. Eric Leguern tél 33 1 42 17 79 72 courriel : eric.leguern@psl.aphp.fr  
 Dr. Cécile Cazeneuve tél 33 1 42 17 76 57 courriel : cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr  
**Biologistes :** Dr. Christel Depienne tél 33 1 42 17 76 58 courriel : christel.depienne@upmc.fr  
 Dr. Fabienne Clot tél 33 1 42 17 84 13 courriel : fabienne.clot@psl.aphp.fr  
**Secrétariat :** Sylvie Luyckx tél 33 1 42 17 76 52 courriel : secret-neuro.metab@psl.aphp.fr

**Réception des prélèvements : du lundi au jeudi de 9h à 17h ; le vendredi de 9h à 12h**

## DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE EN NEUROGÉNÉTIQUE

Etiquette GILDA Patient	Etiquette UF	PRESCRIPTEUR (sénior)	PRÉLEVEUR
Nom : .....		Nom : .....	Nom et prénom : .....
Prénom : .....		Fonction : .....	Service : .....
Date de naissance : .....		N° poste : .....	Date : .....
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Signature : .....	Heure : .....
<b>PATIENT</b>		<b>NATURE DU PRÉLÈVEMENT</b>	
Nom : .....		<input type="checkbox"/> Sang	
Prénom : .....		<input type="checkbox"/> ADN	
Nom de jeune fille : .....		<input type="checkbox"/> Villosités chorionales	
Date de naissance : .....		<input type="checkbox"/> Liquide amniotique	
Lieu et pays de naissance : .....		<input type="checkbox"/> Autre (préciser) :	
Origine Ethnique : .....		S'agit-il du :	
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		<input type="checkbox"/> 1 <sup>er</sup> prélèvement	
		<input type="checkbox"/> 2 <sup>ème</sup> prélèvement	
<b>REmplir OBLIGATOIREMENT :</b>			
<b>Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ?</b>			
<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui : indiquer les nom et prénom de l'apparenté :			
le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :			
<b>DESSINER L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE dans ce cadre : indiquer le sujet prélevé par une flèche</b>			
Important : 1/ dessiner l'arbre même s'il n'y a pas d'antécédent familiaux ; 2/ indiquer le nom, prénom, date de naissance des apparentés ; 3/ préciser s'il existe une consanguinité dans la famille			
<b>CADRE RÉSERVÉ AU LABORATOIRE DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE</b>		<b>DATE D'ARRIVÉE :</b>	
CONFORMITÉ DU PRÉLÈVEMENT : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non :		Date de demande de reprélèvement :	
CODE INTERNE :		n° IFR 70 :	

## Annexe VI

(2/2)

## Feuille de demande d'analyse en Neurogénétique : verso

RÉSULTAT DE L'EXAMEN CLINIQUE DU SUJET PRÉLEVÉ		
<input type="checkbox"/> <b>Sujet atteint</b> <input type="checkbox"/> examiné <input type="checkbox"/> non examiné	<input type="checkbox"/> <b>Sujet à risque (apparenté non symptomatique)</b> <input type="checkbox"/> examiné <input type="checkbox"/> non examiné	<input type="checkbox"/> <b>Sujet non à risque (conjoint)</b>
<b>Diagnostic évoqué</b> (chez le sujet prélevé ou dans la famille) : <div style="text-align: center; color: red; font-size: small;">(impérativement : remplir la fiche de renseignements cliniques ou joindre un compte-rendu clinique détaillé)</div>		
INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE		
<input type="checkbox"/> <b>Diagnostic de confirmation</b> <input type="checkbox"/> <b>Conseil génétique</b> : <input type="checkbox"/> Projet de grossesse <input type="checkbox"/> détermination du statut de conductrice <input type="checkbox"/> détermination du statut d'hétérozygote <input type="checkbox"/> <b>Diagnostic présymptomatique : la personne doit être prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée</b> <input type="checkbox"/> <b>Diagnostic prénatal : la date du prélèvement doit être fixée avec l'obstétricien et un praticien du laboratoire de neurogénétique. Les prélèvements des deux parents doivent être envoyés dès la décision du diagnostic prénatal.</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> <span>- Date des dernières règles :</span> <span>- Nombre de semaines d'aménorrhée :</span> </div>		
ANALYSE(S) MOLÉCULAIRE(S) DEMANDÉE(S)		
<b>L'anomalie génétique est-elle caractérisée dans la famille ?</b> <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui    (joindre impérativement la photocopie du résultat de l'analyse)		
<b>NB : Les analyses concernant d'autres gènes que ceux mentionnés ci-dessous ne peuvent être réalisées dans un cadre diagnostique</b>		
<b>Adrénoleucodystrophie :</b> <input type="checkbox"/> <i>ABCD1</i> <b>Ataxie cérébelleuse autosomique dominante<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>SCA1 (ATXN1)</i> <input type="checkbox"/> <i>SCA6 (CACNA1A)</i> <input type="checkbox"/> <i>SCA2 (ATXN2)</i> <input type="checkbox"/> <i>SCA7 (ATXN7)</i> <input type="checkbox"/> <i>SCA3 (ATXN3)</i> <input type="checkbox"/> <i>SCA17 (TBP)</i> <b>Atrophie dentatorubropallidolusienne :</b> <input type="checkbox"/> <i>DRPLA</i> <b>Charcot-Marie-Tooth (Maladie de), type 1<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> duplication en 17p11.2 <input type="checkbox"/> <i>P0</i> <input type="checkbox"/> <i>PMP22</i> <b>Charcot-Marie-Tooth (Maladie de), type 2<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>P0</i> <input type="checkbox"/> <i>MFN2</i> <b>Charcot-Marie-Tooth (Maladie de), lié à l'X<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>GJB1 (Cx32)</i> <b>Charcot-Marie-Tooth (Maladie de), autres<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>GDAP1</i> <input type="checkbox"/> <i>LMNA</i> (recherche R298C) <input type="checkbox"/> <i>LHOM</i> <input type="checkbox"/> <i>GARS</i> <input type="checkbox"/> <i>SH3TC2</i> <b>Dystonie généralisée idiopathique (DYT1)<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>TOR1A</i> <b>Dystonie sensible à la L-Dopa<sup>1,2</sup> :</b> <small>(joindre le résultat du test à la L-Dopa)</small> <input type="checkbox"/> <i>GCH1</i> <input type="checkbox"/> <i>TH</i> <input type="checkbox"/> <i>SPR</i> <b>Dystonie myoclonique (DYT11)<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>SGCE</i> <b>Épilepsie avec convulsions fébriles, Dravet (Syndrome de)<sup>2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>SCN1A</i> <input type="checkbox"/> <i>PCDH19 (si sexe féminin)</i>	<b>Huntington (Maladie de)<sup>1</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>HD (IT15)</i> <input type="checkbox"/> <i>JPH3 (HDL-2)</i> <b>Kennedy (Syndrome de), atrophie musculaire spino-bulbaire :</b> <input type="checkbox"/> <i>AR</i> <b>Leucodystrophie métagénétique :</b> <input type="checkbox"/> <i>ARSA</i> <b>Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression<sup>2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> délétion en 17p11.2 <input type="checkbox"/> <i>PMP22</i> <b>Neuropathie héréditaire sensitive autosomique récessive :</b> <input type="checkbox"/> <i>HSN2</i> <b>Paraplégies spastiques (gènes étudiés selon clinique)<sup>2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> Autosomique dominante ( <i>SPG4, SPG3A, SPG10, SPG31</i> ) <input type="checkbox"/> Autosomique récessive ( <i>SPG7</i> ) <input type="checkbox"/> Autosomique récessive avec atrophie du corps calleux ( <i>SPG11</i> ) <b>Parkinson (Maladie de), forme juvénile autosomique récessive<sup>1,2</sup></b> <input type="checkbox"/> <i>PARK2</i> <b>Parkinson (Maladie de), forme dominante<sup>1,2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>SNCA</i> (grands réarrangements) <input type="checkbox"/> <i>LRRK2</i> (recherche G2019S) <b>Sclérose latérale amyotrophique (forme familiale) :</b> <input type="checkbox"/> <i>SOD1</i>	
<b>Expertise du dossier clinique par le centre de référence correspondant et accord préalable du laboratoire indispensables pour les analyses suivantes :</b>		
<b>Démence fronto-temporale<sup>2</sup> :</b> <input type="checkbox"/> <i>GRN (Progranuline)<sup>3</sup></i> <input type="checkbox"/> <i>MAPT (Protéine Tau)</i> <small><sup>3</sup> étude réalisée uniquement après dosage de la progranuline</small>		
<small><sup>1</sup> Arbre décisionnel d'aide à la prescription, <sup>2</sup> fiche de recueil de renseignements cliniques disponibles sur <a href="http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26">http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique26</a></small>		
ATTESTATION DE CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DE RECUEIL DE CONSENTEMENT		
<div style="text-align: center; color: red; font-size: small;">(joindre une copie du consentement)</div> Je soussigné, Dr. ...., certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. R1131-5 ou, pour le diagnostic prénatal, R2131-2), j'ai informé le sujet des caractéristiques de la maladie et des modalités de transmission génétique (Art. R1131-4 du CSP) et que je suis en possession du <i>consentement éclairé</i> signé par le sujet <i>dans le cadre du diagnostic moléculaire</i> Date : ..... Signature du médecin : .....		

## Annexe VII

(1/4)

### Extraits du Code de la santé publique

#### Code de la santé publique

##### Partie réglementaire

##### Première partie : Protection générale de la santé

##### Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

##### Titre III : Médecine prédictive, identification génétique et recherche génétique

##### Chapitre Ier : Principes généraux

##### Section 1 : Examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales

#### Sous-section 1 : Dispositions générales.

##### Article R1131-1

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

Cette analyse a pour objet :

- 1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
- 2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
- 3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

##### Article R1131-2

Constituent des analyses aux fins de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne ou de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales :

- 1° Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;
- 2° Les analyses de génétique moléculaire ;
- 3° Toute autre analyse de biologie médicale prescrite dans l'intention d'obtenir des informations pour la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne équivalentes à celles obtenues par les analyses mentionnées aux 1° et 2° ci-dessus. Ces analyses sont récapitulées dans un arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence de la biomédecine.

##### Article R1131-3

La prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, ainsi que les modalités particulières des consultations adaptées en matière de génétique, font l'objet de règles de bonnes pratiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces règles tiennent compte des recommandations de la Haute Autorité de santé, en application du 2° de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

#### Sous-section 2 : Conditions de prescription.

##### Article R1131-4

Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Les informations mentionnées au précédent alinéa sont portées à la connaissance de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche lorsque ces personnes sont consultées en application du deuxième alinéa de l'article L. 1131-1.

Lorsque la personne intéressée est un mineur ou un majeur sous tutelle, le consentement est donné, dans les conditions du premier alinéa, par les titulaires de l'autorité parentale ou le représentant légal. En outre, le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision.

##### Article R1131-5

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin oeuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.

Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies à l'article R. 1131-4 et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues au même article. Cette attestation est remise, selon le cas, soit au praticien agréé réalisant l'examen mentionné au 1° et au 2° de l'article R. 1131-2, soit au praticien responsable de la réalisation de l'examen mentionné au 3° du même article ; le double de cette attestation est versé au dossier médical de la personne concernée.

## Annexe VII

(2/4)

### Extraits du Code de la santé publique

#### **Sous-section 3 : Conditions d'agrément et d'autorisation de la pratique des examens des caractéristiques génétiques d'une personne.**

##### **Paragraphe 1 : Conditions d'agrément des praticiens**

###### **Article R1131-6**

Les analyses définies aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2 sont réalisées sous la responsabilité d'un praticien agréé à cet effet dans les conditions fixées à l'article R. 1131-9 et exerçant dans un des établissements ou organismes mentionnés à l'article R. 1131-13.

Le praticien agréé est seul habilité à signer les comptes rendus d'analyse.

###### **Article R1131-7**

Le praticien agréé mentionné à l'article R. 1131-6 doit être médecin ou pharmacien, titulaire du diplôme d'études spécialisées de biologie médicale ou d'un diplôme équivalent ou, à titre exceptionnel, une personnalité scientifique justifiant de titres ou travaux spécifiques dans les domaines des analyses définies aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2.

Ce praticien agréé doit en outre justifier, selon les catégories d'analyses sur lesquelles porte la demande d'agrément, d'une formation spécialisée et d'une expérience professionnelle jugées suffisantes, pour la catégorie d'analyses concernée, au regard des critères d'appréciation définis par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine en application de l'article L. 1418-4. Ces critères portent sur la durée ainsi que le contenu de la formation et de l'expérience et, le cas échéant, sur l'évolution des fonctions exercées par le praticien.

###### **Article R1131-8**

Lorsque les analyses définies aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2 sont pratiquées dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale mentionné à l'article L. 6211-2, le praticien agréé mentionné à l'article R. 1131-6 doit être directeur ou directeur adjoint du laboratoire.

###### **Article R1131-9**

L'agrément des praticiens mentionné à l'article R. 1131-6 est délivré par le directeur général de l'Agence de la biomédecine, pour une durée de cinq ans. Il peut être limité à certaines des analyses mentionnées aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2.

La demande d'agrément est formulée selon un dossier type établi par le directeur général de l'agence, qui comprend l'identité du demandeur, ses titres et qualités, des éléments permettant d'apprécier sa formation et son expérience et, éventuellement, l'identification de la ou des structures dans lesquelles il exerce.

La demande d'agrément est adressée au directeur général de l'Agence de la biomédecine sous pli recommandé avec demande d'avis de réception ou déposée contre récépissé auprès de l'agence dans les mêmes conditions.

Le directeur de l'agence accuse réception du dossier de demande d'agrément. Lorsque des pièces indispensables à l'instruction de la demande sont manquantes, l'accusé de réception fixe le délai dans lequel ces pièces doivent être fournies.

Dans le cadre de l'instruction du dossier d'agrément, le directeur général de l'agence peut demander, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, toute information complémentaire qu'il estime nécessaire à l'instruction du dossier d'agrément. Il indique au demandeur le délai dans lequel ces informations doivent lui être fournies. Cette demande d'informations suspend le délai mentionné à l'alinéa précédent.

###### **Article R1131-10**

Le renouvellement de l'agrément du praticien est délivré par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. Il est subordonné à l'évaluation de son activité, selon les critères suivants :

1° Participation du praticien à la formation continue dans le domaine de l'examen des caractéristiques génétiques ;

2° Obtention de titres, réalisation de travaux, publications durant la période de validité de l'agrément.

Ces critères sont précisés par le directeur général de l'agence, après avis de son conseil d'orientation.

Le dossier de demande de renouvellement de l'agrément doit être déposé par le praticien, auprès de l'Agence de la biomédecine, au moins six mois avant la date d'échéance de cet agrément. En cas de refus de renouvellement, le directeur général de l'Agence de la biomédecine informe de cette décision le praticien, l'agence régionale de santé compétente, ainsi que l'établissement ou organisme titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article R. 1131-13 au sein duquel exerce le praticien.

###### **Article R1131-11**

Le retrait de l'agrément du praticien mentionné à l'article R. 1131-6 est encouru en cas de violation des prescriptions prévues au présent chapitre ou en cas de violation des termes de l'agrément. La décision motivée de retrait est prise par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le praticien est informé par lettre recommandée avec demande d'avis de réception du directeur général de l'ouverture d'une procédure de retrait. Il est invité à présenter préalablement à cette décision ses observations orales ou écrites et peut se faire assister d'un défenseur de son choix.

En cas d'urgence, l'agrément peut, à titre conservatoire, être suspendu pour une durée maximale de trois mois par le directeur général de l'Agence de la biomédecine.

Le directeur général de l'Agence de la biomédecine informe de la décision de retrait ou de suspension le praticien, l'agence régionale de santé compétente, ainsi que l'établissement ou organisme titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article R. 1131-13 au sein duquel exerce le praticien.

## Annexe VII

(3/4)

### Extraits du Code de la santé publique

#### Article R1131-12

L'Agence de la biomédecine publie au Bulletin officiel du ministère de la santé les décisions relatives à l'agrément des praticiens, au renouvellement, à la suspension et au retrait de cet agrément. Elle tient à jour la liste des praticiens agréés et la met à la disposition du public.

#### Paragraphe 2 : Conditions d'autorisation des laboratoires

#### Article R1131-13

Les analyses mentionnées aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2 ne peuvent être pratiquées que dans les laboratoires de biologie médicale des établissements publics de santé, les laboratoires des centres de lutte contre le cancer, les laboratoires d'analyses de biologie médicale mentionnés à l'article L. 6211-2 et les laboratoires d'analyses de biologie médicale de l'Etablissement français du sang autorisés dans les conditions définies aux articles R. 1131-14 et suivants.

Ces analyses peuvent également être effectuées dans un laboratoire d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen déclaré ou autorisé dans les conditions définies aux articles R. 6211-48 à R. 6211-64. Les dispositions de la présente sous-section ne sont pas applicables à ces laboratoires.

Les laboratoires mentionnés au premier alinéa doivent disposer des équipements nécessaires à la réalisation des analyses définies aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2. La liste de ces équipements est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.

Les locaux et les équipements peuvent être communs avec ceux qui sont utilisés en application de l'article R. 2131-6 pour le diagnostic prénatal.

#### Article R1131-14

Sans préjudice des conditions définies aux 1° et 2° de l'article L. 6122-2, l'octroi ou le renouvellement de l'autorisation, mentionnée à l'article R. 1131-13, de pratiquer les analyses mentionnées aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2 est subordonné au respect des règles fixées par le présent paragraphe. Ces règles constituent les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement prévues au 3° de l'article L. 6122-2.

L'autorisation est délivrée par le directeur général de l'agence régionale de santé. Elle peut être limitée à certaines des catégories d'analyses mentionnées au précédent alinéa.

L'autorisation précise le site d'exercice. Lorsque l'autorisation est délivrée à un laboratoire d'analyses de biologie médicale mentionné à l'article L. 6211-2, elle précise le lieu où sont implantés les locaux réservés à ces activités dans le respect des dispositions de l'article R. 6211-11.

#### Article R1131-15

L'autorisation prévue à l'article R. 1131-13 est délivrée, pour une durée de cinq ans, dans les conditions prévues aux articles R. 6122-23 à R. 6122-44. Toutefois, avant de prendre l'avis de la commission spécialisée de la conférence régionale de la santé et de l'autonomie compétente pour le secteur sanitaire, l'agence régionale de santé recueille, en vertu du 12° de l'article L. 1418-1, l'avis de l'Agence de la biomédecine sur la demande d'autorisation et, le cas échéant, sur la demande de renouvellement.

Le directeur général de l'Agence de la biomédecine transmet son avis au directeur général de l'agence régionale de santé dans un délai de deux mois à compter de la date de réception du dossier.

Le directeur général de l'Agence de la biomédecine est informé par le directeur général de l'agence régionale de santé des autorisations accordées et refusées, ainsi que des décisions relatives au renouvellement des autorisations et des décisions prises en application de la procédure prévue à l'article L. 6122-12.

L'Agence de la biomédecine tient à jour une liste des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés et la met à la disposition du public sur son site internet.

La composition du dossier justificatif prévu à l'article R. 6122-32-1 est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

#### Article R1131-16

Lorsqu'il est fait application des dispositions du troisième alinéa de l'article L. 6122-10 relatives au renouvellement d'autorisation, la demande est déposée comme il est prévu à l'article R. 6122-28.

Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation adresse un exemplaire de cette demande au directeur général de l'Agence de la biomédecine.

#### Article R1131-17

En cas de manquement aux dispositions législatives et réglementaires du présent titre et des livres Ier et II de la sixième partie du présent code ou de violation des conditions fixées dans l'autorisation, la suspension ou le retrait de l'autorisation est encouru dans les conditions prévues par l'article L. 6122-13.

Lorsqu'il est fait application des dispositions du dernier alinéa de cet article relatives au maintien de la suspension ou de retrait de l'autorisation, le directeur général de l'agence régionale de santé peut recueillir l'avis de l'Agence de la biomédecine.

## **Annexe VII**

(4/4)

### **Extraits du Code de la santé publique**

#### **Article R1131-18**

Le titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article R. 1131-13 est tenu de déclarer à l'agence régionale de santé compétente et à l'Agence de la biomédecine, le nom des praticiens agréés préalablement à la mise en oeuvre de l'autorisation, ainsi que le nom de tout nouveau praticien agréé préalablement à sa prise de fonction. Il est également tenu d'informer l'agence régionale de santé et l'Agence de la biomédecine de la cessation d'activité de ces praticiens.

Tout laboratoire d'analyses de biologie médicale autorisé mentionné à l'article R. 1131-13 est tenu de présenter à l'agence régionale de santé et à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité dont la forme et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis de l'Agence de la biomédecine.

La forme, la périodicité, le contenu de l'évaluation périodique, ainsi que les modalités d'appréciation des résultats des activités régies par le présent chapitre et mentionnée à l'article L. 6122-10 sont également définis par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis de l'Agence de la biomédecine.

#### **Sous-section 4 : Conditions de communication des résultats**

#### **Article R1131-19**

Le compte rendu des analyses mentionnées aux 1° et 2° de l'article R. 1131-2 est commenté et signé par le praticien agréé conformément à l'article R. 1131-6 et celui des analyses de biologie médicale mentionnées au 3° de l'article R. 1131-2 par le praticien responsable de ces analyses.

Le médecin prescripteur communique les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques à la personne concernée ou, le cas échéant, aux personnes mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 1131-1, dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués. Dans ce cas, et sous réserve des dispositions du quatrième alinéa de l'article L. 1111-2, le refus est consigné par écrit dans le dossier de la personne

#### **Sous-section 5 : Conditions de conservation des documents.**

#### **Article R1131-20**

Le consentement écrit et les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée, dans le respect du secret professionnel.

Les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires d'analyses de biologie médicale mentionnés à l'article R. 1131-13 pendant une durée de trente ans.

Dans tous les cas, l'archivage de ces résultats est effectué dans les conditions de sécurité et de confidentialité.

## Annexe VIII

(1/3)

**Fac-similé anonymisé des documents non-conformes reçus le 11/02/2011 :  
demande d'analyse (recto)**



**GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE**  
Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire  
Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique (<http://www.cgmc-psl.fr>)  
Pôle de Biologie

Bâtiment 6 rue la Peyronnie  
Secteur Pitié  
47/83, boulevard de l'Hôpital  
75651 PARIS cedex 13

**Chef de Service :** Pr. Florent Soubrier  
**Praticien responsable :** Dr. Eric Leguern  
**Biologistes :** Dr. Cécile Cazeneuve  
Dr. Christel Depienne  
Dr. Fabienne Clot  
**Secrétariat :** Sylvie Luyckx

tél 33 1 42 17 79 72  
tél 33 1 42 17 76 57  
tél 33 1 42 17 76 58  
tél 33 1 42 17 84 13  
tél 33 1 42 17 76 52  
tél 33 1 42 17 79 80

courriel : eric.leguern@psl.aphp.fr  
courriel : cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr  
courriel : christel.depienne@upmc.fr  
courriel : fabienne.clot@psl.aphp.fr  
courriel : secret-neuro.metab@psl.aphp.fr

*Réception des prélèvements : du lundi au jeudi de 9h à 17h ; le vendredi de 9h à 12h*

**DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE EN NEUROGÉNÉTIQUE**

<p><b>QUA Patient</b></p> <p>NIP: 4 [redacted] 3 B [redacted] C [redacted] (EN 09/02/11) A 24/03/19 [redacted] (i) F [redacted]</p>		<p><b>PRESCRIPTEUR (sénior)</b></p> <p>om : ..... onction : ..... ° poste : ..... ignature : .....</p>		<p><b>PRÉLEVEUR</b></p> <p>Nom et prénom : [signature] Service : [signature] Date : [signature] Heure : [signature]</p>	
<p><b>PATIENT</b></p> <p>Nom : ..... Prénom : ..... Nom de jeune fille : ..... Date de naissance : ..... Lieu et pays de naissance : ..... Origine Ethnique : ..... Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p>			<p><b>NATURE DU PRÉLÈVEMENT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sang <input type="checkbox"/> ADN <input type="checkbox"/> Villosités chorales <input type="checkbox"/> Liquide amniotique <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : .....</p> <p>S'agit-il du : <input type="checkbox"/> 1<sup>er</sup> prélèvement <input type="checkbox"/> 2<sup>ème</sup> prélèvement</p>		
<p><b>REPLIR OBLIGATOIREMENT :</b></p> <p>Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ?  <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui : indiquer les nom et prénom de l'apparenté : .....  le laboratoire où le prélèvement a été envoyé : .....</p>					
<p><b>DESSINER L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE dans ce cadre : indiquer le sujet prélevé par une flèche</b>  Important : 1/ dessiner l'arbre même s'il n'y a pas d'antécédent familiaux ; 2/ indiquer le nom, prénom, date de naissance des apparentés ; 3/ préciser s'il existe une consanguinité dans la famille</p> <p align="center"> </p>					
<p><b>CADRE RÉSERVÉ AU LABORATOIRE DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE</b>  CONFORMITÉ DU PRÉLÈVEMENT : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non :</p>			<p><b>DATE D'ARRIVÉE :</b>  Date de demande de reprélèvement : .....</p>		
<p><b>CODE INTERNE :</b> .....</p>			<p>n° IFR 70 : .....</p>		

## Annexe VIII

(2/3)

**Fac-similé anonymisé des documents non-conformes reçus le 11/02/2011 :  
demande d'analyse (verso)**

RÉSULTAT DE L'EXAMEN CLINIQUE DU SUJET PRÉLEVÉ	
<input type="checkbox"/> <b>Sujet à risque :</b> <input type="checkbox"/> examiné <input type="checkbox"/> non symptomatique <input type="checkbox"/> atteint <input type="checkbox"/> état clinique non déterminé	<input type="checkbox"/> <b>Sujet non à risque (conjoint)</b> <input type="checkbox"/> non examiné
<b>Diagnostic évoqué (chez le sujet prélevé ou dans la famille) :</b> <i>(impérativement : remplir la fiche de renseignements cliniques ou joindre un compte-rendu clinique détaillé)</i>	
INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE	
<input type="checkbox"/> <b>Diagnostic de confirmation</b> <input type="checkbox"/> <b>Conseil génétique :</b> <input type="checkbox"/> Projet de grossesse <input type="checkbox"/> détermination du statut de conductrice <input type="checkbox"/> détermination du statut d'hétérozygote	
<input type="checkbox"/> <b>Diagnostic présymptomatique : la personne doit être prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée</b> <input type="checkbox"/> <b>Diagnostic prénatal :</b> la date du prélèvement doit être fixée avec l'obstétricien et un praticien du laboratoire de neurogénétique. Les prélèvements des deux parents doivent être envoyés dès la décision du diagnostic prénatal.	
- Date des dernières règles :	- Nombre de semaines d'aménorrhée :
ANALYSE(S) MOLÉCULAIRE(S) DEMANDÉE(S)	
L'anomalie génétique est-elle caractérisée dans la famille ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui    (joindre impérativement la photocopie du résultat de l'analyse)	
<i>NB : Les analyses concernant d'autres gènes que ceux mentionnés ci-dessous ne peuvent être réalisées dans un cadre diagnostic</i>	
<b>Ataxie cérébelleuse autosomique dominante :</b> <input type="checkbox"/> SCA1 <input type="checkbox"/> SCA6 <input type="checkbox"/> SCA2 <input type="checkbox"/> SCA7 <input type="checkbox"/> SCA3/MDD <input type="checkbox"/> SCA17	<b>Huntington (Maladie de) :</b> <input type="checkbox"/> HD (IT15) <input type="checkbox"/> JPH3 (HDL-2)
<b>Atrophie dentatorubropallidoluysienne :</b> <input type="checkbox"/> DRPLA	<b>Kennedy (Syndrome de), atrophie musculaire spino-bulbaire :</b> <input type="checkbox"/> AR
<b>Charcot-Marie-Tooth type 1 :</b> <input type="checkbox"/> duplication en 17p11.2 <input type="checkbox"/> P0 <input type="checkbox"/> PMP22	<b>Leucodystrophie métachromique :</b> <input type="checkbox"/> ARSA
<b>Charcot-Marie-Tooth type 2 :</b> <input type="checkbox"/> P0 <input type="checkbox"/> MFN2	<b>Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression :</b> <input type="checkbox"/> délétion en 17p11.2 <input type="checkbox"/> PMP22
<b>Charcot-Marie-Tooth IIé à l'X :</b> <input type="checkbox"/> GBJ1 (Cx32)	<b>Neuropathie héréditaire sensible autosomique récessive :</b> <input type="checkbox"/> HSN2
<b>Charcot-Marie-Tooth autres :</b> <input type="checkbox"/> GDAP1 <input type="checkbox"/> LMNA (recherche R298C) <input type="checkbox"/> LHOM <input type="checkbox"/> GARS <input type="checkbox"/> SH3TC2	<b>Paraplégies spastiques :</b> <input type="checkbox"/> SPG4 <input type="checkbox"/> SPG3A
<b>Dystonie généralisée idiopathique (DYT1) :</b> <input type="checkbox"/> TOR1A	<b>Parkinson (Maladie de), forme juvénile autosomique récessive :</b> <input type="checkbox"/> PARK2
<b>Dystonie sensible à la L-Dopa :</b> (joindre le résultat du test à la L-Dopa) <input type="checkbox"/> GCH1 <input type="checkbox"/> TH <input type="checkbox"/> SPR	<b>Parkinson (Maladie de), forme dominante :</b> <input type="checkbox"/> SNCA (grands réarrangements) <input type="checkbox"/> LRRK2 (recherche G2019S)
<b>Dystonie myoclonique (DYT11) :</b> <input type="checkbox"/> SGCE	<b>Sclérose latérale amyotrophique (forme familiale) :</b> <input checked="" type="checkbox"/> SOD1
<b>Epilepsie myoclonique progressive (Unverricht-Lundborg) :</b> <input type="checkbox"/> CSTB	<i>Expertise du dossier clinique par le centre de référence correspondant et accord préalable du laboratoire indispensables pour les analyses suivantes :</i>
<b>Epilepsie après convulsions fébriles (GEFS+ /SMEI), Dravet :</b> <input type="checkbox"/> SCN1A	<b>Démence fronto-temporale :</b> <input type="checkbox"/> PGRN (Progranuline) <input type="checkbox"/> MAPT (Protéine Tau)
	<b>Paraplégie spastique autosomique récessive avec atrophie du corps calleux :</b> <input type="checkbox"/> SPG11
ATTESTATION DE CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DE RECUEIL DE CONSENTEMENT	
(joindre une copie du consentement) Je soussigné, Dr....., certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. R1131-5 ou, pour le diagnostic prénatal, R2131-2), j'ai informé le sujet et que je suis en possession du <i>consentement éclairé</i> signé par le sujet dans le cadre du diagnostic moléculaire	
Date :	Signature du médecin :

**Annexe VIII**

(3/3)

**Fac-similé anonymisé des documents non-conformes reçus le 11/02/2011 :  
consentement**

Consentement écrit  
autorisant des prélèvements biologiques humains  
à des fins de recherche

Je, soussigné(e) ..... B [REDACTED] C [REDACTED] .....

accepte :

- de faire don de prélèvements biologiques à des fins de recherche,
- le recueil, la saisie et le traitement des données contenues dans mon dossier médical par des personnes tenues au secret professionnel.

Je suis conscient(e) que la recherche entreprise fait appel aux techniques de génétique moléculaire et peut s'étendre sur plusieurs années.

Fait à PARIS

le 10.02.2011

Signature :

B [REDACTED]

Formulaire à conserver. Joindre une copie aux prélèvements.

## Annexe IX

### Compte rendu de la réunion du 10/03/2011 (Nadine Le Forestier / Cécile Cazeneuve)

#### Réunion du 10.03.11 informelle entre Cécile Cazeneuve et Nadine Le Forestier

Suite au problème rencontré fin février entre le département et le service de neurogénétique à propos d'une demande d'analyse génétique non-conforme, nous nous sommes réunies pour trouver un compromis prenant en compte les difficultés actuelles organisationnelles et humaines des 2 services.

Nous décidons que : d'un point de vue pragmatique

1/ Toute proposition d'analyse génétique sera évoquée, expliquée et la demande écrite complétée par le **neurologue référent** et non l'interne de la salle d'hospitalisation. Le temps qui nous paraît être le plus opportun est celui **du temps de la consultation**. Le consentement signé à ce moment, l'arbre généalogique et la demande ainsi que les renseignements cliniques seront scrupuleusement collectés par ce neurologue référent et cette démarche restera sous sa responsabilité.

2/ A inviter les neurologues du pôle, et pour chacune des sous-spécialités, à aider les généticiens, à **la création de fiche de renseignements cliniques la plus précise et synthétique possible** (ex SLA/CMT/DFT/ contre-exemple paraparésies spastiques/SCA/Parkinson).

3/ A donner connaissance aux différentes salles d'hospitalisation des feuilles de demande réactualisées sur le **site internet du Centre de génétique Moléculaire et Chromosomique**.

4/ Le service de génétique ainsi **enverra les résultats directement au neurologue référent sans mention de la salle** de prélèvement ou d'hospitalisation car le délai entre ce prélèvement et la réception des résultats fait que la trace du malade dans la salle en question est effacée.

Nous décidons que : d'un point éthique

Soit réfléchi à nouveau l'organisation **de l'annonce** :

1/ d'une **hypothèse génétique** au syndrome neurologique présenté et donc la proposition d'un prélèvement en ce sens


2/ d'un **diagnostic de maladie génétique** au retour positif de détermination génétique. Quel parcours pour le patient, quel suivi post révélation ? Quel mode de consultation de conseil génétique ?

Ces réflexions seront menées avec un(des) praticien(s) de la consultation de génétique.

**En pratique** : Cette réflexion et ces propositions d'améliorations feront l'objet d'une **RMM en décembre 2011**, présentation faite par Cécile Cazeneuve qui profitera de nous donner les résultats de son travail de DU de qualité (2010-2011) sur un des aspects de ces pratiques professionnelles.

## Annexe X

## Fiche de recueil de renseignements cliniques pour la sclérose latérale amyotrophique

	<b>GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE</b> <b>Unité Fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire</b>	<b>Bâtiment 6 rue la Peyronnie - Secteur Pitié</b> 47/83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13 Tél. 33 1 42 17 79 72 Tél. 33 1 42 17 76 57
<b>Contact :</b>	Dr. Eric Leguern <i>courriel : eric_le_guern@upmc.fr; eric.leguern@psl.aphp.fr</i> Dr. Cécile Cazeneuve <i>courriel : cecile.cazeneuve@psl.aphp.fr</i>	

**SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE - SYNDROME DE KENNEDY**  
**FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES (dans le cadre d'une demande de diagnostic moléculaire)**  
(Établie par le Centre de Référence Maladie Rare de la Sclérose Latérale Amyotrophique, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Coordonnateur : Pr. V. Meininger)

**I - PATIENT** NOM : ..... Prénom : ..... Date de naissance : .....  
Prescripteur (neurologue Senior référent) : ..... Date de l'examen : .....

**II - HISTOIRE DE LA MALADIE**

A - Age de début : ..... (ans)

B - Site de début : Membres Sup.  Membres Inf.  Cervical  Respiratoire  Bulbaire

C - Profil d'aggravation : Rapide  Lent  Inconnu

D - Cachexie : Oui  Non

E - Atteinte respiratoire : Oui  Non

**III - EXAMEN NEUROLOGIQUE**

Signes d'atteinte du motoneurone périphérique (MNP)	Signes d'atteinte motoneurone central (MNC)
Atrophie      Fasciculations      Normal	
A - Bulbaire <input type="checkbox"/>	A - Bulbaire : <input type="checkbox"/> 1) ROT massetérin vif      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> 2) Syndrome pseudo-bulbaire      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
B - Membres Sup. : <input type="checkbox"/>	B - Membres Sup. : <input type="checkbox"/> 1) ROT pyramidaux      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> 2) Hoffmann      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
C - Membres Inf. : <input type="checkbox"/>	C - Membres Inf. : <input type="checkbox"/> 1) ROT pyramidaux      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> 2) Babinski      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> 3) Spasticité      Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

**IV - ATYPIES CLINIQUES**

Troubles cognitifs       Syndrome cérébelleux       Troubles sensitifs       Syndrome extrapyramidal

Autre       Préciser : .....

**V - ELECTROMYOGRAMME**

Typique

Atypique       Si oui, préciser : .....

**VI - ANTECEDENTS FAMILIAUX**

Non

Oui       Si oui, indiquer les noms, prénoms et dates de naissance de tous les apparentés atteints sur un arbre généalogique

**DIAGNOSTIC RETENU**

Syndrome de Kennedy

SLA définie = Signes d'atteinte du MNC et du MNP dans 3 régions

SLA probable = Atteinte du MNC et du MNP dans au moins 2 régions, certains signes d'atteinte du MNC étant situés au-dessus des signes d'atteinte du MNP

SLA probable sur des critères paracliniques = Atteinte du MNC dans au moins 1 région et atteinte du MNP à l'EMG dans au moins 2 régions

SLA possible = Signes d'atteinte du MNC et du MNP dans une seule région ou Signes d'atteinte du MNC dans 2 territoires ou plus ou Signes d'atteinte du MNP dans 1 territoire et signes d'atteinte du MNC sous-jacents

NEU\_DOC\_FicheSLA\_KEN\_110523

## Annexe XI

**Formulaire de saisie des renseignements cliniques pour la sclérose latérale amyotrophique dans la base de données de l'UFNG**

Clinique_SLA_KEN					
NOMetPrénom	MARTIN Martin		Né(e) le	25/12/1950	
N° patient	SLA 00368 001	Sexe	M	Origine Ethnique	Caucasien (France)
Famille réf.	MARTIN		Mode trans°	AD	
SOD1					
ANG					
FUS					
TARDBP					
Date examen	03/05/2011				
<b>Histoire de la maladie</b>					
Date de début	2004	jj/mm/aaaa	Site de début	MI	
Age de début	054		Profil aggravation	Lent	
Durée d'évolution	006	à l'examen	Cachexie	Non	
			Atteinte respiratoire	Non	
<b>Signes d'atteinte du motoneurone</b>					
<b>Motoneurone Périphérique</b>			<b>Motoneurone Central</b>		
Bulbaire	Atrophie	Non	Bulbaire	ROT massetérin vif	Oui
	Fasciculations	Oui		Sd pseudobulbaire	Non
Membres Sup.	Atrophie	Non	Membres Sup.	ROT pyramidaux	Oui
	Fasciculations	Oui		Hoffmann	Non
Membres Inf.	Atrophie	Oui	Membres Inf.	ROT pyramidaux	Oui
	Fasciculations	Oui		Babinski	Oui
				Spasticité	Oui
<b>Atypies cliniques</b>					
Troubles cognitifs	Non	Autre	Non		
Sd Cérébelleux	Non	Commentaire			
Troubles sensitifs	Non				
Sd extrapyramidal	Non				
EMG	Typique				
Antécédents familiaux	Oui				
	Père atteint, dcd 60 ans, 5 ans év° ; frère atteint, début 48 ans, 8 ans év°				
Diagnostic retenu	SLA définie				
Enr : 1 sur 1 (Filtré)					

## Annexe XII

(1/2)

Liste des intitulés de service dans la base de données de l'UFNG et des n° d'UH correspondants : classement par CR (Centre de responsabilité)

29/08/2011

Classement par CR

CR UH	Intitulé du service dans la base de données	Désignation de l'UH (version Hôpital)	Libellé UH (version Hôpital)
22 217	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Hôpital de semaine, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 HOPITAL SEMAINE
22 218	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Hôpital de jour, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 HDJ 2EME CATEGORIE
22 231	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Hospitalisation (Médecine), Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 H MEDECINE
22 233	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Réanimation médicale, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 REA MEDICALE
22 235	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Hospitalisation (Médecine spécialisée), Paul Castaigne Etage 1	NEURO 1 H MED SPECIALISEE
22 554	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Consultation Activité libérale, Paul Castaigne RDC	NEURO 1 CS ACTIV LIBERALE
22 661	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrot-Deselligny)	Consultation, Paul Castaigne RDC	NEURO 1 CS
23 119	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hospitalisation (Médecine spécialisée), Mazarin Etage 1	NEURO 2 H MED SPECIALISEE
23 122	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	HJ1 - Myopathes, Babinski RDC Haut	NEURO 2 HJ1 - MYOPATHES
23 123	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hospitalisation (Médecine), Mazarin Etage 1	NEURO 2 H MEDECINE
23 124	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hôpital de semaine, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H SEMAINE (MED)
23 125	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	HJ2 - Neurologie, Babinski RDC Haut	NEURO 2 HJ2 - NEURO
23 126	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	HJ3 - Neurologie - Oncologie, Mazarin Etage 1	NEURO 2 HJ3 - NEURO-ONCOLOGIE
23 128	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	HJ3 - Neurologie, Mazarin Etage 1	NEURO 2 HJ1 - NEURO
23 131	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	HJ2 - Myopathes, Babinski RDC Haut	NEURO 2 HJ2 - MYOPATHES
23 508	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Examens complémentaires, Mazarin Etage 1	NEURO 2 EXAM COMPLEMENTAIRES
23 541	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Consultation, Mazarin Etage 1	NEURO 2 CS
23 542	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre) - Institut de Myologie	Consultation pour Myopathes, Babinski RDC Haut	NEURO 2 CS MYOPATHES
23 567	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Consultation Activité libérale, Mazarin Etage 1	NEURO 2 CS ACT LIBERALE
74 106	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	RDS NEURO SALLE GUILJAIN	DEPT NEURO
74 107	Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IM2A)	HJ2 IM2A MEMOIRE ET ALZHEIMER	DEPT NEURO
74 276	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de semaine PHRC, P.Castaigne, Etage 3	DEPT NEURO PHRC
74 277	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hospitalisation Médecine, P.Castaigne, Etage 5	DEPT NEURO HOSPIT MED
74 278	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hospitalisation Médecine spécialisée, P.Castaigne, Etage 5	DEPT NEURO HOP SEMAINE
74 279	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de semaine, P.Castaigne, Etage 3	DEPT NEURO HJ3
74 285	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 3, P.Castaigne, Etage 4	DEPT NEURO HJ1 PR MEININGER
74 286	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 1 Pr Meininger, P.Castaigne, Etage 4	DEPT NEURO HJ2 PROMO INDUS
74 297	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Promoteurs industriels, P.Castaigne	DEPT NEURO PROMO INDUS
74 311	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2, P.Castaigne Etage 4	DEPT NEURO HJ2
74 313	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2 PHRC, P.Castaigne Etage 4	DEPT NEURO HJ2 PHRC
74 379	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Promoteurs industriels, P.Castaigne	DEPT NEURO HJ2 PATHO MUSCUL
74 596	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2, Pathologies musculaires P.Castaigne	DEPT NEURO CNR SYND GILLES
74 599	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	CNR Syndrome Gilles de la Tourette, P.Castaigne	DEPT NEURO CNR MALAD DE PICK
74 672	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	CNR Maladie de Pick, P.Castaigne	DEPT NEURO CNR CREUTZFELDT
74 673	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Consultation CNR Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Allée des Etolfes	DEPT NEURO CS C.I.C. PHRC
74 675	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Consultation C.I.C. PHRC, P.Castaigne	DEPT NEURO CS
74 676	Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IM2A)	M.NEUROCOGNITIVES IM2A MEMOIRE ALZHEIMER	DEPT NEURO REEDUCATION
74 677	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Consultation C.I.C. Promoteurs industriels, P.Castaigne	DEPT NEURO CS C.I.C. PROMO IND
74 679	Département de Neurologie (Sces Lyon-Caen et Meininger)	Consultation activité libérale, P.Castaigne, RDC	DEPT NEURO CS ACTIV LIB

D:\USERS\USER\GBEA\GBEA\_Manuel assurance qualité\NEU\_07\_Secrétariat\NEU\_DOC\_Intitulé service BDUF \_ n° UH\_110822

## Annexe XII

(2/2)

Liste des intitulés de service dans la base de données de l'UFNG et des n° d'UH  
correspondants : classement par UH (Unité d'Hospitalisation)

CR	UH	Intitulé du service dans la base de données	Désignation de l'UH (version Hôpital)	Libellé UH (version Hôpital)
74	106	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	HDS IMZA MEMOIRE ET ALZHEIMER	DEPT NEURO
74	107	Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IMZA)	H2 - Myopathes, Babinski RDC Haut	DEPT NEURO
23	119	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hôpital de semaine, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H MED SPECIALISEE
23	122	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hôpital de jour, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 2 H1 - MYOPATHES
23	123	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hôpital de semaine, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H MEDICINE
23	124	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Hôpital de semaine, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H SEMAINE (MED)
23	125	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	H2 - Neurologie, Babinski RDC Haut	NEURO 2 H2 - NEURO
23	126	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	H3 - Neurologie - Oncologie, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H3 - NEURO-ONCOLOGIE
23	128	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	H1 - Neurologie, Mazarin Etage 1	NEURO 2 H1 - NEURO
23	131	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	H2 - Myopathes, Babinski RDC Haut	NEURO 2 H2 - MYOPATHES
22	217	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Hôpital de semaine, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 HOPITAL SEMAINE
22	218	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Hôpital de jour, Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 HDJ2EME CATEGORIE
22	231	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Hospitalisation (Médecine), Paul Castaigne Etage 2	NEURO 1 H MEDICINE
22	233	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Réanimation médicale, Paul Castaigne Etage 1	NEURO 1 REA MEDICALE
22	235	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Hospitalisation (Médecine spécialisée), Paul Castaigne Etage 1	NEURO 1 H MED SPECIALISEE
74	276	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de semaine PHRC, P.Castaigne, Etage 3	DEPT NEURO PHRC
74	277	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hospitalisation Médecine, P.Castaigne, Etage 5	DEPT NEURO HOSPIT MED
74	278	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hospitalisation Médecine spécialisée, P.Castaigne, Etage 5	DEPT NEURO HOSPIT MED SPE
74	279	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de semaine, P.Castaigne, Etage 3	DEPT NEURO HOP SEMAINE
74	285	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 3, P.Castaigne, Etage 4	DEPT NEURO HJ3
74	286	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 1 Pr Meininger, P.Castaigne, Etage 4	DEPT NEURO HJ1 PR MEININGER
74	296	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2 Promoteurs industriels, P.Castaigne Etage 4	DEPT NEURO HJ2 PROMO INDUS
74	297	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Promoteurs industriels, P.Castaigne	DEPT NEURO PROMO INDUS
74	311	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2, P.Castaigne Etage 4	DEPT NEURO HJ2
74	313	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2 PHRC, P.Castaigne Etage 4	DEPT NEURO HJ2 PHRC
74	379	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Hôpital de jour 2, Pathologies musculaires P.Castaigne	DEPT NEURO HJ2 PATHO MUSCUL
23	508	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Examens complémentaires, Mazarin Etage 1	NEURO 2 EXAM COMPLEMENTAIRES
23	541	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Consultation, Mazarin Etage 1	NEURO 2 CS
23	542	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre) - Consultation Babinski - Institut de Myologie	Consultation pour Myopathes, Babinski RDC Haut	NEURO 2 CS MYOPATHES
22	554	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Consultation Activité libérale, Paul Castaigne RDC	NEURO 1 CS ACTIV LIBERALE
23	567	Service de Neurologie 2 (Sce Delattre)	Consultation Activité libérale, Mazarin Etage 1	NEURO 2 CS ACT LIBERALE
74	598	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	CNR Syndrôme Gilles de la Tourette, P.Castaigne	DEPT NEURO CNR SYND GILLES
74	599	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	CNR Maladie de Pick, P.Castaigne	DEPT NEURO CNR MALAD DE PICK
22	661	Service de Neurologie 1 (Sce Pierrrot-Deseilligny)	Consultation, Paul Castaigne RDC	NEURO 1 CS
74	672	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Consultation CNR Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Allées des Etouffes	DEPT NEURO CNR CREUTZFELDT
74	673	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Consultation C.I.C. PHRC, P.Castaigne	DEPT NEURO CS C.I.C. PHRC
74	675	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Consultation, P.Castaigne, RDC	DEPT NEURO CS
74	676	Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IMZA)	M.NEUROCOGNITIVES IMZA MEMOIRE-ALZHEIMER	DEPT NEURO REEDUCATION
74	677	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Consultation C.I.C. Promoteurs industriels, P.Castaigne	DEPT NEURO CS C.I.C. PROMO INDUS
74	679	Département de Neurologie (Soes Lyon-Caen et Meininger)	Consultation activité libérale, P.Castaigne, RDC	DEPT NEURO CS ACTIV LIB

Classement par UH

29/06/2011

D:\USERS\USER\GBEA\GBEA\_Manuel assurance qualité\NEU\_07\_Secrétariat\NEU\_DOC\_Intitulé service BDUF\_n° UH\_110822

## RÉSUMÉ

Pour les examens de biologie médicale, et particulièrement l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales, la présence d'éléments cliniques pertinents accompagnant l'échantillon biologique est fondamentale, notamment pour l'orientation des analyses et leur interprétation. L'absence de renseignement clinique (RC) constitue une non-conformité relativement fréquente au laboratoire pour laquelle des outils de signalement (formulaire automatique de demande de RC) ont été créés. Après plusieurs années d'envoi systématique de demande de RC quand la prescription ne contenait pas ces éléments, une proportion importante de demandes parvenait encore au laboratoire sans renseignement clinique. Devant ce constat, je me suis attachée à améliorer le recueil des RC pour les demandes d'analyses en provenance d'un service avec lequel le laboratoire entretient des liens privilégiés, le centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (CR-SLA-PSL).

Une réflexion approfondie impliquant le CR-SLA-PSL, et notamment le médecin responsable des revues de morbi-mortalité pour le pôle "Maladies du Système Nerveux", a été engagée pour identifier les causes de cet échec et trouver les moyens d'y remédier. A l'issue de cette réflexion commune, les actions menées ont porté sur plusieurs points. Une fiche de recueil de renseignements cliniques simple a été élaborée avec les cliniciens concernés ; cette fiche, destinée à être jointe à l'échantillon biologique lors de la demande d'analyse, a été diffusée à l'ensemble des praticiens du service clinique ; il a été décidé que seul le médecin référent prescrirait les analyses de génétique suite à un conseil génétique approprié ; suite aux problèmes constatés de distribution des courriers, les adresses des prescripteurs, figurant sur les courriers de résultats, ont été révisées.

Plusieurs mois après ces mesures, la proportion de prescriptions reçues au laboratoire sans renseignement clinique en provenance du CR-SLA-PSL a diminué de façon très significative ; parallèlement, les non-conformités par absence d'identification claire du prescripteur ont disparu. Par ailleurs, les signalements liés à des problèmes de distribution du courrier, bien que non tracés dans la base de données, semblent avoir diminué selon l'expérience de la secrétaire et la mienne.

Au total, le projet entrepris a démontré l'efficacité de l'implication des services cliniques pour toute démarche qualité les concernant directement. Ainsi, il apparaît qu'une communication concernant des non-conformités liées aux services cliniques est indispensable pour la réussite des actions menées. Parallèlement, les services cliniques vont être sollicités sans doute plus fréquemment ces prochaines années par les services de biologie clinique dans le cadre de la démarche d'accréditation des laboratoires, induisant une sensibilisation plus forte à la qualité. L'accréditation des laboratoires de biologie médicale ne pourra pas se faire sans la participation active des services cliniques.