



Guide technique d'accréditation en biologie de la reproduction

SH GTA 05 - Révision 01

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI





SOMMAIRE

A. OBJET	4
B. REFERENCES ET DEFINITIONS.....	5
1. Définitions.....	5
2. Définitions des encarts.....	8
3. Abréviations	9
4. Références.....	10
C. DOMAINE D'APPLICATION.....	10
D. MODALITES D'APPLICATION.....	11
E. MODIFICATIONS APORTEES A L'EDITION PRECEDENTE	11
F. RECOMMANDATIONS D'ACCREDITATION EN BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION.....	12
1. Domaine d'application.....	12
2. Références normatives	12
3. Termes et définitions	12
4. Exigences générales	13
5. Exigences structurelles et de gouvernance	14
6. Exigences relatives aux ressources.....	18
7. Exigences relatives aux processus	39
8. Exigences relatives au système de management	69
G. ANNEXE : EXEMPLES D'EVENEMENTS EN AMP POUVANT BENEFICIER D'UN PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE (PCA).....	74
H. LISTE DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL.....	84



AVANT-PROPOS

« Le laboratoire médical est un acteur essentiel dans le parcours de soins des patients ; ses activités sont réalisées dans un cadre éthique et soumises à une gouvernance, qui reconnaît les obligations des prestataires de santé vis-à-vis du patient. Ses activités sont effectuées dans des délais appropriés pour satisfaire les besoins de tous les patients et du personnel responsable de la prise en charge des patients. Parmi les activités figurent la demande des examens, la préparation du patient et son identification, le prélèvement des échantillons, leur transport, leur traitement, le choix des examens appropriés à l'objectif recherché, l'analyse des échantillons, le stockage des échantillons ainsi que l'interprétation des résultats, l'édition du compte rendu et les prestations de conseils aux utilisateurs du laboratoire. La communication des résultats au patient, la gestion d'examens en urgence et la notification des résultats critiques peuvent aussi faire partie de ses activités. »

En assurant la promotion de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que de l'éthique des pratiques, l'accréditation vient ainsi compléter, pour la biologie de la reproduction, les règles prévues dans le cadre de la loi de bioéthique pour ces activités spécifiques de la biologie médicale.

Les **recommandations** contenues dans ce guide sont le fruit de la réflexion collégiale de biologistes médicaux issus de laboratoires privés et publics, de membres des instances de la section Santé humaine (Comité de Section et Commission d'Accréditation), de représentants de l'Agence de la Biomédecine et de la Direction Générale de la Santé, et d'évaluateurs techniques en biologie de la reproduction.



A. OBJET

La norme NF EN ISO 15189 définit les exigences particulières concernant la qualité et la compétence pour les laboratoires médicaux.

Ce guide ne se substitue pas aux exigences et/ou normes applicables au sein du laboratoire de biologie médicale.

Il est destiné à faciliter l'application du référentiel d'accréditation en prenant en compte les **spécificités de la biologie de la reproduction**. Il s'appuie sur le guide technique d'accréditation en Biologie Médicale (SH GTA 01) et établit des recommandations qui tiennent compte des bonnes pratiques professionnelles admises dans le domaine. Il précise les performances communément observées et acceptées (état de l'art). Ces recommandations, que le laboratoire est libre d'appliquer, sont considérées par le Cofrac comme étant appropriées pour répondre aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 et du document SH REF 02. Dans tous les cas, il appartient au laboratoire de démontrer que les dispositions prises permettent de satisfaire pleinement aux exigences.

IMPORTANT

La satisfaction aux exigences du référentiel (norme NF EN ISO 15189 et 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.**

Au sein de la biologie de la reproduction, **les activités biologiques d'AMP** sont, de plus, strictement régulées par la loi de bioéthique et ses textes d'application. Le respect de la réglementation et notamment des exigences de l'arrêté du 5 octobre 2023 relatif aux bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, est vérifié par l'ARS à l'occasion des inspections qu'elle conduit notamment dans le cadre de la mise en œuvre du dispositif **d'autorisation des laboratoires pour des activités biologiques d'AMP**. Les Directives européennes « tissus, cellules », transposées dans le droit national, prévoient que des contrôles des laboratoires d'AMP soient réalisés au moins tous les deux ans (Art. R. 2141-33 du CSP).

La vérification du respect des exigences réglementaires spécifiques de l'AMP issues notamment de la loi de bioéthique et de ses textes d'application ne relève pas des missions de l'évaluateur Cofrac.

L'évaluateur Cofrac apprécie l'adéquation des pratiques du laboratoire aux besoins explicites ou implicites de ses patients et prescripteurs et leur conformité au référentiel d'accréditation. Les constats d'écart des évaluateurs Cofrac sont strictement associés aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 et/ou aux documents d'exigences du Cofrac.



B. REFERENCES ET DEFINITIONS

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 des 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.

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

Action immédiate ou à long terme (« correction » d'après ISO 9000) : action visant à éliminer une non-conformité détectée.

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

Adapter une méthode (d'après SH REF 08) : modifier une méthode reconnue pour l'ajuster aux besoins de la structure/de l'utilisateur (patient/préscripateur, ...).

Adopter une méthode (d'après SH REF 08) : intégrer dans la portée d'accréditation une méthode reconnue. (Mode d'emploi de DM-DIV marqués CE au titre de la réglementation en vigueur ou méthode faisant l'objet de publications internationales validées faisant appel à des réactifs marqués CE, ...)

NB : une méthode publiée peut être considérée comme une méthode reconnue dans la mesure où le document présente les moyens nécessaires pour mettre en œuvre la méthode (domaine d'application, principe de mesure, équipements et réactifs, description du protocole de mesure, expression des résultats et données liées aux critères de performance).

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

Assistance Médicale à la procréation (AMP) : selon l'article L.2141-1 du CSP, « l'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. » Seules les activités **biologiques** d'AMP entrent dans le champ de l'accréditation.

Audit (d'après ISO 9000) : processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives (enregistrements...) et de les évaluer de manière objective pour déterminer



dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits (l'ensemble des politiques, procédures ou exigences).

Centre (clinico-biologique) d'AMP : organisation qui regroupe les structures autorisées aux activités cliniques (établissement de santé) et biologiques (LBM) de l'AMP en vue de la prise en charge des couples infertiles.

Echantillon primaire (prélèvement) / (d'après NF EN ISO 15189) « **spécimen** » : partie discrète d'un liquide ou d'un tissu corporel ou d'un autre échantillon en lien avec le corps humain, prélevée en vue de l'examen, l'étude ou l'analyse d'une ou plusieurs grandeurs ou caractéristiques afin de déterminer le caractère de l'ensemble. **En biologie de la reproduction** : sperme, liquide folliculaire, glaire cervicale, urine, tissus germinaux, prélèvement épидидymo-testiculaire de spermatozoïdes, ...

Evènement indésirable (en AMP) : effet (réaction sur une personne) nocif ou incident (évènement sur les gamètes ou embryons ou tissus...) lié ou susceptible d'être lié aux activités de recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert. A noter que, survenant au cours ou décours d'une AMP, ces évènements font l'objet d'une déclaration spécifique en AMP vigilance

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. La **biologie de la reproduction** recouvre les examens biologiques diagnostiques (Spermologie diagnostique) et les examens biologiques à visée thérapeutique (Activités biologiques d'AMP)

Note : un examen de biologie médicale comprend l'ensemble des processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques au sens de la norme NF EN ISO 15189.

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.

Note : dans le présent document, le terme « laboratoire » désigne tout établissement réalisant des examens de biologie médicale, des analyses ou des tests relevant du domaine d'application tel qu'indiqué au chapitre C de ce document.

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.

Portée d'accréditation (cf. document SH REF 08) : Enoncé formel et précis des activités pour lesquelles le laboratoire demande l'accréditation ou est accrédité.

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 // de la région anatomique,
- le type d'examens/analyses,
- la description des principes de méthodes,
- la référence des méthodes et procédures employées.



Processus ou Phase analytique : étapes d'analyse à proprement parler, débutant sur tout ou partie de l'échantillon biologique (aliquote), comprenant une préparation éventuelle du spécimen (pré traitement : réaction chimique, incubation, coloration, ...), 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 NF EN ISO 15189) : processus consécutifs à l'analyse incluant la revue des résultats, leur mise en forme, leur compte rendu, leur diffusion et la sauvegarde des résultats de l'examen, la conservation, le stockage et l'élimination des échantillons et des déchets.

En AMP, cela va jusqu'à la conclusion de la tentative qui peut comprendre des entretiens et des consultations avec le couple, l'édition du compte-rendu de la tentative, des prestations de conseil auprès des cliniciens

Processus ou Phase préanalytique (d'après NF EN ISO 15189) : processus démarrant, dans l'ordre chronologique, par la demande de l'utilisateur, incluant la demande d'examen, la préparation et l'identification du patient, le prélèvement de l'échantillon primaire ou des échantillons primaires, leur transport vers et dans le laboratoire, et se terminant lorsque l'analyse commence.

Note : dans le cas d'un examen de biologie médicale, elle comprend aussi le recueil des éléments cliniques pertinents.

En AMP, le processus pré-analytique comprend également toutes les étapes clinico-biologiques de prise en charge du couple infertile en préalable à la tentative (constitution du dossier, les éléments discutés au staff d'inclusion ayant conduit à la proposition thérapeutique, l'entretien biologique préalable bien que pas systématique, les informations nécessaires sur le traitement de stimulation hormonale préalable, le recueil/prélèvement des gamètes ou des tissus gonadiques, ...).

Revue (d'après ISO 9000) : détermination de la pertinence, de l'adéquation ou de l'efficacité d'un objet à atteindre des objectifs définis.

Des définitions complémentaires sont également présentes dans la norme NF EN ISO 15189 et n'ont pas été reprises dans ce guide.



2. Définitions des encarts

Activités biologiques d'AMP

Les encarts sur fond bleu rappellent les spécificités inhérentes aux activités biologiques d'AMP. Les activités analytiques correspondantes sont couvertes par les lignes de portée BM AP01 à BM AP03 du document SH INF 50.

La vérification des points réglementaires contenus dans ces encarts, pour les laboratoires accrédités, fait partie intégrante de la mission de l'évaluateur Cofrac.

Il existe deux types de structures assurant la prise en charge des personnes en AMP :

- Le laboratoire de biologie médicale autorisé pour le recueil et la préparation des spermatozoïdes, le cas échéant leur conservation en vue d'insémination artificielle qui est dénommé communément : « laboratoire d'insémination ».

– le centre clinico-biologique d'AMP, composé d'une unité clinique relevant d'un établissement de santé et d'une unité biologique sis dans l'établissement autorisé pour les activités cliniques d'AMP. A noter que les activités biologiques du centre clinico-biologique d'AMP sont réalisées par un laboratoire de biologie médicale.

Ainsi, un laboratoire de biologie médicale peut avoir des activités biologiques d'AMP en tant que laboratoire d'insémination et/ou des activités biologiques d'AMP en tant que LBM de centre clinico-biologique d'AMP.

N. B : dans le présent document, les activités biologiques d'AMP couvertes par les lignes de portée BM AP01 et BM AP02 du document SH INF 50 peuvent être désignées par les termes « spermologie thérapeutique ».

Spermologie diagnostique

Les encarts sur fond orange rappellent les spécificités inhérentes à la spermologie diagnostique. Les activités analytiques correspondantes sont couvertes par les lignes de portée BM SP01 à BM SP07 du document SH INF 50.

Questions pratiques

§ X.X xxxxx

Certains paragraphes de la norme NF EN ISO 15189 sont accompagnés de questions pratiques pour guider le laboratoire dans sa démarche d'accréditation.

Ces questions ne sont pas exhaustives et le laboratoire 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 pratiques. ...

Lorsque les exigences de la norme NF EN ISO 15189 ne nécessitent pas d'explication supplémentaire, le paragraphe du guide indique :

« L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ces paragraphes « non-développés » font néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre. »



3. Abréviations

- AMP : Assistance Médicale à la Procréation
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ARS : Agence Régionale de Santé
- BdR : Biologie de la Reproduction
- CIL : Comparaisons inter-laboratoires
- CIQ : Contrôle Interne de Qualité
- Cofrac : Comité français d'accréditation
- CSP : Code de la Santé Publique
- CV : Coefficient de Variation
- DM-DIV : Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*
- DM : Dispositif Médical (ex : milieux de culture, solutions de congélation, ...)
- DVM : Dossier de Validation/Vérification de Méthode
- EA : European co-operation for Accreditation
- EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
- EEQ : Evaluation Externe de la Qualité
- EGTG : Embryons, Gamètes et Tissus Germinaux
- EMT : Erreurs Maximales Tolérées
- FIV : Fécondation *In Vitro* qui peut être classique ou avec ICSI
- GTA : Guide Technique d'Accréditation
- IAC : Insémination Artificielle avec les spermatozoïdes du Conjoint
- ICSI : " Intra-Cytoplasmic Sperm Injection "
- IIU : Insémination Intra-Utérine
- IM : Incertitude de Mesure
- ILAC : "International Laboratory Accreditation Cooperation"
- LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PCA : Plan de continuité d'Activité
- PSM : Poste de Sécurité Biologique
- PTA : Produits Thérapeutiques Annexes
- SI : Système International d'unités
- SIL : Système Informatique de LBM
- TMS : Test de Migration Survie des spermatozoïdes
- WHO : World Health Organization



4. Références

Les références sur lesquelles s'appuie ce guide sont indiquées dans le corps de texte du guide avec des développements dans certaines situations en note de bas de page.

C. DOMAINE D'APPLICATION

Ce guide s'adresse :

- Aux laboratoires accrédités ou candidats à l'accréditation, selon la norme NF EN ISO 15189, pour les sous-familles Spermiologie diagnostique et/ou Activités biologiques d'AMP.
- Aux Evaluateurs techniques du Cofrac qualifiés sur les sous-familles Spermiologie diagnostique et/ou Activités biologiques d'AMP ; il constitue en outre une base d'harmonisation à leur usage ;
- Aux Evaluateurs qualitatifs du Cofrac ;
- Aux membres des instances du Cofrac : Comité de Section Santé humaine, Commission d'Accréditation (CAc) "Santé humaine" ;
- De façon plus générale, aux clients et partenaires (ex : fournisseurs, autres laboratoires, établissements de santé, ...) des laboratoires, pour comprendre leurs attentes et les accompagner dans leur démarche d'accréditation.

Note : Les accréditations peuvent être délivrées sur la base des portées-types d'accréditation des examens de biologie médicale recensés dans le document Cofrac SH INF 50. Celles-ci représentent les examens couramment effectués et les méthodes fréquemment mises en œuvre dans les laboratoires. Le laboratoire définit sa portée d'accréditation selon les indications de ce document. Le laboratoire désirant une accréditation sur tout autre examen/analyse ou méthode non répertoriée dans ce document prendra contact auprès du Cofrac.

Un laboratoire réalisant des activités biologiques d'AMP dans le cadre d'un centre clinico-biologique d'AMP dispose de locaux spécifiques à ces activités à proximité immédiate de la réalisation des actes cliniques d'AMP dans l'établissement de santé concerné. Les portées d'accréditation doivent faire clairement apparaître ces **locaux associés** (dénomination et situation géographique) au niveau du site du laboratoire dont ils dépendent.

Les dons de gamètes ou d'embryons font partie des activités d'AMP. La législation en vigueur (notamment au regard de l'anonymat du donneur vis-à-vis du receveur) fait que certaines exigences de la norme peuvent ne pas s'appliquer (ex : identification du donneur encodée, pas d'envoi de compte-rendu au donneur, ...)

Les aspects de la norme concernant la sécurité du personnel, la sécurité dans les locaux mais également le traitement et l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés (DASRI) sont couverts en France par la législation et ne relèvent pas de la mission du Cofrac. L'équipe d'évaluation s'assure uniquement que le laboratoire possède des dispositions lui permettant de se tenir informé de la réglementation en vigueur.



Pour répondre aux exigences d'accréditation, le laboratoire pourra également s'appuyer sur les guides techniques d'accréditation existant en Biologie Médicale :

- SH GTA 01 : Guide technique d'accréditation en Biologie Médicale.
- SH GTA 02 : Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatiques en biologie médicale.
- SH GTA 04 : Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes de biologie médicale.
- SH GTA 08 : Guide technique sur la définition des besoins métrologiques et la stratégie à adopter en Laboratoire de Biologie médicale et Structure d'ACP.
- SH GTA 09 : Guide Technique d'Accréditation pour une évaluation des structures selon la norme ISO 15189 orientée vers le Service Médical Rendu.

Toute autre démarche argumentée et documentée est cependant acceptable. Dans tous les cas, le laboratoire doit démontrer que les dispositions prises permettent de satisfaire les exigences.

D. MODALITES D'APPLICATION

Ce document est applicable à compter du 01/09/2025.

Dans ce document, les formes verbales suivantes sont utilisées.

Le terme « **doit** » exprime 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 « **peut** » exprime une permission ou une possibilité. La possibilité est généralement employée pour indiquer des moyens de satisfaire une exigence donnée, que l'organisme est libre d'appliquer ou non.

E. MODIFICATIONS APPORTEES A L'EDITION PRECEDENTE

Ce document est une version entièrement modifiée au regard de la nouvelle version de la norme NF EN ISO 15189 : 2022.

Les recommandations et les exemples d'applications qu'il contient ont été actualisés au regard des nouvelles exigences d'accréditation mais également de l'évolution de l'état de l'art en biologie de la reproduction et de l'évolution de la réglementation en assistance médicale à la procréation.

Les spécificités de la spermologie diagnostique et celles des activités biologiques d'AMP sont distinguées par des encarts dédiés.

Du fait de la refonte du document et par souci de lisibilité, les modifications n'y sont pas repérées.



F. RECOMMANDATIONS D'ACCREDITATION EN BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

1. Domaine d'application

Pas d'indication complémentaire au texte du paragraphe correspondant de la norme NF EN ISO 15189.

2. Références normatives

Pas d'indication complémentaire au texte du paragraphe correspondant de la norme NF EN ISO 15189.

3. Termes et définitions

Pas d'indication complémentaire au texte du paragraphe correspondant de la norme NF EN ISO 15189.

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



4. Exigences générales

4.1 Impartialité

Le laboratoire doit :

- réaliser l'ensemble de ses activités en toute impartialité, c'est-à-dire en toute objectivité, indépendamment du résultat des tâches exécutées, sans parti pris, sans discrimination.
- déployer un dispositif de surveillance de ses activités et de ses relations, incluant les relations du personnel, lui permettant d'identifier des menaces sur son impartialité.
- éliminer ou réduire au minimum les menaces identifiées.

Pour répondre à ces exigences, le laboratoire peut s'appuyer sur le § 4.1 du document SH GTA 01 qui développe des recommandations applicables aux activités de biologie de la reproduction.

Activités biologiques d'AMP

Selon la réglementation en vigueur, l'accès au don de gamètes et d'embryons ne peut être ni priorisé, ni exclu, ni restreint, par :

- le statut matrimonial ;
- l'orientation sexuelle du couple ou de la personne prise en charge, au nom du principe de non-discrimination ;
- le fait d'avoir des enfants ou de ne pas en avoir ;
- la désignation par la ou les bénéficiaires d'une personne ayant volontairement accepté de procéder à un tel don en faveur d'un tiers anonyme, en application des dispositions de l'article L. 1244-7 du code de la santé publique ;
- l'origine géographique des demandeurs.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. IV-3)

Ainsi, dans l'élaboration de son dispositif de surveillance pour la préservation de l'impartialité, le laboratoire d'AMP doit, entre autres, considérer ces aspects sociétaux.

4.2 Confidentialité

4.2.1 Gestion de l'information / 4.2.2 Communication des informations / 4.2.3 Responsabilités du personnel

Afin de répondre aux exigences de confidentialité pour les activités de biologie de la reproduction, le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations du § 4.2 du document SH GTA 01.

Activités biologiques d'AMP

Par ailleurs, il est rappelé qu'en AMP, les exigences de maîtrise de la confidentialité sont renforcées par la réglementation en vigueur et imposent :

- Un Système d'Information qui garantisse la confidentialité.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-4.2)
- Des conditions de stockage des registres de conservation des embryons, gamètes et tissus germinaux qui garantissent la confidentialité.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-4.4)



- Une identification des embryons, gamètes et tissus germinaux qui garantissent strictement leur confidentialité et assurent en particulier le maintien de l'anonymat entre donneurs et receveurs.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-5.2)
- Des locaux de recueils d'échantillons qui préservent la confidentialité.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-8.1 et I-8.2)

4.3 Exigences relatives aux patients

Les exigences de ce chapitre invitent le laboratoire à placer le patient au centre de ses activités au travers de 9 processus.

Ces 9 processus peuvent être spécifiques ou intégrés dans les processus existants du laboratoire et définis au chapitre 7 de la norme NF EN ISO 15189.

Le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations générales du § 4.3 du document SH GTA 01 pour répondre à ces exigences en biologie de la reproduction.

Activités biologiques d'AMP

Par ailleurs, il est rappelé que :

- Une prise en charge pour AMP doit faire l'objet d'un recueil de consentement préalable, conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023)
- L'attribution et la mise à disposition de gamètes et d'embryons dans le cadre du don, doit respecter les principes de non-discrimination, conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. IV-3)

5. Exigences structurelles et de gouvernance

5.1 Entité légale

Activités biologiques d'AMP

Le laboratoire doit communiquer au Cofrac les preuves de son autorisation à réaliser des activités biologiques d'AMP (Arrêté ARS...), lors d'une demande initiale d'accréditation puis à chaque évolution (ex : déménagement des activités biologiques d'AMP accréditées...) ou à la demande du Cofrac.

5.2 Directeur de laboratoire

5.2.1 Compétences du directeur de laboratoire

Spermologie diagnostique

Le nombre de personnes qualifiées en spermologie diagnostique au sein du laboratoire (Biologistes médicaux, techniciens, secrétaires...) est en adéquation avec la réalisation des activités et tient compte des besoins des patients et des utilisateurs. (cf. § 6.2 du présent document).



Activités biologiques d'AMP

La composition de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire est fixée par l'article R. 2142-18 du Code de la Santé Publique.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-2.)

5.2.2 Responsabilités du directeur de laboratoire

Le laboratoire doit documenter l'ensemble des missions et des responsabilités du directeur de laboratoire. Cela peut être formalisé dans une fiche de fonction, dans un document descriptif de l'organisation du laboratoire (ex : procédure organisationnelle, manuel qualité si existant...).

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le ou les directeurs de la structure ou de l'établissement autorisé pour les activités sont assujettis à un certain nombre de responsabilités définies dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-2.1)

5.2.3 Délégation des missions et/ou responsabilités

Activités biologiques d'AMP

Dans les laboratoires d'insémination ou les centres clinico-biologiques d'AMP sont désignés :

- Une **personne responsable** chargée de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires notamment celles relatives à la qualité, à la sécurité et à la traçabilité des gamètes, des tissus germinaux et des embryons.
- Un **coordinateur** chargé d'organiser avec la personne responsable le fonctionnement pluridisciplinaire du centre pour les Centres Clinico-Biologiques, et chargé de veiller, préalablement à la mise en œuvre de toute AMP, à la concertation entre les biologistes médicaux et les cliniciens concernés pour les laboratoires d'insémination.
- Un **responsable ou référent qualité pour l'AMP**
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-2.1)
- Un **référént en identitovigilance**
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-6.4)

5.3 Activités du laboratoire

5.3.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

5.3.2 Conformité aux exigences

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.



5.3.3 Prestations de conseils

Les prestations de conseils couvrent l'ensemble des phases pour la réalisation des activités « phases pré, per et post analytiques ». La réalisation de prestation de conseil constitue une activité à part entière intégrée dans le système de management du laboratoire pour son amélioration continue.

En biologie de la reproduction, les informations données aux patients en amont du recueil font partie de la prestation de conseil.

La prestation de conseil, peut être assurée par différents moyens :

- Entretiens individuels,
- Dossiers guide du laboratoire
- Sites internet du centre, renvoi vers le site de l'Agence de la Biomédecine, ...
- Réunions d'information de couples
- Comptes-rendus écrits
- ...

Activités biologiques d'AMP

En AMP, la prise en charge pluridisciplinaire clinico-biologique est une exigence réglementaire. En conséquence, les biologistes médicaux sont amenés à rencontrer régulièrement les médecins demandeurs et à communiquer auprès d'eux quant aux modalités liées à leurs demandes (conseil sur le type et la nature des examens, communications téléphoniques, circulaires d'information, site internet, staff...).

Le laboratoire conserve une trace de la coordination clinicien/biologiste en lien avec les prestations de conseils (ex : traçabilité des appels téléphoniques, comptes-rendus de réunions pluridisciplinaires...), ainsi qu'une trace concernant l'interprétation des résultats pour des patients et les propositions de prises en charge (ex : choix d'une IAC).

5.4 Structure et autorité

5.4.1 Généralités

Activités biologiques d'AMP

Les centres d'AMP étant souvent, en matière de localisation, en dehors du laboratoire (Pôles différents en centre hospitalier, hébergement dans un établissement de santé pour les LBM privés), les interrelations laboratoire/centre d'AMP doivent, par conséquent, être explicitement définies et documentées (ex : organigramme, manuel qualité, procédure organisationnelle...).

5.4.2 Management de la qualité

Le management de la qualité peut être confié à une ou plusieurs personnes en fonction de l'organisation du laboratoire.

Activités biologiques d'AMP

La ou les personnes responsables du management de la qualité du laboratoire sont chargées de la mise en œuvre, du suivi et de l'amélioration du système de management y compris pour les activités biologiques d'AMP. Elles travaillent donc en étroite collaboration avec le référent qualité d'AMP désigné conformément à la réglementation en vigueur.



5.5 Objectifs et politiques

La norme NF EN ISO 15189 met en avant le fait que le laboratoire doit établir et tenir à jour des objectifs mesurables et des politiques afin de :

- Répondre aux besoins et exigences de ses patients et utilisateurs ;
- Respecter l'engagement à appliquer de bonnes pratiques professionnelles ;
- Réaliser des examens appropriés qui répondent à l'utilisation prévue ;
- Se conformer à la norme NF EN ISO 15189.

Ces politiques et objectifs doivent notamment porter sur la compétence, la qualité et la cohérence des activités du laboratoire (cf. § 8.2.2 de la norme NF EN ISO 15189).

Les modalités pour documenter les politiques sont à la discrétion du laboratoire. Le laboratoire peut consulter le § 5.5 du document SH GTA 01 pour disposer d'exemples de déclinaisons de politiques et d'objectifs associés.

Spermologie diagnostique

Recommandations de bonnes pratiques

Dans l'attente de la publication de nouvelles recommandations de bonnes pratiques, **l'analyse détaillée systématique des anomalies des spermatozoïdes est à ce jour la bonne pratique** pour la réalisation du spermocytogramme. Si le laboratoire décide de s'en écarter, il doit respecter les exigences du § 5.5 a) du document SH REF 02 relatives aux recommandations de bonnes pratiques.

Activités biologiques d'AMP

Respect des règles de bonnes pratiques

Le laboratoire doit respecter l'arrêté du 5 octobre 2023 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

Indicateurs qualité

Conformément à la réglementation en vigueur, la personne responsable en AMP réalise, en lien avec le coordinateur, une méthodologie d'évaluation des résultats des activités d'AMP, adaptée à la structure. Cette méthodologie précise les indicateurs de performance clinique et biologique de suivi, les résultats attendus et la fréquence des analyses. Elle s'appuie notamment sur les outils d'évaluation mis à disposition par l'Agence de la biomédecine.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-3.4)

Pour les activités biologiques d'AMP, le choix des indicateurs de performance peut par exemple se porter sur :

Les compétences :

- Taux de lyse ovocytaire post ICSI par opérateur
- Taux de fécondation en ICSI par opérateur

....

La cohérence des activités :

- Taux de grossesse par type de tentative
- Taux de grossesses multiples (gémellaire, triple, ...) par type tentative

....



Le laboratoire peut également s'appuyer sur la publication suivante pour le choix de ses indicateurs de performance :

- The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators.

5.6 Gestion des risques

Ce chapitre normatif donne les orientations du laboratoire pour la gestion des risques et des opportunités et son intégration dans le fonctionnement du laboratoire. Cette gestion est attendue afin d'améliorer le service médical rendu aux patients et aux utilisateurs ainsi que l'efficacité du système de management.

Le laboratoire s'assure de définir une méthodologie, c'est-à-dire un processus, pour conduire la gestion des risques et des opportunités d'amélioration (cf. § 8.5 du présent document) associés aux activités du laboratoire, et - aux processus pré-, per- et post-analytiques définis par le laboratoire.

L'identification des risques et des opportunités est faite pour l'ensemble des processus de réalisation ainsi que pour les processus support encadrant les ressources nécessaires pour la réalisation des activités.

Le laboratoire peut s'appuyer sur le § 5.6 du document SH GTA 01 pour le management des processus par le risque.

6. Exigences relatives aux ressources

6.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

6.2 Personnel

6.2.1 Généralités

Le laboratoire doit définir les ressources nécessaires à son activité.

Il peut par exemple s'appuyer sur une analyse de risques prenant en compte :

- l'organisation des jours d'activité (semaine, week-ends, jours fériés),
- la charge de travail et son évolution,
- l'absentéisme et/ou le turn-over,
- les facteurs pouvant fragiliser les équipes (facteurs psychologiques, physiques, organisationnels, ...),
- l'adéquation du plan de formation en regard des besoins d'ordre technique et organisationnel,
- ...



Activités biologiques d'AMP

Il est rappelé qu'en AMP des suppléances sont rendues obligatoires par la réglementation en vigueur. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-2.1 et I-7)

Il convient par ailleurs que les modalités du processus d'accueil du personnel soient définies dans les dispositions du laboratoire et qu'elles incluent, entre autres, une présentation du système de management, une sensibilisation au respect des règles d'impartialité et de conduite éthique, une communication sur l'importance du respect des besoins et exigences des utilisateurs ainsi que des exigences d'accréditation... (cf. § 8.1.3 du présent document)

6.2.2 Exigences relatives aux compétences

Le laboratoire doit spécifier les exigences de compétences relatives à toutes les catégories de son personnel : secrétaire, technicien(ne), biologiste médical, responsable qualité, ...

Activités biologiques d'AMP

Il est rappelé que les biologistes médicaux en charge d'activités biologiques d'AMP doivent être en mesure de prouver leur compétence au sens de l'article R-2142-11 du CSP. Celle-ci est contrôlée par les ARS dans le processus de mise en œuvre du dispositif d'autorisation de l'établissement ou du laboratoire pour les activités concernées.

Le laboratoire doit par ailleurs définir un processus de gestion de la compétence de son personnel en tenant compte des risques et opportunités pour ses activités.

Ce processus est cohérent avec :

- L'activité du laboratoire (type d'examens réalisés, fréquence de réalisation des examens, ...),
- Les risques inhérents à chaque examen (limites des méthodes utilisées, conditions particulières à respecter, conduite à tenir devant des résultats particuliers...)
- Les objectifs de performance définis dans les dossiers de vérification/validation de méthode (ex : s'assurer de la correspondance entre les CV cibles employés dans les DVM et ceux utilisés pour évaluer la variabilité inter opérateurs...)
- L'expérience du personnel.

Lorsque des examens sont réalisés sur différents sites d'une même structure, les critères d'évaluation de la compétence sont harmonisés.



➤ **Exemples d'application**

Réalisation d'un spermogramme-spermocytogramme

Critères initiaux d'évaluation de la compétence :

- Prise de connaissance des documents associés à l'examen (ex : mode opératoire...) et période d'observation des pratiques finalisée.
- Evaluation du volume, du pH, de la viscosité et de l'agglutination, en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 5 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables.
- Evaluation des concentrations en spermatozoïdes et cellules rondes en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 10 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables au regard des performances visées dans le dossier de vérification/validation de méthode. (ex : *critères de performances Ricos*)
- Identification des cellules rondes en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 5 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables.
- Evaluation des mobilités en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 10 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables au regard des performances visées dans le dossier de vérification/validation de méthode. (ex : *critères de performances Ricos*)
- Evaluation de la vitalité en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 5 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables.
- Evaluation de la morphologie (ex : distinction des formes typiques et atypiques, détection de syndrome d'anomalies monomorphes...) en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 10 échantillons à la suite*, avec obtention de résultats comparables.

Critères de suivi de la compétence :

- Temps d'occupation du poste et/ou nombre d'examens réalisés sur une période donnée.
- Exploitation des résultats des contrôles de qualité (CIQ, EEQ...) obtenus par l'opérateur.
- Exploitation des résultats des évaluations de variabilité inter opérateurs.



Recherche et identification des Complexes Cumulo-Ovocytaires (CCO) dans les liquides folliculaires

Critères initiaux d'évaluation de la compétence :

Pré requis

- Lecture du mode opératoire et émargement

Tutorat

- Observer la pratique du recueil des CCO par un tuteur compétent : *5 ponctions*
Vérification du bon fonctionnement de l'équipement, préparation du matériel nécessaire, règles d'identitovigilance, règles d'asepsie, technique, saisie informatique.
- Enregistrer les dossiers observés.

Evaluation

- Traiter, sous le contrôle du tuteur, le dernier tube des ponctions de liquides folliculaires quand au moins 10 CCO sont attendus. Après validation par le tuteur, traiter autant de tubes que le tuteur jugera adapté jusqu'à traiter l'intégralité de la ponction (éléments à tracer). Les liquides folliculaires et tubes sont tous vérifiés secondairement par le tuteur.
- Traiter l'intégralité de la ponction

Critères de validation

- Maîtrise de l'organisation à la paillasse,
- Respect des règles d'asepsie et d'identitovigilance,
- Bonne gestion de la saisie des résultats dans le SIL,
- Moins de 2 % de CCO retrouvés par le tuteur sur *au minimum 50 CCO (évaluation sur des ponctions réalisées intégralement par le tuteur)*, rapidité et dextérité.

N.B : Si plus de 2 % de CCO retrouvés, le tuteur reprend la recherche de CCO au début.

Critères de suivi de la compétence :

Evaluation

- Réalisation d'un nombre minimum (à définir) de ponctions par an.
- Traitement du recueil de liquides folliculaires dans leur intégralité en 1^{ère} intention sous la supervision d'un tuteur reconnu compétent.

Critères de validation

- Maîtrise de l'organisation à la paillasse,
- Respect des règles d'asepsie et d'identitovigilance,
- Bonne gestion de la saisie des résultats dans le SIL
- Moins de 2% de CCO retrouvés sur au minimum 50 CCO, rapidité et dextérité.



Identification des stades ovocytaires et embryonnaires

Critères initiaux d'évaluation de la compétence :

- Prise de connaissance des documents associés (ex : mode opératoire...) et période d'observation des pratiques finalisée.
- Réalisation d'un QCM sur les critères de choix des ovocytes et des embryons avec un taux de réussite à définir par le laboratoire.
- Evaluation des ovocytes et des embryons en comparaison avec un opérateur reconnu compétent, *a minima sur 5 échantillons*, avec obtention d'avis comparables sur la qualification des ovocytes et des embryons (ovocytes : matures et injectables, embryons : transférables ou congelables).

Critères de suivi de la compétence :

- Temps d'occupation du poste et/ou nombre d'examen réalisés sur une période donnée.
- Exploitation des résultats des essais de variabilité inter opérateurs.

6.2.3 Autorisation

Le laboratoire doit mettre en œuvre un processus visant à autoriser des membres du personnel à effectuer des activités spécifiques.

Pour la biologie de la reproduction, il est rappelé que le choix, la mise au point, la modification, la validation et la vérification de méthodes doivent être sous la responsabilité d'une ou de personne(s) formellement autorisée(s).

De même, l'utilisation des systèmes d'information spécifiques à la biologie de la reproduction est à inclure dans le processus de délivrance des autorisations à effectuer des activités particulières.

6.2.4 Formation continue et développement professionnel

Le laboratoire s'assure que l'ensemble de son personnel bénéficie de formation en quantité et qualité suffisantes, et en conserve les éléments de preuves.

Pour les biologistes médicaux, la formation continue doit être attestée a minima par la preuve de suivi du DPC.

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

Activités biologiques d'AMP

Il est rappelé que la réglementation définit des exigences en matière de formation, d'habilitation et d'évaluation des compétences.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-2.3.)



6.2.5 Enregistrements relatifs au personnel

L'évaluation et l'application des exigences de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

Questions pratiques

§ 6.2 Personnel

- Le laboratoire fait-il appel à un nombre suffisant de personnes pour réaliser ses activités ?
- Le laboratoire dispose -t -il d'un processus de gestion des compétences documenté et argumenté ?
- Le suivi des méthodes et l'utilisation des systèmes d'information sont-ils soumis à autorisation ?

...

6.3 Installations et conditions environnementales

6.3.1 Généralités

Les conditions environnementales nécessaires à la réalisation des activités de biologie de la reproduction doivent être maîtrisées. Le laboratoire s'appuie sur les spécifications des fournisseurs et des sociétés savantes pour définir ses besoins.

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, la réglementation en vigueur définit précisément les exigences en matière de maîtrise des installations et des conditions environnementales (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art.I-8)

La mention suivante de la norme : "...installations associées aux processus préanalytiques et aux sites autres que les locaux principaux du laboratoire où des analyses sont réalisées..." fait référence aux lieux où se déroulent des activités sous la responsabilité du laboratoire. Ainsi, dans le cas d'un centre clinico-biologique d'AMP, les locaux utilisés pour réaliser les activités biologiques d'AMP sont considérées comme des locaux appartenant au laboratoire dont les installations et les conditions environnementales doivent être adaptées.

6.3.2 Maîtrise des installations

Contrôle d'accès

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le contrôle d'accès doit concerner a minima le laboratoire, la salle de cryoconservation ainsi que les salles de stockage, les bureaux et les archives. Les conditions d'accès aux locaux d'AMP sont définies, mises à jour et validées.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art.I-8.3)



Prévention des contaminations, des interférences et autres facteurs

Spermiologie diagnostique

Les conditions environnementales qui peuvent affecter les activités du laboratoire sont :

- La température ambiante du laboratoire
- Les vibrations pour les automates

Le laboratoire doit définir les moyens de prévenir, enregistrer et surveiller ses conditions environnementales et mettre en place une revue périodique de ses dispositions pour confirmer leur adéquation dans le temps.

Une organisation du circuit des échantillons biologiques et aliquotes est définie de manière à prévenir toute contamination croisée ("inter-échantillons") et à respecter le principe de "la marche en avant" des échantillons biologiques, en relation avec le processus analytique et les techniques employées (manuelle, automatisée, ...).

Activités biologiques d'AMP

Les conditions environnementales qui peuvent affecter les activités du laboratoire sont :

- La température ambiante du laboratoire
- L'humidité relative du laboratoire
- Les niveaux de composés organiques volatils (COV) en laboratoire
- La contamination particulaire et microbiologique en laboratoire
- La pression positive du laboratoire et du sas
- La température et le cas échéant l'humidité de la pièce de stockage
- La température et l'hygrométrie de la salle de cryoconservation
- Les vibrations pour l'ICSI ou pour certains incubateurs
-

Le laboratoire définit les moyens de prévenir, enregistrer et surveiller ses conditions environnementales, en accord avec la réglementation en vigueur lorsque celle-ci prescrit des moyens. Par exemple, des procédures spécifiques pour le nettoyage et le contrôle des surfaces et de l'air dans les salles de culture sont déployées tenant compte de la sensibilité des gamètes et des embryons aux produits de décontamination usuels et de l'état des connaissances. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 - Art- I-10).

S'il y a risque de contamination, notamment pour la culture embryonnaire, le laboratoire maîtrise ces risques de contamination et prouve 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. Dans le cas d'une contamination avérée, le laboratoire aura défini une procédure de décontamination.

Le laboratoire revoit périodiquement ses dispositions pour confirmer leur adéquation dans le temps. Une attention particulière doit être portée sur la maîtrise de ces conditions environnementales en période de reprise d'activité après une fermeture estivale, par exemple.

A noter que la surveillance de la concentration en CO₂ dans le laboratoire et le niveau d'oxygène de la salle de cryoconservation sont des aspects concernant la sécurité du personnel qui ne relèvent pas de la mission du Cofrac. L'équipe d'évaluation s'assure uniquement que le laboratoire possède des dispositions lui permettant de se tenir informé de la réglementation en vigueur.



6.3.3 Installations de stockage

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

Les salles de stockage des archives et des dossiers médicaux doivent être protégées contre tout risque de détérioration (incendie, rongeurs, dégâts des eaux, humidité...).

Activités biologiques d'AMP

Certains consommables nécessitent des limites de contrôle de la température (ex : consommables plastiques de certains fournisseurs). Les conditions de stockage doivent donc être surveillées pour s'assurer qu'elles sont adaptées aux exigences des consommables/réactifs.

Les installations d'entreposage et d'élimination des déchets et des matières dangereuses doivent respecter la réglementation en vigueur et le laboratoire doit s'assurer d'éviter toute contamination croisée. Il appartient au laboratoire de connaître la nature et le risque des déchets et effluents qu'il produit.

6.3.4 Installations destinées au personnel

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

6.3.5 Installations destinées au prélèvement des échantillons

Activités biologiques d'AMP

Les zones de recueils et de prélèvements sont conformes à la réglementation en vigueur (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art I-8)

Lorsque les prélèvements gamétiques ou gonadiques sont réalisés en dehors des locaux propres du laboratoire (ex : bloc opératoire), ces locaux ne relèvent pas de la responsabilité du laboratoire. Cependant, le laboratoire doit s'assurer que les conditions pré-analytiques sont définies et respectées (conditions de stockage, matériel, transport ...) par exemple dans le cahier des charges défini avec les services cliniques.

Questions pratiques

§ 6.3 Installations et conditions environnementales

- Les installations et conditions environnementales sont-elles adaptées aux activités de spermologie diagnostique et/ou aux activités biologiques d'AMP ?
- Le laboratoire a-t-il des dispositions pour la maîtrise des accès, la préservation de la confidentialité, la prévention des contaminations, ... ? Sont-elles mises en œuvre ?
- Les installations de stockage et celles destinées aux prélèvements des échantillons sont – elles adaptées aux spécificités de la biologie de la reproduction ?

...



6.4 Equipements

6.4.1 Généralités

Le terme « *équipements* » couvre les matériels et logiciels des instruments, dont les logiciels d'intelligence artificielle associés aux incubateurs « time-lapse », les systèmes de mesure et les systèmes d'information du laboratoire, ainsi que tout équipement qui a une influence sur les résultats des activités de laboratoire (ex : Cellules de Malassez).

Le laboratoire s'appuie sur la réglementation en vigueur relative au marquage CE pour l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV) et des dispositifs médicaux (DM).

6.4.2 Exigences relatives aux équipements

Afin d'avoir accès aux équipements nécessaires pour la réalisation correcte de ses activités, le laboratoire peut mener une analyse de risque (Voir également le § 7.8 du présent document).

Chaque élément de l'équipement qui peut avoir une incidence sur les activités du laboratoire doit être enregistré dans le système de management et être identifié de façon unique. Certains équipements, tels que les kits de micromanipulation, peuvent présenter plusieurs éléments nécessitant d'être individualisés dans le système de management car ils font l'objet de maintenances et/ou de potentiels dysfonctionnements qui leurs sont propres.

Lorsque la norme fait mention de « *l'équipement qui n'est pas sous le contrôle permanent du laboratoire* » cela peut correspondre, par exemple, à du matériel mis en commun entre plusieurs structures dans le cadre d'activités métrologiques (ex : Partage d'un kit de cartographie d'enceinte climatique entre plusieurs laboratoires, ...).

6.4.3 Procédure d'acceptation des équipements

Le laboratoire doit établir des critères d'acceptabilité des équipements avant mise ou remise en service.

Voici quelques exemples d'équipements à prendre en considération en biologie de la reproduction :

- Centrifugeuse : vitesse de rotation
- Cellule de comptage : aptitude à l'emploi
- Hotte à flux laminaire : mesure de débit et de vitesse d'air, comptage particulaire, test d'intégrité des filtres, test de fonctionnalité des alarmes.
- Automate de spermiologie : aptitude à l'emploi
- Incubateur : CO₂/pH, O₂, température avec cartographie, débit de gaz si nécessaire
- Platine chauffante : température de surface conformément à l'utilisation en routine
- Porte tube chauffant : température
- Enceintes froides : température
- Mallettes de transport : température
- Cuves de stockage : niveau d'azote ou température (intégrité du vide)
- ...



➤ **Exemples d'application**

Spermologie diagnostique

Critères d'acceptabilité pour un automate de spermologie (ex : concentration et mobilité des spermatozoïdes) :

- Dossier de vérification ou validation de méthode confirmant l'aptitude à l'emploi de l'équipement (Voir aussi § 7.3.2 et 7.3.3 du présent document)

Activités biologiques d'AMP

Critères d'acceptabilité pour un incubateur :

- Cartographie de la température conforme
- Stabilité CO₂ ambiant sur au moins 24h
- Test microbiologique : absence de contamination
- Vérification du pH cible après incubation longue du milieu (au moins 24h) et dans les conditions réelles d'utilisation du milieu (sous huile, dans les boîtes de culture spécifiques etc...)
- Courbe de pH/pCO₂ si le laboratoire se base sur le pH pour vérifier la performance de son incubateur, afin d'établir les bornes minimale et maximale pour la sonde pCO₂.

Critères d'acceptabilité pour une cuve d'azote :

- Consommation d'azote liquide conforme aux spécifications du fournisseur après vérification sur plusieurs jours
- Vérification de la concordance entre les sondes de température interne et externe.

6.4.4 Equipements – Mode d'emploi

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

6.4.5 Maintenance et réparations des équipements

Activités biologiques d'AMP

En AMP, dans le cas où le fabricant ne donne pas d'instruction en matière de maintenance préventive, le laboratoire peut s'appuyer sur l'EDQM pour réaliser son analyse de risque.

6.4.6 Signalement des événements indésirables relatifs aux équipements

Activités biologiques d'AMP

En assistance médicale à la procréation, un dispositif d'AMP vigilance prend en charge tous les événements indésirables cliniques et biologiques en lien avec les activités d'AMP.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art.I-7)

Dans la mesure où les sources d'événements indésirables peuvent concerner d'autres activités de biologie médicale et des responsables différents au sein du laboratoire, il peut être approprié d'établir un lien de coordination entre les différents intervenants des dispositifs de signalement en place.



6.4.7 Enregistrements relatifs aux équipements

Le laboratoire veille à intégrer les dysfonctionnements des équipements dans son processus de gestion des non-conformités.

Questions pratiques

§ 6.4 Equipements

- Le laboratoire dispose-t-il des équipements nécessaires pour la bonne réalisation de ses activités ? Ses équipements sont-ils enregistrés et identifiés ?

- Le laboratoire a-t-il des critères d'acceptabilité pour tous les équipements ? Sont-ils appliqués ?

- Des programmes de maintenance des équipements sont-ils établis et suivis ?

...

6.5 Etalonnage des équipements et traçabilité métrologique

6.5.1 Généralités

Le document GEN REF 10 définit la politique du Cofrac relative à la traçabilité métrologique des résultats de mesure et décrit les voies de raccordement métrologique acceptées pour démontrer la traçabilité des mesures et les modalités d'évaluation par le Cofrac.

Le laboratoire peut s'appuyer sur les guides techniques GEN GTA 01 et SH GTA 08 pour élaborer sa stratégie de suivi métrologique des équipements critiques.

Pour rappel, selon le document SH REF 02, un équipement (de mesure ou auxiliaire) est dit « critique » lorsqu'au moins une de ses grandeurs de mesure contribue de manière directe (système d'analyse, ...) ou indirecte (pipette utilisée pour préparer une solution servant à un étalonnage, étuve intervenant dans une incubation, ...) à l'obtention du résultat de mesure.

Les guides techniques GEN GTA 01 et SH GTA 08 proposent notamment une méthodologie pour :

- identifier ses besoins métrologiques,
- décider de l'étalonnage d'un équipement de mesure ou de la caractérisation d'un équipement auxiliaire,
- définir les critères de performances associés.

Le laboratoire peut également se référer au guide technique SH GTA 01 qui développe des exemples d'application en biologie médicale.



6.5.2 Etalonnage des équipements

Voici quelques équipements critiques à considérer en biologie de la reproduction :

Equipements	Grandeur(s) susceptible(s) d'avoir un impact
Enceintes climatiques / Mallettes de transport	Température
Sondes	Température
Pipettes	Volume
Centrifugeuses	Vitesse angulaire, Temps...
Hottes à flux laminaire	Vélocité du flux, comptage particulaire
Incubateurs	Température, p(CO ₂), pH...
Surfaces chauffantes (<i>Platines, hottes chauffantes ...</i>)	Température
Balances	Masse étalon (poids pour la mesure du volume)
Locaux	Température, Pression, Hygrométrie...
...	

➤ Exemples d'application

Hotte à flux laminaire

Activités biologiques d'AMP

Les hottes à flux laminaire de type hotte à flux laminaire verticale ou PSM de type II font partie de la liste des postes de travail autorisés pour la manipulation des EGTG. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 - Art.1-8)

Le suivi des caractéristiques métrologiques de ces équipements est obligatoire pour garantir leur classe (Contrôle de la vélocité du flux et comptage particulaire...)

Spermiologie diagnostique

A noter que la spermiologie diagnostique ne nécessite pas formellement de hotte à flux laminaire pour garantir la qualité des résultats rendus.



Incubateurs - étuves (température, CO₂)

Activités biologiques d'AMP

Les incubateurs en AMP sont considérés comme critiques.

Pour la grandeur température, le laboratoire effectue ou fait effectuer une cartographie de l'enceinte. Cette cartographie est réalisée avant la mise en service de l'équipement, au moyen de sondes de températures raccordées au SI, puis selon une périodicité définie par le laboratoire, en fonction de son analyse de risque, ainsi qu'après interventions (panne, réaménagement, maintenance lourde, dérive de température).

Dans le cadre de la mesure du pH dans le milieu de culture, si le laboratoire considère ce paramètre comme critique, il doit définir ses EMT, et le raccordement métrologique au SI du pH-mètre doit être démontré, notamment à l'aide de matériaux de référence certifiés, avec certificat comportant le logotype d'un accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle d'EA ou d'ILAC. Une attention particulière doit être portée sur les conditions de réalisation de la mesure du pH car elles exercent une influence sur la fiabilité du résultat. En effet, cette mesure doit se faire dans des conditions les plus proches possibles de la culture embryonnaire (en microgouttes, sous huile, dans les boîtes de culture utilisées par le laboratoire...)

L'intervalle de référence du pH peut être défini en fonction des données de sources identifiables (fournisseurs, littérature...).

Concernant la surveillance en continu raccordée à un système d'alarme, si le choix a été fait d'utiliser des sondes à CO₂, une attention particulière doit être portée à l'incertitude de mesure et à la dérive des sondes utilisées.

La surveillance de la teneur en CO₂ n'exempte pas de mesures ponctuelles du pH.

Attention, pour certains incubateurs de paillasse utilisés couramment dans les laboratoires d'AMP (utilisés par exemple pour le tri des CCCO), la cartographie en plusieurs points n'étant parfois pas réalisable, un contrôle de la température et du CO₂ ou du pH si besoin doit être réalisé à fréquence justifiée par le laboratoire (cf. plaques chauffantes pour le contrôle de la température.).

Ceci s'applique aussi aux incubateurs associés à des systèmes type time-lapse ou d'autres types d'incubateurs tels que des incubateurs de paillasse utilisés pour la culture cellulaire (« benchtop »).

Microscope, micromanipulateur, loupe, oculaire micrométrique

Aucun raccordement au SI n'est nécessaire notamment lorsque le diagnostic repose sur un ensemble de faisceaux et non uniquement sur la simple mesure de la taille de la tête du spermatozoïde. Cependant, au-delà de la maintenance périodique, le laboratoire peut mettre en place des contrôles réguliers (ex : test de Köhler).



Pipettes

Spermologie diagnostique

Les pipettes utilisées pour la concentration en spermologie diagnostique sont critiques si une dilution est nécessaire.

L'utilisation d'une pipette à déplacement positif est nécessaire pour la dilution du sperme pour la détermination de la concentration. Pour la détermination de la mobilité, la précision du volume de la goutte examinée entre lame et lamelle reste à l'appréciation du laboratoire au regard des protocoles suivis (OMS, Bioforma, ...).

Pour les spermatozoïdes visqueux, le laboratoire aura prévu une procédure particulière d'homogénéisation (ex : fluidification par aspiration/refoulement, utilisation de la broméline, ... (cf. Cahier de Bioforma n°42 p.46 et OMS 2021 § 2.5.2)).

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le laboratoire définit les mesures de concentration qui nécessitent une précision sur la base d'une analyse de risque à partir des recommandations des sociétés savantes et/ou des fournisseurs.

Surfaces chauffantes (Ex : platine du microscope, hottes chauffantes, incubateurs de paillasse, mallettes de transport...)

La température à laquelle les gamètes et embryons sont exposés est le point particulier à surveiller (température du milieu). Une plage de température comprise entre 36°C et 37,5°C est à ce jour retenue par les sociétés savantes et les données scientifiques.

Une gestion adaptée à ce risque doit être faite selon les usages du laboratoire (taille de la platine, durée d'exposition des gamètes ou des embryons, types de boîtes, volume de la goutte, ...).

La grandeur température de ce type d'équipement est donc réputée critique. En conséquence, le laboratoire doit définir un EMT cohérent avec les températures limites de survie des gamètes et embryons en se basant sur des données documentées.

En ce qui concerne la manipulation des ovocytes et des embryons, il est important de déterminer la température d'exposition optimale en tenant compte des conditions réelles de manipulation (ex : prise en compte de la géométrie des boîtes de culture...)

6.5.3 Traçabilité métrologique des résultats de mesure

Il est rappelé que les exigences du document GEN REF 10 s'appliquent.

Questions pratiques

§ 6.5 Etalonnage des équipements et traçabilité métrologique

- Le laboratoire a-t-il une stratégie pertinente pour le suivi métrologique de ses équipements critiques au regard de ses activités de biologie de la reproduction ?
- Le laboratoire dispose-t-il d'une procédure d'étalonnage des équipements critiques incluant les conduites à tenir en cas d'étalonnage non-conforme ?
- Des preuves de raccordement ou de caractérisation des équipements sont-elles conservées et conformes aux dispositions du laboratoire et aux exigences d'accréditation ?

...



6.6 Réactifs et consommables

6.6.1 Généralités

Les termes « *réactifs et consommables* » couvrent les substances disponibles dans le commerce ou préparées en interne, les matériaux de référence (ex : CIQ...), les milieux de culture, les consommables, les lames de verre...

Le laboratoire s'appuie sur la réglementation en vigueur relative au marquage CE pour l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV) et des dispositifs médicaux (DM).

6.6.2 Réactifs et consommables – Réception et stockage

Dans le cas des zones de stockage délocalisées (plateforme, magasin, ...), le laboratoire s'assure que les réactifs et consommables sont conservés dans des conditions adéquates et conformément aux spécifications du fabricant, par exemple par la mise en place d'un contrat et/ou par évaluation.

6.6.3 Réactifs et consommables – Essais d'acceptation

Le laboratoire doit formaliser une stratégie de vérification des performances des réactifs et consommables qui peuvent affecter la qualité des examens.

Voici quelques-uns des principaux réactifs et consommables à considérer en biologie de la reproduction :

- Gradient de densité
- Milieux de lavage et de migration
- Colorants pour la vitalité, la morphologie des spermatozoïdes
- Papier pH
- Réactifs pour le comptage des leucocytes (ex : LeucoScreen, ...)
- Réactifs pour la réalisation du Mar Test
- Solution d'immobilisation des spermatozoïdes
- Contrôles internes de qualité (ex : Accu-Beads ...)
- Réceptacle pour recueil de sperme
- Tubes pour centrifugation, préparation, migration
- Cônes
- Boîtes de culture
- Milieux de culture

....

Pour établir sa stratégie de vérification des performances des réactifs et des consommables le laboratoire peut s'appuyer sur les spécifications des fournisseurs, les recommandations de bonnes pratiques et toute donnée bibliographique d'intérêt.



➤ **Exemples d'application**

Spermiologie diagnostique

Essai d'acceptation pour un réceptacle de recueil de sperme :

- Contrôle du certificat d'analyse du fournisseur confirmant la non-toxicité des lots pour les spermatozoïdes, et conservation d'une preuve de ce contrôle.

Essai d'acceptation pour papier pH :

- Contrôle des nouveaux lots reçus avec une solution tampon raccordée au S.I.

Essai d'acceptation des colorants pour la vitalité ou la morphologie des spermatozoïdes :

- Comparer la qualité de coloration des nouveaux colorants avec ceux en cours d'utilisation et déjà acceptés.

Activités biologiques d'AMP

Essai d'acceptation pour milieu de culture :

- Un critère de choix peut reposer sur le marquage CE/PTA¹, les études bibliographiques, ...
- A réception le laboratoire s'assure de l'intégrité des colis (absence de dégradation, turbidité, couleur...)
- Le laboratoire peut s'assurer que les performances sont vérifiées par le fournisseur (ex : test Mouse Embryo Assay (MEA), la composition du milieu, ...) et garder la trace de cette vérification.

Il est rappelé que les tests sur les embryons humains sont interdits en dehors du cadre autorisé² de la recherche sur l'embryon.

Essai d'acceptation pour boîtes de culture :

- Le critère de choix peut reposer sur les modes de stérilisation, sur les caractéristiques du produit (forme, couleur, taille) selon le temps de contact avec l'embryon, le test MEA, l'expérience du laboratoire ...
- A réception le laboratoire vérifie l'intégrité des colis et s'assure de la conformité de la livraison par rapport à la commande.
- L'absence de modification des caractéristiques du produit peut être un critère de performance (forme, couleur, taille, mode de stérilisation).

Il est rappelé qu'en AMP, l'ensemble du petit matériel en contact avec les gamètes, tissus germinaux et les embryons est stérile.

6.6.4 Réactifs et consommables – Gestion des stocks

Les modalités pour distinguer les réactifs et consommables acceptés de ceux en attente d'acceptation, sont à l'appréciation du laboratoire. Pour exemple, l'apposition d'un tampon, ou d'un code couleur sur les contenants, ou un stockage des produits à différents endroits, peuvent être mis en place.

¹ Les listes des produits CE et PTA sont disponibles sur le [site de l'ANSM](http://www.ansm.fr)

² Décret no 2015-155 du 11 février 2015 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et à la recherche biomédicale en assistance médicale à la procréation.



6.6.5 Réactifs et consommables – Mode d'emploi

Les modes d'emploi des réactifs et consommables font partie intégrante de la documentation du système de management, aussi le laboratoire doit en assurer leur maîtrise. (cf. § 8.3 du présent document)

L'ensemble du personnel utilisant les réactifs et consommables doit être capable d'accéder à leur mode d'emploi, quel que soit leur support (imprimé ou électronique).

Si le laboratoire fait le choix d'adapter les spécifications des fabricants pour les besoins du service médical rendu, il doit valider les modifications/adaptations qu'il décide de mettre en œuvre. (cf. § 7.3.2 et 7.3.3 du présent document)

6.6.6 Réactifs et consommables – Signalement des événements indésirables

(cf. § 6.4.6 du présent document)

6.6.7 Réactifs et consommables – Enregistrements

Pour les réactifs et consommables employés en biologie de la reproduction, la date de réception au laboratoire, ainsi que les dates, voire l'heure pour certains, de première utilisation, de préparation ou de reconstitution, ainsi que les dates de péremption avant et après ouverture, sont à enregistrer. Ces informations sont tracées et disponibles.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le laboratoire assure la traçabilité des consommables qui peuvent affecter la qualité des examens, y compris lorsqu'ils sont utilisés par du personnel extérieur au laboratoire (ex : lots de tubes utilisés pour le prélèvement ovocytaire, cathéter pour le transfert embryonnaire...).

Questions pratiques

§ 6.6 Réactifs et consommables

- Le laboratoire dispose-t-il de processus pour la sélection, l'approvisionnement, la réception, le stockage, les essais d'acceptation et la gestion des stocks des réactifs et consommables ?
- Les modes d'emploi des réactifs et consommables sont – ils maîtrisés dans le système de management du laboratoire et sont-ils accessibles aux utilisateurs ?
- Le laboratoire conserve – t-il des enregistrements relatifs à la réception, l'acceptation et l'utilisation des réactifs et consommables ?

...



6.7 Contrats de prestations

6.7.1 Contrats avec les utilisateurs du laboratoire

L'**utilisateur** est une personne/entité avec qui le laboratoire doit établir un contrat pour répondre à une demande.

Activités biologiques d'AMP

Pour un laboratoire d'insémination ou un centre clinico-biologique d'AMP, les utilisateurs peuvent être, selon les organisations :

- des patients (couple, patient seul, mineur accompagné de l'autorité parentale, donneur de gamètes)
- des médecins prescripteurs (gynécologues, oncologues, endocrinologues, généralistes, urologues, ...), au sein d'un établissement de santé ou d'un cabinet,
- d'autres laboratoires,
- d'autres centres clinico-biologique d'AMP (cession de paillettes (gamètes/embryons/tissus gonadiques) dans le cadre du don et/ou de la préservation de la fertilité)
- ...

Le **contrat** est un accord entre les deux parties. Il est un engagement mutuel (implicite et/ou explicite) entre l'utilisateur et le laboratoire.

Le laboratoire a la possibilité d'établir des contrats/conventions avec les établissements de santé ou bien de traiter les demandes d'examen de manière ponctuelle. Dans ce dernier cas, l'acceptation de la demande vaut alors revue de contrat.

La revue³ de contrat, effectuée par le laboratoire, implique une identification de la typologie de ses clients, puis une revue de leurs exigences respectives, associée à une revue de capacité du laboratoire à réaliser la demande d'examen(s).

Quel que soit le type de demande, le laboratoire formalise la manière dont celle-ci est traitée. Il conserve un enregistrement de la revue (papier ou électronique) et des modifications (ex : cas de sous-traitance à la suite d'une incapacité ponctuelle du laboratoire à réaliser les examens, (cf. § 6.8 ci-après)).

³ La revue de contrat est l'action où le laboratoire 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'analyse. Elle est à distinguer de la révision du contrat qui est une modification d'un contrat déjà établi.

Note : une revue n'implique pas une révision systématique du contrat, mais si elle démontre que certaines exigences (délais de rendu de résultats, modalité de conservation des échantillons, ...) ne peuvent plus être respectées par l'une des parties, la révision du contrat s'avérera alors nécessaire.



Spermologie diagnostique

En spermologie diagnostique, les contrats de prestations incluent les prescriptions d'examens (contrat avec le patient) et les différents contrats (ou conventions) signés par le laboratoire avec d'autres utilisateurs que le patient.

Il arrive que le laboratoire ne puisse pas répondre à la demande dans sa totalité (ex : demande de spermogramme-spermocytogramme plus Test de Migration Survie). Si le laboratoire ne fait pas le TMS, il est préférable qu'il envoie son patient dans un autre laboratoire effectuant la totalité des analyses pour optimiser le service médical rendu. Dans le cas contraire, le laboratoire veille à documenter sa pratique (modalités de revue de la prescription, formation du personnel accueillant le patient, information préalable du patient, ...) et indique les analyses non réalisées sur le compte rendu.

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, la prescription peut correspondre soit à une ordonnance soit à la décision de prise en charge et au type de prise en charge décidé à la suite de l'examen du dossier médical commun par l'équipe clinico-biologique.

- La décision doit être tracée, quel que soit son support (logiciel informatique par exemple)
- Les informations nécessaires à la réalisation de l'acte biologique d'AMP sont disponibles dans le dossier médical commun.
- Le recueil du consentement, qui fait partie des exigences réglementaires, peut être considéré comme un contrat de prestation entre le patient et le laboratoire.

Le règlement intérieur du centre clinico-biologique d'AMP constitue un contrat de prestation passé avec les praticiens du centre s'il couvre les exigences normatives du § 6.7.

En AMP, toute modification au contrat, lors de la tentative d'AMP, est nécessairement tracée dans le dossier médical comme notamment une modification de la prise en charge, le recueil d'un nouveau consentement, ...

Par ailleurs, dans le cadre des activités biologiques d'AMP, des informations sont diffusées aux patients et prescripteurs lors de réunions (réunion de couple, consultation/entretien avec le couple/le patient seul, staff pluridisciplinaire), via des supports/fiches... Le laboratoire s'assure de la cohérence des informations qui peuvent être présentes sur plusieurs supports différents.

6.8 Produits et services fournis par prestataires externes

6.8.1 Généralités

Le laboratoire doit définir les produits/services fournis par des prestataires externes ayant un impact sur les activités du laboratoire et s'assurer qu'ils soient appropriés quand ils sont :

- intégrés dans les activités du laboratoire (les services de prélèvements dans un établissement, les réactifs, les consommables ...),
- fournis directement à l'utilisateur (transmission d'échantillons à des laboratoires sous-traitants),
- utilisés pour contribuer au fonctionnement du laboratoire (gestion du SIL, audits internes externalisés, formations, participation aux EEQ, transport ...).



Cette définition des produits/services permet au laboratoire d'identifier les prestataires à solliciter ou déjà sollicités pour s'assurer du déploiement des modalités pour répondre aux exigences du paragraphe 6.8.3 de la norme NF EN ISO 15189.

Les laboratoires sous-traitants et consultants sont également des prestataires externes qui sont non seulement soumis aux exigences des paragraphes 6.8.1 et 6.8.3 mais également à celles du paragraphe 6.8.2 de la norme NF EN ISO 15189.

6.8.2 Laboratoires sous-traitants et consultants

La norme définit ce que sont un laboratoire sous-traitant et un consultant.

Un consultant est une personne qui fournit des conseils d'expert à titre professionnel et qui délivre des interprétations et des prestations de conseil (ex : *recours à un biologiste médical spécialisé pour l'interprétation de résultat de génétique dans un cadre de pathologie spécifique*).

Un laboratoire sous-traitant, quant à lui, est un laboratoire externe auquel est transmis un échantillon ou une donnée pour analyse.

On distingue deux types de recours à un laboratoire sous-traitant :

1. Recours ponctuel en cas d'impossibilité technique exceptionnelle :

Il s'agit du cas d'un laboratoire, 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, ...

Le laboratoire prévoit des dispositions pour gérer cette situation quand elle se produit (Voir également le § 7.8 du présent document). Les deux laboratoires concernés s'accordent sur les modalités à mettre en œuvre. Cette contractualisation peut revêtir différents formats (ex : échange de mails, communication du manuel des prélèvements, contrat, ...).

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, la sous-traitance ponctuelle est exceptionnelle et s'entend par la prise en charge des échantillons (sperme, liquide folliculaire, tissus germinaux, gamètes, embryons...) en cas de défaillance technique en cours de tentative.

NB : si c'est le couple ou le patient qui, en cas d'impossibilité technique, est ponctuellement envoyé dans un autre centre d'AMP, il ne s'agit pas de sous-traitance.

Le laboratoire doit avoir anticipé et formalisé cette situation (procédure dégradée), selon le stade de la tentative :

- Maîtrise des conditions d'envoi des gamètes/embryons dans un autre laboratoire par exemple,
- Définition de critères de choix et sélection des centres d'AMP (autorisation, accréditation, proximité, performance, ...), et évaluation de ces laboratoires (vérification périodique de faisabilité, de la capacité à absorber un volume d'activité supplémentaire, par exemple),
- Information des cliniciens du centre AMP,
- Modalités de compte-rendu...



2. Recours systématique :

Il s'agit d'examens non-réalisés par le laboratoire, notamment en seconde intention (examens spécialisés, confirmations, ...) ou dans le cadre de contrats de coopération, et d'examens pour expertise auprès de laboratoires de référence.

Le laboratoire doit « contractualiser » (ex : contrat, bon de commande, formulaire autoporteur, échange de mail, ...) cette activité.

Spermiologie diagnostique

Dans un laboratoire de biologie médicale faisant de la spermiologie diagnostique, la sous-traitance systématique est envisageable, notamment pour les tests de fragmentation et de décondensation de l'ADN du sperme (Examens couverts par les lignes de portée BM SP05 et BM SP06 du document SH INF 50).

N.B : quand un patient est invité à aller dans un autre laboratoire, ce n'est pas de la sous-traitance (cf. § 6.7.1 du présent document).

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, la sous-traitance systématique n'est pas envisageable, c'est le patient/couple qui se déplace.

Dans le cas où le laboratoire intègre les résultats du laboratoire sous-traitant à ses propres comptes rendus, il s'attache à être vigilant vis-à-vis des antécédents, des valeurs de références sur le compte-rendu et les comptes-rendus suivants (notamment lorsque la méthode est différente).

6.8.3 Revue et approbation des produits et services fournis par des prestataires externes

Le laboratoire doit prendre des dispositions afin de définir, revoir, approuver les produits et services fournis par tous les prestataires externes même ceux dont la sollicitation est ponctuelle (ex : recours à un laboratoire sous-traitant en cas de panne ...) et conserver des enregistrements du processus déployé. A ce titre, tout dysfonctionnement est systématiquement enregistré (par exemple via une fiche de non-conformité), afin d'être exploité.

Pour l'achat de matériel (équipement, réactifs, ...) et de services, le laboratoire définit les spécifications d'achat correspondantes (ex : cahier des charges, ...).

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, le laboratoire s'assure spécifiquement que les prestations de ménage/hygiène/entretien des locaux où sont réalisés les recueils et analyses, répondent au cahier des charges défini (personnel informé, produits spécifiques (choisis en fonction de l'absence de toxicité connue pour les gamètes et les embryons), engagement à respecter les prérogatives...).

Le laboratoire peut s'appuyer sur le § 6.8.3 du document SH GTA 01 pour plus de recommandations sur la revue et l'approbation des produits et services fournis par des prestataires externes.



7. Exigences relatives aux processus

7.1 Généralités

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur les paragraphes 5.6 et 8.5 du présent document ainsi que sur les recommandations développées dans le document SH GTA 01 aux paragraphes 5.6 et 8.5.

7.2 Processus préanalytiques

7.2.1 Généralités

La maîtrise de la phase pré analytique est primordiale pour la qualité et la validité des résultats.

Les modalités de prélèvement, de conservation, de prétraitement et de transport des échantillons sont établies à partir des recommandations des prestataires externes (Fournisseurs de consommables ou d'équipements, ...) et des recommandations de bonnes pratiques (Sociétés savantes, ...).

Les modifications apportées aux conditions pré-analytiques recommandées par les prestataires externes ne nécessitent pas d'évolution de la portée flexible standard de type A vers une portée flexible étendue de type B, tant que le laboratoire peut démontrer que la modification est justifiée, validée et qu'elle n'impacte pas l'étape de mesure. (cf. SH REF 08)

Pour l'obtention et la qualification de l'identité nationale de santé des patients, le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations du document SH GTA 01.

Activités biologiques d'AMP

En assistance médicale à la procréation, une copie de bonne qualité de la pièce d'identité des patients doit être versée au dossier médical de la personne ou du couple, conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-5.1)

7.2.2 Informations du laboratoire à destination des patients et utilisateurs

Certaines informations à transmettre aux patients et utilisateurs sont spécifiques au type d'examen et au contexte clinique. Le laboratoire les identifie et définit des modalités de transmission appropriées, en considérant les risques inhérents à la prise en charge des patients.

Spermiologie diagnostique

En spermiologie diagnostique, il convient que le recueil de sperme soit réalisé sur le site effectuant les examens.

Dans le cas contraire, le laboratoire met en place des dispositions pour informer les patients et utilisateurs des conditions de recueil et de transport de l'échantillon, en particulier pour le délai d'acheminement et la température de transport à respecter.

De manière générale, pour un recueil de sperme, le laboratoire définit et communique les conditions pré analytiques sur :



- Le délai d'abstinence,
- Les conditions d'hygiène,
- Les moyens de recueil à utiliser (flacons aseptiques, préservatif sans spermicide...),
- Les conditions pré-analytiques particulières pour certaines demandes (ex : recherche d'éjaculation rétrograde, ...),
- ...

Il est recommandé de privilégier les transmissions d'information par écrit et dans une langue accessible aux patients et utilisateurs.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le recueil de sperme doit être réalisé sur le site du laboratoire responsable de la prise en charge en AMP.

Les recueils en vue de la préservation de la fertilité par exemple ou le prélèvement chirurgical des spermatozoïdes peuvent être réalisés hors du laboratoire (dans un établissement de santé). Dans ces cas, le laboratoire communique les conditions pré analytiques aux parties intéressées et s'assure du respect de ces conditions avec une traçabilité adéquate.

Pour les prélèvements d'ovocytes, le laboratoire communique les conditions optimales de prélèvement et d'acheminement (étiquetage, traçabilité, température, délai...).

Il est rappelé que dans le cadre de la prise en charge en AMP, les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques exigent la remise d'un dossier-guide aux patients (cf. *Arrêté du 05 octobre 2023- Art. - II-2*).

7.2.3 Demandes d'examens auprès du laboratoire médical

7.2.3.1 Généralités

Spermiologie diagnostique

En spermiologie diagnostique, la demande d'examen est une combinaison de la prescription et des renseignements cliniques pertinents qui peuvent être récoltés et tracés au moment, par exemple, du recueil de sperme.

Pour un recueil de sperme, le laboratoire récupère les renseignements cliniques pouvant avoir un impact sur l'interprétation des résultats tels que :

- Le délai d'abstinence,
- Les antécédents de fièvre élevée ($>38/39^{\circ}\text{C}$) pendant au moins 2 à 3 jours et dans les 3 mois qui précèdent le prélèvement.

En fonction du contexte, il peut être demandé :

- Les prises de médicaments,
- Les résultats d'examens de sperme antérieurs (le cas échéant)
- Les antécédents médico-chirurgicaux, en particulier andrologiques (ex : traumatisme testiculaire, chirurgie de hernie inguinale, ...),
- Les antécédents personnels et familiaux de maladies chroniques, de maladies graves....
- La prise de toxiques (tabac, ...),
- ...



Activités biologiques d'AMP

En AMP, du fait de la réglementation, le laboratoire dispose déjà de l'ensemble des informations cliniques (ex : stimulation de l'ovulation), biologiques (ex : spermologie récente) et réglementaires (ex : consentements) permettant la prise en charge optimale des patients (via : logiciel partagé, staff, ordonnance, ...).

En matière d'identitovigilance, le laboratoire mène et enregistre une vérification systématique de la correspondance entre les informations présentes sur les supports de la demande et le ou les échantillon(s).

7.2.3.2 Demandes formulées oralement

Les demandes de patients sans prescription ne peuvent s'appliquer qu'à la spermologie diagnostique. Une demande de prise en charge en AMP fait obligatoirement l'objet d'une prescription.

7.2.4 Prélèvement et manipulation des échantillons primaires

7.2.4.1 Généralités

L'évaluation et l'application des exigences de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

7.2.4.2 Informations relatives aux activités de pré-prélèvement

En biologie de la reproduction, diverses natures d'échantillons peuvent être prises en charge (Sperme, urine, liquide folliculaire, ...)

En s'appuyant sur une analyse de risques, le laboratoire doit déterminer les informations à fournir pour maîtriser :

- La préparation du patient (Ex : choix des modalités de désinfection pour les recueils de sperme, ...),
- Le moment du prélèvement et le délai de prise en charge,
- L'identitovigilance (En AMP, cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-5),
- La stabilité thermique des échantillons,
- Le recueil des renseignements cliniques pertinents

Les informations mises à disposition sont écrites dans des langues accessibles aux patients et aux utilisateurs du laboratoire.



7.2.4.3 Consentement des patients

Activités biologiques d'AMP

Pour la prise en charge des personnes en AMP, la réglementation définit des exigences en matière de consentement pour chaque étape du parcours des patients. Ces exigences doivent être respectées. (cf. *Arrêté du 05 octobre 2023*)

L'obtention d'un consentement écrit, dans un délai opportun, pourrait dans certaines situations exceptionnelles ne pas être possible. (ex : changement de la technique de FIV initialement envisagée, ...). Le laboratoire doit identifier ces situations potentielles et définir les dispositions adéquates pour y faire face. Par exemple, il peut être pertinent que le formulaire de consentement précise d'emblée les différentes techniques envisageables afin que les couples ou la femme non mariée sachent que l'équipe clinico-biologique peut changer de technique en fonction de certains contextes (ex : passage d'une FIV à une ICSI, pour amélioration du service médical rendu, en cas d'anomalie importante sur la tentative).

7.2.4.4 Instructions relatives aux activités de prélèvement

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le prélèvement chirurgical de gamètes ou de tissus gonadiques est fait par des cliniciens externes au laboratoire.

Le laboratoire doit s'assurer que :

- les modalités de prélèvement sont accessibles aux cliniciens, ou à tout personnel participant à cette phase pré-analytique, (ex : règlement intérieur, ...),
- les conditions de prélèvement et de transport (température, délai, ...) sont respectées et tracées,
- le matériel de ponction et de biopsie testiculaire (milieux, seringues, flacons, ...) est conforme aux exigences spécifiées, en particulier en matière d'absence de toxicité gamétique et d'embryotoxicité (cf. § 6.6 Réactifs et consommables du présent document) ainsi que les conditions de stockage (ex : maîtrise de la température de conservation des tubes de liquide folliculaire) et la traçabilité des numéros de lot sont maîtrisées (ex : milieu utilisé pour la ponction ovocytaire, cathéter d'insémination, ...),
- la procédure d'identitovigilance est respectée,
- les non-conformités sont relevées dans le système de management en cas de non-respect de ces procédures.

En outre, le laboratoire s'assure que le matériel présent en salle de ponction (ex : enceinte réfrigérée, étuve, chauffe tube ...), s'il contient des consommables et/ou milieux en contact avec l'échantillon prélevé ou les échantillons eux-mêmes, réponde aux exigences spécifiées. Le laboratoire doit s'assurer que la façon dont est paramétré, maintenu et surveillé le matériel, réponde aux besoins analytiques.

Dans le cas où des échantillons proviennent d'autoconservations ou de dons, conservés dans un autre centre, le laboratoire mettant en œuvre la tentative s'assure que les conditions pré-analytiques ont été respectées et trace cette vérification. Il est rappelé qu'une fiche de traçabilité doit accompagner les déplacements des gamètes ou des embryons issus du don en vue de leur mise à disposition conformément aux exigences réglementaires. (cf. *Arrêté du 05 octobre 2023*- Art. I-5.2.)



7.2.5 Transport des échantillons

Le laboratoire définit les modalités de transport des échantillons dans le respect des recommandations des prestataires externes et des recommandations et/ou règles de bonnes pratiques.

Spermiologie diagnostique

Dans le cas où le recueil de sperme n'est pas réalisé sur le site analytique, le laboratoire doit donner les instructions permettant de garantir le respect du délai de transport et la maîtrise de la température optimale pour préserver l'intégrité de l'échantillon.

Activités biologiques d'AMP

Recueil de sperme, biopsie testiculaire, liquide folliculaire, transfert embryonnaire :

Lorsque la salle de prélèvement n'est pas adjacente au laboratoire de FIV, le laboratoire doit s'assurer que les conditions de transport préservent l'intégrité de l'échantillon (température, délai, accidents de transport, ...). Ces conditions de transport doivent être tracées incluant l'identité du transporteur.

Pour le transport des liquides folliculaires au laboratoire, il est rappelé qu'une mallette de transport thermostatée contrôlée doit être utilisée. (cf. *Arrêté du 5 octobre 2023* – Art. 1-8.2.)

Pour les préparations de sperme en vue d'Insémination Intra Utérine, le transport de la préparation entre le laboratoire et le cabinet du médecin peut être confié au couple ou la femme non mariée. Le laboratoire doit fournir les recommandations nécessaires pour la préservation de l'intégrité de la préparation.

Échantillons congelés :

Les échantillons congelés peuvent être transportés dans un container contenant de l'azote liquide absorbé dans un revêtement poreux. Certains containers peuvent être équipés de trackers de température permettant une surveillance continue.

Pour la qualification de son matériel de transport, le laboratoire peut s'appuyer sur la documentation de son fournisseur et vérifier qu'il respecte ses recommandations dans le contexte de son organisation. En cas d'écart ponctuel, le laboratoire met en œuvre la procédure de gestion des non-conformités (enregistrement, analyse des causes, ...).

Dans le cas d'une prise en charge de patients avec donneur, il est nécessaire qu'une convention soit établie entre le CECOS et le laboratoire pour préciser les engagements de chacune des parties en matière de transport des échantillons notamment (cf. § 6.7 du présent document).

7.2.6 Réception des échantillons

7.2.6.1 Procédure de réception des échantillons

La réception des échantillons correspond à l'enregistrement et à l'acceptation ou le refus des échantillons dans les locaux du laboratoire.

Le laboratoire enregistre la date, l'heure ainsi que l'identification de la personne autorisée qui a effectué la réception de la demande et de l'échantillon biologique.

Le laboratoire applique des dispositions qui assurent la traçabilité depuis l'échantillon biologique jusqu'aux aliquotes. La traçabilité est assurée tout au long du processus de traitement et d'analyse (prétraitement, analyse, conservation, ...).



7.2.6.2 Exceptions relatives à l'acceptation des échantillons

Le laboratoire procède à la vérification de ses critères d'acceptation et de refus pour chaque échantillon biologique reçu.

Il enregistre les non-conformités des échantillons biologiques ne répondant pas à ses spécifications. Le laboratoire met en place des dispositions afin d'assurer une pratique homogène pour l'ensemble du personnel responsable du traitement des échantillons (biologistes médicaux, techniciens, secrétaires).

En cas d'échantillon non-conforme (ex : délai de réception supérieur aux spécifications, température de transport inadéquate, défaut d'identification, ...), le laboratoire peut choisir, en matière d'action immédiate :

- de refuser l'échantillon et la demande correspondante dans l'attente de la réception d'un nouvel échantillon,
- d'accepter l'échantillon, exclusivement si celui-ci est unique, précieux ou irremplaçable (ex : liquide folliculaire, biopsie testiculaire, ...) et après analyse de risque pour la prise en charge des patients. Le laboratoire mentionne la non-conformité et ses conséquences pour l'interprétation des résultats sur le compte rendu. Cette pratique reste dérogatoire et ne peut être instituée dans le système de management du laboratoire comme un usage courant.

7.2.7 Manipulation pré analytique, préparation et stockage

7.2.7.1 Protection des échantillons

Activités biologiques d'AMP

La stabilité des conditions de culture et de manipulation est primordiale pour assurer l'intégrité des échantillons. Le laboratoire doit donc identifier les risques et définir les moyens de maîtrise.

Les dispositions pour l'identification des embryons, des gamètes et des tissus germinaux doivent respecter la réglementation en vigueur. En particulier, lorsque des solutions de marquage automatisées sont mises en place (Codes à barres, puces RFID) le laboratoire doit mener une analyse de risques. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-5.2)

Cuves d'azote :

Selon la réglementation en vigueur, les cuves de stockage sont en nombre adapté au volume et à la nature des activités du laboratoire du centre clinico-biologique d'AMP ou du laboratoire d'insémination. Par ailleurs, les cuves sont équipées d'alarmes de niveau (dont la définition relève de la fiche technique constructeur) et/ou de température. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art I-9.3)

7.2.7.2 Critères relatifs à la demande d'examen(s) complémentaire(s)

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

7.2.7.3 Stabilité des échantillons

En spermologie diagnostique et thérapeutique, le délai entre le prélèvement et le traitement de l'échantillon pour l'analyse des premiers paramètres ne doit pas excéder une heure.



Questions pratiques

§ 7.2 Processus préanalytiques

- Le laboratoire met-il à disposition des patients et utilisateurs des informations appropriées à ses activités et à son contexte ?
- Le laboratoire dispose-t-il des renseignements cliniques nécessaires à la réalisation de ses activités ?
- Les modalités de prélèvement, de transport des échantillons, de réception, de manipulation pré analytique, de préparation des échantillons et de stockage sont-elles définies, appropriées et appliquées ?

...

7.3 Processus analytiques

7.3.1 Généralités

Le laboratoire doit sélectionner et utiliser des méthodes d'analyses adaptées aux besoins de ses utilisateurs. Ces méthodes doivent être évaluées avant leur mise en production, puis régulièrement tout au long de leur utilisation pour s'assurer qu'elles continuent de répondre aux besoins des utilisateurs, à l'état de l'art ainsi qu'aux recommandations et règles de bonnes pratiques.

Spermologie diagnostique

En spermologie diagnostique, le laboratoire peut notamment s'appuyer sur les guides de l'OMS (WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - version en cours), de BIOFORMA (Cahier n°42 de 2009), de publications de sociétés savantes ou d'organismes de normalisation (BLEFCO, SALF...), ainsi que sur les modes d'emploi des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV) qu'il emploie.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, le laboratoire peut notamment s'appuyer sur les recommandations suivantes :

- Les modes d'emploi des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV) qu'il emploie,
- The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) - www.eshre.eu,
- The Istanbul Consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on ovocyte and embryostatic and dynamic morphological assessment. Update 2024-2025.

...

Afin de déterminer le type de portée d'accréditation correspondant aux différentes méthodes d'analyses qu'il met en œuvre, le laboratoire est invité à se reporter au document SH REF 08 Expression et évaluation des portées d'accréditation.



7.3.2 Vérification des méthodes d'analyse / 7.3.3 Validation des méthodes d'analyse

Le laboratoire peut s'appuyer sur une analyse de risques pour déterminer les critères à vérifier/valider (répétabilité, reproductibilité, exactitude, ...) et déterminer les performances de ses méthodes. A cet effet, il peut se référer au document SH GTA 04 Guide Technique d'Accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de Biologie médicale.

Les tableaux ci-après apportent une aide complémentaire au document SH GTA 04 pour déterminer les performances des méthodes employées en biologie de la reproduction (Choix des critères et modalités d'évaluation).

Pour rappel, si le laboratoire emploie un dispositif médical de diagnostic in vitro (DM-DIV) pour tout ou partie d'un examen (ex : un réactif, un matériau de contrôle, un instrument, un équipement, un logiciel ou un système...) et qu'il apporte des modifications aux instructions du fabricant qui ne sont pas liées à l'étape de mesure ou sont relatives au matériel annexe, ces modifications peuvent ne pas être considérées comme des adaptations de méthode et être couvertes par une portée de type (A), tant que le laboratoire peut démontrer que la modification est justifiée, validée et n'impacte pas l'étape de mesure. (cf. § 8.1 du document SH REF 08). Dans le cas contraire, le laboratoire doit revendiquer une portée de type (B). Le laboratoire conserve la responsabilité pleine et entière des modifications apportées.

LA VERSION ELECTRONIQUE EST NON VALABLE



Vérification / Validation de méthode en Spermologie diagnostique

Pour définir ses objectifs de performance, le laboratoire peut notamment s'appuyer sur les guides techniques en BdR (OMS, Cahier de Bioforma,...) et le référentiel RICOS.

SPERMOGRAMME ET SPERMOCYTOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03 / SP04)		
SPERMOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03)		
Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
VOLUME	Méthode par pesée	• Répétabilité : sur au moins 10 points, au moins 2 niveaux choisis de manière pertinente prenant en compte la masse des flacons vides. • Fidélité intermédiaire : au moins 2 poids qui encadrent le domaine de mesure. • Variabilité inter opérateurs : selon méthode décrite dans le SH GTA 04. • Exactitude : raccordement au SI de la balance. • Incertitude de mesure : selon méthode décrite dans le SH GTA 04. • Etendue de mesure : bibliographie • Comparaison de méthode : si plusieurs méthodes ou instruments de mesure • Robustesse : fréquence des maintenances, maîtrise de la dérive, position sur le support, masse des flacons vides ... • Intervalles de référence : valeurs de décision clinique selon bibliographie (OMS...)
	Méthode pipette raccordée	 Au vu de l'imprécision de mesure du volume d'un liquide visqueux comme le sperme, l'incertitude de mesure est trop importante pour ne pas avoir d'incidence clinique potentielle. L'utilisation de pipette pour la détermination du volume n'est donc pas recommandée. Le cas échéant, une incertitude de mesure maximum peut être proposée par le laboratoire. Elle doit être dans les limites des références suivies par le laboratoire (OMS, Bioforma, ...) et prendre en compte les différences de viscosité du sperme.
pH	Méthode manuelle	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale sur plusieurs niveaux • Variabilité inter opérateurs : selon méthode décrite dans le SH GTA 04 • Exactitude : matériau de référence • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence selon la gestion des risques • Etendue de mesure : documentation fournisseur • Intervalles de référence : valeurs de décision clinique selon bibliographie (OMS...)
VISCOSITE	Méthode manuelle	• Variabilité inter opérateurs : selon méthode décrite dans le SH GTA 04 • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence selon la gestion des risques • Intervalles de référence : selon bibliographie (OMS, Bioforma...)



CONCENTRATION spermatozoïdes & cellules rondes	Méthode manuelle	• Répétabilité : choix de la matrice de contrôle, du nombre de comptage (au moins 20), du nombre de niveaux à compter (au moins 2 niveaux (niveau type oligospermie ICSI (ex : OMS : 1 million/ml) ; type normal), ...) • Fidélité intermédiaire : sperme congelé, billes de latex, ... • Variabilité inter opérateurs : ex comparaison des CV par sperme, par plusieurs opérateurs, sur différents niveaux en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : EEQ • Sensibilité et spécificité analytique : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Incertitudes de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Etendue de mesure : limite basse • Comparaison de méthode : si plusieurs méthodes • Interférences : viscosité, cellularité, ... • Contamination : cellule mal lavée, ... • Intervalles de référence : valeur de décision clinique selon bibliographie (ex : OMS)
	Méthode automatisée	• Répétabilité : choix de la matrice de contrôle, du nombre de comptages (au moins 20), du nombre de niveaux à compter (au moins 2 niveaux (niveau type oligospermie ICSI (ex : OMS : 1 million/ml) ; type normal), ...) • Fidélité intermédiaire : sperme congelé, billes de latex, ... • Exactitude : EEQ • Sensibilité et spécificité analytique : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Incertitudes de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Etendue de mesure : limite basse, limite haute • Comparaison de méthode : avec méthode manuelle • Interférences : viscosité, cellularité, ... • Contamination : cellule mal lavée, ... • Intervalles de référence : valeur de décision clinique selon bibliographie (ex : OMS...)
IDENTIFICATION DU TYPE DE CELLULES RONDES (Leucocytes,...)	Méthode manuelle Coloration (Comptage)	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique), CV de la table de Rumke. • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale plusieurs opérateurs, CV de la table de Rumke. • Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermatozoïdes différents, dont la concentration en cellules rondes couvre le champ des possibles, en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : en l'absence d'EEQ envisager une méthode alternative (ex : CIL...) • Incertitude de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Etendue de mesure : selon bibliographie (OMS...), concentration minimale • Comparaison de méthode : si nécessaire (Erreur Totale de Ricos, Méthode des différences). • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : usage unique • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : valeur de décision clinique selon bibliographie (ex : OMS...)



MOBILITE	Méthode manuelle	• Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermés différents, dont la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité couvre le champ des possibles, en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : EEQ Incertitude de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Intervalles de référence : valeur de décision clinique selon bibliographie (ex : OMS...)
	Méthode automatisée	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale sur plusieurs niveaux • Exactitude : EEQ ou CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL une comparaison régulière avec la méthode manuelle est envisageable. • Etendue de mesure : 0 à 100%, liée à l'automate. • Comparaison de méthode : avec méthode manuelle. • Interférences : débris, agglutinats, lame sale, ... • Incertitude de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Intervalles de références : valeur de décision clinique selon bibliographie (ex : OMS)
AGGLUTINATION	Méthode Manuelle	• Variabilité inter opérateurs : sur des spermés pertinents, ceci peut être fait à l'aide de supports • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence selon la gestion des risques. • Interférences : selon la bibliographie (OMS, Bioforma, ...) (ex : agrégats) • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS, Bioforma, ...)
VITALITE	Méthode manuelle	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique) • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale plusieurs opérateurs • Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermés différents, dont la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité couvre le champ des possibles, en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : EEQ • Incertitude de mesure : méthode LTCV (Calcul d'IM à partir des résultats d'EEQ) • Etendue de mesure : selon bibliographie (OMS...) • Comparaison de méthode : si nécessaire (Erreur Totale de Ricos, Méthode des différences). • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : usage unique • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS...)



	Méthode automatisée	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique) • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale • Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermatozoïdes différents, dont la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité couvre le champ des possibles, en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : EEQ ou CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL une comparaison régulière avec la méthode manuelle est envisageable. • Incertitude de mesure : méthode LTCV (Calcul d'IM à partir des résultats d'EEQ) • Etendue de mesure : documentation fournisseur (concentration minimale) • Comparaison de méthode : Erreur Totale de Ricos, Méthode des différences. • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : usage unique • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS...)
--	---------------------	---



- La particularité du **Test de Migration Survie (TMS)** par rapport à un spermogramme réside en la réalisation de mesure des concentrations, mobilité, volume et éventuellement formes typiques après préparation des spermatozoïdes. L'accréditation de cet examen repose donc sur un DVM, pour ces paramètres, commun à celui du spermogramme. L'étape de sélection de spermatozoïdes (ex : migration ascendante, gradient de densité...) est validée par une étude de risque. Un DVM n'est pas nécessaire sur le rendement de la migration car les paramètres que constituent le TMS font déjà chacun l'objet d'un DVM. La méthodologie permettant d'obtenir le nombre total des spermatozoïdes mobiles récupérables doit être explicitée, en particulier le laboratoire doit définir son besoin de précision en fonction de la pertinence clinique.

- L'accréditation du **Test de Hühner (ou TPC : test post coïtal)** repose sur une analyse de risque et une évaluation des compétences du personnel.

SPERMOCYTOGRAMME (SP03 / SP04)

Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
---------------------	---------	--



La classification des spermatozoïdes selon les critères stricts de l'OMS (= critères stricts de Tygerberg) ou la classification de David modifiée, sont communément utilisées par les laboratoires pour catégoriser les spermatozoïdes. La validation de méthode du spermocytogramme se fait sur l'aptitude à détecter les formes typiques ainsi que les formes atypiques. La maîtrise de la description des anomalies est assurée par la formation et l'évaluation de la compétence du personnel.

Morphologie Classification (Critères stricts de l'OMS ou David modifiée)	Méthode manuelle	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique) • Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermatozoïdes différents, dont la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité couvre le champ des possibles, en comparaison au CV de fidélité intermédiaire. • Exactitude : EEQ • Incertitude de mesure : méthode LTCV (Calcul d'IM à partir des résultats d'EEQ) • Etendue de mesure : OMS– concentration minimale • Comparaison de méthode : si nécessaire (Erreur Totale de Ricos, Méthode des différences). • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : si coloration de plusieurs lames en même temps • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS...)
--	------------------	---



	Méthode automatisée	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique) • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale plusieurs opérateurs (Formes typiques – Index Anomalies) • Exactitude : EEQ, CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL, une comparaison avec la méthode manuelle est envisageable. • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence et estimation de l'IM (ex : méthode LTCV ...) • Etendue de mesure : documentation fournisseur – concentration minimale • Comparaison de méthode : Erreur Totale de Ricos, Méthode des différences. • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : si coloration de plusieurs lames en même temps • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS, David selon article de référence.)
--	---------------------	---

ETUDE DE LA QUALITE DE L'ADN DU NOYAU DU SPERMATOZOÏDE (SP05 / SP06)		
Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
TESTS DE FRAGMENTATION ET DE DECONDENSATION DE L'ADN DU SPERME	Méthode manuelle	• Variabilité inter opérateurs : sur au moins 20 spermés différents. • Exactitude : EEQ si existe ou mise en place d'une CIL. • Interférences : documentation fournisseur (erreur d'identification, lame sale, voir fiche technique) • Intervalles de références : valeur de décision clinique (selon la méthode)
	Méthode automatisée	• Répétabilité : sur au moins 10 repasses d'un même échantillon • Fidélité intermédiaire : sur au moins 10 repasses d'un même échantillon • Exactitude : En l'absence d'EEQ mise en place d'une CIL. • Sensibilité et spécificité analytique (si portée B) : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Incertitudes de mesure : selon méthode décrite dans SH GTA 04 • Etendue de mesure : concentration minimale • Comparaison de méthode : avec méthode manuelle • Interférences : documentation fournisseur • Contamination : si applicable • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de références : valeur de décision clinique (selon la méthode)

**MAR- TEST (SP07)**

Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI SPERMATOZOÏDES (ACAS) <i>Test direct sur sperme</i>	Méthode manuelle directe	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique) CV de la table de Rumke. • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale avec plusieurs opérateurs, CV de la table de Rumke. • Variabilité inter opérateurs : sur 10 spermes avec démonstration pertinence clinique identique • Exactitude : EEQ • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence et estimation de l'IM si pertinent (ex : méthode LTCV) • Etendue de mesure : OMS version en cours – concentration minimale • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : usage unique • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS, documentation fournisseur...)

TEST DE FIXATION DES IMMUNOBILLES (IBTi) (SP07)

Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI SPERMATOZOÏDES (ACAS) <i>Test indirect sur sang, liquide séminal, glaire cervicale</i>	Méthode manuelle indirecte	• Répétabilité : étude expérimentale sur plusieurs niveaux (normal et pathologique), CV de la table de Rumke. • Fidélité intermédiaire : étude expérimentale avec plusieurs opérateurs, CV de la table de Rumke. • Variabilité inter opérateurs : sur 10 spermes avec démonstration pertinence clinique identique • Exactitude : En l'absence d'EEQ mise en place d'une CIL. • Incertitude de mesure : analyse des facteurs d'influence • Etendue de mesure : OMS version en cours – concentration minimale • Interférences : documentation fournisseur, bibliographie. • Contamination : usage unique • Robustesse et fiabilité des réactifs : documentation fournisseur • Intervalles de référence : selon la bibliographie (OMS, documentation fournisseur...)



Cas des adaptations de méthodes reconnues en spermologie diagnostique (lignes de portées SP01 à SP07) et spermologie thérapeutique (lignes de portées AP01 et AP02)

En spermologie, les laboratoires s'appuient communément sur des méthodes reconnues décrites dans des guides techniques ou normes : OMS, Cahier de Bioforma....

Dès lors que le laboratoire décide d'adapter des méthodes reconnues sur lesquelles il a choisi de s'appuyer, il doit démontrer :

- que les adaptations de méthode mises en œuvre ne sont pas contraires aux bonnes pratiques professionnelles et qu'elles assurent le maintien de la pertinence clinique au regard du service médical rendu,
- que les adaptations de méthode sont dûment validées,
- que les méthodes réellement mises en œuvre pour réaliser les examens sont communiquées sans ambiguïté aux utilisateurs.

Les adaptations s'inscrivent alors dans le cadre d'une portée flexible étendue de type (B) (cf. SH REF 08).

Exemples d'adaptations de méthodes reconnues dans le cadre de la réalisation du spermogramme – spermocytogramme :

(N.B : liste non exhaustive)

SPERMOGRAMME ET SPERMOCYTOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03 / SP04)		
SPERMOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03)		
Paramètre / Analyse	Méthodes reconnues	Exemples d'adaptations et moyens de maîtrise potentiels
CONCENTRATION Des spermatozoïdes	OMS / Bioforma Quantification (concentration en M/ml) - Comptage sur hémostyromètre, a minima sur 400 spermatozoïdes	Comptage sur 200 spermatozoïdes : - Comparaison avec un comptage sur 400, pour confirmer que les performances de la méthode sont acceptables (ex : atteinte des performances minimales RICOS). - Démonstration de la compétence du personnel et suivi du calcul de l'augmentation théorique de l'erreur d'échantillonnage par technicien. - Information reportée sur le compte rendu.
IDENTIFICATION DU TYPE DE CELLULES RONDES (Leucocytes)	OMS Quantification des leucocytes (concentration en M/ml) - Comptage sur frottis coloré (coloration peroxydase) - Comptage sur frottis coloré (en général dans le même temps que le spermocytogramme) - A minima sur 200 cellules (peroxydase)	Comptage sur 100 cellules : - Comparaison avec un comptage sur 200. - Démonstration de la compétence du personnel et suivi du calcul de l'augmentation théorique de l'erreur d'échantillonnage par technicien. - Information reportée sur le compte rendu. Ou - Dépistage des leucocytes par bandelette (Estimation semi quantitative sur seuil décisionnel (1 M/ml)) : - Marquage CE spécifique pour l'analyse de sperme - Mise en place de CIQ (ex. : fournisseur) - Comparaison avec la méthode de référence sur plusieurs niveaux - Information reportée sur le compte rendu



		N.B : pour les leucocytes une quantification entre lame et lamelle ne peut être acceptable.
VITALITE	OMS Quantification (% de spermatozoïdes vivants) - Comptage sur lame en directe ou frottis coloré (éosine seule et/ou éosine nigrosine) - Intérêt clinique quand mobilité totale < 40% - A minima sur 200 spermatozoïdes	Comptage sur 100 spermatozoïdes : ○ Comparaison avec un comptage sur 200. ○ Démonstration de la compétence du personnel et suivi du calcul de l'augmentation théorique de l'erreur d'échantillonnage par technicien. ○ Information reportée sur le compte rendu.
SPERMOCYTOGRAMME (SP03 / SP04)		
Paramètre / Analyse	Méthodes reconnues	Exemples d'adaptations et moyens de maîtrise potentiels
Morphologie Classification (Critères stricts de l'OMS ou David modifiée)	2 classifications (Critères stricts de l'OMS et David modifiée) - Quantification (% de spermatozoïdes "typiques" ou "normals") - OMS 2021 : la classification a minima en % des anomalies (Tête-PI-Flagelle-Résidu cytoplasmique) - Comptage sur frottis coloré a minima sur 100 spermatozoïdes	Comptage sur 50 spermatozoïdes : ○ Comparaison avec un comptage sur 100. ○ Démonstration de la compétence du personnel et suivi du calcul de l'augmentation théorique de l'erreur d'échantillonnage par technicien. ○ Information reportée sur le compte rendu.



Vérification / Validation de méthode pour les Activités biologiques d'AMP

PREPARATION SPERMATIQUE (AP01 / AP02)

Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
 <i>En AMP, le volume de sperme éjaculé ne participant pas à un diagnostic, le besoin de précision n'est pas le même qu'en spermologie diagnostique. Le laboratoire peut choisir de le rendre ou non, il détermine alors sa précision en la justifiant.</i>		
VOLUME, CONCENTRATION, MOBILITE	Méthode manuelle ou automatisée	Dans le cadre de l'AMP, la validation de méthode de la préparation spermatique concerne a minima la concentration, la mobilité (mêmes méthodes qu'en spermologie diagnostique). Les cas particuliers tels que la cryptozoospermie, les biopsies testiculaires, ... requièrent une analyse de risques et une maîtrise des compétences. Si le laboratoire rend des résultats autres (volume, vitalité, ...), il fait les validations de méthodes appropriées.

EXAMEN CYTOLOGIQUE (AP03)

Paramètre / Analyse	Méthode	Critères spécifiques à évaluer par vérification/validation
IDENTIFICATION DES OVOCYTES : RECHERCHE DES CCO	Méthode manuelle	Le laboratoire doit mettre en place un protocole de vérification lui permettant de mesurer la sensibilité de sa méthode de recherche. Exemple : Après la recherche classique des CCO dans le liquide folliculaire, le laboratoire peut utiliser un protocole « extraordinaire » pour évaluer le pourcentage des CCO non retrouvés avec la méthode classique. Exemple d'objectif à atteindre : analyse de 20 ponctions (~200 cumulus) pour atteindre 99% de sensibilité. L'ensemble du personnel doit ensuite être reconnu compétent pour mise en œuvre de la méthode retenue (cf. § 6.2 du présent document)
IDENTIFICATION DES OVOCYTES : EVALUATION DE LA QUALITE DES OVOCYTES, ZYGOTES, EMBRYONS	Méthode manuelle	La validation de méthode de l'examen cytologique repose essentiellement : • sur la justification des procédures retenues (fournisseurs, publications, référentiels) • sur une étude de risque permettant de maîtriser l'ensemble des facteurs impactant l'échantillon à observer • la gestion des compétences • le suivi d'indicateurs de performance du personnel et du centre (participation aux EEQ, ...)
	Méthode automatisée	Logiciel d'acquisition d'images, étude de la cinétique, sélection d'embryons et/ou zygotes. • Vérification / validation des critères paramétrés (nombre de blastomères, nombre de divisions, polarité) : - Si le laboratoire se sert d'un algorithme de sélection des embryons il vérifie la pertinence du choix proposé par le logiciel dans les conditions de travail du laboratoire (traçabilité de cette vérification à assurer). - S'il se sert d'un algorithme qu'il a lui-même défini, il validera ses propres critères de décision et s'assurera que les critères retenus donnent les résultats les plus efficaces. <i>N.B : A noter que le laboratoire peut se servir d'un incubateur type time-lapse sans se servir d'algorithme. Dans ce cas, il définit des procédures adaptées de choix des embryons basées sur une analyse de risque et la compétence du personnel tout comme pour une culture classique.</i> • Exactitude : EEQ



7.3.4 Evaluation de l'incertitude de mesure (IM)

Il est rappelé que l'IM doit être évaluée et tenue à jour pour son utilisation prévue pour :

- Les valeurs quantitatives,
- Les résultats qualitatifs reposant sur la détermination de données quantitatives,
- Les examens impliquant des résultats qualitatifs pour les étapes de mesure intermédiaires ou des résultats de CIQ qui produisent des données quantitatives des étapes clés du processus.

Le laboratoire doit s'interroger sur les IM à évaluer dans son contexte d'activité et les tenir à disposition des utilisateurs.

Une réévaluation des incertitudes est nécessaire lors de toute modification significative des méthodes (ex : changement d'automate, changement de méthode de comptage, changement de cellule de comptage, changement de vitesse de centrifugation, changement de personnel, changement de réactif ou de milieu...).

Spermiologie diagnostique

En spermiologie diagnostique, les incertitudes doivent être évaluées pour les paramètres tels que : la concentration, la vitalité, les cellules rondes, les formes typiques/atypiques, la mobilité...

La connaissance des IM apporte une aide au biologiste médical dans l'interprétation des résultats.

Il convient toutefois de bien distinguer les IM globales du laboratoire des IM individuelles de chaque opérateur qui sont évaluées dans le cadre de la gestion des compétences.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, pour l'examen cytologique (Ligne de portée BM AP03), il n'y a pas de calcul d'incertitude possible (pas de tests autorisés sur les embryons). Toutefois, le laboratoire peut s'interroger sur les composantes qui peuvent influencer l'incertitude de mesure. Il est par ailleurs rappelé que la justification de l'absence d'estimation de l'IM doit être documentée.

En spermiologie thérapeutique (Lignes de portée BM AP01 et BM AP02), les incertitudes doivent être évaluées pour la concentration et la mobilité.

7.3.5 Intervalles de référence biologiques et limites de décision clinique

Les intervalles de référence et limites de décision clinique concernent les valeurs ordinales (exemples : résultat chiffré) et nominales (exemple : positif/négatif).

En biologie de la reproduction, seules des valeurs de décision clinique sont prises en considération et doivent être documentées.

Le laboratoire privilégie les valeurs de décision clinique consensuellement reconnues, indépendantes de la méthode utilisée. Il peut également définir ses valeurs de décision clinique à partir des données fournisseurs, de celles des sociétés savantes, des recommandations de la HAS, de l'OMS ou les déterminer lui-même (cf. SH GTA 04).

Certaines décisions cliniques ne dépendent pas uniquement d'une valeur seuil mais de plusieurs données du dossier dont la matrice (ex : Indication d'ICSI si prélèvement épидидymaire ou testiculaire).



7.3.6 Documentation des procédures analytiques

Le laboratoire peut gérer la documentation des procédures analytiques dans sa documentation interne, via la gestion de sa documentation externe, ou les deux selon ses besoins et son organisation.

Lors d'un changement de documentation externe (ex. changement de fiche réactif), le laboratoire doit analyser l'impact des modifications et statuer sur la nécessité de mettre en œuvre sa procédure de gestion de portée flexible (cf. SH REF 08).

A titre d'exemple, voici quelques spécificités de la biologie de la reproduction pouvant être documentées pour en assurer la bonne application et assurer la validité des résultats :

- Les principales interférences sont documentées et connues du personnel en poste
Exemples :
 - Nécrospérme totale liée à l'utilisation d'un produit spermio-toxique au moment du recueil.
 - En cas de viscosité élevée du sperme, une conduite à tenir doit être formalisée.
 - En cas de présence de caillots dans le liquide folliculaire, une conduite à tenir doit être formalisée pour dissocier des ovocytes potentiellement présents dans le caillot.
- L'alcalinisation nécessaire des urines pour les suspicions d'éjaculation rétrograde est à documenter.
- Toutes les formules de calcul utilisées pour exprimer le résultat final sont documentées par le laboratoire et validées.
- Les valeurs d'alerte doivent être documentées et la conduite à tenir formalisée.
Exemples :
 - Au cas où un nombre d'ovocytes retrouvé dans la ponction ne correspond pas au nombre attendu (seuil à définir), le « mode opératoire » pourrait indiquer à l'opérateur qu'une deuxième lecture doit être faite ;
 - En spermologie diagnostique, en cas d'azoospermie, une « procédure » peut être prévue pour informer le patient.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, lors de la modification d'une procédure analytique susceptible d'influer sur les stratégies de prise en charge des patients, les décisions de modification doivent être discutées et prises collégalement en « réunion pluridisciplinaire » au sein du centre, en s'appuyant sur des documentations internes, sur les discussions collégiales ou fondées sur des référentiels établis entre les cliniciens et les biologistes médicaux.

7.3.7 Garantie de la validité des résultats d'examen

Le laboratoire doit mettre en place des moyens de surveillance pour garantir la validité des résultats (CIQ, EEQ, comparabilité des résultats d'examens). Il peut pour cela s'appuyer sur une analyse de risques préalable.



7.3.7.2 Contrôle interne de qualité (CIQ) / 7.3.7.3 Evaluation externe de la qualité (EEQ)

Spermologie diagnostique

Les contrôles internes de qualité et les programmes d'EEQ existants doivent être utilisés.

Activités biologiques d'AMP

En AMP, il n'existe pas de CIQ à proprement parler. Les contrôles internes de qualité qui doivent être mis en place concernent les performances des opérateurs. Par exemple : EEQ, comparaison de lecture embryonnaire à partir de banques d'images, pourcentage de lyse en ICSI par opérateur ; ces indicateurs de qualité permettent de suivre les performances du laboratoire.

En ce qui concerne les EEQ, l'utilisation de banques d'images répond aux exigences.

En complément des recommandations du document SH GTA 01, le laboratoire peut s'appuyer sur les tableaux suivants pour élaborer ses stratégies de contrôles de qualité en biologie de la reproduction.

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



Contrôles de qualité (CIQ / EEQ) en Spermologie diagnostique

SPERMOGRAMME ET SPERMOCYTOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03 / SP04)	
SPERMOGRAMME (SP01 / SP02 / SP03)	
VOLUME du sperme	
CIQ	Méthode par pesée : au moins 1 poids à chaque série
EEQ	Méthode par pesée : raccordement métrologique de la balance
Variabilité inter opérateurs	<i>Non applicable</i>
pH	
CIQ	Etalon pH 7 au minimum à chaque changement de lot
EEQ	Matériau de référence
Variabilité inter opérateurs	1 fois par semestre lecture pH réalisée sur un sperme de patient par chaque opérateur
VISCOSITE	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériel de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	<i>Absence d'EEQ et CIL non applicable</i>
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie
CONCENTRATION spermatozoïdes	
CIQ	Méthodes manuelle et automatisée : billes de latex et/ou utilisation d'échantillon congelé ; niveaux et fréquence à définir en fonction de l'activité du laboratoire.
EEQ	Méthodes manuelle et automatisée : programmes d'EEQ existants
Variabilité inter opérateurs	Méthodes manuelle et automatisée : - Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie - Etude des moyennes de concentration de spermatozoïdes entre opérateurs sur une longue période - Etude des participations individuelles aux EEQ
CONCENTRATION cellules rondes	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériel de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Méthodes manuelle et automatisée : programmes d'EEQ existants
Variabilité inter opérateurs	Méthodes manuelle et automatisée : - Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie - Etude des résultats des participations individuelles aux EEQ - Etude des moyennes de concentration de cellules rondes entre opérateurs sur une longue période



IDENTIFICATION DU TYPE DE CELLULES RONDES (Leucocytes)	
CIQ	En l'absence de matériau de contrôle : - Comparaison méthode Leucoscreen avec lecture spermocytogramme (cas pathologiques) - Utilisation de bandelettes pour détection de présence de leucocytes
EEQ	Absence d'EEQ : mise en place d'une solution alternative (ex : CIL)
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie
MOBILITE	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériau CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Méthode manuelle : programmes d'EEQ existants Méthode automatisée : EEQ ou CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL, une comparaison avec la méthode manuelle est envisageable.
Variabilité inter opérateurs	Méthodes manuelle et automatisée : - Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie - Etude des moyennes mobiles entre opérateurs sur une longue période - Etude des participations individuelles aux EEQ
AGGLUTINATION	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériau de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	<i>Non applicable : absence d'EEQ et/ou de méthode alternative</i>
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie
VITALITE	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériau de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Méthode manuelle : programmes d'EEQ existants Méthode automatisée : EEQ ou CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL, une comparaison avec la méthode manuelle est envisageable.
Variabilité inter opérateurs	Méthodes manuelle et automatisée : - Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie - Etude des moyennes mobiles entre opérateurs sur une longue période - Etude des participations individuelles aux EEQ
SPERMOCYTOGRAMME (SP03 / SP04)	
MORPHOLOGIE / Classification (Critères stricts de l'OMS / David modifiée)	
CIQ	<i>Non applicable : absence de matériau de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Méthode manuelle : programmes d'EEQ existants Méthode automatisée : EEQ ou CIL. En l'absence d'EEQ ou de CIL, une comparaison avec la méthode manuelle est envisageable.
Variabilité inter opérateurs	Méthodes manuelle et automatisée : - Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie - Etude des moyennes mobiles, par exemple sur les formes typiques, atypiques, entre opérateurs sur une longue période - Etude des participations individuelles aux EEQ

**ETUDE DE LA QUALITE DE L'ADN DU NOYAU DU SPERMATOZOÏDE (SP05 / SP06)****TESTS DE DECONDENSATION ET DE FRAGMENTATION DE L'ADN DU SPERME**

CIQ	<i>Non applicable : absence de matériau de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Méthode manuelle : EEQ si existant ou mise en place d'une CIL Méthode automatisée : En l'absence d'EEQ mise en place d'une CIL
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie

MAR- TEST (SP07)**RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI SPERMATOZOÏDES DANS LE SPERME (ACAS)****Méthode directe**

CIQ	Utilisation CIQ du fournisseur
EEQ	Programmes EEQ existants
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie Etude des résultats des participations individuelles aux EEQ

TEST DE FIXATION DES IMMUNOBILLES (IBTi) (SP07)**RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI SPERMATOZOÏDES DANS LE SANG, LE LIQUIDE SEMINAL, LA GLAIRE CERVICALE (ACAS)****Méthode indirecte**

CIQ	Utilisation CIQ du fournisseur
EEQ	En l'absence d'EEQ, mise en place d'une CIL
Variabilité inter opérateurs	Lecture d'un échantillon patient en commun à fréquence définie



Contrôles de qualité (CIQ / EEQ) pour les Activités biologiques d'AMP

PREPARATION SPERMATIQUE (AP01 / AP02)

VOLUME, NUMERATION, MOBILITE

CIQ	cf. spermogramme
EEQ	cf. spermogramme
Variabilité inter opérateurs	cf. spermogramme

EXAMEN CYTOLOGIQUE (AP03)

IDENTIFICATION DES OVOCYTES : RECHERCHE DES CCO

CIQ	<i>Non applicable : absence de matériel de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Programmes EEQ existants
Variabilité inter opérateurs	Etude des résultats des participations individuelles aux EEQ. Traitement de ponctions en doublon.

IDENTIFICATION DES OVOCYTES : EVALUATION DE LA QUALITE DES OVOCYTES, ZYGOTES, EMBRYONS

CIQ	<i>Non applicable : absence de matériel de CIQ et d'approche alternative existante</i>
EEQ	Programmes EEQ existants
Variabilité inter opérateurs	Etude des résultats des participations individuelles aux EEQ. Identification de la maturité ovocytaire, notation des embryons à J2, J3 et J5, ordre de transfert des embryons, décision de congélation des embryons, à partir de banque d'images par l'ensemble des opérateurs.



7.3.7.4 Comparabilité des résultats d'examens

Lorsque le laboratoire emploie différentes méthodes et/ou plusieurs équipements pour un même examen et/ou que les examens sont réalisés sur plusieurs sites, la comparabilité des résultats des patients doit être établie.

Ceci doit être réalisé initialement dans le cadre de la validation/vérification de méthode, mais également à intervalle défini (ex : au quotidien à l'aide des contrôles de qualité ou d'échantillons de patients), pour s'assurer que les résultats sont comparables et prévenir des risques de dérive.

Le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations du document SH GTA 04 qui développe différentes approches en matière de comparabilité des résultats d'examens.

Ci-après, voici des contextes spécifiques à la biologie de la reproduction qui doivent être pris en considération, le cas échéant :

Spermiologie diagnostique

- Comptage sur différentes cellules (ex : le laboratoire utilise 5 cellules de Malassez qu'il doit comparer entre elles, par exemple annuellement, sur la base d'un sperme identique analysé sur chacune d'entre-elles)
- Comptage en cellule lorsque l'automate CASA est en panne. Le laboratoire met en place une comparaison régulière entre les deux méthodes.
- Dans le cas des méthodes manuelles, le laboratoire suit la comparabilité inter-opérateurs selon des modalités et fréquences définies.

...

Activités biologiques d'AMP

- Si 2 micro-injecteurs sont utilisés, la comparaison se fera par le suivi des indicateurs spécifiques choisis par le laboratoire (ex : comparaison des taux de lyse, taux de fécondation...).
- Si plusieurs incubateurs sont utilisés pour la culture, la comparaison se fera par le suivi des indicateurs spécifiques choisis par le laboratoire (ex : comparaison des taux de blastulation...).

...

Questions pratiques

§ 7.3 Processus analytiques

- *Le laboratoire utilise-t-il des méthodes d'analyses adaptées aux besoins de ses utilisateurs ? Sont-elles vérifiées/validées de manière aussi étendue que nécessaire avant emploi ?*
- *Le laboratoire évalue-t-il régulièrement l'incertitude de mesure des résultats ? Sont-elles utilisées pour l'interprétation des résultats ?*
- *Les limites de décisions cliniques sont-elles définies sur la base de données documentées ?*
- *La documentation analytique est-elle maîtrisée ?*
- *Le laboratoire a-t-il une stratégie pertinente pour garantir la validité des résultats d'examen(s) : CIQ, EEQ, comparabilité... ?*

...



7.4 Processus postanalytiques

7.4.1 Compte rendu des résultats

7.4.1.1 Généralités

Les comptes-rendus de résultats peuvent se présenter au format papier ou électronique. Le laboratoire s'assure que ses comptes rendus répondent aux exigences, quel que soit leur format.

En biologie de la reproduction, les résultats peuvent concerner un ou plusieurs examens et faire l'objet d'un ou plusieurs comptes rendus. C'est le cas par exemple, en spermologie diagnostique, des prescriptions uniques de spermogramme-spermocytogramme, spermoculture et sérologies. Le laboratoire s'assure que son organisation pour communiquer les résultats répond aux besoins des patients et des cliniciens et que toutes les informations nécessaires à l'interprétation des résultats sont transmises.

7.4.1.2 Revue et diffusion des résultats

La revue et l'approbation des résultats avant leur diffusion doivent être réalisées par du personnel autorisé.

Spermologie diagnostique

En spermologie diagnostique, le laboratoire autorise les biologistes médicaux, ou les personnes autorisées réglementairement à exercer les fonctions de biologiste médical, à la revue des résultats, après s'être assuré de leur compétence selon les modalités définies dans son processus de gestion des compétences. (cf. § 6.2 du présent document)

Activités biologiques d'AMP

En AMP, en complément des exigences citées ci-dessus, les biologistes médicaux doivent satisfaire à la réglementation définie par le Code de la Santé Publique (cf. Art. R2142-11 du CSP et/ou § 6.2 du présent document), pour être autorisés à revoir et approuver les résultats.

Pour l'ensemble de la biologie de la reproduction, il est rappelé que la revue et l'approbation des résultats prend en compte : les résultats du contrôle interne de qualité, les informations cliniques disponibles, les incertitudes de mesure et les résultats antérieurs lorsqu'ils existent.

Les modalités de diffusion des résultats sont définies et les cas particuliers spécifiés.

7.4.1.3 Compte rendu des résultats critiques

La biologie de la reproduction n'est pas concernée par la notion de résultat critique dans la mesure où aucun résultat ne peut mettre en jeu le pronostic vital d'un patient. Toutefois, elle est concernée par des résultats préoccupants pour les patients que les laboratoires doivent communiquer de manière appropriée (cf. § 7.4.1.4 Considérations spécifiques relatives aux résultats, ci-après).



7.4.1.4 Considérations spécifiques relatives aux résultats

Le laboratoire peut s'appuyer sur le document SH GTA 01 pour tout besoin d'explication sur les notions de compte rendu : simplifié, préliminaire ou partiel.

Spermiologie diagnostique

En cas de découverte d'une azoospermie ou d'une altération très sévère du sperme, la transmission du résultat doit faire l'objet d'un accompagnement du patient, avec notamment une prestation de conseil appropriée.

Activités biologiques d'AMP

Une tentative d'AMP est un processus comprenant plusieurs étapes qui chacune peut donner lieu à des résultats partiels. Par exemple, la transmission préalable au clinicien du nombre et de la qualité des spermatozoïdes recueillis et inséminés (cf. *Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. 1-3.2*).

Selon les modalités définies par le laboratoire, les résultats partiels peuvent être communiqués soit oralement soit via le logiciel métier. Ils sont alors réputés validés par un biologiste médical ou sous sa responsabilité par du personnel autorisé à cette tâche spécifique (interne en biologie, technicien) et selon des critères définis. Toute communication orale est tracée.

Le compte-rendu final est établi une fois toutes les étapes de la tentative réalisées, il reprend l'ensemble des résultats partiels. Il est validé et diffusé à l'équipe clinique et aux patients concernés.

Il convient que toute tentative s'accompagnant d'un résultat atypique, d'un événement ou d'un échec particulier fasse l'objet d'une prestation de conseil appropriée (ex : cas des ponctions blanches, des échecs de fécondation, ...).

7.4.1.5 Sélection, revue, diffusion et compte rendu automatiques des résultats

A ce jour, il n'existe pas de système d'aide à la validation automatique des comptes rendus de résultats en biologie de la reproduction. Néanmoins, il existe des systèmes d'aide à la sélection d'embryon ou de gamète (cf. § 7.3 Processus analytique du présent document)

7.4.1.6 Exigences relatives aux comptes rendus

Le laboratoire s'assure que ses comptes rendus comportent les informations nécessaires à une prise en charge optimale des patients.

Le laboratoire peut s'appuyer sur le guide technique SH GTA 01 pour tout besoin d'explication sur les notions de compte rendu : final et complet



Spermologie diagnostique

Il convient notamment d'indiquer sur les comptes rendus :

- Le lieu où le sperme a été recueilli,
- Les méthodes d'analyse, en particulier quand plusieurs méthodes peuvent être utilisées et que l'interprétation des résultats peut en être impactée (ex : utilisation d'un automate pour certains paramètres, mode de détermination des cellules rondes, réactif employé pour la vitalité, ...).

Pour le cas spécifique du Test de Migration Survie, il convient d'indiquer sur le compte rendu, les réactifs employés, le volume traité, le volume récupéré, le volume inséminé.

Activités biologiques d'AMP

Le laboratoire peut préciser sur les comptes rendus :

- Le nombre d'embryon(s) transféré(s) ou congelé(s) et à quel jour (J2, J3...),
- En cas de congélation des ovocytes : le nombre d'ovocytes récupérés lors de la ponction et le nombre d'ovocytes congelés,
- Le principe des réactifs utilisés pour la vitrification et le réchauffement des embryons,
- Le jour de la vitrification et du transfert, l'indication d'une stratégie de type « freeze-all », d'une absence de transfert,
- Le nombre d'ovocytes ou d'embryons/palettes,
- L'utilisation d'un incubateur Time-Lapse, ou d'une autre technologie,
- Le type de classification des embryons, si la morphologie embryonnaire apparaît dans le compte rendu,
- Le nom de la conjointe,
-

Il est rappelé que selon la réglementation en vigueur, les laboratoires d'insémination doivent établir une convention avec les cliniciens, et les centres clinico-biologiques d'AMP doivent établir un règlement intérieur, comprenant entre autres les modalités de transmission d'informations cliniques et biologiques. (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 - Art. I-3.2 et I-3.3)

7.4.1.7 Informations supplémentaires pour les comptes rendus

Spermologie diagnostique

En spermologie diagnostique, il peut être pertinent d'indiquer les informations supplémentaires suivantes :

- Les valeurs de référence et leur origine (Bibliographie),
- Les renseignements cliniques disponibles et pertinents pour la prise en charge des patients, tels que ceux impactant la spermatogenèse (ex : fièvre),
- Les dérogations relatives aux conditions pré analytiques (ex : délai d'abstinence dépassé),
- Des commentaires interprétatifs en cas de résultat anormal (ex : détection d'une anomalie monomorphe des spermatozoïdes pouvant laisser présager une anomalie génétique...)



Activités biologiques d'AMP

Les échecs de fécondation, de culture embryonnaire, et l'absence de transfert embryonnaire peuvent être mentionnés et expliqués dans un commentaire.

7.4.1.8 Amendements aux comptes rendus de résultats

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

7.4.2 Traitement postanalytique des échantillons

Spermologie diagnostique

Il n'existe aucune réglementation imposant un délai de conservation des frottis réalisés (spermocytogramme, vitalité, ...).

Activités biologiques d'AMP

Pour les activités biologiques d'AMP, les gamètes, les tissus germinaux et les embryons sont cryoconservés en vue d'une utilisation ultérieure en AMP, conformément à la réglementation en vigueur.

L'identification des échantillons congelés ne doit pas être altérée par l'azote liquide.

Pour rappel, les modalités d'identification des embryons, des gamètes et des tissus germinaux doivent respecter la réglementation en vigueur (cf. § 7.2.7.1 du présent document et Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-5.2)

Questions pratiques

§ 7.4 Processus postanalytiques

- Le laboratoire dispose-t-il de modalités de revue des résultats adaptées à ses activités et à son contexte ? Les personnes autorisées à la revue des résultats sont-elles compétentes et satisfait-elles, le cas échéant, à la réglementation ?
- Les comptes rendus des résultats incluent-ils les informations appropriées aux besoins des utilisateurs ?
- Le traitement postanalytique des échantillons est-il maîtrisé ?

...



7.5 Travaux non conformes

Le laboratoire doit avoir un processus de gestion de ses travaux non conformes. Ce processus s'applique aux non-conformités liées à la réalisation des activités de laboratoire, à savoir : les processus préanalytiques, analytiques, postanalytiques et les ressources associées (ex : informatique, personnel, équipements, métrologie, réactifs et consommables, prestataires externes et laboratoires sous-traitants, ...).

Pour les autres non-conformités, ce sont les exigences du § 8.7 de la norme NF EN ISO 15189 qui s'appliquent (ex : retard de réalisation d'un audit).

Selon l'organisation retenue, le laboratoire peut faire le choix de ne déployer qu'un seul processus de gestion quel que soit la typologie de la non-conformité, dans la mesure où il répond aux exigences des § 7.5 et 8.7 de la norme NF EN ISO 15189.

Le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations du § 7.5 du document SH GTA 01 pour le déploiement de ces exigences.

7.6 Maîtrise des données et gestion de l'information

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur le document SH GTA 02 « Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatiques en Biologie Médicale » et le document GEN GTA 02 « Guide Technique d'Accréditation – Systèmes d'information dématérialisés » qui le complète en abordant notamment la manière de gérer un système d'information.

Activités biologiques d'AMP

Le Système d'Information du laboratoire respecte les exigences réglementaires en vigueur pour les activités biologiques et cliniques d'AMP.
(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-4)

7.7 Réclamations

La norme NF EN ISO 15189 précise ce qu'est une réclamation, il s'agit de « l'expression d'une insatisfaction émise par toute personne ou organisation auprès d'un laboratoire relative aux activités ou aux résultats de ce laboratoire, à laquelle une réponse est attendue ».

Autrement dit, dès lors qu'une insatisfaction est formulée dans ce cadre, une réponse doit être faite au réclamant selon des modalités convenues par le laboratoire et ceci que la réclamation soit fondée ou non fondée.

Le laboratoire doit mettre en place un processus documenté pour traiter les réclamations. Ce processus doit être mis à disposition des patients et utilisateurs.

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur le § 7.7 du document SH GTA 01 qui développe des recommandations pour les différentes étapes du processus de traitement des réclamations.



7.8 Plan de continuité des activités et de préparation aux situations d'urgence

Le laboratoire doit s'assurer que les risques associés aux situations d'urgence ou autres conditions dans lesquelles les activités de laboratoire sont limitées, voire indisponibles ont été identifiées et qu'une stratégie coordonnée a été établie.

En biologie de la reproduction et plus particulièrement en AMP, un certain nombre de précautions sont à prendre dans ce type de situations.

Pour répondre à ces exigences, le laboratoire peut s'appuyer sur :

- Les recommandations du § 7.8 du document SH GTA 01 ;
- Cairo Consensus Group, Alpha Scientists In Reproductive Medicine. Cairo Consensus on Accreditation as the Basis for Future-Proofing the ART Laboratory. Reprod Biomed Online. 2025;50(1):104106. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104106 ;
- L'annexe G du présent document : « **Exemples d'évènements en AMP pouvant bénéficier d'un plan de continuité d'activité** », qui présente des cas d'illustrations spécifiques à la biologie de la reproduction.

8. Exigences relatives au système de management

8.1 Exigences générales

8.1.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.1.2 Respect des exigences relatives au système de management

Le système de management du laboratoire peut s'appuyer sur le système de management de la qualité mis en œuvre au sein de son institution (centres hospitaliers...). Cependant, le laboratoire doit s'assurer que celui-ci lui permette de répondre aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

Activités biologiques d'AMP

Les activités biologiques d'AMP relèvent du système de management NF EN ISO 15189 du laboratoire mais également du système de management de la qualité réglementaire du laboratoire d'Insémination ou du centre clinico-biologiques d'AMP auxquels elles sont rattachées.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-3).

En pratique, cela implique que le laboratoire doit identifier et maîtriser les risques générés par cette association d'exigences (ex : mise en cohérence des systèmes au niveau documentaire notamment). Par ailleurs, la ou les personnes responsables du management de la qualité du laboratoire travaillent en étroite collaboration avec le référent qualité d'AMP désigné. (cf. § 5.4.2 du présent document).



8.1.3 Sensibilisation au système de management

Le laboratoire doit sensibiliser le personnel, c'est à dire le rendre réceptif au système de management mis en œuvre au sein du laboratoire et à son intérêt pour la conduite des activités.

8.2 Documentation du système de management

8.2.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.2.2 Compétence et qualité

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.2.3 Preuves d'engagement

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.2.4 Documentation

Les documents, les processus et les enregistrements démontrant le respect aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 doivent être intégrés dans le système de management.

8.2.5 Accessibilité pour le personnel

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.3 Maîtrise de la documentation du système de management

8.3.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.

8.3.2 Maîtrise des documents

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur le § 8.3.2 du document SH GTA 01 qui développe des recommandations en la matière.



Activités biologiques d'AMP

L'interface clinico-biologique présente dans les centres d'AMP peut se retrouver au niveau des documents du laboratoire. Celui-ci doit donc s'assurer de maîtriser les risques qui en découlent (doublons, mise à jour, validation, revue, ...).

8.4 Maîtrise des enregistrements

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur le § 8.4 du document SH GTA 01 qui développe des recommandations en la matière.

Activités biologiques d'AMP

Pour l'assistance médicale à la procréation, la durée de conservation minimale du dossier médical des patients est de 20 ans à compter du dernier passage pour soin.

Le dossier des donneurs de gamètes ou d'embryons est conservé pour une durée minimale de 40 ans, de même que les registres de conservation des embryons, gamètes et tissus germinaux (EGTG). (cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-4.3).

8.5 Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration

Comme indiqué au paragraphe 5.6 du présent document, le laboratoire gère les risques et les opportunités d'amélioration associés aux activités du laboratoire et aux processus définis par le laboratoire.

Aucune méthode n'est imposée pour conduire cette gestion (ex : Méthode AMDEC, Méthode Ishikawa, Méthode personnalisée, SWOT, ...). Les laboratoires peuvent notamment s'appuyer sur les normes ISO 22367 et 35001 pour leur gestion des risques.

Pour répondre aux exigences de ce chapitre, le laboratoire peut s'appuyer sur le § 8.5 du document SH GTA 01 qui développe des recommandations en la matière.

8.6 Amélioration

8.6.1 Amélioration continue

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.



8.6.2 Retour d'information des patients, des utilisateurs et du personnel

Les retours d'informations des patients et des utilisateurs, autres que les réclamations traitées au § 7.7 du présent document, peuvent notamment provenir d'une transmission orale à l'accueil, d'enquêtes de satisfaction, de réunions avec les praticiens...

Aucune réponse n'est formellement attendue de la part du laboratoire auprès des patients et des utilisateurs pour ce type d'information. En revanche, il est rappelé qu'une communication doit être assurée auprès du personnel sur les actions entreprises à la suite de son retour d'information.

Les retours d'information doivent être enregistrés dans le système de management afin qu'ils puissent être analysés et exploités pour améliorer le système de management, les activités du laboratoire et les prestations délivrées aux utilisateurs.

8.7 Non-conformités et actions correctives

Ce chapitre concerne les non-conformités relatives au système de management et sont à distinguer *a priori* des travaux non conformes (cf. § 7.5 du présent document). Un processus commun peut, toutefois, être déployé par les laboratoires pour gérer ces différentes situations.

NB : Le laboratoire 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.

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 du laboratoire.

Activités biologiques d'AMP

Les déclarations d'AMP vigilance, si elles sont du ressort des activités biologiques d'AMP, doivent être enregistrées dans le système de management du laboratoire.

N.B : les incidents graves et les effets indésirables inattendus sont définis à l'article R. 2142-41 du CSP.

(cf. Arrêté du 05 octobre 2023 – Art. I-7).

8.8 Evaluations

8.8.1 Généralités

L'évaluation et l'application de l'exigence de ce chapitre ne nécessitent pas d'indication complémentaire par rapport au référentiel d'accréditation. Ce paragraphe « non-développé » fait néanmoins partie intégrante du référentiel d'accréditation et le laboratoire se doit d'y répondre.



8.8.2 Indicateurs qualité

Pour évaluer l'amélioration et l'atteinte des objectifs fixés, le laboratoire définit et applique des indicateurs de qualité, correspondant aux différents processus mis en œuvre au laboratoire, et notamment les processus préanalytiques, analytiques et postanalytiques.

Le § 8.8 du document SH GTA 01 propose des exemples d'indicateurs.

8.8.3 Audits internes

L'objectif des audits internes est de déterminer si le système de management du laboratoire est conforme aux exigences du référentiel d'accréditation (y compris la gestion de portée flexible et l'usage de la marque Cofrac) et aux exigences définies par le laboratoire et si le système de management est mis en œuvre, efficace et mis à jour.

Selon le document SH REF 02 en vigueur, le laboratoire doit définir une stratégie d'audit interne, démontrer que celle-ci est pertinente et conclure sur son efficacité.

Pour planifier, établir et mettre en œuvre son programme d'audit, le laboratoire peut s'appuyer sur les recommandations du § 8.8.3 du document SH GTA 01.

Dans la mesure où le laboratoire ne disposerait pas d'auditeurs internes réputés compétents en biologie de la reproduction autres que ceux impliqués dans les activités, la conception des outils d'audit doit permettre de fiabiliser et d'assurer l'objectivité des rapports et des conclusions d'audit.

8.9 Revues de direction

En revue de direction, le laboratoire s'attache à évaluer le suivi et l'atteinte des objectifs et le suivi des actions décidées lors de la revue de direction précédente (ex : réunion qualité, revue de direction intermédiaire, ...).

Un intervalle de 12 mois entre deux revues de direction est recommandé lors de la mise en place du système de management ou de changements importants. Plus généralement, cet intervalle ne peut pas dépasser 24 mois.

Les éléments d'entrée de la revue spécifiés :

- au paragraphe « 8.9.2 e) l'assurance qualité de la validité des résultats » correspond à l'évaluation de la surveillance de la validité des résultats (stratégie de CIQ, stratégie d'EEQ, revue de comparabilité des résultats d'examens, ...)

- au paragraphe « 8.9.2 j) les autres facteurs pertinents, tels que les activités de surveillance et la formation » correspond aux activités de surveillance qui couvrent les revues périodiques réalisées et, si cela est pertinent, les autres dispositions de surveillance non couvertes par les items listés au paragraphes 8.9.2 de la norme NF EN ISO 15189 (ex : revue périodique des dispositions de maîtrise des installations, évaluation périodique de l'adéquation des systèmes de transport des échantillons ...).

Activités biologiques d'AMP

Dans le cadre des activités biologiques d'AMP, le laboratoire peut intégrer des éléments évoqués lors de la revue de direction du centre clinico-biologique d'AMP dans sa propre revue de direction (ex : le suivi des indicateurs de résultats et d'activité...).



G. ANNEXE : EXEMPLES D'ÉVÉNEMENTS EN AMP POUVANT BÉNÉFICIER D'UN PLAN DE CONTINUITÉ D'ACTIVITÉ (PCA)

On peut définir trois objectifs principaux en AMP pour élaborer un PCA :

- 1- Assurer la sécurité du personnel et des patients,
- 2- Assurer la sécurité et la préservation des tissus humains (*gamètes, ovocytes, embryons...*) présents dans le laboratoire. (*Frais et cryopréservés*),
- 3- Assurer la sécurité des données confidentielles patients (*papier et/ou informatique*), de procédures opérationnelles, des équipements critiques etc...

Il est recommandé **de garder le contact avec les patients** du centre en cours de traitement, ceux qui étaient prochainement programmés et tous les patients en attente d'informations concernant leur matériel cryopréservé.

Les sites internet et les réseaux sociaux peuvent aider dans ces circonstances pour ce type de communication.

Le tableau ci-après apporte une aide dans la réalisation d'un PCA en AMP.

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



Catégorisation du Risque menaçant l'Établissement et/ou le Personnel et/ou le Couple/Patient	Typologie des situations à risque ou Menace pour l'Établissement et/ou le Personnel et/ou le Couple/Patient
Risques Naturels	▪ Inondation ▪ Perturbations météorologiques graves (<i>Tempête, orages violents, neige</i>) ▪ Températures extrêmes (<i>canicule, grand froid</i>) ▪ Autres aléas naturels
Risques Environnementaux	▪ Incendie - fumée ▪ Pollution industrielle (<i>ex : accident industriel</i>) ▪ Explosion (<i>ex : centrale nucléaire</i>) ▪ Pollution chimique (<i>ex : monoxyde de Carbone, COV</i>)
Risques Technologiques	▪ Indisponibilité ou panne d'électricité ▪ Indisponibilité ou panne informatique ▪ Indisponibilité ou panne d'internet ▪ Indisponibilité ou panne de téléphonie ▪ Indisponibilité d'alimentation ou pénurie en énergie (<i>ex : carburant</i>) ▪ Indisponibilité ou risque de panne d'approvisionnement en « matières premières » (<i>ex : azote liquide</i>) ▪ Défaillance d'un processus du système interne (<i>ex : alarme sur la défaillance d'arrivée d'un gaz (CO2), ou sur une fuite d'un container</i>)
Risques Provoqués	▪ Malveillance ▪ Intrusion- violence urbaine ▪ Incendie volontaire ▪ Inondation par dégâts des eaux ▪ Vol d'informations sensibles (<i>ex : dossier médical et ou PC informatiques</i>) ▪ Vol de matériels ▪ Menaces informatiques (<i>ex : Cyberattaque</i>) ▪ Grèves massives (<i>transport/carburant</i>)
Risques Sanitaires	▪ Pandémies (<i>ex : Covid 19</i>) ▪ Risques liés à la manipulation de substance biologique (<i>ex : présence d'agents infectieux - Zika</i>) ou chimique (<i>ex : azote liquide</i>)
Risques de Gouvernance	▪ Interruption d'activité ▪ Hétérogénéité des systèmes d'informations (<i>ex : différents logiciels informatiques d'informations décisionnels</i>) ▪ Manque d'anticipation ▪ Absence de coordination ▪ Fonction de pilotage déficiente ▪ Difficulté de circulation du personnel (<i>cf. « Risques Naturels »</i>) ▪ Absence d'indicateurs pertinents ▪ Altération de l'offre de soins (<i>ex : Difficulté de circulation du personnel - cf. « Risques Naturels »</i>) ▪ Enjeu de développement durable ▪ Protection des travailleurs



Exemple d'un Risque Sanitaire : l'expérience de la pandémie liée au COVID 19 :

Les événements de la dernière décennie ont mis en évidence la fragilité des opérations de l'activité liée à l'assistance médicale à la procréation, qui dépendent de la technologie, des transports et d'une main-d'œuvre importante.

La rapidité avec laquelle les activités clinico-biologiques peuvent être affectées est maintenant alarmante.

Une prise en charge optimale peut être rapidement interrompue par des restrictions de fabrication ou de production, des restrictions de voyage et de transport ayant un impact sur le déplacement des patients, du personnel et des fournitures de clinique ou de laboratoire essentielles, et des pénuries de personnel dues à la maladie ou à des problèmes d'accès.

Lors de la pandémie de COVID-19, les sociétés de fertilité du monde entier ont réagi en recommandant que les établissements d'AMP (publics et privés) ferment, ou réduisent fortement leurs activités cliniques, ce qui a entraîné une modification de la gestion des laboratoires FIV³.

L'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) impose depuis cette crise sanitaire mondiale à tous les centres de médecine reproductive américains de mettre en œuvre un plan d'urgence individuel en cas d'événement potentiellement dévastateur.^{4,5}

Il décrit quatre principes de la planification d'urgence pour les programmes de fécondation in vitro :

- ➔ La sécurité des patients et du personnel
- ➔ La poursuite ou l'arrêt du traitement
- ➔ Les gamètes/embryons cryoconservés
- ➔ Les archives.

Cette pandémie est un exemple parfait de la nécessité de mettre en place des plans de continuité des activités pour faire face aux risques d'éléments futurs dont certains ne nous sont pas encore connus

Sont présentés ici des éléments de réflexions de publications réunissant de nombreux experts internationaux^{3,4,5,6}.

Il revient à chaque laboratoire d'organiser son PCA en fonction de ses propres risques et considérations.

En établissant des processus pour un arrêt planifié dû à la COVID-19, les responsables de laboratoires ont adopté des protocoles standards couramment mis en œuvre pour les fermetures de laboratoire à court terme.

Ces routines établies ont été élargies pour inclure des éléments de procédures d'urgence et de reprise après sinistre et ont permis aux équipes de laboratoire de se préparer à cesser leurs activités.

La principale différence par rapport à une « urgence standard » **consistait à intégrer des facteurs permettant d'atténuer la possibilité d'un dommage causé par un agent infectieux susceptible de pénétrer dans le laboratoire par l'intermédiaire des patients ou du personnel et une inconnue concernant la durée d'inactivité et la date de reprise d'activité**

Une gestion de la modification des laboratoires de FIV en 3 phases classiques des PCA a été proposée :

- ➔ Préparation de l'arrêt
- ➔ Maintenance pendant l'arrêt
- ➔ Redémarrage

**Liste de contrôle pour la préparation d'un laboratoire de FIV selon 3 phases de réponse à une Pandémie :**

Phases	Risques	Mesures d'atténuation envisagées par les responsables de laboratoire
Préparation A l'arrêt	Patients insatisfaits	☐ Soutien et conseils aux patients. ☐ Identifier la nécessité de fournir des conseils formels et informels. ☐ Répercuter les conseils des sociétés de fertilité (Blefo/FFER/SMR etc...) et du gouvernement (ABM) disponibles sur les portails des patients et les sites web des cliniques.
	Insuffisance des effectifs	☐ Fermeture des établissements/laboratoires, activité centralisée. ☐ Formaliser les accords de soutien avec les établissements locaux, conformément à la réglementation possible.
	Dommages aux équipements	☐ S'assurer que les conseils du fabricant sont demandés et suivis. ☐ Évaluation des risques pour les actions de préparation à la fermeture. ☐ Faire fonctionner l'équipement en mode réduit ou le modifier pour réduire la consommation de gaz (incubateurs) ou d'électricité (traitement de l'air), ou les deux ☐ L'éteindre si possible et s'assurer qu'il n'y a pas de risque lors du redémarrage
	Moral et sécurité du personnel en berne	☐ Organiser des réunions individuelles et collectives pour s'assurer que le personnel se sent soutenu et que les besoins individuels sont pris en compte. ☐ Maintenir une communication régulière avec le personnel (<i>mises à jour par courriel, vidéoconférences, rencontres sociales virtuelles</i>) ☐ Fixer des tâches aux membres de l'équipe qui peuvent être réalisées à domicile (<i>par exemple : formation, brainstorming sur les améliorations</i>). ☐ Fournir régulièrement du réconfort, des informations et des mises à jour
Arrêt Maintenance Redémarrage	Dysfonctionnement de l'équipement pendant l'arrêt	☐ Suivre les instructions du fabricant concernant l'utilisation de l'équipement. (Demander des conseils spécifiques concernant la maintenance de l'arrêt) ☐ Contacter les fournisseurs d'équipement pour obtenir de l'aide, et éventuellement discuter du prêt d'articles pour le redémarrage. ☐ Conclure des accords de soutien réciproque pour l'utilisation d'équipements alternatifs ; toutes les cliniques ne redémarreront pas au même moment ou avec la même demande. (Des prêts de courte durée pourraient être envisagés jusqu'à ce que l'entretien/le remplacement soit possible.)
	Perturbation de l'azote liquide	☐ Veiller à ce que le fournisseur d'azote liquide sache que votre établissement préserve des gamètes et des embryons. Être considéré comme un « client prioritaire »
	Niveaux d'azote liquide non contrôlés	☐ Envisager tous les efforts possibles pour s'assurer que les niveaux peuvent être vérifiés. ☐ Envisager de Prendre des dispositions pour que les récipients de stockage ou le matériel congelé soient déplacés vers une installation de stockage hors site si nécessaire



	Niveaux d'azote liquide non maintenus	☐ S'assurer que le système d'alarme/de surveillance fonctionne, configuré avec des seuils d'alerte précoce (pas seulement critique) ☐ S'assurer que le personnel est en mesure d'accéder à la clinique dans un délai approprié en cas de déclenchement de l'alarme ☐ Envisager d'augmenter les niveaux d'azote liquide de secours ☐ Envisager d'augmenter la profondeur de l'azote liquide du vase/de la nacelle, si possible ☐ Tenter d'établir des liens avec d'autres fournisseurs d'azote liquide. ☐ Établir des contacts avec d'autres entreprises qui utilisent de l'azote liquide, c'est-à-dire contacter différentes entreprises pour identifier un approvisionnement (ex : producteurs d'aliments surgelés.)
	Dysfonctionnement de l'alarme du cryostockage	☐ Si possible, des contrôles physiques doivent être effectués parallèlement au système de surveillance des alarmes ☐ Contrôles physiques périodiques des récipients de stockage et mesure des niveaux d'azote
	Risque de contamination des patients	☐ Envisager un "code de conduite" pour les patients (qu'ils doivent accepter) afin d'éviter toute exposition inutile au risque d'infection pendant le traitement, c'est-à-dire restreindre la vie sociale et les interactions ☐ Envisager un questionnaire de triage pour tous les patients afin d'évaluer l'état de santé, les symptômes, le mode de vie des patients et des personnes vivant dans leur foyer. ☐ Tester tous les patients. S'assurer que les volumes de tests diagnostiques nécessaires peuvent être fournis ☐ Indépendamment des résultats négatifs des tests, traiter tous les patients comme "infectés ou infectieux". Renforcer les politiques de distanciation sociale. ☐ Veiller à ce que les procédures cliniques soient ponctuelles afin d'éviter que les patients n'attendent à la clinique plus longtemps que nécessaire (La téléconsultation, les vidéos d'information et les instructions en ligne devraient être utilisées au lieu des interactions en face à face, dans la mesure du possible.)
	Risque que <u>les échantillons biologiques</u> soient une source potentielle de contamination	Les preuves sont insuffisantes pour l'instant, mais il est prudent de les envisager : ☐ Désinfection de l'incubateur après chaque cas ☐ Augmenter les étapes de lavage des milieux de culture dans les procédures de manipulation des gamètes et des embryons. ☐ Le stockage en phase vapeur plutôt que le stockage dans l'azote liquide ☐ Système fermé pour la cryoconservation, mais uniquement lorsque les résultats de la décongélation et du réchauffement se révèlent comparables à ceux des systèmes ouverts ☐ Lavage des échantillons dans de l'azote stérile au moment du réchauffement, bien qu'il n'y ait aucune preuve que cela soit nécessaire.
Arrêt Maintenance Redémarrage	Risque que <u>le personnel</u> soit une source potentielle de contamination	☐ Envisager un "code de conduite" pour le personnel (<i>que celui-ci doit accepter</i>) afin d'éviter toute exposition inutile au risque d'infection. ☐ Envisager un questionnaire de triage pour tous les patients afin d'évaluer l'état de santé, les symptômes, le mode de vie



		du personnel et des personnes vivant dans leur foyer, au moins deux semaines avant le début des activités cliniques. ☐ Envisager de tester tout le personnel ☐ Envisager d'isoler le personnel présentant des symptômes jusqu'à ce que les résultats des tests soient disponibles. ☐ Envisager la recherche et le dépistage des contacts lorsque le diagnostic est posé parmi le personnel. ☐ Renforcer les politiques de distanciation sociale dans le laboratoire. (<i>Envisager de modifier les postes de travail.</i>) ☐ Calculer et mettre en œuvre l'occupation maximale des laboratoires (au moins 4 m² par membre du personnel). ☐ Interdire au personnel de laboratoire d'entrer dans les zones générales réservées aux patients. ☐ Augmenter le port de gants et le changement de gants lors de la manipulation d'équipements. ☐ Envisager de visualiser les images du microscope à l'aide d'un écran plutôt qu'avec des objectifs, le cas échéant. ☐ Utiliser des produits de lavage des mains sans danger pour les embryons avant et après l'application des gants. ☐ L'utilisation de masques et de lunettes est obligatoire lors de la manipulation d'azote liquide.
	Risque de contamination du personnel par l'environnement du laboratoire	☐ Utilisation d'EPI ☐ Augmentation du nombre de renouvellements d'air ☐ Nettoyage en profondeur avant le redémarrage ☐ Augmentation des exigences en matière de nettoyage (<i>lorsque l'établissement est opérationnel, en termes de procédure et de fréquence</i>) ☐ Utilisation de la stérilisation aux ultraviolets pendant les périodes d'inactivité ou d'absence de manipulation de gamètes ou d'embryons ☒ Maintien d'un nombre minimal de travailleurs et d'une procédure de rotation des équipes séparées ☐ Utilisation de blouses jetables ou prise en compte de la manière dont les blouses sont lavées.
	Équipements critiques non conformes	☐ Évaluer les données de surveillance des équipements critiques pendant l'arrêt. ☐ Mettre en quarantaine les équipements non confirmés ☐ Revalider les équipements qui ont été temporairement mis hors service pendant l'arrêt avant de les réutiliser ☐ Veiller à ce que toute l'équipe du laboratoire sache quel équipement est autorisé à être utilisé.
Arrêt Maintenance Redémarrage	Désinfectant toxique pour les gamètes ou les embryons	☐ Utiliser des désinfectants sans danger pour les embryons. ☐ Envisager des traitements périodiques avec des pauses entre les cas pour permettre une décontamination en profondeur et l'élimination des fumées toxiques.
	Stock de consommation insuffisant	☐ Utiliser des accords de soutien réciproques et créer des accords de soutien avec des laboratoires opérant dans différentes régions afin d'éviter les problèmes de disponibilité des stocks. ☐ Assurer la liaison avec les fournisseurs pour veiller à ce que la chaîne de distribution des consommables et des réactifs puisse prendre en charge le volume de patients prévu.
	Insuffisance des effectifs	☐ Veiller à ce que le volume de travail prévu corresponde au personnel disponible prévu ☐ Disposer de plans d'urgence en cas d'insuffisance soudaine de personnel



		☐ Utiliser des accords de soutien réciproque (personnel suppléant, autres cliniques, ou les deux).
	Le personnel disponible n'est pas complètement compétent	☐ Détailler l'orientation et l'évaluation des compétences avant d'accepter la réouverture. ☐ Veiller à ce qu'un membre du personnel expérimenté soit présent pour accompagner le personnel nouveau ou débutant.
	Moral du personnel en berne	☐ Organiser des réunions individuelles et des réunions d'équipe pour s'assurer que le personnel se sent soutenu et que les besoins individuels sont pris en compte ☐ Créer et communiquer le plan de continuité du laboratoire ☐ Maintenir le plan à jour au fur et à mesure de l'évolution du cycle pandémique.

Pour aller plus loin : autres exemples concernant l'utilité d'un PCA en AMP :

(Par ordre chronologique)

Date	Désastres	Lieu	Publications
2005 2012 2021	Ouragan Hurricane Katrina Hurricane Sandy Hurricane Ida	USA	"The Effects of a Recent Major Hurricane on a Reproductive Medicine Clinic" <i>Women</i> 2022, 2(2), 115-120 ; https://doi.org/10.3390/women2020013
11 Mars 2011	Tsunami puis Tremblement de terre avec Explosion d'une centrale Nucléaire Pollution Chimique (radioactive) avec perte accidentelle de l'alimentation électrique	JAPON	"Damages at Japanese assisted reproductive technology clinics by the Great Eastern Japan Earthquake of 2011." <i>Osamu Ishihara*, Yasunori Yoshimura</i> <i>Fertil Steril</i> 2011 Jun 30;95(8):2568-70. "The Japan Medical Association's disaster preparedness: lessons from the Great East Japan Earthquake and Tsunami" <i>Ishii M, Nagata T.</i> <i>Disaster Med Public Health Prep.</i> 2013 Oct;7(5):507-1 "Problem of ART in Japan after the 2011 earthquake" <i>Wiwanitkit S, Wiwanitkit V.</i> <i>Fertil Steril.</i> 2011 Sep;96(3) "Impact of the Great East Japan Earthquake and Fukushima Nuclear Power Plant Accident on Assisted Reproductive Technology in Fukushima Prefecture: The Fukushima Health Management Survey" <i>Masako Hayashi, Keiya Fujimori, Seiji Yasumura, Akihito Nakai; Pregnancy and Birth Survey Group of the Fukushima Health Management Survey</i> <i>J Clin Med Res</i> 2017 Sep;9(9):776-781.
28 novembre 2017	Incendie	FRANCE	« Évacuation totale d'un CHU à la suite d'un incendie : de la gestion de crise au processus de résilience » <i>Patrick Portecop (Chef de service)</i> <i>Médecine de Catastrophe - Urgences Collectives Volume 4, Issue 4, December 2020, Pages 285-290</i>
29 septembre 2019	Pollution (Accident Industriel chimique)	FRANCE	« Retour d'expérience sur l'incendie Lubrizol » <i>Dr Julie Roset Médecin Biologiste Directeur du Laboratoire Bio-LBS</i> <i>Unité de Biologie de la Reproduction-AMP-Clinique Mathilde Rouen</i> <i>Journée des Techniciens et Biologistes en AMP Blefco Mars 2023</i>



Février 2021	Guerre Conséquence indirecte	UKRAINE	"In Ukraine, some soldiers freeze their sperm before heading to war." By <u>Julien Bouissou</u> Published on February 21, 2023, at 1:09 am (Paris), updated on February 21, 2023 https://www.lemonde.fr/en/international/article/2023/02/21/in-ukraine-some-soldiers-freeze-their-sperm-before-heading-to-war_6016632_4.html
Février 2021	Cyberattaque	FRANCE	« Que sont devenues les données médicales de laboratoires de 500 000 patients volées il y a deux ans ? » En février 2021, environ 500 000 patients de laboratoires présents majoritairement dans le grand Ouest étaient victimes d'une fuite de données, première du genre par son ampleur. Si le prestataire a été condamné à une lourde amende pour sa négligence, les victimes continuent d'en subir les conséquences. https://www.ouest-france.fr
Mars 2022	Guerre Conséquence directe	UKRAINE	"Surrogate mothers, babies and frozen embryos trapped by Ukraine war as IVF parents watch in horror." By <u>Natalie Huet</u> & <u>Naira Davlashyan</u> Published on 11/03/2022 - 14 :34•Updated 18/03/2022 - https://www.euronews.com/next/2022/03/11/surrogacy-in-crisis-as-ukraine-war-leaves-newborns-stranded-in-bomb-shelters-and-families-
Juillet 2022	Guerre Conséquence directe	UKRAINE	"O-315 A war in Europe? Ukrainian scientists' struggle for life and future, relocation and securing of frozen biomaterials." B Aydin, U Dorofeyeva, G Strelko, V Ulanova, D Hudkova, O Maliuta, T Pischana, M Korobko, O Lyzohub, E Kotliarova <i>Human Reproduction</i>, Volume 37, Issue Supplement_1, July 2022
22 Aout 2022	Cyberattaque Un centre hospitalier Francilien	FRANCE	Présence d'un centre AMP.
19 octobre 2022	Cyberattaque Une maternité parisienne	FRANCE	Présence d'un centre AMP.
Mai 2023	Guerre Conséquence directe	UKRAINE	"Doctors In Ukraine Are Risking Their Lives to Protect Frozen Embryos Left Behind During the War" "My patient told me, 'It's my last year to try to have a child, my last chance.'" BY KRISTIN CANNING PUBLISHED: MAY 23, 2022 https://www.womenshealthmag.com/health/a39982332/russian-ukraine-war-fertility-doctors-protecting-frozen-embryos-eggs-sperm-reproductive-material/ "The impact of war on reproductive medicine in Ukraine" <u>Mykola Gryshchenko</u>, <u>Valentyn Parashchuk</u>, <u>Christophe Blockeel</u> Reprod Biomed Online2023 Oct;47(4): 103306.doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103306. Epub 2023 Jul 23.



Focus sur un des responsables (rôle dit « clé ») du déclenchement d'un PCA :

L'expérience de certains désastres (*cf. plus haut*) a mise en exergue l'importance du rôle d'un personnage responsable (appelé « rôle clé »¹) qui permet d'alerter la structure et sa gouvernance, de gérer à minima l'évènement assez tôt et envisager après concertation de déclencher un PCA.

Il est souhaitable lors de la rédaction du PCA de préalablement connaître et comprendre le contexte d'un centre AMP et plus particulièrement du laboratoire AMP pour définir cette responsabilité.

Les informations (*newsletters*) en provenance du dispositif d'AMP vigilance montrent que très souvent la loi dite « de Murphy » participe à des éléments indésirables rencontrés en AMP.

La loi de Murphy (*communément appelée « Loi de l'emmerdement maximum »*) est un adage qui peut s'annoncer de cette manière « tout ce qui peut mal tourner, va mal tourner ».

Le personnel du laboratoire d'AMP n'est pas présent 7j/7 et 24h/24.

Les laboratoires sont équipés en accord avec la législation de moyens leur permettant de surveiller le fonctionnement de leur matériel (critique) en leur absence.

Par conséquent :

Une personne seule en activité dans le laboratoire (*travailleur isolé*) ou d'astreinte (=de garde) peut se retrouver être la seule responsable des possibles alertes dépistées.

Elle sera en fonction de chaque organisation en 1^{ère} ligne pour :

- Informer si nécessaire sa gouvernance et/ou les services de l'état.
- Identifier les moments clés de prise de décision pour déclencher la mise en place d'une solution palliative si nécessaire (*court terme*)
- Déclencher la mise en place de la solution de secours (*moyen terme*)
- Identifier les points de non-retour. (*moyen terme*)
- Identifier les points clés des contrôles à effectuer pour s'assurer que le PCA est opérationnel et le reste dans la durée. (*long terme*)

Cette responsabilité (*parfois même déléguée à des prestataires extérieurs*) peut être méconnue des acteurs du laboratoire.

→ La gouvernance du laboratoire doit organiser la surveillance et prévoir certaines modalités d'urgence :

- La surveillance doit être effective 7j/7 et 24h/24
- Il doit exister au moins deux méthodes pour joindre la personne d'astreinte (*2 numéros de téléphone, courriel, social média etc.*)
- Possibilité d'existence d'un suppléant le cas échéant
- Établir un planning d'astreinte facilement accessible (*en ligne*) et connu de tous avec une mise à jour régulière des coordonnées.
- Traçabilité de la transmission de cette liste à des tiers si nécessaire
- Mettre en place des exercices d'urgence « à blanc »
- Existence d'une (*ou plusieurs*) convention de replis des cuves d'azote contenant du matériel humain cryo préservé.
- Avoir un kit de survie à minima sur site (*Eau-rallonge électrique-lampes de poches-batteries-ruban adhésif*).



→ **Le Responsable de la surveillance du laboratoire AMP**

- Lors d'une alarme, le Responsable doit être systématiquement prévenu et dans le meilleur des cas avoir accès aux sources permettant de vérifier et analyser les conséquences de cette alarme.
- Le rôle de la personne d'astreinte doit être clairement défini – les situations nécessitant un **déplacement au laboratoire** doivent être clairement listées.
- Le Responsable après avoir identifié le problème doit avoir des connaissances concernant les **risques à moyen terme** lui permettant d'intervenir (ex : *durée de la conservation des gaz dans une étuve sans impact pour les embryons*) – la durée préconisée pour intervenir ne doit pas dépasser 30 minutes⁷
- Le Responsable doit pouvoir mettre en place des **solutions simples** préservant le service médical rendu (*des solutions plus complexes seront mises en place secondairement pendant des horaires plus appropriés*)
- **La santé et la sécurité du personnel sont prioritaires** – surtout si du personnel est présent sur le site. (*Possibilité de se faire accompagner par du personnel de sécurité sur des alarmes de baisse d'oxygène*)
- Si des mouvements importants de matériel congelés doivent être réalisés d'un container à un autre, une deuxième personne du laboratoire doit être sollicitée (*double vérification*).

Bibliographie

¹ **Guide PDCA_Sécurité Générale de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN)-**

Edition 2023

https://www.economie.gouv.fr/files/hfds-guide-pca-plan-continuite-activite_sgdsn.pdf

² **Guide d'aide à la préparation et à la gestion des tensions hospitalières et des situations sanitaires exceptionnelles-**

Edition 2019

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_situation_sanitaire_exceptionnelle.pdf

³ **Managing the IVF laboratory during a pandemic: international perspectives from laboratory managers**

Cristina Hickman, Shaun Rogers, Guoning Huang, Steven MacArthur, Marcos Meseguer, Daniela Nogueira, Rafael Portela, Laura Rienzi, Timothy Sharp, Hong Ye

RBMO VOLUME 41 ISSUE 2 2020 p141-150

⁴ **Development of an emergency plan for in vitro fertilization programs: a committee opinion.**

The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine; the Society for Assisted Reproductive Technology; the Society of Reproductive Biologists and Technologists.

Fertility and Sterility® 2021 ;115: 870-83.

⁵ **Disaster preparedness in assisted reproductive technology.**

Kara N. Goldman, M.D., Caroline McCaffrey, Ph.D., H.C.L.D., Joan Riley, Ph.D., H.C.L.D., Emily Jungheim, M.D., M.S.C.I., and Jamie A. Grifo, M.D., Ph.D.

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 2, August 2022 0015-0282

⁶ **Validation of the French IVF guidelines during the COVID-19 pandemic**

Marine Poulain, Camille Fossard, Achraf Benammar, Eric Farfour, Stephanie Ranga, Meryem Filali, Jessica Vandam, Paul Pirtea, Marc Vasse, Catherine Racowsky, Jean-Marc Ayoubi

RBMO.2021.06.005 1472-6483/© 2021 Reproductive Healthcare

⁷ **Troubleshooting and Problem-solving in the IVF Laboratory**

Chapter 12 Managing risk in an IVF Laboratory

Kay Elder, Marc Van den Bergh and Bryon Woodward

Cambridge University Press 2015



H. LISTE DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

- M Patrice CLEMENT (Laboratoire CLEMENT)
- Mme Camille FOSSARD (Hôpital FOCH)
- M Nicolas GATIMEL (CHU Toulouse)
- Mme Nadia KAZDAR (EYLAU UNILABS)
- M Frédéric LECOMPTE (BIOPATH HAUTS DE FRANCE)
- M Nicolas LE FLEUTER (LABORIZON BIORYLIS)
- Mme Anne-Claire LEPRETRE (AGENCE de la BIOMEDECINE)
- M Jérôme PFEFFER (AP-HP Hôpital COCHIN)
- M Xavier POLLET-VILLARD (MEDIBIOLAB)
- M David BAILLOUX (COFRAC)
- M Nicolas RONDINEAU (COFRAC)

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI