



Guide technique d'accréditation en génétique

SH GTA 07 - Révision 00

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI





Sommaire

1	OBJET	4
2	REFERENCE ET DEFINITIONS.....	5
2.1.	Références	5
2.2.	Définitions et abréviations : Cf. Annexe 1	6
2.3.	Définition des encarts	6
3	DOMAINE D'APPLICATION	6
4	MODALITES D'APPLICATION.....	7
5	MODIFICATIONS APORTEES A L'EDITION PRECEDENTE	7
6	GUIDE DE LECTURE DES EXIGENCES ET RECOMMANDATIONS	7
4.	Exigences relative au management	8
4.1	Responsabilités en matière d'organisation et de management.....	8
4.2	Système de management de la qualité	10
4.3	Maîtrise des documents.....	11
4.4	Contrats de prestations	11
4.5	Examens transmis à des laboratoires sous-traitants.....	13
4.6	Services externes et approvisionnement	14
4.7	Prestation de conseil	16
4.8	Traitement des réclamations.....	17
4.9	Identification et maîtrise des non-conformités.....	18
4.10	Actions correctives	19
4.11	Actions préventives	20
4.12	Amélioration continue.....	20
4.13	Maîtrise des enregistrements.....	21
4.14	Evaluations et audits	21
4.15	Revue de direction.....	25
5.	Exigences techniques.....	26
5.1	Personnel	26
5.2	Locaux et conditions environnementales	32
5.3	Matériel de laboratoire, réactifs et consommables	35
5.4	Processus préanalytique	44
5.5	Processus analytique	47
5.6	Garantie de qualité des résultats.....	51
5.7	Processus post-analytique	54



5.8 Compte-rendu des résultats	55
5.9 Diffusion des résultats	56
5.10 Gestion des informations de laboratoire	57
Annexe 1 : Définitions et abréviations	59
1. Définitions	59
2. Abréviations	61
Annexe 2 : Métrologie des équipements de laboratoire	63

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



PREAMBULE

Les informations contenues dans ce guide sont le fruit de la réflexion collégiale de biologistes médicaux issus de structures privées et publiques, de la commission d'accréditation de la section Santé humaine, de représentants des sociétés savantes et de l'Agence de la Biomédecine, d'évaluateurs et d'experts techniques du Cofrac, spécialisés en génétique constitutionnelle et/ou en génétique somatique en biologie médicale et en génétique somatique en anatomie et cytologie pathologiques.

1 OBJET

La norme NF EN ISO 15189 définit les exigences particulières concernant la qualité et la compétence des laboratoires de biologie médicale (LBM) et des structures d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP).

Ce guide ne se substitue pas aux exigences et/ou normes applicables au sein du LBM ou de la structure d'ACP. Les recommandations qu'il contient pour le domaine de la génétique et que le LBM ou la structure d'ACP est libre d'appliquer, sont celles reconnues par le Cofrac comme étant appropriées pour répondre aux exigences de la norme NF EN ISO 15189, ainsi qu'au document Cofrac SH REF 02. Dans tous les cas, il appartient au LBM ou à la structure d'ACP de démontrer que les dispositions prises permettent de satisfaire pleinement aux exigences.

Ce document est destiné à fournir des recommandations pour réaliser les examens de génétique somatique et constitutionnelle (examen prénatal, postnatal, diagnostic préimplantatoire) et permettre d'assurer la qualité des prestations fournies. Il s'appuie sur le guide technique d'accréditation en Biologie Médicale (SH GTA 01), sur le guide technique d'accréditation en ACP (SH GTA 03) ainsi que sur des recommandations de bonnes pratiques issues de publications ou des sociétés savantes et admises dans le domaine.

IMPORTANT

La satisfaction aux exigences du référentiel (norme NF EN ISO 15189 et document SH REF 02) constitue la condition de l'octroi de l'accréditation.

Pour rappel, les inspecteurs des Agences régionales de santé ont compétence pour inspecter les laboratoires de biologie médicale quelles que soient les activités qui y sont pratiquées (L. 6231-1 du CSP). Le champ de l'inspection couvre l'ensemble des dispositions figurant dans le code de la santé publique et les textes spécifiques opposables.

Les activités en génétique sont strictement régulées par la loi de bioéthique et ses textes d'application. Le respect de la réglementation est vérifié par l'Agence régionale de santé (ARS) à l'occasion des inspections qu'elle conduit.

La vérification du respect de certaines exigences réglementaires spécifiques des activités en génétique, issues notamment de la loi de bioéthique et de ses textes d'application, et strictement et directement liées à l'application de la norme ISO 15189 peut relever de l'évaluation d'accréditation. Ces exigences sont précisées dans le document.

L'évaluateur Cofrac apprécie l'adéquation des pratiques du LBM ou de la structure d'ACP aux besoins explicites ou implicites de ses patients et prescripteurs et leur conformité au référentiel d'accréditation.



2 REFERENCE ET DEFINITIONS

2.1. Références

Ce document prend en compte les documents suivants :

1. Norme NF EN ISO 15189
2. Document SH REF 02 « Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 »
3. Document SH REF 08 « Expression et évaluation des portées d'accréditation »
4. Document SH GTA 01 « Guide technique d'accréditation en biologie médicale »
5. Document SH GTA 02 « Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatisés en biologie médicale »
6. Document SH GTA 03 « Guide technique d'accréditation en Anatomie et Cytologie Pathologique »
7. Document SH GTA 04 « Guide technique d'accréditation de vérification (portée A)/validation (portée B) des méthodes en biologie médicale »
8. Document SH GTA 06 « Guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale »
9. Document SH GTA 14 « Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesure en biologie médicale »
10. Document SH GTA 16 « Guide technique d'accréditation de la technique de séquençage haut-débit (NGS) »
11. Document GEN REF 10 « Traçabilité des résultats de mesure – Politique du Cofrac et modalités d'évaluation »
12. Document GEN GTA 01 « Traçabilité des résultats de mesure »
13. Document GEN REF 11 « règles générales pour la référence à l'accréditation et aux accords de reconnaissance internationaux »
14. Recommandations professionnelles de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire : Réalisation d'un diagnostic prénatal par génétique moléculaire à partir d'un prélèvement fœtal ; Les contrôles internes de qualité et les contrôles qualité, Elaboration d'un compte-rendu de résultats obtenus par analyse de séquençage de nouvelle génération
15. Recommandations professionnelles de l'Association des Cytogénéticiens en Langue Française : guide de bonnes pratiques en cytogénétique ; Guide des bonnes pratiques de l'analyse chromosomique sur puce à ADN
16. Recommandations professionnelles du Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique
17. Recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCA)
18. Recommandations professionnelles du groupe NGS DIAG : Compte-rendu d'examens de séquençage pangénomiques
19. Agence du numérique en santé (ANS) : Politique Générale de Sécurité des Systèmes d'Information de Santé :
<http://esante.gouv.fr/pgssi-s/espace-publication>



2.2. Définitions et abréviations : Cf. Annexe 1

2.3. Définition des encarts

Questions pratiques :

Chaque paragraphe de la norme est accompagné de questions pratiques à valeur pédagogique pour guider le LBM ou la structure d'ACP dans sa démarche d'accréditation. Ces questions ne sont pas exhaustives et le LBM/la structure d'ACP ne doit pas se limiter à y répondre pour être en conformité vis-à-vis de l'ensemble des exigences du référentiel. Seuls certains points sont traités via ces questions guides. Ces encadrés sont colorés en bleu.

Exemples ou illustrations en génétique : certains paragraphes sont illustrés par des exemples de cas pratiques ; ces encadrés sont colorés en rose.

Exemples ou illustrations générales : certains paragraphes sont illustrés par des exemples de cas pratiques généraux ; ces encadrés sont colorés en vert.

3 DOMAINE D'APPLICATION

Ce document s'applique :

- aux laboratoires de biologie médicale et aux structures d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP), accrédités ou en démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 ;
- aux évaluateurs et experts techniques du Cofrac : il constitue à ce titre une base d'harmonisation à leur usage ;
- aux membres des instances du Cofrac (Comité de Section, Commission d'Accréditation Santé Humaine) ;
- aux membres de la structure permanente du Cofrac ;
- de façon plus générale, aux clients et partenaires des LBM et structures d'ACP (ex. fournisseurs, autres laboratoires, établissements de santé, ...), pour comprendre leurs attentes et les soutenir dans leur démarche d'accréditation.

D'autres structures, confrontées aux mêmes problématiques dans d'autres domaines, peuvent également trouver le document utile et approprié.

Pour faciliter la lecture, les LBM et les structures d'ACP concernés sont dénommés "structures" dans la suite de ce guide. Les exigences retranscrites et les recommandations sont toutefois à rapporter aux activités pratiquées par ces structures dans le respect de la réglementation à vigueur.

Note : Les accréditations peuvent être délivrées sur la base des portées-types d'accréditation recensés dans le document Cofrac SH INF 50. Celles-ci représentent les examens couramment effectués et les méthodes fréquemment mises en œuvre dans les LBM et structures d'ACP. Le LBM/la structure d'ACP définit sa portée d'accréditation selon les indications de ce document. Il/Elle désirant une accréditation sur tout autre examen ou méthode non répertorié(e) dans ce document prendra contact auprès du Cofrac.



4 MODALITES D'APPLICATION

Ce document est applicable à compter du 1^{er} avril 2022.

Ce document contient à la fois des exigences et des recommandations.

Le terme « **doit** » est utilisé pour exprimer une exigence. Les exigences correspondent à la retranscription des exigences de la norme d'accréditation, du prescripteur ou de la réglementation, ou relèvent des règles d'évaluation et d'accréditation du Cofrac.

Le terme « **devrait** » est utilisé pour exprimer une recommandation. Les recommandations relèvent de bonnes pratiques visant à satisfaire les exigences. La structure est libre de ne pas suivre la recommandation, si elle peut démontrer que les dispositions alternatives qu'elle met en œuvre satisfont l'exigence d'accréditation correspondante.

Les termes « **peut** » ou « **il convient que** » expriment une possibilité, de nature à répondre à l'exigence ou à faciliter la satisfaction de l'exigence.

Dans les secteurs considérés de la génétique, et au jour de son approbation, ce guide technique d'accréditation reflète l'état d'avancement des connaissances en termes de préconisations pour l'accréditation. Les recommandations spécifiques au séquençage à haut-débit du document SH GTA 16 ne sont pas reprises dans ce document.

5 MODIFICATIONS APORTEES A L'EDITION PRECEDENTE

Il s'agit de l'édition initiale du document.

6 GUIDE DE LECTURE DES EXIGENCES ET RECOMMANDATIONS

Les paragraphes de la norme NF EN ISO 15189 non cités dans le présent document sont considérés comme explicites et ne nécessitent pas d'indication complémentaire pour le domaine de la génétique par rapport au texte de la norme NF EN ISO 15189 et du document SH REF 02.

Le plan de ce chapitre et sa numérotation sont identiques à ceux de la norme NF EN ISO 15189.



4. Exigences relative au management

4.1 Responsabilités en matière d'organisation et de management

4.1.1.2 Entité légale

L'exercice en génétique constitutionnelle est soumis à autorisation de la structure et agrément des praticiens selon la réglementation en vigueur.

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle une autorisation de l'ARS ?
- La structure a-t-elle mis en place des dispositions pour le suivi du renouvellement périodique de l'agrément des praticiens délivré par l'Agence de la biomédecine (ABM) ?
- La structure a-t-elle mis en place des dispositions pour informer le Cofrac en cas de modification significative apportée à la structure (changement de praticien agréé, ...) ? pour informer l'ARS et l'ABM de changements relatifs à la structure et aux praticiens ?

4.1.1.3 Conduite éthique

La situation de la structure par rapport à ces exigences est exposée par :

- son statut, sa gouvernance, sa description,
- la description claire de l'organisation mise en place, notamment en cas d'appartenance à une entité plus large.

Elle peut être complétée par un engagement pris notamment dans la déclaration politique qualité de la structure et une attention particulière est à porter aux éventuels conflits d'intérêts.

Lors d'une mise en commun de moyens, les différentes entités doivent identifier les potentiels conflits d'intérêt et doivent garantir la confidentialité des informations entre elles.

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle définie les sources de risques en termes de conduite éthique, de conflits d'intérêts ? La structure a-t-elle mis en place des modalités de déclaration de conflits d'intérêt ?
- Comment la structure garantit la confidentialité des informations (charte, sécurisation des données, ...) ?

4.1.1.4 Directeur de laboratoire

Pour mémoire, en France, le directeur du LBM au sens de la norme NF EN ISO 15189 est le biologiste-responsable ou, le cas échéant pour les LBM privés, les biologistes-coresponsables.

Le directeur de la structure d'ACP au sens de la norme NF EN ISO 15189 est le pathologiste-responsable ou, le cas échéant pour les structures privées, les pathologistes-coresponsables.



Le biologiste-responsable ou le pathologiste-responsable s'assure que les ressources humaines sont suffisantes, notamment en termes de biologistes médicaux ou pathologistes (ex : les biologistes médicaux agréés en génétique constitutionnelle ; les compétences attendues des pathologistes au regard des besoins de la structure) pour répondre aux besoins des patients et des prescripteurs et à la continuité des soins (exemple pour le DPN).

Il est responsable des prestations proposées par la structure en s'assurant de la disponibilité et de l'adéquation des ressources pour le bon déroulement des examens de génétique. Il est responsable des prestations finales et des résultats rendus quelle que soit l'organisation mise en place par la structure (exemples : dans le cas d'une organisation faisant appel à un service spécialisé appartenant à la même entité juridique que la structure, ou le cas d'une plateforme mutualisée au sein d'un établissement de santé...).

4.1.2 Responsabilités de la direction

4.1.2.1. Engagement de la direction

Au regard des exigences du § 4.1.2 du document SH REF 02, dans le cas d'une structure qui fait appel à un service support spécialisé de l'entité à laquelle il appartient, ce service doit être géré par la structure comme un prestataire externe en s'assurant de la qualité des prestations au travers d'accords négociés (cf §4.6). Les services spécialisés utilisés au sein de la structure sont évalués en même temps que la structure dans le cas où ils font partie de l'entité juridique accréditée et que les informations ne sont pas disponibles au sein de la structure. Au travers des accords négociés avec le service support ou au sein de la structure, la direction doit s'assurer d'avoir les ressources nécessaires pour réaliser les examens (cf §4.1.2.1 h et i) pour répondre aux utilisateurs (§4.1.2.2).

Lors d'une mise en commun de moyens, les différentes entités doivent identifier les services support concernés sur l'organigramme. Dans cette situation, les moyens mis en communs doivent être considérés comme une prestation externe avec la mise en place d'accords négociés. De même, les moyens mis en communs et les services concernés sont évalués lors de l'évaluation Cofrac en même temps que la structure. Dans ce cadre, et si la structure le demande, elle s'appuie sur la procédure du Cofrac GEN PROC 10.

Questions pratiques :

- Quelles sont les différentes fonctions de la structure ? qui sont les titulaires et les suppléants ?
- Quels sont les liens fonctionnels et hiérarchiques entre ces fonctions clés ?
- En cas de partage de responsabilités, les limites des responsabilités de chacun sont-elles définies ?
- Les services support ou les moyens mis en communs sont-ils gérés comme un prestataire externe au sens de la norme ?



4.2 Système de management de la qualité

4.2.1 Généralités

Dans le cas de structure multisites (cf GEN PROC 10 §2.2.1 Entité juridique unique disposant de plusieurs établissements produisant des activités d'évaluation de la conformité), un système de management de la qualité unique est mis en place pour l'ensemble de la structure. La mise en œuvre d'un SMQ unique repose sur une politique qualité unique et un Manuel Qualité commun, avec un système documentaire harmonisé et homogène, prenant en compte les spécificités de certaines activités telles que celles de la génétique.

Approche processus

Un « processus » peut être défini comme un « ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie ». La présentation des processus peut être réalisée sous la forme d'une cartographie des processus regroupant l'ensemble des processus et les interactions entre eux, reflétant l'organisation complète de la structure.

Pour chaque processus (préanalytique, analytique, postanalytique, support, management, ...), la structure s'attache à définir un responsable du pilotage et du suivi du processus. Pour des facilités de gestion, les processus peuvent être découpés en sous-processus (EEQ, Personnel, ...) avec des responsabilités associées. Les examens en génétique peuvent être composés de différents processus, que la structure doit définir dans ses dispositions et dont le « découpage » relève de sa responsabilité et de son organisation.

Les interactions entre les processus sont définies (en se basant, par exemple, sur les données d'entrée et de sortie des processus) afin de gérer au mieux les risques associés à ces interactions. La structure porte une attention particulière sur l'interface entre les différents processus. Elle définit les méthodes nécessaires pour assurer l'efficacité du fonctionnement et de la maîtrise des processus (suivi, évaluation, revue, ...), et peut par exemple :

- Définir un ou des objectifs pour chaque processus en assurant leur révision régulière
- Mettre en place des plans d'action, en cohérence avec les objectifs
- Surveiller ces objectifs à l'aide d'indicateurs qualité

-...

L'amélioration de l'efficacité du SMQ et des processus est une donnée d'entrée de la revue de direction (cf. 4.15.2.1 de la norme NF EN ISO 15189).

Questions pratiques :

- La cartographie des processus reprend-elle l'ensemble des processus et leurs interactions ?
- La structure a-t-elle défini des objectifs pour chaque processus ? Sont-ils suivis ?
- les indicateurs sont-ils pertinents ? Sont-ils suivis régulièrement ?



4.3 Maîtrise des documents

La structure doit s'assurer de maîtriser les documents de source externe, notamment les fiches fournisseurs qu'elles soient en format papier ou dématérialisé. En lien avec le chapitre 5.5.3 de la norme, la structure doit mettre en place des dispositions pour accéder à ces documents et un processus de veille scientifique et de consultation périodique pour garantir que les documents soient compris par le personnel (exemples : transposition dans un mode opératoire, communication au personnel, ...). L'analyse par la structure de l'impact ou non des évolutions de ces documents sur ses activités doit être vérifiable.

Dans le cas de conservation des documents sous forme électronique, la structure devrait disposer d'une stratégie de sauvegarde adaptée (nombre et type de support, localisation, sécurité et confidentialité, ...) afin de pouvoir reproduire fidèlement chaque document durant toute la durée d'archivage prévue. La structure devrait veiller au maintien d'un système informatique apte à lire les formats de fichier sous lesquels les données sont stockées.

En cas d'absence prolongée (congé maternité, congé parental, congé maladie, ...), la structure doit s'assurer que le personnel concerné prend connaissance des modifications documentaires qui lui sont applicables et qui sont survenues depuis son départ.

Questions pratiques :

- Comment la structure s'assure-t-elle de la prise de connaissance des documents ?
- Les formulaires sont-ils revus et approuvés comme tous les documents de la structure ?
- Les documents dématérialisés sont-ils gérés de manière à s'assurer de la sécurité, de l'intégrité et de la confidentialité des données ?
- La traçabilité des documents archivés est-elle assurée ?
- Le cas échéant, comment la structure intègre-t-elle les documents communs à l'ensemble de l'établissement de santé dont il a usage dans son SMQ ?
- La diffusion des documents est-elle ciblée pour le personnel concerné ?
- Le volume documentaire de la structure est-il adapté à son activité, permet-il une revue efficace ?
- Comment est réalisée la veille scientifique ?

4.4 Contrats de prestations

4.4.1 Etablissement des contrats de prestations

A titre indicatif, les « clients » d'une structure (« au sens qualité ») peuvent être d'une façon générale toutes les entités pouvant avoir des attentes ou des exigences vis-à-vis de la structure (les patients, les médecins prescripteurs, les établissements de santé avec lesquels elle travaille, d'autres laboratoires dans le cadre de contrats de sous-traitance, etc). Il s'agit *a minima* de toutes les personnes destinataires du compte-rendu d'examen et de toutes les structures transmettant des échantillons à des fins de sous-traitance.



Pour chaque « client » sollicitant ses services, la structure aide son client à préciser sa demande, en fonction de ses besoins, et s'assure qu'elle dispose des ressources nécessaires pour y répondre de manière adaptée.

Le contrat de prestation est un accord entre les deux parties. Il peut s'agir d'un contrat explicite (convention / contrat signé avec un établissement de santé par exemple) ou d'un contrat implicite dans le cas des patients se présentant à l'accueil de la structure. Dans ce dernier cas, c'est la demande d'examen qui tient lieu de contrat et qui fait l'objet de la revue de contrats.

Un contrat couvre notamment les aspects suivants sans s'y limiter :

- conditions pré-analytiques et éléments cliniques nécessaires ;
- consentement du patient
- acheminement, avec délais, fréquence et maîtrise de la température ;
- méthodes utilisées ;
- phases analytiques réalisées sur place ou transmises ;
- modalités et délais de rendu des résultats ;
- interprétations ;
- modalités de conservation, de destruction ou de restitution des échantillons biologiques traités.
- ...

La structure devrait s'assurer de la traçabilité des documents nécessaires (consentement éclairé du patient, attestation de consultation renseignée par le médecin prescripteur) à certains examens de génétique avant leur réalisation en conformité avec la réglementation en vigueur.

Question pratique :

- *La structure s'assure-t-elle de la réalisation des examens dans les délais compatibles avec l'état de l'art (ex. prise en charge des sarcomes de l'enfant, ...) ?*

4.4.2 Revue des contrats de prestations

La revue de contrat est l'action où la structure vérifie et s'assure que la totalité des exigences sont correctement spécifiées et qu'elles seront bien prises en compte dans la réalisation de l'examen. Elle est à distinguer de la révision du contrat qui est une modification d'un contrat déjà établi.

Il appartient à la structure de prouver la réalisation de la revue de contrats par un outil de traçabilité de son choix (papier, informatique).

Concernant la prescription, il peut s'agir de l'enregistrement de la demande dans le « dossier patient » qui peut être informatisée. Pour les autres contrats (ou conventions), outre le contrat en lui-même, un formulaire peut être employé (compte-rendu de réunion périodique avec le client, annexe au contrat, ...). *In fine*, l'ensemble des dispositions concernant les « contrats de prestations » est à formaliser dans le SMQ de la structure.

Lorsque la structure est amenée à modifier le « contrat initial », notamment lorsque le délai de rendu de résultats est différent de celui communiqué auprès de ses « clients » (cas de sous-traitance, de demande d'avis d'expert, en cas de modification du panel de gènes, ...), il appartient à la structure d'informer ses « clients ».



Questions pratiques :

- Les enregistrements des revues de contrat et prescriptions, modifications significatives et discussions pertinentes avec le client (patient/prescripteur) sont-ils conservés ?
- Existe-t-il des dispositions relatives à la revue de contrat ?
- Sur quels critères la structure réalise-t-elle l'adaptation des prescriptions (cf. paragraphe 4.7) ?
- La structure a-t-elle mis en place des dispositions en cas de réception d'une demande d'un examen de génétique non accompagnée du consentement du patient ni de l'attestation de consultation ou en cas de consentement du patient non conforme ?

4.5 Examens transmis à des laboratoires sous-traitants

Le terme sous-traitance désigne l'acte de transmettre un échantillon biologique à une autre structure pour la réalisation d'un examen jusqu'à l'interprétation des résultats associés (matérialisée par un compte-rendu validé par un biologiste médical / pathologiste). On distingue deux types de sous-traitance :

- La sous-traitance ponctuelle en cas d'impossibilité technique exceptionnelle (cf. a)
- La sous-traitance systématique (cf. b)

a) Sous-traitance ponctuelle en cas d'impossibilité technique exceptionnelle

Il s'agit du cas d'une structure, en situation d'impossibilité de réalisation de l'examen avec obligation contractuelle de rendu des résultats dans des délais convenus : panne d'équipement, défaut de personnel (congé maladie, ...), pic d'activité, rupture de stock, ...

Il appartient à la structure de prévoir des dispositions pour gérer cette situation de sous-traitance quand elle se produit (plan de continuité d'activité). Les structures concernées s'accordent sur les modalités techniques à mettre en œuvre.

b) Sous-traitance systématique

Il s'agit de sous-traitance d'examens non-réalisés par la structure, notamment en seconde intention (examens spécialisés, confirmations, ...) ou dans le cadre de contrats de coopération.

De même, il appartient à la structure « transmetteur d'échantillons » d'établir des accords avec la structure sous-traitante (contrat, bon de commande, échange d'informations par mail, ...) pour définir le cadre de la prestation en génétique.

Dans la mesure où la réglementation en vigueur ne l'impose pas, une structure peut s'adresser à une autre structure non accréditée pour l'examen concerné (sélectionnée et évaluée selon ses dispositions).



4.5.1 Sélection et évaluation des laboratoires sous-traitants et consultants

La structure sélectionne et évalue la structure sous-traitante selon des critères définis en fonction de ses besoins (cf tableau ci-dessous) et lui permettant de s'assurer que le sous-traitant est en mesure de réaliser les examens et de satisfaire les exigences du client. Pour la sollicitation de consultants en ACP, se référer au document SH GTA 03 §5.8.3.

Exemples de critères de sélection et d'évaluation de structure sous-traitante
<i>Structure accréditée ou système qualité mis en place répondant aux exigences de la norme ISO 15189</i>
<i>Autorisation d'exercer / agrément des praticiens / reconnaissance de compétences</i>
<i>Performances analytiques (résultats de participation aux EEQ ou CIL, etc.)</i>
<i>Confidentialité des données, prise en compte des problèmes et délai de résolution</i>
<i>Suivi des recommandations des sociétés savantes pour les informations du compte-rendu et modalités d'interprétation</i>
<i>Définition des dispositions en cas d'anomalie</i>

Questions pratiques

- Des accords ou contrats (contrats de coopérations, ...), périodiquement revus, ont-ils été mis en place avec les structures sous-traitantes ?
- La structure sous-traitante est-elle autorisée à réaliser ces examens ?
- Les clients (patients, médecins prescripteurs, ...) sont-ils avertis des examens sous-traités ?
- Comment la structure maîtrise-t-elle les modifications du catalogue de son sous-traitant dans son système qualité, de façon à maîtriser le risque lié par exemple à un changement de conditions préanalytiques ?

4.5.2 Compte-rendu des résultats d'examens

En génétique constitutionnelle, en cas de sous-traitance, la structure « transmetteur » est attentive à respecter les exigences réglementaires en vigueur. La structure sous-traitante transmet le compte-rendu au prescripteur et en informe la structure « transmetteur ».

En génétique somatique, cette réglementation ne s'applique pas sauf si l'examen de génétique somatique comporte des données constitutionnelles. Dans cette situation, le rendu de ces données doit respecter les exigences réglementaires en vigueur.

4.6 Services externes et approvisionnement

La structure doit identifier ses fournisseurs de matériels et de services « critiques », c'est-à-dire pouvant affecter la qualité de sa prestation.

Pour l'achat de matériel (équipement, réactifs, ...) et de service, il appartient à la structure de définir les spécifications d'achat correspondantes (ex. cahier des charges, ...)



Concernant l'évaluation des fournisseurs, la structure veille à s'assurer de la qualité de la prestation de ses fournisseurs de services, en particulier ceux considérés comme critiques, notamment :

- les prestations de maintenance, de métrologie,
- les évaluations externes de la qualité (EEQ/CIL),
- le transport,
- les organismes de formations,
- les matériels, informatique, bioinformatique, réactifs,
- ...

L'évaluation des fournisseurs peut être réalisée sur la base de la satisfaction, du respect des engagements contractuels, de la qualité des prestations fournies : délais (livraison, intervention SAV, ...), conditions de transport, conformité de la livraison vis-à-vis de la commande, dates de péremption des réactifs acceptables, rupture de stock, dysfonctionnements, problèmes rencontrés, La structure veille à enregistrer les dysfonctionnements (par exemple via une fiche de non-conformité), afin de les exploiter lors de l'évaluation des fournisseurs.

Cas des services supports :

Lorsque la structure appartient à un groupement d'entités juridiques différentes et qu'elle s'appuie sur les différents services « supports » de ce groupement (qualité, achats, informatique, ...), il revient à la structure d'apporter la preuve de la prise en compte des exigences de l'accréditation et de ses besoins. Les services « supports » sont assimilés à des services externes et le groupement est assimilé à un fournisseur de services externes dont la structure doit surveiller la performance.

La structure doit définir au sein de son système de management les dispositions relatives à la maîtrise de ces services « supports » (organigramme positionnant le « fournisseur » vis-à-vis de la structure, définition des responsabilités, accord entre la structure et le « fournisseur » sur les modalités de mise à disposition et d'intervention de personnel, modalités de suppléance, modalités de suivi de la performance du « fournisseur »).

Lorsque la structure fait partie d'un établissement de santé, la mise en place d'une relation contractuelle, interne à l'établissement, entre la structure et les services en charge des fonctions supports facilite le travail de management et son évaluation, sans être toutefois obligatoire. Ce « contrat », sous la responsabilité de la structure, comprend un cahier des charges permettant de satisfaire les exigences d'accréditation, de manière à ce que les besoins de la structure soient pris en compte par ce(s) fournisseur(s) « interne(s) ». Par ailleurs, si ces services supports sont « critiques », c'est-à-dire qu'ils sont susceptibles d'influencer la qualité des résultats, il appartient à la structure de procéder à leur évaluation.

Cas particulier du service support de métrologie

Le cas particulier du service support de métrologie est traité dans le chapitre « 5.3.1.4 - Etalonnage des équipements et traçabilité métrologique » du document SH REF 02 et dans le document GEN REF 10.



Exemple de l'évaluation de la gestion de l'informatique

-si c'est un service support qui gère l'informatique de la structure, l'évaluation portera sur la manière dont la spécification des besoins de la structure est définie (cahier des charges, contrat, gestion comme un prestataire externe, ...), sur les vérifications appropriées faites par la structure quant aux prestations fournies (par exemple, la vérification des performances du pipeline bioinformatique de la structure dans le cadre d'un développement d'un examen utilisant le séquençage haut-débit) et à la compétence du service support (compétences en adéquation avec les besoins de la structure) et à l'évaluation qui est faite par la structure de la performance du service support (exemple : audit interne, évaluation du service comme prestataire externe, communication avec le service, etc.).

-si la structure gère elle-même l'informatique, l'évaluation de cet item portera sur les modalités de gestion que la structure a mise en place.

Questions pratiques :

- La structure dispose-t-elle d'une procédure de sélection et d'achat des services et fournitures (métrologie, organisme d'EEQ, équipements, réactifs et consommables, organisme de formation, ...)?
- Les critères de sélection font-ils l'objet d'un suivi ?
- Comment la structure procède-t-elle à l'évaluation de ses fournisseurs de fournitures et de services qui affectent la qualité des résultats ?

4.7 Prestation de conseil

Les prestations de conseils sont couvertes par le chapitre 4.7 mais également d'autres chapitres de la norme NF EN ISO 15189 et du document SH REF 02 tels que les paragraphes 4.1.1.4g, 4.1.2.2, 5.4.2.

Exemples de prestations de conseil :

- Modalités de prise en charge préanalytique selon les besoins de la structure (manuel de prélèvement, catalogue d'examens, ... ; exemples de besoins particuliers pour les coupes tissulaires, bloc ; lames blanches sang total...),
- Modalités de prise en charge analytique selon les indications et selon les techniques réalisées (manuel de prélèvement, catalogue d'examens, ...),
- Modalités mises en place au niveau post analytique : conclusions type selon l'indication harmonisées entre les biologistes médicaux et/ou pathologistes, traçabilité des prestations de conseil et communication (mail téléphone réunion d'information, RCP moléculaire ou autres, (exemples RCP d'amont pour les examens pangénomiques, réunion CPDPN pour le diagnostic prénatal (DPN), prestation de conseil auprès des prescripteurs pour le dépistage prénatal non invasif (DPNI)...).

La structure informe le prescripteur des techniques utilisées et de leurs limites. Dans certains secteurs d'activités, la structure est attentive à respecter les exigences réglementaires en vigueur, notamment concernant les données incidentes.



Exemples de moyens utilisés pour la communication aux utilisateurs	
Exigences	Moyens
a) conseils sur le choix des examens et l'utilisation des prestations, y compris le type requis d'échantillon (voir également 5.4), les indications et limitations cliniques des procédures analytiques et la fréquence de prescription de l'examen	Revue du manuel de prélèvement s'il existe, réunion d'information auprès des prescripteurs sur les prestations de la structure ; revue des non-conformités pré-analytiques. (Exemple : absence d'informations cliniques ou de traitements, absence de consentement du patient, ...),
b) conseils sur les cas cliniques individuels	Conseils sur des pathologies spécifiques auprès du prescripteur, conseils auprès des prescripteurs sur le choix des examens à prescrire et sur leurs limites, discussion de cas cliniques en réunion d'équipe, ...
c) avis professionnels sur l'interprétation des résultats d'examens (voir 5.1.2 et 5.1.6)	Consultation de conseil génétique, ...
d) promotion de l'utilisation efficace des prestations du laboratoire	Voir a)
e) consultation dans les domaines scientifiques et logistiques, par exemple au cas où les échantillons ne satisfont pas aux critères d'acceptation.	RCP, veille scientifique, (exemple pour un prélèvement liquide amniotique trop précoce.), ...

De manière générale, la structure documente les actions entreprises dans le cadre de la prestation de conseils et suit leur efficacité. Les enregistrements permettent, par exemple, le suivi des conseils donnés au prescripteur avec la prise en compte des conseils précédents, notamment si plusieurs praticiens suivent le même dossier patient. Ces enregistrements sont traçables et liés au dossier patient afin d'être accessibles aux opérateurs habilités.

Questions pratiques :

- Qui réalise les prestations de conseil ?
- Les prestations de conseil couvrent-elles les phases pré-, per- et post-analytiques ?
- Comment sont effectués les enregistrements des prestations de conseil ?
- La structure fait-elle un bilan de ses prestations de conseil ? Comment sont-elles harmonisées ? comment sont-elles tracées ?

4.8 Traitement des réclamations

Toute réclamation de la part des usagers et personnel de la structure, justifiée ou non, est à enregistrer par la structure, et est à traiter, dans le cadre de l'amélioration continue de l'efficacité du SMQ.



Les réclamations justifiées peuvent être traitées selon les modalités de gestion des non-conformités incluant une étude d'impact, une analyse des causes et un plan d'actions (cf § 4.9).

Leur exploitation est réalisée lors de la revue de direction en tant qu'indicateur de la satisfaction des clients (cf. 4.15).

Questions pratiques

- Existe-t-il une/des procédure(s) de traitement des réclamations ?
- La structure exploite-t-elle ses réclamations ?
- Le système de réclamation est-il audité (efficacité des recueils et des actions correctives entreprises) ?
- Comment les utilisateurs sont-ils informés des modalités de réclamations (diffusion sur le site internet, manuel de prélèvement, affichage, ...) ?

4.9 Identification et maîtrise des non-conformités

Tout écart d'application par rapport aux exigences des référentiels (norme, référentiels du Cofrac) et aux dispositions du SMQ de la structure donne lieu à l'ouverture d'une fiche de non-conformité (NC), qu'elle soit technique ou organisationnelle (exemple : retard de réalisation d'activités planifiées). L'ouverture systématique de ces fiches permet à la structure d'évaluer l'importance de la non-conformité (pas uniquement en termes de qualité des résultats rendus, mais également concernant les processus support, la pertinence du SMQ, son efficacité, son pilotage, ...), d'alimenter son analyse de risques, et d'enregistrer la/les correction(s) immédiate(s) entreprise(s).

Ainsi la gestion d'une non-conformité peut s'effectuer selon les étapes suivantes :

- L'identification de la non-conformité et l'analyse de sa gravité (impact patient, organisationnel, financier, ...),
- L'ouverture d'une fiche de non-conformité,
- La mise en œuvre d'action(s) immédiate(s) consistant à traiter la conséquence immédiate de la non-conformité,
- Evaluation de l'efficacité de la ou les action(s) immédiate(s),
- Clôture de la fiche de non-conformité.

Lorsque l'évaluation de la non-conformité démontre que celle-ci est susceptible de se reproduire, il convient que la structure complète sa gestion de la non-conformité par :

- La recherche des causes profondes,
 - La mise en œuvre d'actions correctives visant à traiter les causes profondes de la non-conformité.
- Ce point est traité dans le chapitre 4.10 de la norme NF EN ISO 15189.
- La clôture de cette non-conformité s'effectue alors après revue de l'efficacité de(s) action(s) corrective(s).

La structure peut mettre en place un suivi à fréquence définie (mensuel, trimestriel, ...) des non-conformités, afin de déterminer les tendances et la nécessité de mettre en place des actions correctives transversales.



Les écarts notifiés lors des évaluations périodiques menées par le Cofrac ou lors d'audits internes suivent le même processus de revue de l'efficacité des actions décidées et réalisées. Pour une harmonisation de traitement, ces écarts peuvent également suivre les modalités de gestion des non-conformités de la structure.

Les dérogations ne peuvent être prises qu'à titre exceptionnel. La structure documentera l'analyse bénéfice-risque de sa motivation, la durée d'application et la responsabilité associée. Une dérogation permanente ou récurrente revient à une modification des dispositions.

Questions pratiques :

- En cas de non-conformités, quelles sont les dispositions prises concernant les résultats transmis (y compris ceux mis à disposition sur des serveurs de résultats) et/ou les comptes-rendus déjà émis ?
- Les dispositions de la structure prévoient-elle une analyse de l'étendue de la non-conformité (plusieurs sites, plusieurs examens, antériorité, plusieurs personnes, sous-familles impactées, ...) ?
- Les actions immédiates et correctives, le cas échéant, des non-conformités sont-elles évaluées ?
- Les dérogations sont-elles justifiées et limitées par des responsabilités définies, dans le temps, en fonction des sites, ... ?
- La structure a-t-elle défini le processus de clôture des non-conformités (efficacité des mesures, responsabilités, délais ...) ?
- La structure a-t-elle défini les conduites à tenir selon les non-conformités récurrentes (absence de consentement de patients, absence d'attestation de consultation, non-respect de critères d'acceptation d'échantillon dans le cas d'un échantillon précieux...) ?

4.10 Actions correctives

Une analyse des causes profondes est à mener pour permettre d'orienter la mise en œuvre d'actions correctives. Cela peut conduire à modifier les pratiques de la structure et son analyse de risques. Toute action corrective doit faire l'objet d'une évaluation d'efficacité dans un délai pertinent. Si l'action n'est pas efficace (par exemple : reproduction de la non-conformité), il convient de compléter l'analyse des causes et de mettre en œuvre d'autres actions correctives.

Exemple 1 : Un prescripteur n'a pas reçu le compte-rendu du patient X, la structure a identifié une erreur de saisie de l'identité du prescripteur (faute d'orthographe).

Action curative : correction de la saisie et envoi du compte-rendu au prescripteur, rappel du compte-rendu erroné.

Action corrective : sensibilisation du personnel en charge de la saisie (compte-rendu réunion qualité, émargement liste de présence, co-signature de la fiche, ...).

Mesure de l'efficacité des actions mises en place : vérification mensuelle de l'absence d'erreur de saisie du nom de prescripteur pendant 6 mois.



Exemple 2 : Le pourcentage de cellules tumorales n'a pas été transmis et ne permet pas une prise en charge optimale de l'échantillon tumoral.

Action curative : demande de complément d'information.

Action corrective : sensibilisation des « clients » et du personnel de réception.

Mesure de l'efficacité des actions mises en place : vérification mensuelle de la complétude des demandes pendant 6 mois.

Questions pratiques :

- L'action corrective décidée est-elle bien en lien avec la cause identifiée ?
- Comment les résultats des actions correctives sont-ils surveillés pour s'assurer de leur efficacité (audit interne, absence de répétition de la non-conformité...) ?
- La structure a-t-elle défini un délai et des critères pertinents pour s'assurer de l'efficacité de l'action corrective ?

4.11 Actions préventives

La structure doit déterminer les actions permettant d'éliminer les causes de non-conformités potentielles (qui ne se sont pas encore produites) afin d'éviter qu'elles ne surviennent. Les actions préventives relèvent d'un processus d'anticipation permettant d'identifier des possibilités d'amélioration et la non-survenue des non-conformités (par exemple, suite à une analyse de risque *a priori* menée sur un processus) et non d'une réaction consécutive à l'identification d'une non-conformité déclarée ou d'une réclamation.

Exemples de situations pouvant faire l'objet d'actions préventives

Un déménagement de locaux techniques, de nouvelles recommandations HAS publiées, de nouvelles ou des modifications de recommandations de bonnes pratiques, de nouvelles réglementations (exemple la loi de bioéthique), une modification de notice fournisseur, la mise en place d'un nouvel examen, les conclusions d'une revue des prescriptions, d'une revue de direction, les résultats d'une analyse de risques, les points à surveiller identifiés lors des évaluations périodiques menées par le Cofrac ou lors d'audits internes ...

4.12 Amélioration continue

Dans le cadre de l'approche processus, l'amélioration continue consiste à intégrer l'ensemble des données issues des non-conformités, des réclamations, des audits internes et évaluations externes, des analyses de risque, du suivi des indicateurs qualité, des retours clients, des suggestions du personnel, ... afin de s'assurer de la cohérence et de l'efficacité du processus d'amélioration continue de l'ensemble de la structure.



Questions pratiques :

- Les actions correctives (AC)/ actions préventives (AP) menées par la structure sont-elles analysées et en cohérence avec les risques identifiés dans les différents processus ?
- Les retours clients / suggestions du personnel permettent-ils à la structure de faire évoluer ses pratiques ?

4.13 Maîtrise des enregistrements

La structure s'attache à conserver les enregistrements pertinents concernant les performances de chaque activité. La structure doit conserver les enregistrements des données brutes et de toutes les informations nécessaires, lui permettant une exploitation ultérieure potentielle des résultats (séquençage, ACPA, ...).

L'archivage des enregistrements permet d'assurer la confidentialité, la pérennité et l'intégrité des données (température, hygrométrie, nuisibles ...) ainsi qu'une consultation aisée. L'intégrité des enregistrements doit être assurée en particulier en cas de saisie manuelle (vérification systématique, double saisie, ...). Le cas de l'archivage sous forme électronique est précisé au chapitre 4.3.

La durée de conservation des enregistrements doit être conforme à la réglementation en vigueur (30 ans pour la génétique constitutionnelle et le DPN) et satisfaire aux besoins des patients et des prescripteurs (exemples : les copies des attestations d'information et du consentement, l'original de la prescription, les comptes-rendus et commentaires explicatifs, ...). Il est rappelé que la durée de conservation ne peut être inférieure à 24 mois afin de permettre la réalisation successive de 2 évaluations Cofrac.

Questions pratiques :

- Comment la confidentialité et l'intégrité des enregistrements sont-elles assurées ?
- La structure a-t-elle défini les types d'enregistrements qu'elle doit conserver (exemples : compte-rendu RCP, etc.) ?

4.14 Evaluations et audits

4.14.2 Revue périodique des prescriptions, de la pertinence des procédures et exigences concernant les échantillons

La structure doit prendre en compte les évolutions techniques ou de bonnes pratiques suite à des réunions de prescripteurs ou des résultats d'enquêtes de satisfaction ou de publication de recommandations, des évolutions des pratiques liées aux autorisations de mise sur le marché des médicaments ou aux autorisations temporaires d'utilisation et doit envisager une revue de ses examens adaptée.



4.14.5 Audit interne

La stratégie d'audit interne que peut déployer une structure au regard des exigences de la norme NF EN ISO 15189 et du document SH REF 02 est bien décrite dans le document SH GTA 01. Quelques points sont précisés ici concernant la stratégie d'audit interne, la qualification des auditeurs internes et l'exploitation des résultats.

La stratégie d'audit interne :

L'ensemble des activités de la structure, y compris les EBMD, sur tous ses sites, fait l'objet d'audits internes. Il convient que le cycle d'audit interne soit accompli au cours d'une année. Il n'est pas nécessaire que les audits internes portent chaque année, en profondeur, sur tous les éléments du système de management de la qualité. La structure peut décider de se concentrer sur une activité particulière, sans pour autant négliger les autres.

Il appartient à la structure de définir une stratégie d'audit interne argumentée, afin qu'elle couvre l'ensemble de ses activités (examens du pré au post-analytique, processus supports, ...), quelle que soit la façon dont elle les définit. Le programme d'audit interne doit préciser les modalités de réalisation de l'audit interne et le choix des auditeurs internes au regard des objectifs définis. La structure doit démontrer la pertinence de la stratégie définie et conclure sur son efficacité.

La stratégie tient compte notamment :

- De l'exploitation des évaluations (efficacité des revues périodiques, suivi de l'efficacité des actions correctives, des actions préventives, prise en compte des retours d'information et suggestions du personnel, indicateurs, audits externes, audits internes précédents, ...)
- Des changements intrinsèques de la structure (modifications de la liste détaillée des examens, changements/évolutions opérés durant l'année au sein de la structure et qui sont susceptibles d'impacter la qualité et la fiabilité des examens, ...)
- De l'organisation de la structure (nombre de sites, approche processus, rotation du personnel, examens réalisés en urgence, ...)
- De la maîtrise des systèmes analytiques, en portant une attention particulière à la représentativité des examens choisis dans chaque sous-famille
- Des spécificités de chaque sous-famille du périmètre d'accréditation
- Des besoins actualisés des usagers
- Des évolutions de l'état de l'art
- ...

Les auditeurs internes

Tout le personnel de la structure est susceptible de réaliser des audits internes. Dans cette situation, la structure doit s'assurer de l'évaluation initiale des compétences de ses auditeurs internes et de leur maintien de compétence par exemple comme décrit au paragraphe 5.1.

La compétence de l'auditeur interne est évaluée par la structure sur la base de ses capacités à appliquer les techniques d'audit déterminées par la structure et sur sa connaissance du champ spécifique de l'audit. Le choix des auditeurs devrait nécessiter des compétences particulières (cytogénétique, génétique moléculaire, génétique somatique, génétique constitutionnelle, prénatale, postnatale, oncogénétique, bioinformatique, ...) en fonction de l'organisation choisie et de l'activité à auditer.

Le choix d'un intervenant externe répond aux mêmes critères. Le contrat avec cet intervenant doit préciser les objectifs précis de la structure (cf §4.6).



L'exploitation des résultats d'audit interne

La structure détermine les modalités de restitution des conclusions d'audit, en particulier l'identification des éventuelles non conformités. En cas d'identification de non conformités, la structure doit mettre en œuvre les actions nécessaires (cf. 4.9). Les axes d'amélioration identifiés peuvent être enregistrés comme actions préventives (cf. 4.11) ou constituer des opportunités d'amélioration (cf. 4.12).

Au terme de la réalisation du programme d'audit interne, la structure conclut sur l'efficacité de la stratégie d'audit mise en œuvre, afin de l'adapter sur les prochains cycles. Le but est d'optimiser cette stratégie en s'appuyant sur l'exploitation des informations recueillies au cours du cycle.

4.14.6 Gestion des risques

La structure doit tout mettre en œuvre pour réduire et/ou éliminer les risques potentiels identifiés. La gestion des risques de chaque processus comporte plusieurs étapes :

- l'identification des risques potentiels
- l'estimation du risque (gravité et fréquence) et sa détectabilité si possible
- la maîtrise du risque (mise en place de dispositions, de moyens de maîtrise, ...)
- les indicateurs pour chaque risque identifié (non-conformité, ...)

L'identification des risques peut être effectuée à partir de l'étude de l'étendue des non-conformités, des réclamations, à partir des analyses de tendance (contrôles qualité, suivi métrologique, ...), de l'étude minutieuse des processus permettant l'identification des étapes sensibles lors de leur réalisation, etc...

A chaque bilan des non-conformités (chaque trimestre, semestre ...), une révision de l'analyse de risque peut permettre de vérifier la maîtrise de certains risques, la non-maîtrise d'autres (avec mise en place de nouveaux moyens de maîtrise), la détection de nouveaux risques non envisagés, ... L'analyse de risques peut prendre plusieurs formes : par processus, par examen ou même à chacune des étapes critique d'une analyse (SH FORM 43), par automate, ...

Les risques potentiels dans une structure qui réalise des examens de génétique sont multiples.

Exemples de risques, des moyens de maîtrise déployés et du suivi de l'efficacité des actions mises en place.

Exemples	Risque	Criticité	Moyen de maîtrise	Suivi de l'efficacité
Identitovigilance	Intervention d'échantillons provenant d'individus d'une même famille à la réception	Elevée	Formation du personnel à la réception	Analyse mensuelle des non-conformités préanalytiques et de l'indicateur d'identitovigilance



Délais de réception des échantillons fragiles (pièce opératoire fraîches, sang, villosités chorales, ARN)	Dégradation d'échantillons précieux	Elevée	Contrats de prestations ; Manuel de prélèvement transmis aux structures clients et IDE en cas de modifications, réunions d'informations pour l'amélioration des pratiques semestrielles	Analyse mensuelle des non-conformités préanalytiques et de l'indicateur du suivi des délais de réception des échantillons
Contamination maternelle	Contamination maternelle lors de l'extraction d'ADN	faible	Formation initiale et continu du personnel technique	Contrôle de cohérence des résultats
Non-respect de la marche en avant	Contamination des échantillons	faible	Formation initiale et continu du personnel technique sur la pratique de la marche en avant	Vérification des contaminations par contrôle blanc
Les saisies manuelles	Erreur de retranscription du résultat	faible	Formation initiale et continu du personnel technique, relecture des saisies des résultats en double	Analyse mensuelle des non-conformités analytiques
L'utilisation d'une nomenclature obsolète dans l'écriture des résultats	Non compréhension du résultat par le prescripteur ou le client	faible	Appel du prescripteur ou du client lors de la transmission du compte-rendu	Suivi des réclamations

Questions pratiques :

- Sous quelle forme l'analyse des risques est-elle réalisée (évaluation des processus, des examens, ...) ?
- Les éléments de maîtrise des risques sont-ils identifiés, suivis et réévalués ?

4.14.7 Indicateurs qualité

Les indicateurs de qualité suivants peuvent être mis en œuvre :

- délai de rendu des résultats d'examens, notamment en cas de réalisation en urgence (entre le prélèvement de l'échantillon et la communication au prescripteur du résultat validé),
- délai de rendu des résultats en cas de dysfonctionnement matériel, en cas de rupture de stock
- taux d'échec analytique
- taux de demandes et/ou d'échantillons non-conformes (préanalytique/prélèvement),
- taux de ré-analyse, de reprise (Taux d'échec pour l'extraction d'ADN par exemple, taux d'échec de culture),
- taux de contrôles internes de qualité rejetés (contamination des témoins négatifs sans ADN, analyse des CV de la structure),
- performance de la structure aux EEQ,
- satisfaction client,



- taux de réclamation et taux de non-conformité,
- délai des actions correctives mises en place,
- analyse des coûts/bénéfices,
- suivi du plan de formation,
- nombre de comptes-rendus amendés,
- ...

Questions pratiques

- Les indicateurs sont-ils en adéquation avec la politique qualité et ses objectifs ?
- La périodicité d'évaluation des indicateurs est-elle définie et adaptée à chaque indicateur ?
- La structure met-elle en œuvre des actions correctives et/ou préventives en cas de non atteinte des objectifs ?

4.15 Revue de direction

Un intervalle de 12 mois entre deux revues de direction est recommandé. S'il est supérieur à 1 an, il incombe à la structure d'en justifier les raisons. Des intervalles plus courts sont recommandés lors de la mise en place du SMQ ou de changements importants.

Dans le cas où la structure fait partie d'un établissement de santé, un représentant de la direction de l'établissement peut être présent lors de la revue de direction. A l'issue de la revue, toutes les conclusions peuvent être communiquées à la direction de l'établissement de santé pour être prises en compte dans le cadre d'une revue de direction plus globale à l'établissement de santé.

Conformément au §4.2, la structure peut organiser une revue de direction par site. Dans ce cas, une revue de direction consolidée portant sur tous les éléments du SMQ unique doit être réalisée.

Il est rappelé que les activités relatives à la gestion de portée flexible sont des éléments d'entrée de la revue de direction (SH REF 08).

Questions pratiques

- La structure a-t-elle mis en place des dispositions dans le cas où la revue n'est pas réalisée à la période prévue ?
- Les objectifs du système de management y sont-ils définis/revus ?



5. Exigences techniques

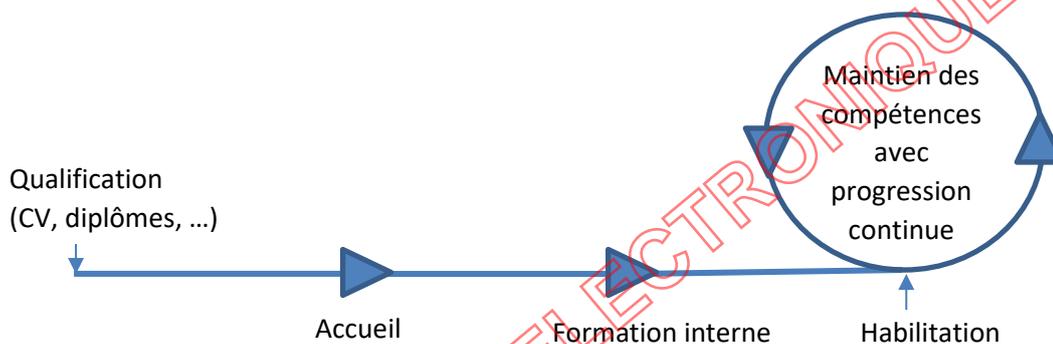
5.1 Personnel

5.1.1 Généralités

5.1.2 Qualifications du personnel

La structure s'assure de la qualification de tout le personnel (technicien, secrétaire, responsable qualité, biologiste médical, pathologiste, agent d'entretien...) pour des tâches ou activités spécifiques et dispose des preuves correspondantes. Les qualifications correspondent à des aptitudes associées à des connaissances. Celles-ci peuvent être démontrées sur la base de diplômes, d'attestations, d'équivalences ou d'une expérience prouvée (les enregistrements de ces qualifications sont conservés cf § 5.1.9.a). Ces qualifications correspondent aux besoins spécifiques de l'activité que la structure doit définir au regard des différentes fonctions de son personnel (technicien, ingénieur, biologiste médical, médecin anatomopathologiste, etc.)

La qualification est à distinguer de l'autorisation à réaliser les tâches (habilitation).



La structure doit respecter la réglementation en vigueur sur les qualifications de son personnel technique, et des biologistes médicaux / pathologistes autorisés à valider les examens et à signer les comptes rendus.

S'agissant des biologistes médicaux / pathologistes, la structure doit se conformer à la réglementation en vigueur :

- pour le postnatal et le DPI : l'agrément des praticiens délivré par l'agence de la biomédecine, le suivi de l'arrêté de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal) ;
- pour le prénatal : une reconnaissance de compétences des praticiens par l'ARS selon les critères fixés par arrêté (diplôme, formation, expériences, ...).

Pour tous les domaines de la génétique, la qualification est prononcée à partir de la démonstration de l'adéquation des compétences de chaque personne à accomplir son activité (cf. 5.1.6).

L'ensemble de ces exigences s'applique aussi bien pour les personnels titulaires que pour les remplaçants, intérimaires, pour tous les types de fonction (technicien, préleveur, interne, biologiste médical / pathologiste remplaçant, agent d'entretien, agent administratif, cadre, bioinformaticien, agent assurant le transport des prélèvements, ...).



Questions pratiques :

- Les qualifications sont-elles prévues pour l'ensemble du personnel ? sont-elles spécifiques au regard de l'activité de chaque personnel (exemple la qualification des agents d'entretien au regard du risque de contamination) ?
- La structure s'est-elle assurée des agréments de l'ensemble du personnel signataire pour les examens de génétique constitutionnelle et les compétences pour le diagnostic prénatal ?
- La structure a-t-elle mis en place des dispositions pour le suivi du renouvellement périodique des agréments (ou reconnaissance de compétences) des praticiens ?
- La structure s'est-elle assurée des compétences du personnel signataire en génétique somatique ?
- Les responsabilités et les dates de déclaration de qualifications sont-elles tracées ?

5.1.3 Définitions de fonctions

Il convient que l'ensemble des fonctions (biologiste médical, pathologiste, technicien, secrétaire, infirmier, qualicien, coursier, personnel d'entretien, aide de laboratoire, personnel administratif, ...) incluant les fonctions transverses (qualité, informatique, RH, métrologie, ...) soient définies. Ces fonctions décrivent l'activité, les missions, les tâches spécifiques, les responsabilités et autorités associées. La structure définit la suppléance des fonctions clefs nécessaires pour mener à bien les examens rendus dans des délais contraints (tout diagnostic prénatal, examens thérapeutiques, ...).

Questions pratiques :

- Les fonctions et les tâches sont-elles définies de manière exhaustive (description de la tâche, responsabilité et autorité associées) ?
- Les fonctions clefs sont-elles définies ? Les suppléances sont-elles prévues ?
- Les liens fonctionnels et hiérarchiques sont-ils définis ?

5.1.4 Accueil du personnel

Il convient que les dispositions et la responsabilité de ce processus d'accueil soient définies dans les dispositions de la structure. A l'arrivée d'un nouveau personnel, la structure prévoit de présenter l'organisation générale et son fonctionnement (les locaux, les règles de sécurité, le SMQ de la structure, l'informatique, l'éthique, la confidentialité, les notions de conflit d'intérêt, etc.). Les preuves de la réalisation de ce parcours sont enregistrées par le moyen souhaité par la structure.

5.1.5 Formation

Il est de la responsabilité de la structure de s'assurer de la formation de son personnel au SMQ de la structure (organisation générale de la structure, MAQ, ...). La formation est spécifique de l'environnement et adaptée au personnel pour l'ensemble des fonctions (biologiste médical, technicien, secrétaires, coursiers, personnel d'entretien, qualité, informatique, RH, métrologie, ...) et selon les tâches attribuées à chaque personne (la marche en avant le cas échéant, les mesures préventives des contaminations, la confidentialité et la diffusion des résultats, le rendu des résultats



au prescripteur, : la gestion des examens spécifiques à la génétique constitutionnelle prénatale et postnatale qui nécessitent une vigilance sur le consentement des patients, la confidentialité des données informatiques selon la réglementation RGPD, comme par exemple l'accès aux données informatiques aux personnes concernées par le dossier).

Le programme de formation comporte des critères spécifiques pour chaque type de tâche et/ou chaque fonction. La structure détermine les moyens de mesure de l'efficacité du programme de formation et la périodicité de la revue. L'évaluation de l'efficacité du programme de formation ne se résume pas à l'évaluation de la compétence à l'issue de chaque formation.

▪ **Exemple de formation en génétique** : Savoir vérifier la conformité du dossier : présence des éléments cliniques/paracliniques/généalogiques/génétiques nécessaires à l'interprétation des résultats, l'attestation d'information et de consentement, les bonnes pratiques pour l'identité-vigilance, participation aux contrôles qualité, publication, participation aux congrès pour les biologistes médicaux / pathologistes, participation à des formations fournisseurs...

Questions pratiques :

- *Comment la structure a-t-elle établi ses besoins en termes de formation et de compétence ?*
- *Les formations (internes, externes) sont-elles programmées, réalisées et tracées ?*
- *L'ensemble du personnel est-il formé ? A quelle fréquence, pour quel objectif ?*
- *Comment les formations sont-elles évaluées (revue de direction, indicateurs, évaluation de l'organisme de formation, ...) ?*
- *Le programme de formation est-il révisé en fonction des changements (équipement, patientèle, nouvelles activités, évolution des recommandations, non conformités, ...) ?*

5.1.6 Evaluation de la compétence

Pour l'évaluation initiale des compétences : la structure met en œuvre un processus visant à délivrer aux personnes de toutes les catégories de son personnel (technicien, secrétaire, responsable qualité, biologiste médical, pathologiste, ...) une autorisation à effectuer des tâches spécifiques basée sur l'évaluation de la compétence.

L'évaluation des compétences doit permettre de maîtriser les étapes critiques des tâches confiées. Celles-ci peuvent être déterminées en fonction d'une analyse de risque. L'autorisation à effectuer les tâches (habilitation) est prononcée à partir de la démonstration de l'adéquation entre les compétences de chaque personne et les activités confiées. Avant l'évaluation du personnel la structure aura établi des critères objectifs associés à chaque activité ou niveau d'activité.

En pratique l'évaluation de la compétence peut reposer sur (note 1 du § 5.1.6) :

- L'observation directe des processus de travail de routine et les procédures
- L'observation directe de l'entretien de l'équipement et les contrôles de fonction
- Le suivi de l'enregistrement et la validation technique des résultats des examens
- L'examen des dossiers et leur validation
- L'évaluation des compétences de résolution de problèmes par exemple pour les CIQ



- L'examen des échantillons spécialement prévus à cet effet : échantillons examinés précédemment, des matériaux de comparaisons inter laboratoires, des aliquotes d'échantillon.

Les critères d'évaluation peuvent être quantitatifs (ex. analyses en double tuteur/personne à habilitier) avec comparaison des résultats par rapport aux bornes d'acceptabilité ou aux résultats de la personne référente, enregistrement des dossiers dans le SIL, quizz, ...) ou qualitatifs (ex. conduite/attitude au poste, validation des comptes-rendus, appréciations par le tuteur, comportement, ...). La structure désigne les personnes responsables de l'évaluation qui doivent elles-mêmes maîtriser les compétences.

Pour les personnels en poste au moment de la mise en place du SMQ et/ou d'extension à de nouvelles sous-familles, la structure peut adapter l'évaluation de la compétence en s'appuyant sur l'expérience, en fonction de l'ancienneté et de la nature de la tâche. Cela ne concerne qu'une première évaluation d'un personnel. Cette pratique ne peut pas être répétée pour le maintien de compétence.

L'ensemble de la démarche doit faire l'objet d'une traçabilité documentaire (cf. § 5.1.9).

Pour le maintien des compétences : Tout le personnel doit être réévalué y compris le personnel d'encadrement, selon des critères objectifs et pertinents définis par la structure. Les critères et les niveaux pour établir le maintien de la compétence peuvent être différents de ceux établis initialement. La pertinence de ces critères et de ces niveaux peut résulter d'une analyse de risque liée aux pratiques de la structure. La périodicité doit être définie et est basée sur un argumentaire pertinent.

En cas de pratique non-régulière ou d'arrêt temporaire de la pratique (ex : arrêt maladie, congé maternité, ...), la structure définit et applique des modalités d'évaluation du maintien de la qualification/habilitation des personnels concernés, avec au besoin une requalification adaptée.

Exemples de critère d'évaluation initiale ou de maintien de compétence qui puissent être mesurables avec un seuil de décision :

- Pour les biologistes médicaux et/ou pathologistes : participation aux contrôles qualité, publication, participation aux congrès, validation de résultats, prestation de conseil, interprétation et adaptation des prescriptions, réalisation de DVM, participation à l'amélioration continue de la structure.
- Pour le personnel technique : résultat de comparaison inter-opérateur pour les techniques morphologiques (ex : cytogénétique conventionnelle), résultats des CIQ (témoins positifs et négatif), participation aux EEQ/CIL, taux d'erreur d'identitovigilance ou de contamination en culture cellulaire, résultat d'extraction d'ADN, déclaration et traitement des réclamations et des non-conformités.

Cas des examens peu réalisés – Maintien des compétences et réalisation analytique

La structure peut être accréditée pour des examens qu'elle réalise peu souvent (par exemple quelques fois dans l'année). Il appartient à la structure de maintenir et de maîtriser des compétences globales pour chaque champ de possibilités de la portée d'accréditation (ligne de portée). La structure est en mesure de réaliser les examens considérés sur demande, dans des délais compatibles avec les besoins cliniques du prescripteur, en mettant en œuvre des dispositions



préétablies (achat, contrôles qualité, informatique, préanalytique, ...). Il n'est toutefois pas obligatoire de pratiquer à fréquence définie ces examens, pour son propre compte, sur échantillons détenus par exemple, sauf cas particulier d'examens qui le nécessiteraient, pour maintenir une compétence spécifique.

Questions pratiques :

- Les évaluations de la compétence sont-elles prévues pour toutes les tâches ?
- Les évaluations de la compétence sont-elles enregistrées pour tout le personnel ?
- L'évaluation des compétences repose-t-elle sur des critères et des niveaux objectifs ?
- La date et le responsable de l'autorisation à effectuer les tâches sont-ils tracés et documentés ?
- La périodicité de l'évaluation des compétences a-t-elle été définie ?
- Comment adaptez-vous la périodicité du maintien des compétences au regard des tâches, absences, changements intervenus dans la structure, ... ?

5.1.7 Revue des performances du personnel

La structure peut réaliser la revue des compétences de son personnel qualifié, à l'occasion par exemple d'un entretien annuel avec le personnel concerné.

5.1.8 Formation continue et développement professionnel

La structure s'assure que l'ensemble de son personnel bénéficie de formation en quantité et qualité suffisantes, de façon à maintenir ou acquérir des compétences nécessaires pour la réalisation des tâches (et en conserve les éléments de preuves).

Tout le personnel est concerné par la formation incluant les biologistes médicaux et/ou les pathologistes.

Le rôle du biologiste médical / du pathologiste est fondamental dans l'interprétation des résultats, en fonction du contexte épidémiologique, clinique et biologique du patient. A ce titre, il fait la preuve de sa formation continue (exemples : lecture de références bibliographiques, formation individuelle présente ou à distance, participation à des manifestations et séminaires techniques et scientifiques, réunion de staff, la préparation et la participation aux RCP, situation professionnelle formatrice, ...) de manière à maintenir ses connaissances à jour.

L'évaluation de l'efficacité des formations peut être réalisée par exemple au travers de l'évaluation individuelle de chaque formation, de la qualité des acquis liés à la formation, de l'impact de la formation sur les pratiques de la structure, ...

L'efficacité du programme de formation doit être évaluée de façon à s'assurer qu'il correspond aux besoins de la structure. La structure peut se baser par exemple sur un bilan des formations.



Questions pratiques :

- Le plan de formation est-il prévu et appliqué ?
- Quelles personnes sont concernées ?
- Comment est évalué le programme de formation ?
- Les formations ont-elles fait l'objet d'un retour au personnel intéressé ?
- L'information obtenue lors des formations est-elle partagée et utilisée par la structure ?

5.1.9 Enregistrements relatifs au personnel

Les enregistrements liés aux ressources humaines doivent être disponibles pour chaque catégorie de personnel (cf. § 4.13.b de la norme) et peuvent comprendre à titre d'exemple :

Exemples d'enregistrements	
a) les qualifications éducationnelles et professionnelles ;	une qualification éducationnelle : formation initiale diplômante (BTS, DES, DELAM, etc.) et une qualification professionnelle (VAE),
b) la copie d'un certificat ou une autorisation, le cas échéant ;	un certificat d'inscription à l'Ordre professionnel, une autorisation de prélèvement, AFGSU, et agréments . Pour les analyses réglementées, comme par exemple le diagnostic prénatal de la toxoplasmose, la validation ne pourra être effectuée que par le praticien agréé à cet effet par l'Agence de la biomédecine
c) L'expérience de travail antérieure ;	un CV, un justificatif d'expérience dans la structure ...
d) Les définitions de fonctions ;	une fiche de fonction, des dispositions définissant les tâches à chaque poste sur lesquelles les personnels sont qualifiés et dont la compétence a été évaluée (ex. un technicien peut occuper un poste de technicien, de préleveur, etc., avec une qualification adaptée). Il est recommandé que la structure puisse apporter la preuve que les responsabilités de la fonction occupée ont bien été prises en compte par le personnel en poste (ex. fiches de fonction nominatives, document signés, ...),
e) L'accueil de nouveau personnel dans l'environnement de laboratoire ;	un livret d'accueil peut être remis au nouvel arrivant et peut permettre d'assurer la traçabilité,
f) La formation aux tâches actuelles ;	les preuves de la qualification aux tâches actuelles (attestation de formation interne, attestation des fournisseurs, ...),
g) Les évaluations de compétence ;	les preuves de l'évaluation de compétence peuvent être : QCM, un enregistrement de la phase de tutorat, enregistrements divers en lien avec habilitation (VAE, quizz complétés, critères d'évaluation, ...)



h) Les enregistrements concernant la formation continue et le niveau atteint ;	les preuves de la formation continue peuvent être similaires à celles proposées en f) et g) et également apportées par des observations, la participation aux EEQ en aveugle, le travail en doublon (la structure doit définir le niveau),
i) Les examens des performances du personnel ;	les enregistrements concernant les performances du personnel peuvent correspondre à l'entretien annuel, à la participation aux EEQ, ...
j) Les comptes-rendus d'accidents et d'exposition aux dangers professionnels	les enregistrements concernant les comptes-rendus d'accidents et d'exposition aux dangers professionnels ; et l'état d'immunisation, sont hors champs d'accréditation (cf. § 5.1.1 du présent guide). Dans le cas où la structure ne détient pas directement ces enregistrements, (établissements de soin, service support gérant les ressources humaines, ...) elle doit pouvoir en disposer facilement.
k) L'état d'immunisation, si pertinent pour les obligations attribuées.	Voir j)

Questions pratiques :

- Les qualifications sont-elles documentées ?
- Les enregistrements assurent-ils la traçabilité des contenus des qualifications, du suivi des compétences, des tâches réalisées dans ce cadre, des intervenants, des dates, des lieux... ?

5.2 Locaux et conditions environnementales

5.2.1 Généralités

L'accès aux locaux doit être contrôlé et réglementé. Ils ne doivent être accessibles qu'aux personnes autorisées.

L'organisation des locaux et la mise en place des conditions environnementales doivent être adaptées aux activités en génétique (ex : exigences spécifiques liées aux techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique, au DPI (examen sur cellule unique), pour les gestes invasifs, locaux de prélèvement des échantillons de patients, locaux pour entretien avec la famille, pour le prénatal, zone avec atmosphère contrôlée, ...), afin de s'assurer sur la base d'une analyse de risques que les conditions de réalisation sont conformes et optimales. La structure devrait se conformer aux spécifications des fournisseurs en termes d'agencement et d'espace (ventilations notamment) pour les locaux techniques et les équipements, et aussi au niveau de l'accessibilité du matériel pour les différentes maintenances.

Une vigilance importante est mise en place afin d'éviter les risques de contamination des échantillons (cf § 5.2.6).



Questions pratiques :

- Comment le personnel est informé de l'organisation de la marche en avant ? La structure prévoit-elle des dispositions en cas de panne de la dépression ou surpression des salles dédiées ?
- La structure a-t-elle envisagé le risque lié au nombre de personnes dans la zone technique (circulation, encombrement, calme au moment des manipulations délicates, contamination, ...) ?
- La structure a-t-elle envisagé le risque lié à l'intervention de personnel extérieur (SAV, entretien, ...) sur la confidentialité et sur la contamination ?

5.2.3 Locaux de stockage

Concernant la protection des locaux d'archivage contre les risques naturels (incendie, dégât des eaux, nuisibles, ...), il appartient à la structure de prendre les dispositions adéquates en fonction du support de conservation (papier/électronique) et au regard de la réglementation en vigueur. En particulier dans le cas des sauvegardes informatiques, les équipements correspondants sont entreposés dans un endroit sécurisé, différent de celui de la source (cf. document SH GTA 02).

5.2.5 Locaux de prélèvement d'échantillons des patients

En fonction de son activité, la structure doit prévoir des locaux adaptés pour l'accueil des patients (personne seule ou une famille entière) en préservant la confidentialité des échanges verbaux et en s'assurant de l'identitovigilance.

De même, les prélèvements se font dans des locaux adaptés, dédiés aux prélèvements (prélèvement sanguin, de moëlle, ...).

Dans le cas où les prélèvements sont réalisés en dehors des locaux propres de la structure (ex : bloc opératoire, prélèvement d'ACP), ces locaux ne relèvent pas de la responsabilité de la structure et ne seront pas visités par l'évaluateur. Cependant la structure doit s'assurer que les conditions pré-analytiques sont définies et respectées (conditions de stockage, matériel, ...) par exemple avec l'établissement d'une convention ou d'un accord avec les services cliniques et la communication du manuel de prélèvement qui établit les exigences préanalytiques. Ce dernier point est vérifié par l'évaluateur.

Lorsque les locaux de la structure ne permettent pas un accès aux personnes handicapées, la structure peut prendre des dispositions considérées comme des aménagements afin de pouvoir répondre aux besoins de ces patients (ex. prélèvement à domicile gracieux, proposition de prélèvement sur un autre site de la structure, ...). En lien avec le §5.4.2 de la norme, il convient que ces informations soient mises à disposition des usagers, par exemple par voie d'affichage, sur le portail internet ou tout autre moyen approprié.

5.2.6 Entretien des locaux et conditions environnementales

L'organisation des locaux et la mise en place des conditions environnementales (température, hygrométrie, pression d'air, ...) sont définies au regard des spécifications fournisseurs ou autres recommandations publiées dans la littérature et sont adaptées aux activités en génétique (ex : exigences spécifiques liées à la génétique, au DPI, pour les gestes invasifs, locaux pour entretien avec les familles pour le prénatal, zone avec atmosphère contrôlée, ...), afin de s'assurer que les conditions de réalisation sont conformes et optimales.



Une vigilance importante est mise en place afin d'éviter les risques de contamination des échantillons, par exemple avec l'installation de sas et un plan de surveillance dans la zone à atmosphère contrôlée.

Environnement et risque de contamination

Une organisation du circuit des échantillons biologiques et aliquotes est définie de manière à prévenir toute contamination croisée (« inter-échantillon ») et respecter le principe de « la marche en avant » des échantillons biologiques, en relation avec le processus analytique et les techniques employées (manuelle, automatisée, ...). L'ensemble des dispositions de maîtrise de ces circuits est à décrire et à appliquer.

La séparation entre les phases pré-PCR et post-PCR (paillasse d'extraction, de pré-PCR, de post-PCR) est définie au regard de l'activité de la structure, des automates et analyseurs utilisés. En fonction des techniques et équipements utilisés, la structure devrait définir les dispositions de cette séparation sur la base d'une analyse de risques détaillée pour s'assurer de la qualité des prestations fournies (par exemple : automatisation fermée, maîtrise des contaminations, mise en place des dispositions pour minimiser des risques, précautions particulières pour le sexe fœtal, le rhésus fœtal, ...).

Pour les techniques moléculaires sur tube, les zones techniques sont conçues pour assurer une aération, une ventilation, une filtration de l'air offrant un environnement limitant la contamination. Pour éviter la contamination « croisée », en cas d'utilisation d'automates fermés, il n'est pas nécessaire de disposer de locaux strictement séparés. Toutefois, en fonction des méthodes employées et de l'activité, après analyse bénéfice/risque, des locaux strictement séparés et indépendants peuvent être dédiés pour les techniques d'amplification (PCR, ...), couramment répartis en 3 zones : préparation des mix de PCR, extraction d'ADN, et amplification/révélation, associés là aussi à un circuit monodirectionnel du traitement du prélèvement.

S'il y a un risque de contamination, en fonction de l'activité, notamment pour la culture cellulaire, il appartient à la structure de le maîtriser et de prouver l'efficacité des mesures préventives adoptées : par exemple, mise en œuvre d'un programme de nettoyage et de contrôle des surfaces, voire de l'air, à fréquence adaptée, avec exploitation des résultats.

Des procédures spécifiques pour le nettoyage et le contrôle des surfaces et de l'air dans les salles de culture sont développées en tenant compte de la sensibilité des acides nucléiques aux produits de décontamination. Enfin, sur ce sujet, la structure peut également se référer aux normes NF EN ISO 15190 (Laboratoires de médecine -- Exigences pour la sécurité) et NF EN 12128 (Biotechnologie -Laboratoires de recherche, de développement et d'analyse - Niveaux de confinement des laboratoires de microbiologie, zones à risque, situations et exigences physiques de sécurité), relatives à l'hygiène et la sécurité dans les laboratoires. Pour rappel, l'hygiène et la sécurité ne relèvent pas du mandat de l'évaluateur sauf s'il existe un impact potentiel sur les résultats, la structure est néanmoins invitée à se conformer à la réglementation en vigueur.



Questions pratiques :

- Les conditions environnementales (température et variations de températures, espacement, exposition au soleil, champs magnétiques, ...) et d'installation des appareils (centrifugeuses, analyseurs, serveurs informatiques, ...) respectent-elles les spécifications du fournisseur ?
- Le positionnement des sondes de température est-elle cohérente avec les emplacements des équipements (climatisation, analyseurs, ...) ?
- La température est-elle enregistrée et en cas de sortie des spécifications, une NC est-elle ouverte avec étude d'impact ?

5.3 Matériel de laboratoire, réactifs et consommables

5.3.1 Equipements

5.3.1.1 Généralités

Lors de l'achat d'un équipement, la structure doit définir ses besoins : spécificité, sensibilité, fidélité, justesse, EMT de l'équipement en métrologie, criticité des grandeurs métrologiques...

La notion d'équipement, comprend les matériels et les logiciels qui lui sont associés (SIL, middleware, logiciels de gestion documentaire, de métrologie, voir note introductive du § 5.10.1). La gestion et la maîtrise du processus d'information est traité au § 5.10 du présent guide.

Il convient que la structure identifie ses équipements et matériels, de façon exhaustive (équipements informatiques, logiciels, thermocycleurs, pipettes, étuves, ...). La structure distingue les équipements et matériels ayant une influence sur la qualité du résultat (équipements dit « critiques »). Les équipements critiques (analyseurs, réfrigérateurs, pipettes de précision, etc) demandent un raccordement métrologique des grandeurs critiques et un suivi (cf. § 5.3.1.4).

Les équipements non-critiques peuvent nécessiter un suivi en fonction des besoins de la structure. Ce suivi n'est pas nécessairement réalisé par un prestataire accrédité.

Pour les analyses de génétique en prénatal (DPN), la structure doit se conformer à la réglementation en vigueur et utiliser des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro marqué CE/IVD lorsqu'ils existent. Pour les autres examens de génétique, il est recommandé d'utiliser les kits marqués CE/IVD. La structure peut utiliser une méthode développée qui alors répond aux critères de performance défini dans le cahier des charges de la structure lors de la validation de méthode au regard des indications de ce test (Cf. réglementation européenne CE-IVD). La structure s'assure de respecter la réglementation européenne en vigueur relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.



5.3.1.2 Essai d'acceptation de l'équipement

La structure réalise la qualification de tous les équipements (matériels, automates et logiciels) avant utilisation, y compris les instruments partagés et/ou en « backup » (qualification initiale et continue).

La performance d'équipement de backup doit être comparable à celle de l'équipement principal.

Questions pratiques :

- La responsabilité de l'autorisation d'utilisation de l'équipement est-elle définie (analyseur, logiciel d'aide à la validation, enceintes thermostatiques, ...) ?
- Les critères pour établir l'acceptation de l'équipement sont-ils déterminés et argumentés ?
- La structure a-t-elle vérifié les systèmes robotisés pré et post analytiques (incluant le logiciel) ?

5.3.1.3 Equipements – Mode d'emploi

Toute la documentation concernée par les équipements doit être gérée selon les exigences du § 4.3 dans le SMQ de la structure. La structure doit s'assurer de la bonne manipulation de ses équipements par son personnel, par exemple, la manipulation des pipettes de précision pour éviter les contaminations, la réalisation des coupes tissulaires à partir de microtome, ...

La personne qui utilise ces équipements doit être autorisée.

Le suivi des performances des équipements qu'ils soient identifiés comme critiques ou non est réalisé par maintenance selon les préconisations fournisseurs. La fréquence est à définir par la structure, a minima selon les préconisations du fournisseur. Dans le cas d'une maintenance impactant un équipement, la structure définit et applique une stratégie pertinente et documentée de qualification de l'équipement post-maintenance avant utilisation.

La notion de « matériel qui n'est pas sous le contrôle permanent du laboratoire » correspond au matériel mis en commun, par exemple une plateforme de séquençage partagé ou du matériel de métrologie (kit de cartographie, ...), ... En génétique, la structure doit s'assurer de la qualité des examens réalisés avec des équipements mis en commun avec d'autres services ou structures (séquenceurs, thermocycleurs, ...) par différents moyens : par exemple, formulation d'un accord définissant les modalités d'utilisation et de partage de l'équipement, la responsabilité de l'entretien et des maintenances, la confidentialité des données, ...

De plus, dans ces situations particulières, la structure doit s'assurer de l'information, de la formation et de l'autorisation du personnel qui utilise l'équipement ainsi que de l'utilisation, la manipulation, le transport, la sécurité, le stockage et la maintenance de l'équipement afin d'éviter toute détérioration ou contamination. Dans ce cadre, la structure est particulièrement attentive au maintien de la confidentialité des données patients.

Par exemple, dans le cas d'un partage de séquenceur avec une autre structure, la structure identifie l'ensemble des risques associés à cette organisation, par exemple la manipulation de l'équipement, des paramétrages, des programmes, du distributeur de réactifs, la qualification du personnel, la confidentialité des données, etc. Au regard de ses risques, la structure met en place des moyens de maîtrise adaptés.



Questions pratiques :

- La structure dispose-t-elle de toute la documentation nécessaire à l'utilisation de l'équipement ?
- A-t-elle des dispositions concernant les changements de version (étude d'impact, information du personnel, ...) ?
- A-t-elle défini les dispositions applicables sur son matériel partagé ? Les différentes parties concernées se sont-elles accordées sur les modalités de partage conformément à la norme ?

5.3.1.4 Etalonnage des équipements et traçabilité métrologique

La structure mettra en place une stratégie métrologique adaptée à ses besoins, déterminée à l'aide d'une analyse de risques et/ou des données issues de la vérification sur site/validation de méthode et devrait ainsi ne pas raccorder métrologiquement tous les équipements et grandeurs de la structure, mais seulement ceux qui ont une influence sur le résultat.

La mise en œuvre de la traçabilité métrologique couvre 4 phases :



Phase1 : Identification des besoins

Phase 2 : Etablissement du programme d'étalonnage

Phase 3 : Réalisation des prestations d'étalonnage

Phase 4 : Exploitation des résultats d'étalonnage

1. Identification des besoins

La structure définit une analyse bénéfices/risques lui permettant d'identifier ses équipements et grandeurs qui ont un impact sur l'exactitude et la fiabilité du résultat (équipements et grandeurs critiques). Cette analyse devrait tenir compte des examens de la portée, des données issues des DVM et de la portée de la structure, des spécifications fournisseurs sur le matériel et les réactifs, bibliographie disponible (sociétés savantes, ...).

Exemples Equipements identifiés	Exemples Grandeurs identifiées
Incubateurs cultures cellulaires +/- CO2	T°, CO2, pH milieux
Plaque chauffante d'hybridation	Température et temps
Four à hybridation	Température
Thermocycleur en point final	Température et temps
Thermocycleur en temps réel	Température et temps



Enceinte thermostatée pour la conservation de réactifs	Température
Pipettes de précision	Volume

Dans le cas où la structure utilise un équipement en back-up, elle doit garantir le même niveau de qualité des prestations rendues avec cet équipement que l'équipement principal.

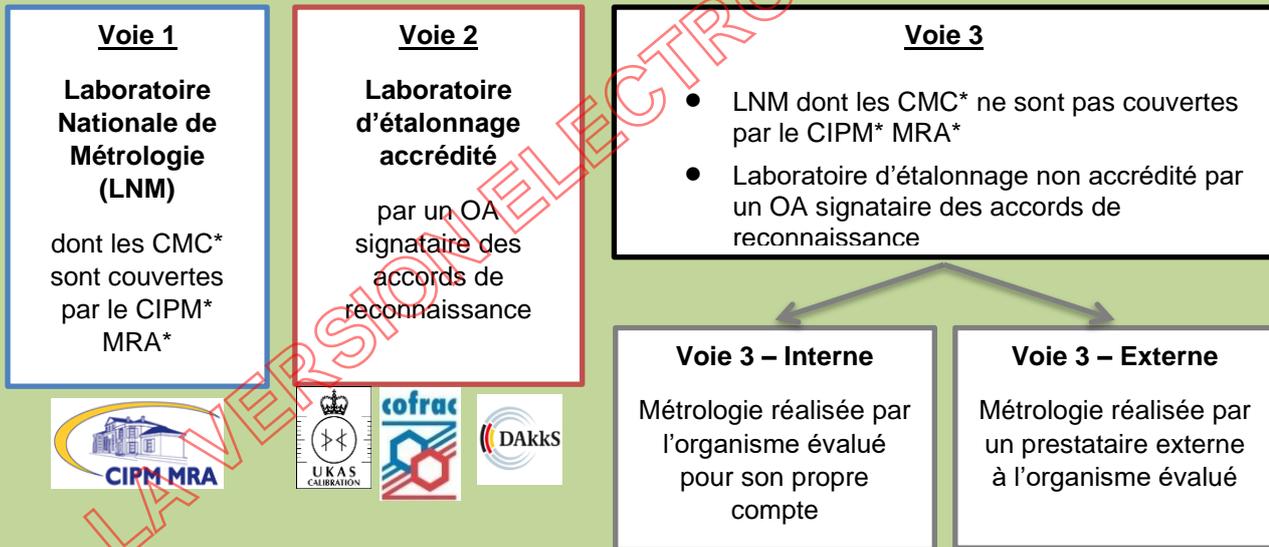
2. Etablissement d'une stratégie métrologique

La structure identifie les voies de raccordement qu'elle souhaite utiliser (document GEN REF 10) en fonction de ses besoins, des compétences du personnel et du matériel de raccordement dont elle dispose. Les compétences doivent être adaptées et prouvées, par exemple par des qualifications et des formations et reconnues par une habilitation.

La structure identifie et consigne par écrit ses modalités de raccordements métrologiques constituant un programme d'étalonnage approprié (modes opératoires, planning, périodicités, types de raccordements, ...).

Point sur le document GEN REF 10

Le raccordement au SI des étalons et instruments de mesure ayant une influence sur le résultat des prestations délivrées par les organismes accrédités peut être assuré selon 3 voies :



- **Voie 1 :** étalonnage réalisé par un LNM dont les CMC sont couvertes par le MRA du CIPM : cette voie est peu employée en Santé Humaine.
- **Voie 2 :** étalonnage réalisé par un laboratoire d'étalonnage accrédité par organisme d'accréditation signataire du MLA Etalonnage d'EA et du MRA Etalonnage d'ILAC : Le certificat d'étalonnage présentant la marque d'accréditation pour l'activité d'étalonnage (ou une référence textuelle à cette accréditation) constitue une preuve de raccordement.
- **Voie 3 :** étalonnage réalisé par un organisme compétent hors voies 1 et 2 ; On distingue la voie 3 interne (métrologie réalisée en interne) et la voie 3 externe (métrologie externalisée) ; Le raccordement est démontré par la combinaison du certificat d'étalonnage et des preuves de respect des exigences spécifiées au § 7.3 du document GEN REF 10.



Voie 3-Interne ou 3-Externe? (GEN REF 10 § 2.2.2)

Distinction basée sur la notion d'**entité juridique**.

Pour les organismes pratiquant un partage de moyens : possibilité de considérer le « service de métrologie » partagé comme une voie 3-Interne dans le cadre de la GEN PROC 10.

- Exemple de voie 3-interne : Service de métrologie interne d'un LBM multisites/Service Biomédical d'un Centre Hospitalier.
- Exemple de voie 3-externe : Laboratoire d'étalonnage non accrédité pour les prestations réalisées/Service de métrologie de groupes d'entités juridiques différentes et qui n'auraient pas demandé une mise en commun de moyens selon GEN PROC 10 (ex : GIE d'un groupe de LBM).

Le raccordement au SI des instruments de mesure peut être assuré selon l'une des voies 1, 2 ou 3 interne. La voie 3 externe est admise quand les autres voies ne sont pas possibles ou pas pertinentes, ce que l'organisme accrédité doit justifier.

Lors d'une demande d'accréditation, la structure qui a identifié ses besoins de raccordement de mesure doit en informer le Cofrac car l'évaluation de la traçabilité métrologique diffère selon la voie de raccordement choisie par la structure.

Exemples d'équipement, de grandeurs et identification des EMT :

-**Températures cibles d'un thermocycleur** : 95°C, 65°C, 67°C, +/- EMT définies par la structure selon les données expérimentales, la bibliographie ou selon les recommandations des fournisseurs de réactifs pour que le raccordement soit pertinent

-**Pour les enceintes thermostatées** utilisées en génétique (four d'hybridation, réfrigérateurs, congélateurs, ...), la structure identifie ses besoins et ses spécifications en termes de tolérances et EMT pour la grandeur température selon les recommandations fournisseur, la bibliographie, ... (exemple : congélateurs -80°C pour la conservation des ARN avec EMT +/- 15°C). La structure s'assure de l'homogénéité et de la stabilité de ses enceintes avec les spécifications retenues par le biais d'une cartographie réalisée à l'aide de sondes de température raccordées au SI. La périodicité de ce raccordement est à définir au regard d'une analyse de risques. Il est recommandé de raccorder ces équipements sur une fréquence maximum de 5 ans.

-**Pour les plaques chauffantes**, la structure identifie ses besoins et les spécifications pour le raccordement métrologique des grandeurs température et temps selon les recommandations fournisseurs...

3- Etalonnage des équipements

Dans le cas de raccordement réalisé par un prestataire externe, l'accréditation constitue une reconnaissance de la compétence. Le périmètre de son accréditation fait l'objet d'une attention particulière (prestations accréditées sur site ou pas, types de raccordements réalisés sous accréditation, ...) dans le cadre de l'évaluation des fournisseurs de la structure. Outre la vérification de l'adéquation des raccordements aux besoins (cf. §4), la structure s'assure que les prestations d'étalonnages sont bien réalisées sous accréditation. Le certificat d'étalonnage ou constat de vérification doit faire référence à l'accréditation. La structure consigne les résultats du raccordement obtenu et son interprétation.



Dans le cas des raccordements réalisés en interne (voie 3 interne) ou par un prestataire non accrédité (voie 3 externe) (cf. GEN REF 10), pour assurer la traçabilité métrologique des mesures, l'entité réalisant les étalonnages doit satisfaire les exigences des chapitres 6.2 (compétences du personnel), 6.3 (Installation set conditions ambiantes), 6.4 (Equipements), 6.5 (Traçabilité métrologique), 7.2 (Validation de la méthode d'étalonnage), 7.4 (Manutention des objets d'étalonnage), 7.6 (Evaluation de l'incertitude de mesure), 7.7 (Assurance de la validité des résultats d'étalonnage), 7.8.2.1 et 7.8.4.1 (Certificat d'étalonnage) de la norme NF EN ISO/IEC 17025. De manière générale, dans le cas de la voie 3 interne, il convient que la structure dispose de procédures d'étalonnages de ses équipements, d'évaluation des incertitudes associées aux résultats d'étalonnages et qu'elle consigne les résultats obtenus. Elle porte également une attention particulière à la compétence du personnel qui intervient dans le processus de métrologie, les locaux, les modes opératoires et les équipements (cf. document GEN REF 10).

Si la structure fait appel à un service interne à l'organisation (par exemple dans un établissement de santé), l'évaluation porte sur ces mêmes items, mais également sur les relations entre la structure et ce service qui peuvent être matérialisées sous forme de convention. Les limites de responsabilités de chaque entité sont souvent les points sensibles à l'origine de situations à risques.

FOCUS : approche d'évaluation de la voie 3



Evaluation « spécifique » à la voie 3

Pour la voie 3-Interne:

- Le Cofrac évalue la maîtrise des raccordements réalisés par le service de métrologie.

Pour la voie 3-Externe:

- L'organisme accrédité doit vérifier la maîtrise des raccordements réalisés par son prestataire externe ,
- Puis le Cofrac examine si l'évaluation conduite par l'organisme accrédité est suffisante pour démontrer le raccordement métrologique de ses équipements.

4- Vérification de l'adéquation des raccordements aux besoins

A la suite d'un étalonnage, ou de manière générale à la suite d'une opération de métrologie, soustraite à un prestataire ou réalisée en interne, il appartient à la structure de procéder aux opérations permettant de considérer que la confirmation métrologique est aboutie. En particulier, cette dernière n'est achevée qu'à partir du moment où l'aptitude de l'équipement pour l'utilisation prévue est démontrée et documentée (cf. note 2 de la définition de la norme ISO 10012). Cette opération est à enregistrer. L'opération d'étalonnage et de vérification constitue la « confirmation métrologique » (voir document SH REF 02 §5.3.1.4). L'aptitude de l'équipement peut être définie par une Erreur Maximale Tolérée (c'est généralement le cas pour les balances et les pipettes, où l'EMT est définie par l'appartenance de l'équipement à une classe donnée) ou par d'autres spécifications.



Plus généralement, la structure apporte une attention particulière à l'exploitation des résultats des certificats d'étalonnage, et enregistre la conformité (ou non) de l'équipement. En cas d'équipement non conforme, la structure précise par écrit les conduites à tenir (traitement *via* une fiche de non-conformité, avec au besoin dérogation éventuelle et argumentée, ...) et conserve une trace des actions de traitement entreprises.

Les aspects de « Traçabilité métrologique des mesures » sont développés dans le document GEN GTA 01 ainsi que dans les annexes du SH GTA 01. La structure peut notamment s'y reporter pour le raccordement des pipettes à piston (ex : employées pour les dilutions) ainsi que pour les centrifugeuses, les enceintes thermostatées, la qualification des mallettes de transport, les automates fermés, les thermocycleurs, ...

Est donné en exemple **en annexe 2** de ce guide, la liste des équipements critiques et non critiques d'une structure réalisant des examens en génétique et des exemples de moyens de raccordement et de moyens de maîtrise mis en place.

Questions pratiques :

- Comment la structure a-t-elle décidé de la stratégie métrologique à mettre en œuvre et quels sont les éléments qui fondent cette stratégie ?
- A-t-elle défini l'impact de chaque grandeur sur le résultat ?
- Comment la structure a-t-elle défini la criticité des grandeurs utilisées ?
- La structure a-t-elle défini les EMT pour les grandeurs des différents équipements ?
- La structure qui réalise la métrologie en interne dispose-t-elle des ressources en matériel et en personnel ?

5.3.1.5 Maintenance et réparation du matériel

Dans le cas de matériel partagé, la structure définit les responsabilités en matière de maintenance et d'entretien des équipements et matériels.

La structure respecte les délais de réalisation des maintenances de l'ensemble de ses équipements, *a minima* selon les préconisations des fournisseurs. Après maintenance ou réparation, la structure s'assure du fonctionnement conforme de l'équipement, par une requalification adaptée, notamment à l'aide des CIQ ou de repasse d'échantillons patients.

Des dispositions sont prises de manière à s'assurer que toute personne extérieure à la structure, ayant à intervenir sur un système analytique et ayant à ce titre accès à des données relatives aux patients, s'engage à respecter la confidentialité des données (cf. §4.1.5 et 5.1.8 de la norme NF EN ISO 15189).



La gestion des équipements informatiques est à rapprocher de celle des autres équipements analytiques. Ainsi, la structure met en place des dispositions permettant de vérifier l'intégrité des fonctionnalités en cas de maintenance préventive ou curative (changement de versions, paramétrages, restauration des données...). La structure trace les différentes étapes. L'ensemble des items concernant l'informatique est traité au chapitre 5.10 de ce guide.

La structure dispose d'une procédure permettant de traiter les cas de pannes d'équipement précisant la conduite à tenir (procédure dégradée, back-up, sous-traitance, continuité des travaux, ...). Il appartient à la structure de s'assurer également du fonctionnement conforme, suite à la réparation (« requalification » adaptée). La responsabilité de la remise en service est définie et tracée.

Lorsqu'un équipement n'est plus sous la responsabilité de la structure, par exemple dans le cadre d'une opération de maintenance ou de réparation réalisée chez un prestataire, afin de garantir la conformité du matériel à son retour, la structure peut s'assurer auprès du prestataire des conditions de transport garantissant l'intégrité du matériel (par exemple, dans le cas des micropipettes, un document décrivant les conditions d'emballage spécifique et de transport adaptées ainsi que la copie du certificat ISO 9001 du transporteur peuvent permettre de répondre à l'exigence). La structure peut également appliquer une procédure de vérification de cet équipement, avant la reprise de la réalisation d'examens, notamment lorsqu'un équipement fait l'objet d'une mise en commun de moyen (« mutualisation »).

5.3.1.6 Compte-rendu des événements indésirables

Il convient qu'une responsabilité dédiée à la vigilance ascendante (alerte de la structure vers le fournisseur) et descendante (alerte du fournisseur vers la structure) soit définie et qu'une suppléance soit prévue pour les alertes de vigilance concernant le matériel.

La structure se tient informée des alertes de vigilance. En cas d'information la concernant (information, rappel de lot, ...), il convient que des dispositions préétablies soient définies et appliquées (procédure, mode opératoire, traitement des non-conformités, ...). De plus une analyse de l'impact sur les résultats rendus est à mener par la structure.

En cas de détection d'anomalie, notamment pour les DM-DIV et les logiciels défaillants ou susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour les patients, la structure respecte les dispositions réglementaires relatives à la réactovigilance (déclaration auprès de l'ANSM).

5.3.2 Réactifs et consommables

5.3.2.2 Réactifs et consommables - Réception et stockage

Dans le cas de zone de stockage délocalisée (plateforme, magasin, ...) ou dans le cas de mise en commun de moyens, la structure s'assure que les réactifs et consommables sont conservés dans des conditions adéquates et conformément aux instructions du fournisseur, notamment par contrat et/ou par évaluation (audit interne, évaluation ponctuelle, ...).

La structure définit les critères des conditions de stockage et de péremption pour les réactifs élaborés par la structure elle-même (tampon, amorces de PCR modélisées par la structure, ...).



5.3.2.3 Réactifs et consommables – Essais d'acceptation

Il appartient à la structure de montrer que ses réactifs sont conformes à des exigences spécifiées ou cahiers des charges définis (ex : test à réception, marquage CE, ...). La structure s'assure de respecter la réglementation en vigueur notamment le règlement européen concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

L'activité de production de réactifs internes (réactifs maisons, sondes nucléiques, milieux préparés pour la culture cellulaire, etc.) est sous la responsabilité de la structure qui en assure sa maîtrise et son contrôle : dispositions écrites (procédures ou instructions) exposant notamment la méthodologie utilisée, existence d'un dossier de fabrication présentant les modalités d'élaboration et validation analytique (ex. spécificité), validation et intérêt diagnostique, traçabilités, ... Chaque préparation est référencée sous un numéro de lot univoque permettant d'assurer la traçabilité du réactif (techniques, opérateurs et dates) et chaque lot fait l'objet d'une validation avant son emploi pour la réalisation d'examen. La structure évalue la stabilité des réactifs et détermine la péremption de ceux-ci. La structure peut s'inspirer du document SH GTA 04 pour valider ses réactifs.

Les réactifs élaborés par la structure (tampon, amorces de PCR modélisées, ...) doivent faire l'objet d'une qualification avant utilisation selon des critères définis par la structure.

Exemples de réactifs élaborés par la structure qui nécessitent une qualification et la définition d'une stratégie d'acceptation : Les milieux de culture ou l'utilisation de sérums de veau foetal sont testés avec des patients en double ou avec des lignées cellulaires, les sondes FISH testées par hybridation sur une métaphase normale, les amorces pour le séquençage Sanger sont testées sur le premier run, ...

Concernant l'utilisation de réactifs distribués non marqués CE, il est recommandé que la structure définisse une liste de réactifs critiques sur la base d'une analyse de risques en prenant comme critères l'impact sur la réalisation de l'analyse, l'impact sur les résultats, etc. Pour ces réactifs, il convient d'apporter la démonstration de leur performance pour l'utilisation prévue.

Cas de l'utilisation de réactifs commercialisés (DM-DIV marqués CE)

Concernant l'utilisation de réactifs commercialisés, les réactifs sont employés scrupuleusement selon les recommandations écrites du fournisseur (volume de reconstitution, prise d'essai, température de réaction, conservation des réactifs, durée d'incubation, la stabilité et le délai d'utilisation après ouverture, ...).

Tout écart par rapport aux spécifications du fournisseur concernant notamment la mise en œuvre de la méthode, en tant que protocole/mode opératoire, implique un non-respect du marquage CE, et de ce fait, les modifications apportées doivent être documentées et validées (cf. 5.5.1.3).



5.4 Processus préanalytique

La structure veille aux étapes de préparation de l'échantillon en fonction de la nature de l'échantillon primaire. Celle-ci ayant un impact sur la qualité et la quantité d'ADN et sur les performances de la méthode (sensibilité et spécificité), la structure définit les critères de qualité de l'échantillon pour son acceptation ou son refus selon les spécifications de méthodes utilisées ou kit utilisé.

Lorsque les prélèvements et les traitements de l'échantillon sont réalisés hors de la structure, celle-ci formalise ses besoins en termes de matrice (biopsie, pièce opératoire, ponction de liquide amniotique, ascite, LCR, ...) en fonction de l'examen demandé et en termes de qualité des échantillons reçus et les communique à ses clients (exemple en oncogénétique) par le biais d'un contrat qui établit les exigences préanalytiques. De plus, elle s'assure de la qualité des échantillons reçus en fonction de chaque matrice par des moyens adaptés (critères et contrôle à réception, suivi d'un indicateur de qualité de l'analyse, ...).

Dans le cas de prélèvements précieux, la structure peut déroger aux critères d'acceptation des échantillons préalablement définis sous réserve de sa traçabilité et d'une communication à ses clients. Dans le cas où la structure considère l'ensemble des prélèvements comme précieux, elle n'est pas exemptée de la traçabilité des critères de non-satisfaction à réception et de la gestion de leur impact sur l'interprétation des résultats.

Exemples de critères à réception utilisés en génétique :

- Quantité minimale d'ADN reçu,
- Sélection de la zone tumorale et de la cellularité de la zone,
- Aspect macroscopique pour prélèvement anténatal,
- Conditions de décalcification des échantillons
- Fixateur utilisé, date du prélèvement du bloc en ACP
- ...

En génétique constitutionnelle, la structure veille au respect de la législation en vigueur sur l'information préalable du patient et son consentement écrit.

5.4.2 Informations pour les patients et utilisateurs

Pour les examens de génétique et le consentement des patients, la structure s'assure de respecter les exigences de la réglementation en vigueur (personnes asymptomatiques, analyse des caractéristiques génétiques des personnes, diagnostic prénatal, ...).

Il est rappelé à la structure que les exigences en termes de consentement du patient (attestation ou consentement en fonction de la situation prénatale ou postnatale) doivent être communiquées à ses clients.

En lien avec la prestation de conseil, la structure informe le prescripteur des techniques utilisées, de leurs limites et de sa politique quant à la gestion des données incidentes générées en accord avec la réglementation en vigueur. Le choix des analyses à réaliser peut-être revu par la structure en accord avec le prescripteur.



La politique concernant la protection des données personnelles est développée par la structure au regard de la spécificité et de la sensibilité des données en génétique et en accord avec la réglementation en vigueur (résultat transmis au prescripteur).

Questions pratiques :

- Comment la structure communique-t-elle ses modalités de réclamation ?
- Comment la structure s'assure-t-elle que les informations diffusées sont conformes à ses dispositions et homogènes quel que soit le personnel ?
- La politique de protection des données personnelles est-elle à disposition des patients ?

5.4.3 Informations de prescriptions

La feuille de prescription est adaptée aux besoins et comporte :

- Le contexte clinique et/ou familial permettant la validation de la prescription et l'interprétation du résultat, l'objectif de l'analyse (thérapie ciblée, adaptation du traitement, ...).
- Les renseignements cliniques adaptés au contexte (exemple : terme de la grossesse, symptômes, âge au diagnostic, antécédents personnels et familiaux ...). La structure peut s'appuyer sur le dossier patient ou dossier d'ACP pour l'obtention de renseignements cliniques.

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle mis en place une recherche active des éléments cliniques pertinents pour l'interprétation des résultats ?
- En cas de changement de méthode d'analyse (changement de panel, ...), la structure a-t-elle des conduites à tenir pour l'information aux clients ?

5.4.4 Prélèvements et manipulation des échantillons primaires

5.4.4.1 Généralités

Pour les examens de génétique et le consentement des patients, la structure s'assure de respecter la réglementation en vigueur.

5.4.4.3 Instructions relatives aux activités de prélèvements

La structure est particulièrement vigilante sur le risque lié à l'identitovigilance au regard de l'impact sur la prise en charge du patient et de sa famille.

Dans le cas où le prélèvement n'est pas réalisé par du personnel de la structure, celle-ci s'assure de l'application des instructions relatives aux activités de prélèvement, à réception des échantillons.



5.4.5 Transport des échantillons

La structure définit les modalités de transport et de conservation (température, temps, ...) en fonction des échantillons biologiques et des examens. Pour la qualification du matériel de transport, la structure peut s'appuyer sur la documentation du fournisseur adaptée à ses conditions d'utilisation ou vérifier qu'il répond à ses besoins, par exemple en réalisant des tests de températures extrêmes (été / hiver, ...) ou en s'appuyant sur des publications reconnues. Ces tests seront dimensionnés en fonction de la durée du transport, de la nature du contenant, du nombre d'échantillons, ... La structure s'assure périodiquement (par exemple par échantillonnage d'enregistrement des températures) du respect et de l'efficacité de ses modalités de transport (qualification des enceintes de transport, suivi des températures, durée, ...). En cas d'écart la structure enregistre systématiquement une dérogation et évalue l'impact sur les échantillons transportés et le risque éventuel sur la qualité des résultats rendus.

Dans le cas où la structure fait appel à un transporteur, ce dernier est considéré comme fournisseur critique et évalué en conséquence. L'évaluation peut reposer sur l'exploitation des enregistrements de température établis par le transporteur, à fréquence définie et sur le recueil de non-conformités. La structure s'assure que les conditions de transport répondent à ses besoins et qu'elles sont contractualisées. La structure veille au respect des préconisations de transport des échantillons même lorsque le transporteur n'est pas l'interlocuteur direct (ex : sous-traitance entre transporteurs, transporteur du sous-traitant...).

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle identifié tous les paramètres associés au transport (température, délai, type d'emballage, vibration, ...) pouvant influencer la qualité de l'échantillon (en fonction de l'échantillon : sang, ADN, ARN, bloc FFPE, ...) ?
- La structure s'est-elle assurée des délais entre le prélèvement et la réalisation de l'examen en fonction de la stabilité de l'échantillon ?

5.4.6 Réception des échantillons

Dans ce paragraphe, la « réception des échantillons » correspond à l'enregistrement et à l'acceptation ou au refus des échantillons dans les locaux de la structure.

Il convient que soient enregistrées la date, l'heure ainsi que l'identification de la personne autorisée qui a effectué la réception de la demande d'examen et de l'échantillon biologique.

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle défini les critères d'acceptation des échantillons pour les examens ?
- La structure a-t-elle des dispositions en cas d'échantillons non-conformes ?
- Est-il prévu des conduites à tenir spécifiques pour les prescriptions complexes ou imprécises (« poumon », « étude d'ADN ») ?
- La structure s'assure-t-elle de l'adéquation entre les échantillons reçus et la demande (exemple : prélèvement maternel pour l'exclusion de contamination maternelle dans le cas d'un DPN) ?
- Comment la structure gère-t-elle les échantillons marqués comme urgents ?
- La structure a-t-elle défini ses examens urgents, et leur prise en charge, le délai de rendu des résultats ?



- La structure a-t-elle défini des conduites à tenir en cas de demande urgente pour des examens en prénatal (exemple prélèvement à 36 semaines) ?

5.4.7 Manipulation pré-analytique, préparation et entreposage

La structure établit des dispositions et s'assure des conditions d'entreposage de tous types d'échantillons (avant mise en culture par exemple) et en particulier, des dispositions pour la conservation des échantillons primaires en cas de prescriptions d'examens supplémentaires (nouvelle prescription pour ré-interprétation, ...).

En cas de sous-traitance, la phase préanalytique est maîtrisée par tous les sites de la structure selon les modalités communiquées par la structure sous-traitante (prélèvement, prétraitement, conditions d'acheminement, conservation préanalytique, ...).

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle des dispositions pour l'entreposage des échantillons reçus hors période d'activité ?

5.5 Processus analytique

5.5.1.1 Généralités

La structure peut s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes du domaine, publications reconnues, normes, guides internationaux pour réaliser les dossiers de vérification/validation des méthodes.

La structure développe une stratégie analytique dans le choix de ses méthodes avec pour objectif le service médical rendu. La structure vérifie le statut du type de portée de chaque sous-processus ou processus. Si l'un des sous-processus est en portée B, l'ensemble de l'analyse sera défini en portée B. Le mode d'expression des portées d'accréditation est exposé dans le document SH REF 08.

Pour les analyses de génétique en prénatal (DPN), la structure doit se conformer à la réglementation en vigueur et utiliser des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* marqué CE/IVD lorsqu'ils existent (exemple pour la réalisation de l'examen ADNcT21). Pour les autres examens de génétique, il est recommandé d'utiliser les kits marqués CE/IVD. La structure peut utiliser une méthode développée qui alors répond aux critères de performance définis dans le cahier des charges de la structure lors de la validation de méthode au regard des indications de ce test (Cf. réglementation européenne CE-IVD). La structure s'assure de respecter la réglementation européenne en vigueur relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Tout écart par rapport aux spécifications du fournisseur concernant notamment la mise en œuvre de la méthode, en tant que protocole/mode opératoire, implique un non-respect du marquage CE, et de ce fait, les modifications apportées doivent être documentées et validées (cf. 5.5.1.3).

Lorsque la structure applique déjà en routine des méthodes sans avoir procédé initialement à une vérification/validation de méthode à l'installation de la méthode, le dossier de vérification/validation peut reprendre des données accumulées par la structure. Dans ce cas, il appartient à la structure



de s'assurer de l'absence d'impact d'éventuelles modifications sur les performances de la méthode. La structure s'appuie sur une analyse de risques pour argumenter ses choix d'une nouvelle vérification ou validation de méthode.

Tout traitement des échantillons primaires qui impacte les résultats de l'analyse fait l'objet d'une vérification/validation et d'une analyse de risques (Exemples : extraction d'acides nucléiques, quantification, culture cellulaire, etc.). En l'absence d'EEQ pour ces traitements, la structure peut développer une stratégie statistique de suivi de performances.

5.5.1.2 Vérification des procédures analytiques

La vérification sur site de méthode consiste à évaluer dans l'environnement propre de la structure, les performances de la technique mise en œuvre et à vérifier sa conformité aux limites d'acceptabilité fixées (cf. documents SH REF 08 et SH INF 50). Cette vérification s'appuie sur des références scientifiques issues de la littérature et sur les données fournies par le constructeur. Dans le cas où la vérification s'appuie sur des recommandations scientifiques (publication de niveau international, mise au point de Sociétés Savantes par exemple qui sont explicites en termes de performances), la structure doit reproduire toutes les conditions de la publication sans modification. Cependant, si l'examen concerné nécessite l'utilisation de sondes ou d'amorces que la structure fabrique elle-même ou doit faire fabriquer, ce qui implique une gestion de réactifs développés au sein de la structure (détermination des performances et définition d'une date de péremption, des conditions de stockage, de la détermination et suivi des lots, ...cf §5.3.2.3), la méthode doit faire l'objet d'une validation (cf § ci-dessous) et la structure doit alors présenter la ligne de portée correspondante avec une flexibilité de type B (cf document SH REF 08).

Si la structure choisit de s'écarter de ces recommandations (modification d'un des paramètres du protocole analytique), les dispositions prises sont appropriées et documentées, notamment à partir de publications. Il appartient à la structure de procéder en plus à la validation de ces écarts par rapport aux recommandations. La validation est à mener de manière aussi approfondie que possible et en fonction des possibilités techniques disponibles. La structure mène une analyse critique sur la pertinence des préconisations du fournisseur (exemple : stratégie du contrôle interne de qualité, absence de préconisations EMT sur kit PCR, domaine d'application du kit DPNI...) et doit alors présenter la ligne de portée correspondante avec une flexibilité de type B. Ces opérations relèvent de la responsabilité de la structure et du biologiste médical / du médecin anatomopathologiste.

5.5.1.3 Validation des procédures analytiques

Cas de méthodes adaptées / développées en interne

Les méthodes mises au point ou développées en interne, par exemple sur la base de publications scientifiques, et/ou adaptées des méthodes de référence et des fournisseurs, sont à valider de manière appropriée, pour démontrer qu'elles sont adaptées aux besoins de la structure et de ses clients, en termes de performances analytiques (cf. §7.3 du document SH REF 08).

Dans le cas de modifications de méthodes des fournisseurs, l'étendue de la validation est à adapter en fonction de la nature et des conséquences du changement opéré.

Si des méthodes internes sont employées, alors que des méthodes commerciales existent et sont disponibles, la structure démontre que ces méthodes internes atteignent au moins des performances équivalentes et justifie de leur utilisation au regard des contraintes de la structure (délai de rendu du



résultat, ...). La structure s'assure de la réglementation européenne concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

La validation de la méthode est à compléter en cas de modification significative de la méthode, ce que la structure appréciera (ex. changement de modèle de thermocycleur, un raccourcissement et ou une élimination d'une étape dans la méthode, ...). Un dossier de validation correspondant est à enregistrer. Concernant les automates, les éventuels différents modes de passage employés (manuel, automatique, ...) sont à vérifier ou valider.

Cas de l'utilisation de kits commerciaux d'un fournisseur A sur un équipement d'un fournisseur B

L'utilisation de kits commerciaux d'un fournisseur A sur un équipement d'un fournisseur B, lorsqu'elle est prévue et documentée par le fournisseur A, fait l'objet d'une vérification sur site, en respectant les recommandations des fournisseurs. En l'absence de documentation des fournisseurs ou de publications scientifiques reconnues, la méthode employée est assimilée à une méthode adaptée et, à ce titre, fait l'objet d'une validation de méthode appropriée (cf. document SH REF 08).

Point concernant la portée d'accréditation :

La portée d'accréditation est l'énoncé formel et précis des activités pour lesquelles la structure est accréditée. La portée d'accréditation est composée de :

- la portée générale définie dans l'attestation d'accréditation et qui est constituée d'une liste de compétences représentée par les lignes de portée (cf. les documents SH REF 08 et SH INF 50)
- de la liste détaillée des examens/analyses couverts par l'accréditation, dont le format doit suivre le document SH FORM 06 (7 champs clefs nécessaires : site, lieu de réalisation, ligne de portée, examen/analyse, échantillon biologique/région anatomique, principe de la méthode, référence de la méthode).

Dans les domaines de la génétique et au regard des méthodes utilisées, il convient que certaines informations soient précisées dans la liste détaillée (cf. document SH INF 50) :

- lieu de réalisation : pour la ligne de portée GC03 ou GS03, la structure indique s'il s'agit de cytogénétique ou de génétique moléculaire
- examen/analyse : la structure identifie l'examen ou le diagnostic, en précisant la pathologie, les gènes cibles ou le panel de gène ainsi que sa version (le listing des gènes cibles complet étant documenté par la structure par un autre moyen).
- principe de la méthode : la structure indique la technologie utilisée, le nom et la référence de l'automate ou des automates principaux ou qui portent l'analyse.

La phase pré-analytique :

En lien avec les exigences du SH REF 08, il est rappelé que l'accréditation de la phase pré- et post-analytique porte sur l'ensemble des examens de chaque sous-famille de la portée concernée. Par exemple, une structure qui demande l'accréditation pour la sous-famille GENCOBM sera évaluée pour les phases pré- et post-analytique sur l'ensemble des examens de la sous-famille génétique constitutionnelle.



5.5.1.4 Incertitude de mesure et grandeurs mesurées

Pour les analyses quantitatives (exemple : la maladie résiduelle, test signature, test fonctionnel ...), la structure calcule l'incertitude de mesure et peut s'appuyer sur le document SH GTA 14. Dans le cas des méthodes qualitatives (exemple : FISH (avec la variabilité inter-opérateur, le choix des filtres pour microscope...), PCR en temps réel, NGS, RNASeq, ...), la structure doit procéder à une analyse du processus, afin d'établir les éléments de variabilité du processus.

Cette analyse doit être réalisée en prenant en compte l'intégralité du processus analytique. Elle consiste à :

- Identifier et inventorier tous les facteurs susceptibles d'influencer le résultat, au même titre que dans le cas des méthodes quantitatives ;
- Justifier l'influence jugée non significative de certains facteurs non pris en compte ;
- Montrer comment sont maîtrisés les facteurs dont l'influence est significative, de manière à minimiser les risques et les erreurs (Exemple pour le séquençage haut-débit : Comparer des variants fréquent d'un échantillon traceur dans plusieurs runs)

5.5.2 Intervalles de référence biologique ou valeurs de décision clinique

En génétique, l'intervalle de référence s'entend, notamment, par le génome de référence, la fréquence allélique, le nombre de répétitions, le nombre de copie, ...

5.5.3 Documentation des procédures analytiques

Questions pratiques :

- *La structure a-t-elle défini sa conduite à tenir en cas de CIQ non conforme ?*
- *La structure a-t-elle défini sa politique de confirmation des résultats ?*
- *La structure a-t-elle défini des éléments pour l'harmonisation des pratiques en termes d'interprétation des résultats (ex : classification des variants/CNV) ?*

Cas de l'emploi de plusieurs équipements identiques dédiés aux mêmes analyses ("automates en miroir", automate de secours "backup")

En cas d'utilisation de 2 ou plusieurs systèmes analytiques pour la réalisation d'analyses et ce de manière indifférente, il convient que la vérification sur site ou validation de méthode s'assure de la comparabilité des résultats. Il convient que les résultats ne soient pas significativement différents, selon l'équipement utilisé. La structure met en place une comparaison entre les équipements employés pour la réalisation de mêmes analyses, non seulement initialement dans le cadre de la validation/vérification sur site de méthode, mais aussi à intervalle défini (ex. au quotidien à l'aide des contrôles de qualité ou de patients), pour s'assurer que les résultats sont comparables et prévenir des risques de dérive. Il convient de définir des critères d'acceptation pour prouver la maîtrise des écarts sur ces équipements.



Au niveau de l'utilisation, il convient que des dispositions précises permettent d'identifier le système analytique et l'équipement employés pour réaliser chaque analyse (traçabilité des équipements).

5.6 Garantie de qualité des résultats

5.6.1 Généralités

La garantie de qualité des résultats relève d'un processus d'analyse et de maîtrise des risques, réalisé au préalable et qui précède la stratégie de mise en place des moyens de contrôle de qualité (cf. document SH GTA 01).

La structure doit établir une stratégie de passage des contrôles internes de qualité (à l'aide de matériaux de contrôle (contrôles « de trousse » ou contrôles fournisseurs, contrôles indépendants, sérums internes, contrôles positifs et négatifs, matériaux de référence, souches de référence, ...) et externe (EEQ, comparaisons interlaboratoires) permettant d'assurer le suivi et le maintien des performances de la méthode en considérant l'ensemble du processus analytique.

5.6.2 Contrôle qualité

La structure peut se référer au guide technique d'accréditation, « *Les contrôles de qualité en Biologie Médicale* », SH GTA 06.

La mise en place du contrôle de qualité s'inscrit dans le cadre de la vérification continue des performances lors de l'utilisation (routine) dans la structure du couple équipements/réactifs, afin d'apporter une confirmation et une preuve permanente de la validité des résultats rendus, en rapport avec les besoins définis de ses clients. Le contrôle de qualité constitue un moyen de vérification de la maîtrise en continu du processus analytique.

La détermination de la fréquence des contrôles relève d'une analyse de risques, chaque structure définit pour chaque type d'examen la fréquence optimale.

Des exemples de stratégies de passage des contrôles internes de qualité sont disponibles au §9.1.4 du document SH GTA 06.

Pour les techniques de détection, quantification et caractérisation d'acides nucléiques, il est recommandé si possible que chaque test d'amplification génique comporte un dépistage de contamination, un dépistage d'inhibiteurs, ainsi qu'un contrôle de la sensibilité du test. Il convient que les différents contrôles employés subissent la totalité des phases de l'analyse (extraction, amplification, détection) de manière à permettre l'identification de toute anomalie sur l'ensemble de la phase analytique.

Dans certains cas particuliers, s'il n'existe pas de CIQ commerciaux, la structure peut développer une stratégie de passage de contrôle interne de qualité à l'aide d'un témoin, et/ou déployer une stratégie de confirmation du résultat.

La structure justifie de la pertinence clinique et analytique des CIQ qu'elle utilise (ex CIQ proche de la limite de pathogénicité d'une expansion).

Exemples de stratégie de passage de CIQ :

- Utilisation de l'ADN du cas index en génétique constitutionnelle ;
- Utilisation du transcrite de fusion avec amorce spécifique sur un patient particulier - patient 0 ;
- ACPA : contrôle avec le génome de référence ;



- FISH : le CIQ repose sur le contrôle du signal sur le 2^{ème} chromosome.
- En l'absence d'ADN de référence ou selon la propre stratégie de la structure, utilisation d'une approche en trio ou quatuor entre patient en s'assurant d'utiliser des patients avec des phénotypes différents (pathologie rare, guide de bonnes pratiques).

5.6.2.3 Données du contrôle qualité

Les analyses de tendance des résultats de CIQ sont réalisées sur les données quantitatives (PCR quantitative, NGS, ...).

Exemple d'une stratégie de développement d'un CIQ en génétique somatique : exemple des transcrits de fusion rares en onco-hématologie

Certaines pathologies d'onco-hématologie sont caractérisées par la présence de transcrits de fusion. Une fois identifiée au diagnostic, cette anomalie permettra le suivi de la maladie résiduelle par PCR quantitative. Si certains transcrits de fusion sont assez fréquents (*M-BCR-ABL* dans la LMC), d'autres peuvent être extrêmement rares (certains sous-types de transcrits *CBFb-MYH11* dans des LAM par exemple) et ne concerner qu'un nombre très restreint de patients. Il n'existe alors ni programme d'EEQ ni CIQ pour vérifier la technique qui le plus souvent est une méthode développée au sein même de la structure. La faible quantité de matériel disponible réduit les possibilités d'échanges inter-laboratoires et nécessite d'optimiser la réalisation des tests de validation de méthode. La structure pourra s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes telles que le GBMHM (Groupement des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes) (Sujobert *et al*, ABC).

Si aucun CIQ commercial n'existe, la structure pourra utiliser un échantillon précédent du patient et le ré-analyser pour s'assurer de la fiabilité de la technique. Il faudra alors définir aussi précisément que possible les règles d'acceptation et de rejet de chaque expérience. Par exemple, on pourra choisir un « *fold change* » acceptable inférieur à 3 pour les valeurs hautes (diagnostic) et inférieur à 5 pour les valeurs basses (maladie résiduelle), ou une variation du « Cycle threshold » (Ct) inférieur à 1 pour les Ct inférieurs à 36. En l'absence de programme d'EEQ ou de CIQ externalisés, la mesure de l'exactitude n'est pas possible. Des programmes d'échanges de matériel pourront être mis en place à des fréquences compatibles avec la rareté des échantillons disponibles. La structure devra cependant avoir au moins un programme d'EEQ pour la technique utilisée (par exemple *BCR-ABL*).

Stratégie de développement d'un CIQ en génétique constitutionnelle : exemple de CIQ utilisés pour le séquençage haut-débit.

Afin d'évaluer la sensibilité et la spécificité des examens de séquençage haut-débit, la structure peut avoir recours à des ADN « standard », séquencés de nombreuses fois par différentes techniques et dont les variations par rapport au génome de référence sont connues et publiées. La structure établit alors une stratégie de passage de ce CIQ (par exemple à la mise en place de l'examen, à chaque changement de lot de sondes (enrichissement par capture) ou d'amorces (enrichissement par PCR, ...)) ainsi que les seuils d'acceptabilité et la conduite à tenir en cas de seuil non atteint.



Questions pratiques :

- La structure a-t-elle défini sa stratégie de passage des CIQ en prenant en compte entre autres les éléments suivants : robustesse du système (méthode automatisée, méthode manuelle, ...), stabilité des échantillons, volume d'examens, usage clinique attendu... ?
- La structure a-t-elle identifié les éléments (prévisibles ou non) qui peuvent perturber la stabilité analytique du système de mesure (exemples : maintenance préventive, curative, changement de réactif) ?
- La stratégie aboutit-elle à une justification de la fréquence (début et fin de série, cas des examens ponctuels), des seuils décisionnels (méthodes quantitatives et méthodes qualitatives avec cut-off), des règles de rejet ?
- La structure a-t-elle défini ses propres cibles et ses limites acceptables ? Sont-elles pertinentes par rapport aux performances de la méthode ? Le cas échéant, les conditions de reciblage sont-elles définies et maîtrisées ? Les CV des CIQ sont-ils pertinents pour détecter les anomalies ?
- La structure réalise-t-elle des analyses de tendances ou de dérives ?
- Les CIQ sont-ils revus régulièrement ?
- La structure a-t-elle formalisé une conduite à tenir en cas de CIQ non-conforme ? Et le cas échéant, réalise-t-elle une analyse d'impact ?
- La structure a-t-elle défini une stratégie de passage des contrôles de qualité pour les équipements en back-up ?

5.6.3 Comparaison interlaboratoires

Concernant les exigences réglementaires de participation aux comparaisons interlaboratoires, la structure se réfère au document SH REF 02 § 5.6.

La structure doit s'assurer que les EEQ auxquels elle participe, sont adaptés à son activité et couvrent, en plus des activités analytiques, l'interprétation des résultats (exemple : cytogénétique prénatale, interprétation de profils d'ACPA, RNAsequencing, NGS, SNP/CGH array, FISH (en somatique) etc).

Pour contrôler les processus pré-post-analytiques, il est souhaitable que l'échantillon suive tout le processus de traitement des échantillons de patient (enregistrement, analyse, transmission informatique, validation biologique, édition, ...).

Par ailleurs, en cas d'utilisation de plusieurs systèmes analytiques et/ou modules (et/ou sur plusieurs sites), il appartient à la structure de participer aux comparaisons interlaboratoires pour chacun d'eux. La structure peut, dans la mesure du possible, analyser le même échantillon sur chaque système.

Les comparaisons interlaboratoires sont un moyen pour s'assurer de la qualité des résultats. D'autres approches peuvent être mises en place en l'absence de CIL, notamment avec la réalisation d'analyses entre plusieurs structures au sein d'un groupement sur un même matériau, de préférence de source externe (échange de matériaux/spécimens/échantillons biologiques). Dans l'attente dans certains cas de développement d'EEQ commerciaux pour tous les examens, les EEQ peuvent être réalisés par méthode (ex : séquençage Sanger, NGS) et par automate.



Questions pratiques :

- La structure dispose-t-elle d'un EEQ pour tous les paramètres ? En cas d'absence d'EEQ, quelles sont les dispositions prises pour s'assurer de l'exactitude des résultats ?
- Quels sont les critères d'interprétation ?
- La structure considère-t-elle son/ses fournisseur(s) d'EEQ comme fournisseur critique (cf. § 4.6) ?
- Quelles sont les mesures mises en place en cas d'EEQ non-conforme (analyse d'impact, actions correctives, ...) ?
- Le personnel est-il informé des résultats des participations aux EEQ ?

5.7 Processus post-analytique

5.7.1 Revue des résultats

La validation prend en compte les informations clinico-biologiques disponibles, les résultats et leurs incertitudes de mesure (maladie résiduelle, ...), les résultats antérieurs et les informations pré-analytiques disponibles, les antécédents familiaux le cas échéant.

Cette validation s'appuie sur les recommandations professionnelles, les consensus des sociétés savantes et les données de la prescription.

La structure doit garantir dans ses dispositions que les biologistes médicaux et pathologistes, au regard des examens concernés, ont des pratiques harmonisées en matière de validation / interprétation des résultats de génétique. Un LBM peut choisir par exemple d'organiser des réunions d'harmonisation entre les différents biologistes médicaux à partir de dossiers réels du laboratoire, de mettre à disposition des données scientifiques (bases de données), de contacter des experts cliniques ou biologiques à consulter en cas de besoin (exemple : dans le cadre de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, ...). Néanmoins, la compétence pour valider certains comptes-rendus peut être réservée à certains personnels autorisés (exemple : agrément génétique constitutionnelle, ...) (cf. §5.1.2 du présent guide).

En génétique constitutionnelle, la validation des résultats doit se conformer à la réglementation en vigueur et être réalisée par un praticien agréé par l'ABM pour le postnatal et le DPI et par un praticien reconnu « compétent » par l'ARS pour le prénatal. Dans le cadre d'examens urgents (exemples : examens en prénatal, caryotype en onco-hématologie, mise en place de thérapies ciblées, etc), l'organisation de la structure garantit la disponibilité du biologiste médical / pathologiste pour la prise en charge du patient dans les délais compatibles avec les besoins des patients et des prescripteurs.

Questions pratiques :

- Les biologistes médicaux qui valident ont-ils un agrément pour la génétique constitutionnelle (ou répondent-ils aux critères de compétence selon les textes en vigueur pour le DPN) ?
- Les biologistes médicaux / pathologistes sont-ils qualifiés et habilités ?
- La continuité des soins (ou des prestations) est-elle assurée (suppléance des fonctions clés §4.1.2.5) ?
- Les cas particuliers ou complexes sont-ils discutés collégalement ?
- Les commentaires types les plus fréquents sont-ils définis ?
- Les commentaires sont-ils revus de façon régulière ?
- Comment est garantie l'homogénéité des comptes-rendus quel que soit le valideur habilité ?



5.7.2 Entreposage, conservation et élimination des échantillons biologiques (prélèvements, blocs et lames)

La structure prévoit des dispositions pour la conservation des échantillons (ADN, tubes de sang, lames, tissus, etc) en accord les recommandations de bonnes pratiques (HAS, sociétés savantes, ...).

Les dispositions de conservation des échantillons biologiques par la structure permettent d'assurer l'intégrité, la pérennité et l'identification formelle des échantillons biologiques de manière à garantir la fiabilité du résultat lors d'une éventuelle ré-analyse ultérieure.

5.8 Compte-rendu des résultats

5.8.1 Généralités

En génétique, la structure décrit des dispositions et prévoit des conduites à tenir pour le rendu des résultats en accord avec la réglementation en vigueur (échanges avec les pairs, RCP, collection de données familiales, mises en place de tests fonctionnels, ...).

5.8.3 Contenu du compte-rendu

Les avis et interprétations s'appuient sur les recommandations des sociétés savantes de génétique conformément à la réglementation en vigueur. En France, l'interprétation des résultats d'examens de génétique est obligatoire.

5.8.3 i) Il est recommandé d'utiliser la nomenclature internationale pour le rendu de résultat en génétique (exemples : ISCN, HGVS, ...).

5.8.3 j) il est recommandé de préciser toutes informations utiles concernant la méthode d'analyse (exemples : mutations ciblées, panel, versions des logiciels, bases de données utilisées, etc).

Le compte-rendu fait apparaître l'identité du signataire par son nom et son prénom (§5.8 du document SH REF 02). En génétique constitutionnelle, le signataire du compte-rendu doit être agréé par l'ABM pour le post-natal et être reconnu « compétent » par l'ARS pour le DPN selon la réglementation en vigueur.

Concernant les différentes modalités informatiques d'identification du signataire, la structure peut se reporter au document SH GTA 02.

Référence à l'accréditation – Document GEN REF 11

Les règles des modalités de référence à la marque Cofrac et à l'accréditation sont mentionnées dans le document Cofrac GEN REF 11 pour les comptes-rendus, mais également pour tout autre document ou support (site Internet, etc).

A ce titre, il est rappelé que la référence textuelle à l'accréditation a la même valeur que l'utilisation du logotype du Cofrac, pour réputer une prestation réalisée sous accréditation.



5.9 Diffusion des résultats

5.9.1 Généralités

Pour les examens de génétique constitutionnelle et pour le DPN en France, le résultat doit être remis au patient par le prescripteur lors d'une consultation médicale.

Pour les examens de génétique somatique, si le résultat comprend des données de génétique constitutionnelle, le rendu de ces données doit se conformer à la réglementation en vigueur.

Les dispositions de remise des comptes-rendus doivent être formalisées dans un contrat de prestations avec les clients (voir § 4.4).

5.9.1 c) En génétique constitutionnelle et pour le DPN, les résultats sont transmis au prescripteur. Les résultats oraux ou par téléphone en génétique ne sont pas recommandés.

5.9.1 e) dans le cas d'une communication orale au prescripteur du résultat, la structure s'assure et trace l'identité de la personne à qui est transmis le résultat.

La durée de conservation des comptes-rendus en génétique doit se conformer à la réglementation en vigueur.

La structure s'assure de la conformité de la transmission électronique des résultats de génétique au regard des aspects de confidentialité qui doivent être apportées à ces données sensibles.

Concernant la communication électronique des résultats d'examens de biologie médicale, la structure peut s'appuyer sur le document SH GTA 02 et la documentation de l'ANS.

5.9.3 Comptes-rendus révisés

Il est recommandé à la structure de demander la restitution ou la destruction du compte-rendu erroné.

Diffusion des résultats d'examen et diffusion des comptes-rendus

Toute diffusion de résultats même partiels, quel que soit le format ou le mode de diffusion (papier, électronique y compris serveur), est considérée comme un compte-rendu, qui doit être conforme au §5.8.3 de la norme NF EN ISO 15189 et où doit figurer en particulier le nom et le prénom du biologiste médical ou du pathologiste qui a validé les résultats.

Seule une communication orale de résultats n'est pas considérée comme un compte-rendu (par exemple la diffusion d'un résultat critique dans un premier temps en urgence par téléphone) et doit être nécessairement suivie d'un compte-rendu.

Comptes-rendus multiples

Au regard d'une même demande d'examens, concernant plusieurs sous-domaines, la structure peut être amenée à générer plusieurs comptes-rendus (un compte-rendu par sous-domaine) et pas un compte-rendu complet présentant une interprétation globale (cf §5.9 du document SH REF 02). Le compte-rendu doit répondre aux exigences du paragraphe 5.8 de la norme.



5.10 Gestion des informations de laboratoire

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, la structure peut s'appuyer sur le document SH GTA 02. D'autres guides reconnus peuvent être employés (le GBUI (de la S.F.I.L), ...).

5.10.1 Généralités

La structure s'attache à respecter la confidentialité des données en cas de matériel partagé.

Il appartient à la structure de s'assurer de la conformité des services proposés avec la législation française en vigueur, notamment le RGPD et les recommandations de la CNIL.

Questions pratiques :

- La structure s'est-elle assurée de la garantie de la confidentialité des informations patients pour tous les systèmes informatiques, à toutes les phases de l'examen (pré-per-post-analytique), pour tous les correspondants (laboratoire, service support, fournisseur, ...) et pour tous les types de connexion ?

5.10.2 Autorités et responsabilités

La structure s'assure de la qualification de son personnel et des limites de responsabilités de son personnel utilisateurs et des intervenants extérieurs (services support, fournisseurs...) notamment concernant la confidentialité des données.

5.10.3 Gestion du système d'information

La structure sélectionne et met en place des accords avec les fournisseurs informatiques notamment pour les analyses des données, les logiciels des automates, ... (établissement d'un cahier des charges).

5.10.3 a) La structure qualifie son système d'information selon une analyse bénéfice/risque, initialement, en continu et après toute modification (cf. guide technique d'accréditation du séquençage haut-débit SH GTA 16).

5.10.3 c) et d) La structure met en place des dispositions en cas de processus dégradé, et s'assure de la protection des données par la gestion des utilisateurs et des droits d'accès.

5.10.3 e) Les saisies manuelles, fréquentes en génétique, doivent être maîtrisées. La vérification de la saisie manuelle peut être réalisée systématiquement ou à fréquence définie selon une analyse bénéfice/risques : par exemples par double saisie, contrôlée par un autre opérateur, ...

5.10.3 f) et g) La structure peut mettre en place des tests de restauration pour s'assurer de l'intégrité des données.



La structure peut formaliser des dispositions pour s'assurer de la maîtrise des risques potentiels suivants :

- Rupture de confidentialité des données (ex : droits d'accès mal définis, insuffisamment limités, etc).
- Perte des données (ex : défaut de récupération des fichiers en cas de coupure du réseau, défaut de récupération des fichiers et /ou du code source d'un outil bioinformatique en cas d'incident sur des serveurs, etc.)
- Stockage et archivage des données.

Questions pratiques :

- La structure a-t-elle défini les limites de responsabilités de son personnel pour la gestion des systèmes d'information, et celles des intervenants extérieurs (fournisseurs, services supports, ...) auxquels elle fait appel ?
- La structure a-t-elle réalisé la cartographie des systèmes et des échanges ?
- Les logiciels embarqués (qui pilotent les automates) sont-ils référencés dans le SMQ, vérifiés et suivis ?
- La structure a-t-elle prévu des dispositions en cas de panne informatique ?
- La structure a-t-elle prévu d'auditer la gestion de son système d'information, y compris les processus mis en place en cas de panne ?
- La structure a-t-elle prévu des dispositions en cas de SIL partagé avec une autre structure (confidentialité, responsabilité des paramétrages, ...) ?
- La structure a-t-elle validé toutes les connexions entre automates et SIL, etc (Chercheur de métaphase, extracteur d'ADN, etc) ?

LA VERSION ELECTRONIQUE EST PROTEGEE



Annexe 1 : Définitions et abréviations

1. Définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions ci-après s'appliquent. Les définitions ci-après sont issues notamment de normes internationales se rapportant à l'accréditation ou de documents du Cofrac.

Accréditation (d'après ISO/CEI 17000/17011) : procédure selon laquelle un organisme tierce partie faisant autorité fournit une reconnaissance formelle de la compétence d'une personne ou d'un organisme à réaliser des activités spécifiées d'évaluation de la conformité.

Note : l'organisme tierce partie faisant autorité" représente l'organisme accréditeur, en France, le Cofrac. L'ensemble "des activités spécifiées d'évaluation de la conformité" correspond à la "portée d'accréditation" (cf. ci-dessous) à laquelle est associée la compétence reconnue.

Action corrective (d'après ISO 9000) : action visant à éliminer la cause d'une non-conformité, pour éviter sa réapparition.

Note : cette action corrective est entreprise sur la cause d'une non-conformité.

Action curative (ou correction d'après ISO 9000) : action visant à traiter une non-conformité détectée.

Note : cette action immédiate est entreprise sur la conséquence d'une non-conformité.

Action préventive (d'après ISO 9000) : action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable.

Aliquote : fraction ou partie du spécimen/échantillon.

Note : L'opération d'obtention de l'aliquote est réalisée sous la responsabilité du laboratoire en vue d'examens/analyses.

Analyse : correspond à la phase analytique de l'examen de biologie médicale.

Audit (d'après ISO 9000) : processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves (enregistrements...) et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure l'ensemble des politiques, procédures ou exigences est satisfait.

Dérogation : événement ponctuel autorisation de s'écarter des exigences spécifiées.

Note : la dérogation est généralement accordée par un responsable défini, pour une durée limitée, et pour des cas spécifiques, limités et exceptionnels.

Équipement de back-up : Équipement de remplacement de l'équipement principal en cas de panne par exemple

Examen de biologie médicale (cf. article L. 6211-1 et L.6211-2 du CSP) : Un examen de biologie médicale est un acte médical qui concourt à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques, à la décision et à la prise en charge thérapeutiques, à la détermination ou au suivi de l'état physiologique ou physiopathologique de l'être humain.

Note : un examen de biologie médicale comprend l'ensemble des phases pré-analytique, analytique et post-analytique au sens des normes NF EN ISO 15189.



Extension (versus ajout) d'accréditation : Une extension d'accréditation peut être demandée par une structure lorsque celle-ci souhaite accréditer :

- un examen qui appartient à un Domaine, sous-famille ou ligne de portée pour laquelle la structure n'est pas accréditée,
- un examen qui appartient à une ligne de portée pour laquelle la structure est accréditée mais sur un site différent,
- un changement de flexibilité : demande d'un examen pour une méthode adaptée/développée alors que la structure est accréditée pour la ligne de portée correspondante avec une flexibilité de type A.

Laboratoire de Biologie Médicale (LBM) (article L.6212-1 du CSP) : Structure, privée ou publique, au sein de laquelle sont effectués les examens de biologie médicale. Le LBM est constitué d'un ou plusieurs sites. Le laboratoire de biologie médicale peut également réaliser des activités biologiques d'assistance médicale à la procréation ainsi que des examens d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Note : sur chaque site peut être réalisé soit :

- le recueil d'éléments cliniques pertinents, le prélèvement d'un échantillon biologique, la validation et l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que sa communication appropriée au patient ;
- les activités analytiques (plateau technique) ;
- ces 2 types d'activités.

Matériau de référence (VIM) : Matériau ou substance dont une (ou plusieurs) valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) suffisamment homogène(s) et bien définie(s) pour permettre de l'utiliser pour l'étalonnage d'un appareil, l'évaluation d'une méthode de mesurage ou l'attribution de valeurs aux matériaux.

Matériau de référence certifié (VIM) : Matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une (ou plusieurs) valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) certifiée(s) par une procédure qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle les valeurs de propriété sont exprimées et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué.

Portée d'accréditation (cf. document [SH REF 08](#)) : Énoncé formel et précis des activités pour lesquelles la structure demande l'accréditation ou est accréditée.

Note : c'est un ensemble d'informations, comprenant (cf. documents SH REF 08 et SH INF 50),

- la nature des activités (domaines/sous-domaines/familles),
- la nature des échantillons biologiques,
- le type d'examens/analyses,
- la description des principes de méthodes,
- la référence des méthodes et procédures employées.

Prélèvement précieux : un échantillon qu'on ne peut pas renouveler en raison d'une difficulté technique, du risque du geste (invasif, dangereux pour le patient, ...), du contexte thérapeutique... La structure établit au regard de cette définition ses prélèvements précieux (liquide amniotique, trophoblaste, ...).

Processus ou Phase analytique (d'après la norme NF EN ISO 15189) : étapes d'analyse à proprement parlé, débutant sur tout ou partie de l'échantillon biologique (aliquote), comprenant une préparation éventuelle du spécimen (pré-traitement : réaction chimique, incubation, coloration en Hématocytologie, ...), jusqu'à obtention d'un résultat d'analyse (mesure, identification, lecture, ...), généralement à l'aide d'un instrument de mesure analytique.



Processus ou Phase postanalytique (d'après la norme NF EN ISO 15189) : toutes les étapes qui suivent l'obtention du résultat de l'analyse (examen), comprenant le transfert des données, la revue systématique, la mise en forme et l'interprétation, la validation, le compte-rendu et la transmission des résultats et le stockage des échantillons biologiques examinés.

Processus ou Phase préanalytique (d'après la norme NF EN ISO 15189) : série d'étapes avant analyse, comprenant la demande d'analyse, la préparation du patient, le prélèvement du spécimen/échantillon biologique humain, son acheminement et sa conservation jusqu'au site de la phase analytique (voire au sein du site analytique), et finissant au début de la phase analytique.

Qualification : attribution ou reconnaissance de compétence ou d'une aptitude (à exécuter des tâches, des actions, ...).

Système de management unique de la structure : ensemble de règles et de procédures liées définies par la direction unique de la structure pour lui permettre d'assumer la responsabilité des activités accréditées.

Pour que le système de management de la structure soit considéré comme unique, il doit être conçu de manière que, pour chaque activité accréditée, la structure délivre des résultats cohérents, quels que soient la personne réalisant l'activité et le lieu de réalisation. Les politiques régissant les activités d'évaluation de la conformité doivent être les mêmes pour toute la structure.

Revue (norme ISO 9000) : examen entrepris pour déterminer la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de ce qui est examiné à atteindre des objectifs définis.

Validation (norme NF EN ISO 15189) : Confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.

Vérification (norme NF EN ISO 15189) : Confirmation par des preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

D'autres définitions sont mentionnées dans le présent guide, autant que de besoin, dans les paragraphes où sont mentionnés les termes employés.

2. Abréviations

AC : Actions Correctives

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

AP : Actions Préventives

CIL : Comparaisons InterLaboratoires

CIQ : Contrôle Interne de Qualité

CIPM : Comité International des Poids et Mesures

CMC : Calibration and Measurement Capability (Aptitude en matière de mesures et d'étalonnages)

CNQ : Contrôle National de Qualité

CNV : Copy Number Variation

Cofrac : Comité Français d'Accréditation

CSP : Code de la Santé Publique

CV : Coefficient de Variation

DM-DIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*

DPC : Développement Professionnel Continu

DPI : Diagnostic PréImplantatoire



DPN : Diagnostic Prénatal
DPNI : Dépistage Prénatal Non Invasif
DVM : Dossier de Vérification/Validation de Méthode
EA : European co-operation for Accreditation
EEQ : Evaluation Externe de la Qualité
EMT : Erreurs Maximales Tolérées
ES : Etablissement de Santé
ESHG : European Society for Human Genetics
ET : Evalueur Technique
GTA : Guide Technique d'Accréditation
HAS : Haute Autorité de santé
ILAC : International Laboratory Accreditation Cooperation
JCTLM : Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (cf. www.bipm.org)
LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
LNM : Laboratoire National de Métrologie
MR/MRC : Matériau de Référence/Matériau de Référence Certifié
MRA : Mutual Recognition Arrangement (arrangement de reconnaissance mutuelle)
MLA : Multilateral Agreement (accord de reconnaissance multilatéral)
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NGS : Next Generation Sequencing
OA : Organisme d'Accréditation
PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase
PMR : Producteur de Matériaux de Référence
PSM : Poste de Sécurité Biologique
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
SI : Système International d'unités
SIL : Système Informatique de Laboratoire
SMQ : Système de Management de la Qualité
SNV : Single Nucleotide Variant
VIM : Vocabulaire International de Métrologie

LA VERIFICATION ELECTRONIQUE FAIT FOI

**Annexe 2 : Métrologie des équipements de laboratoire**

Exemple : La structure X est accréditée pour les lignes de portée GC01 (pour le caryotype), GC04 (pour le séquençage Sanger) et GS07 (pour du séquençage haut-débit) selon les examens de la liste détaillée ci-après. Au regard des examens accrédités de la structure, celle-ci a réalisé une liste de ses équipements et a défini leur criticité et les grandeurs mesurées à contrôler métrologiquement et les moyens de maîtrise employés selon l'analyse de risques suivante.

Code	Equipements	Criticité (O/N)	Justification de la criticité	Grandeurs mesurées / Moyens de maîtrise
BM GC01	PSM	O	Contaminations des cultures cellulaires	Maintenance périodique, contrôle particulière raccordé au SI, bonne utilisation du personnel
	Incubateurs cultures cellulaires +/- CO2	O	Contamination, culture des cellules	Cartographie T°, contrôle T°, contrôle CO2 ou pH milieux
	Microscope inversé	N	Cet équipement n'est pas critique mais nécessite un entretien et maintenance préventive selon les spécifications du fournisseur	Maintenance périodique
	pH mètre	O		Calibration avec solutions d'étalonnage
	Enceinte et ou pièce hygrométrique thermostatée pour étalement des chromosomes	O	Impact sur les étalements des chromosomes	Suivi T° et % hygrométrie par équipements étalonnés
	Bain-Marie (pour dénaturation des chromosomes)	O	Impact sur la dénaturation des chromosomes	Qualification initiale (avec cartographie pour les bains non homogénéisés) Suivi par des instruments étalonnés ; Maîtrise de la T°
	Microscope lumière blanche	N	Cet équipement n'est pas critique mais nécessite un entretien et maintenance préventive selon les spécifications du fournisseur	Maintenance périodique
	Chercheur de métaphases	N	Non critique car pas de grandeur physique à étalonner, mais équipement à maîtriser par qualification initiale et continue	Qualification initiale (repro, répéta), qualification continue, maîtrise connexions éventuelles
	Logiciel de traitement d'images	N	Non critique car pas de grandeur physique à étalonner, mais équipement à maîtriser par qualification initiale et continue	Validation des templates Validation des connexions (initiales et continues)
	Automate de choc et fixation	O/N	Criticité selon mode de fonctionnement : température, volume...	Contamination inter-échantillons Connexion informatique éventuelle
	Automate de changement de milieu culture cellulaire	N	Non critique car pas de grandeur physique à étalonner, mais équipement à maîtriser par qualification initiale et continue	Contamination inter-échantillons, contamination microbiologique Connexion informatique éventuelle
	Système informatique pour sauvegarde/archivage des données (DAS, SAN, NAS ou mixte)	O	Perte de données	Cf. ISO/CEI 27001



Code	Equipements	Criticité (O/N)	Justification de la criticité	Moyens de maîtrise
BM GC04	Extracteur acides nucléiques	O	Contamination inter-échantillon	Maintenance
	Appareil de quantification des acides nucléiques	N	-	Calibrations journalières
	Robot distributeur	O	Contamination inter-échantillon pour les prélèvements	Volume/maintenance
	Thermocycleur en point final	O	Impact sur les résultats	Température temps : Maintenance préventive fournisseur besoin de la structure en adéquation avec le fournisseur ou raccordement interne
	Pipettes de précision	O	Impact sur les résultats : volume	Volume : Métrologie externe
	Séquenceur capillaire	O	Impact sur les résultats, automate principal : séparation des fragments	Maintenance régulière par la structure et maintenance annuelle fabricant
	Logiciel d'analyse des données	O	Impact sur l'analyse des résultats	Tests de sauvegarde et de restauration des données, archivage...
	Pipettes de transfert d'ADN	N	Pas d'impact	
GS07	Centrifugeuse	N	Pas d'impact	
	Extracteur acides nucléiques	O	Contamination inter-échantillon	Test de recherche de contamination
	Appareil de quantification des acides nucléiques (Fluorimètre, Spectrophotomètre)	O	Impact sur les résultats, si quantification erronée	Calibrations journalières, maintenances
	Automate de préparation de librairies	O	Contamination, Température des blocs, Volume	Maintenance régulière par la structure et maintenance annuelle par fournisseur
	Thermocycleurs	O	Impact sur les résultats	Métrologie: Température
	Automate de distribution	O	Contamination inter-échantillon	Volume/maintenance
	Séquenceurs	O	Automate principal	Maintenance régulière par la structure et maintenance annuelle par fournisseur
	Purificateur d'eau (Eau milliQ)	O/N	en fonction de la technologie utilisée Détection par variation de pH d'où criticité du pH	Osmoseur à contrôler
	Qualification des librairies par électrophorèse automatisée	N	Pas d'impact direct sur le résultat	suivi par maintenance
	Logiciel d'analyse pour visualiser les BAM et qualité du run, interroger les bases de données	O	Impact sur l'analyse des résultats	Qualification initiale, Evolution des versions, évolution licence + gestion des versions
	Logiciels bioinformatiques	O	Impact sur les résultats	Qualification initiale, évolution des versions ; gestion et évolution externalisé (contrat + gestion des évolutions) ou internalisé (qualification, habilitation, gestion des versions, gestion de la portée flexible)
	Logiciels intégrés aux automates	O	Impact sur les résultats	Qualification initiale, Evolution des versions gestion et évolution licence + gestion des versions



Liste détaillée des examens de la structure X associée à l'analyse de risques ci-dessus

Domaine	Sous-Famille	Code	Examen / analyse	Nature de l'échantillon biologique (sang et dérivés, urine, selles, ...)	Principe de la méthode	Automatisée ou manuelle (préciser si automatisée le nom de l'automate)	Type de portée
Biologie Médicale	Génétique constitutionnelle	BM GC01	Caryotype constitutionnel - prénatal	Trophoblaste	Etude directe / Culture et analyse chromosomique	Technique Manuelle	B
Biologie Médicale	Génétique constitutionnelle	BM GC04	Recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR de la Mucoviscidose	Sang ADN	Extraction de l'ADN puis détection qualitative simultanée de 51 mutations du gène CFTR avec le kit Elucigene	Extraction : QIASymphony amplification par PCR sur : Thermocycleurs ABI 9700 Analyse de fragments sur : Séquenceur Genetic Analyser 3130XL	B
Biologie Médicale	Génétique somatique	BM GS07	Panel de gènes ciblés pour les Hémopathies malignes	Sang total EDTA Moelle sur EDTA	Séquençage Nouvelle Génération + analyse bioinformatique	Extraction: QIASymphony-SP ou QIAcube (sang) - manuelle (moelle) amplification par PCR sur : Thermocycleurs ABI 9700 NGS sur: Ion Torrent	B

LA VERSION ELECTRONIQUE EST EN VOIE