

PROTOCOLE RNIPH

RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

TITRE	Détermination des valeurs de référence de l’hémogramme par étude observationnelle et rétrospective de données massives.	
TITRE A DESTINATION DU PUBLIC	Détermination des valeurs de référence de l’hémogramme par étude observationnelle et rétrospective de données massives.	
ACRONYME / CODE BIOGROUP	VALREF02 /RC83.25J04	
PRESENTATION DE L’EQUIPE PROJET		
ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	Organisme d’appartenance : BIOGROUP COTE D’AZUR Représentation : Président : Mr Lionel FERY, président, lionel.fery@biogroup.fr Responsable scientifique : Dr Mathieu BERNARD, Biologiste médicale, mathieu.bernard@biogroup.fr Equipe Associée : Thomas Jenn Comité Scientifique : Dr Gina COSENTINO DPD/DPO : Laurent SCHLEGEL, biologiste, laurent.schlegel@biogroup.fr / 06 22 87 64 51 Téléphone : 06 22 87 64 51 Adresse : 405 Av. DE CANNES 06210 Mandelieu-la-Napoule / Pays : France	
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE	Organisme : BIOGROUP COTE D’AZUR Responsable de mise en œuvre : Dr Mathieu BERNARD, Biologiste médicale, mathieu.bernard@biogroup.fr Adresse : 2 Av Victor Hugo 13600 la Ciotat /FRANCE Rôle : RS/RMO, définition du projet, sélection de sujet et recueil de données pour son centre, analyse des résultats et publication	
LISTE DES CENTRES ASSOCIES (CA) / PARTENAIRES (P) / DESTINATAIRE (D) / SOUS-TRAITANT (ST)	CA01	Biogroup Côte d’Azur Dr Noémie CORON, biologiste, noemie.coron@biogroup.fr 06 62 65 47 18 Adresse : 405 Av. DE CANNES 06210 Mandelieu-la-Napoule / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA02	Biogroup Alpes Isère Dr Stéphane BLACHIER, biologiste, stephane.blachier@biogroup.fr / 06 08 42 66 51 Adresse : 54 rue du bourgamon 38400 Saint Martin d’Hères / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA03	Biogroup Provence Dr Philippe HALFON, biologiste, philippe.halfon@biogroup.fr / 04.13.42.81.37 Adresse : 1 rue melchior guinot, 13003 Marseille / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA04	Biogroup Lorraine Dr Alain NICOLAI, biologiste, alain.nicolai@biogroup.fr / 06 82 33 03 60 Adresse : 19 rue de Metz 57160 Moulins-lès-Metz / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA05	Biogroup Paris Ouest Dr Vincent VIEILLEFOND, biologiste, vincent.vieillefond@biogroup.fr / Adresse : 79 rue baudin 92300 Levallois Perret / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA06	Biogroup Paris Sud Dr Sylvain LECHAUD, biologiste, sylvain.lechaud@biogroup.fr / 06 67 86 13 47

	Adresse : 38 boulevard Paul Cézanne 78280 Guyancourt / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA07	Biogroup Paris Est Dr Jonas AMZALAG, biologiste, jonas.amzalag@biogroup.fr / 07 56 95 95 92 Adresse : 70 boulevard Anatole France 93200 St Denis / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA08	Biogroup CAB Dr Elodie PERNOT-MARINO, elodie.perno-marino@biogroup.fr / 06 87 45 54 92 Adresse : 203 avenue d'Alsace 68000 Colmar / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA09	Biogroup Eimer Dr Thierry NOWAK, biologiste, thierry.nowak@biogroup.fr / 06 83 43 87 93 Adresse : 53 rue Nationale 67160 Wissembourg / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA10	Biogroup-Laborizon centre Dr Mélanie JIMENEZ, biologiste, melanie.jimenez@biogroup.fr 06 19 24 97 90 Adresse : 19 rue du professeur Alexandre Minkowski 37170 Chambray les Tours /France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA11	Biogroup – Bio86 Dr Dominique LAUZIN, biologiste, dominique.lauzin@biogroup.fr , 06 01 02 14 19 Adresse : 2 rue du pont Maria Pia 86000 Poitiers/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA12	Biogroup Rhône Alpes Dr Philippe DUFOUR biologiste, philippe.dufour@biogroup.fr Adresse : 6 AVENUE SIMONE VEIL 69150 DECINES / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA13	Biogroup Bretagne Dr Julien L'HIRONDEL, biologiste, julien.lhirondel@biogroup.fr / 06 83 25 10 31 Adresse : 2 RUE des frères Montgolfier 35230 NOYAL-CHATILLON-SUR-SEICHE / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA14	Biogroup Oise Dr Aline DOS SANTOS biologiste, aline.dossantos@biogroup.fr , 06 61 86 32 03 Adresse : 3 AVENUE JULES UHRY 60100 Creil/ Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA15	Biogroup Bourgogne Franche Comté (BCLAB) Dr Christophe BODENREIDER, biologiste, christophe.bodenreider@biogroup.fr 06 52 54 88 57 Adresse : 4 rue André Malraux 21000 Dijon / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA16	Biogroup Bourgogne Franche Comté CBM25 Dr Arnaud ROUSSET biologiste, arnaud.rousset@biogroup.fr , 06 25 99 68 14 Adresse : 32 RUE DE TERRE ROUGE 25000 BESANCON / France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA17	Biogroup Atlantique Centre-Val de Loire Dr Florent TOMASI biologiste, florent.tomasi@biogroup.fr , 06 62 89 59 78 Adresse : 68 BOULEVARD LÉON MARTIN 85000 LA ROCHE-SUR-YON/ France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA18	Biogroup Nord Dr Magalie THOREZ, Biologiste, magalie.thorez@biogroup.fr 06 81 17 91 46 Adresse : 442 rue bourreliers 59320 hallennes lez haubourdin/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA19	Biogroup Alpes Dr Cyrille BONNET biologiste, cyrille.bonnet@biogroup.fr , 06 10 88 48 49 Adresse : 509 RUE PAUL BECHET 74300 CLUSES / Pays : France

		Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
CA20	Biogroup –Biogroup Alpes Isère Laboschambery Dr Bruno DELPEUCH, Biologiste, bruno.delpeuch@biogroup.fr 04 79 26 41 78 Adresse : 300 avenue des massettes 73190 Challes Les Eaux/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA21	Biogroup Maine Anjou Dr Benoit COUDREY, Biologiste, benoit.coudrey@biogroup.fr , 0683742966 Adresse : 38 rue Guetteloup 72000 Le Mans/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA22	Biogroup Bourgogne Franche Comté Santé Labo Dr Isabelle BIOT, Biologiste, isabelle.biot@biogroup.fr 0637439426 Adresse : 3 rue Joseph Pillod 25300 Pontarlier/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA23	Biogroup Bourgogne Franche Comté Médilis Dr Sylvain MILLET, Biologiste, sylvain.millet@biogroup.fr Adresse : 75 RUE REGARD 39000 LONS LE SAUNIER/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA24	Biogroup-Astralab Dr François LAMARCHE, Biologiste, francois.lamarche@biogroup.fr Adresse : 7 AVENUE MAR DE LATTRE DE TASSIGNY 87000 LIMOGES/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA25	Biogroup Corse Dr Sophie PRAT, biologiste, sophie.prat@biogroup.fr Adresse : les quatre portes, 20137 Porto-Vecchio / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA26	Biogroup Océan Indien Dr Ahmed ABOUBACAR, ahmed.aboubacar@biogroup.fr Adresse : RESIDENCE JARDIN CREOLE 97600 MAMOUDZOU/France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	
CA27	Biogroup Loire Ardèche Dr Charlene LACROIX, biologiste, charlene.lacroix@biogroup.fr Adresse : 3-5 Petite Rue des Tanneries 42300 Roanne / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre	

OBJECTIFS ET FINALITES	
CONTEXTE DE L'ETUDE ET OBJECTIFS	Contexte général : Les valeurs de référence jouent un rôle majeur dans le diagnostic biologique et la décision médicale. Or la détermination de ces valeurs de référence par les approches classiques peut mener à des résultats très variables d'une étude à une autre sur un même paramètre. Une approche par l'analyse de données massives permet de compléter ces évaluations actuellement utilisés par les laboratoires^{1,2}. L'hémogramme complet, en particulier, présente très peu d'études récentes publiées pour la détermination de valeurs de référence ^{3,4}. Les laboratoires de ville sont des lieux majeurs de diagnostic et de suivi des patients. Le réseau Biogroup accueille chaque jour plus de 100.000 patients, et présente une harmonisation des techniques analytiques sur l'ensemble des données recueillies. Cette étude permet d'établir une cohorte d'étude observationnelle large, variée et représentative du soin primaire en France. Hypothèse : Nous faisons l'hypothèse que cette étude permettra la détermination indirecte de valeurs de référence de biologie médicale par analyse observationnelle et rétrospective de données massives permettant une amélioration de la prise en charge des patients. Objectif principal : Déterminer les valeurs de références pour les paramètres de l'hémogramme : les hématies, l'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des hématies, les plaquettes, les leucocytes, les valeurs absolues des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les lymphocytes et les monocytes. Références bibliographiques : 1. Ceriotti F, Vidali M. Reference Interval Harmonization: Will Big Data Provide a Solution? Clin Chem. 2023;69(9):945-947. doi:10.1093/clinchem/hvad098 2. Bohn MK, Bailey D, Balion C, et al. Reference Interval Harmonization: Harnessing the Power of Big Data Analytics to Derive Common Reference Intervals across Populations and Testing Platforms. Clin Chem. 2023;69(9):991-1008. doi:10.1093/clinchem/hvad099 3. Xavier Troussard, Sylviane Vol, Edouard Cornet, Valérie Bardet, Jean-Paul Couaillac, Chantal Fossat, Jean-Charles Luce, Eric Maldonado, Virginie Siguret, Jean Tichet, Olivier Lantieri, Joël Corberand. Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. Annales de Biologie Clinique. 2014;72(5):561-581. doi:10.1684/abc.2014.0979 4. L. van Pelt, Joost, Klatte, Stefanie, Hwandih, Talent, Barcaru, Andrei, Riphagen, Ineke J., Linssen, Jo and Bakker, Stephan J.L.. "Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 60, no. 6, 2022, pp. 907-920. https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0094
	Présentation son intérêt : Une meilleure évaluation des valeurs de référence en hématologie et évaluation d'une méthodologie d'analyse innovante permettra de dégager des axes de recherche et d'amélioration de la prévention et de la prise en charge.
JUSTIFICATION DE L'INTERET PUBLIC (BENEFICE DU PROJET POUR LA SOCIETE, EFFORT DE TRANSPARENCE DE PUBLICATION DES RESULTATS)	

RESPECT DE L'ETHIQUE	Une soumission au Comité d'Ethique sera effectué si nécessaire avant publication
PUBLICATION DES RESULTATS ET VALORISATION	Publication des résultats dans un Article scientifique
OBJECTIF PRINCIPAL	La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) (choix multiple) ☒Diagnostics ☒Prévention et traitement ☒Prise en charge des patients OP : Déterminer les valeurs de références pour les paramètres de l'hémogramme : les hématies, l'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des hématies, les plaquettes, les leucocytes, les valeurs absolues des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les lymphocytes et les monocytes.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Comparaison des valeurs de référence de biologie médicale obtenues aux valeurs de références des fournisseurs et de la littérature si disponibles.
OBJECTIFS SECONDAIRES	OS1 : Evaluer un éventuel effet régional de variation des plages de valeurs de références. OS2 : Evaluer un éventuel effet saisonnier de celles-ci.
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	CJ1 et 3 : Comparaison des valeurs de référence de biologie sanguines aux valeurs de références issues de différentes approches statistiques en fonction de la région et de la saison.
METHODOLOGIE	
DEROULEMENT	Les SELAS Biogroup vont extraire les données de patient ayant eu un dosage des analytes étudiés et ne s'étant pas opposé à la réutilisation de leurs données chaque année afin d'enrichir la base de l'étude. L'analyse des données permettra ensuite l'évaluation de valeurs de références pour les patients âgés de plus de 16 ans. Ces valeurs de références seront comparées aux données existantes, issues d'études cliniques sur patients sains. Le laboratoire Biogroup Cote d'Azur et les centres associés réutilisent les données issues du soin de minimum 1 000 000 patients. Une fois les patients inclus est effectué le recueil de donnée dans la BDD de l'étude (Annexe 2).
METHOLOGIE	Recherche n'impliquant pas la personne humaine : Rétrospective, Comparative, Multicentrique (nationale)
TYPES DE SOURCES DE DONNEES REQUISES (CHOIX MULTIPLES)	☒ Dossiers médicaux
(A) POPULATION CIBLEE (CRITERES D'INCLUSION ET NON INCLUSION)	(a) NOMBRE DE SUJETS A INCLURE : Minimum 1 000 000 Critères d'inclusion : -Patient ayant réalisé un bilan hématologie durant la période de recueil -Patient de plus de 16 ans

(B) PERIODE D'INCLUSION OU DE CIBLAGE¹	Critères de non-inclusion : -Patient avec pathologie chronique -Patient(es) s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche (b) De 05/2024 à 06/2025
TAILLE DE LA POPULATION ET REPRESENTATIVITE	Minimum 1000000 patients
HISTORIQUE DES DONNEES DEMANDEES (PERIODE D'EXTRACTION)	De 12/2025 à 03/2026
PRINCIPALES VARIABLES ET VARIABLES D'APPARIEMENT LE CAS ECHEANT	Données issues du dossier médical obligatoires : - Démographie : âge sexe - Date de soin - Données biologiques : les hématies, l'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des hématies, les plaquettes, les leucocytes, les valeurs absolues des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les lymphocytes et les monocytes.
METHODE ET ANALYSE DES DONNEES	ANALYSE DE DONNEES La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé. L'analyse sera essentiellement descriptive. Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et écart-type et par leur médiane et intervalle interquartile ; les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et pourcentage. Des analyses en sous-groupes pourront être réalisées. Des tests statistiques pourront être appliquée. Les analyses statistiques seront réalisées par le Dr Mathieu BERNARD, Biologiste au laboratoire BIOGROUP Cote d'Azur et Guillaume PENARANDA à l'aide du logiciel SAS V9.4
CALENDRIER PREVISIONNEL ET FAISABILITE	- Historique des données (dates d'enregistrement des données de santé dans le dossier médical ou autres supports) : 31 mai 2024 au 01 juin 2025 - Période de recueil des données pour le projet de recherche (dates prévisionnelles de début et de fin) : décembre 2025 à mars 2025 - Durée prévue du contrôle des données et de l'analyse statistique : 12 MOIS - Durée totale de la recherche (=période de recueil + durée d'analyse) : 16 mois - Soit date de fin prévisionnelle : Mars 2027
DUREE D'ACCES AUX DONNEES²	En année : 2 an(s)

¹ La période de ciblage et la période d'extraction peuvent différer. Par exemple : On veut faire une étude sur des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde de 2011 à 2013 et les suivre jusqu'à 2019, on aura donc une période de ciblage de 2011 à 2013 et une période d'extraction allant de 2011 à 2019.

² La durée d'accès correspond à la durée nécessaire pour réaliser l'étude. Concrètement, il s'agit de la période pendant laquelle les données seront à la disposition du porteur de projet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES	
INFORMATION DES PATIENTS ET PROTECTION DES DROITS	X Information individuelle des patients, des usagers, ... X Information collective Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Information individuelle des patients : Les sujets ont reçu, intégré à leur compte rendu d'examen de biologie médicale, une lettre d'information de la collection d'échantillon et données associées de Biogroup (DC-2020-4014 ou son renouvellement ultérieur) et seront informé de cette étude via le site internet : https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/ En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 1 mois.
LIEUX D'HEBERGEMENT DES DONNEES DANS LE CADRE DU PROJET	Données sources : Logiciel métier : KaliSIL version 3.0 ou supérieur. Conservation base active (au cours de la recherche) : Intranet de Biogroup Cote d'azur Archivage intermédiaire et définitif (fin de la recherche) : Intranet de Biogroup Cote d'azur Extraction : Logiciel Qlick sous format excel des données pseudonymisées sur serveur interne SELAS Transfert : Base données pseudonymisées sécurisé par mot de passe transférée par logiciel ANSSI conforme
DUREE DE CONSERVATION³	en année: 2 an(s) Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.

³ La durée de conservation intervient une fois l'objectif de traitement des données atteint. Les données ne sont alors plus consultables par le porteur de projet mais elles sont conservées par l'hébergeur de données. Vous trouverez ici, les recommandations de la CNIL sur la durée de conservation des données. Il s'agit généralement du délai de conservation des données après publication des résultats d'une étude.

CIRCUIT DES DONNEES EN CAS D'APPARIEMENT	Non applicable
COLLECTE DES DONNEES	La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinique conforme aux données présentes dans les documents sources. Recueil : • Les données seront obtenues depuis leur dossier médical informatisé : logiciel KaliSIL en version 3.0 ou ultérieure • Le recueil sera effectué par le responsable de la mise en œuvre pour le centre principal et par le responsable de chaque centre associé. • Le fichier de recueil est en annexe 2. Codage : Les données seront pseudonymisées par un codage par cryptage aléatoire avec clé par logiciel Qlick Transfert : Les modalités de transfert : ☐ Méthode de transfert sécurisée ANSSI conforme ☐ Non applicable car monocentrique. Conservation : Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité est stocké sur le serveur de chaque centre / RMO dans le dossier RCI>RNIPH>VALREF02
LICEITE DU TRAITEMENT DE DCP	Ce traitement relève de l'Intérêt légitime du RT car il est : -légitime : le LBM Biogroup COTE D AZUR et centres associés ne peuvent pas évaluer les valeurs de référence sans cette étude. -licite au regard du droit, déterminé de façon suffisamment claire et précise. -nécessaire pour les objectifs d'amélioration de la prise en charge des patients de Biogroup De plus, le traitement ne heurte aucun droits et intérêts des personnes dont les données sont traitées. Ces personnes ont bénéficié d'une information sur leur droit.

FLOW CHART :

Descriptif des données collectées	Sélection Avant J-30	Inclusion T 0
Information des sujets et absence d'opposition	✓	
Recueil de données		✓

ANNEXES

- Annexe 1 : Modalités d'information des sujets (Lettre d'information spécifique au projet ou Lettre d'information type +/- Site internet, document séparé)
- Annexe 2 - Fichier de recueil de données (Fichier Excel/ Autre, document séparé)
- Annexe 3 : Circuit des échantillons issus du corps humain (EICH) et examen de biologie effectué :

NA