



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Contexte et périmètre

Avec l'évolution des techniques et la mutualisation des moyens plus fréquente, les laboratoires sont amenés, dans le cadre de la réalisation d'examens, à coopérer avec d'autres laboratoires ou à s'appuyer sur un service support (appartenant à la même entité juridique) ou un fournisseur par exemple. Les risques spécifiques à la réalisation des examens par séquençage haut débit (NGS), dans le domaine de la génétique (constitutionnelle & somatique), de la microbiologie ou de l'immunologie cellulaire, et surtout leurs impacts diffèrent selon l'organisation du laboratoire et la finalité des examens réalisés.

Cette fiche pratique a pour objectif principal d'identifier les risques majeurs propres à ces examens et ainsi d'aider les laboratoires à mieux les maîtriser, mais également de renforcer la pertinence des évaluations en fonction de l'organisation du laboratoire.

Associés aux risques identifiés, des exemples de moyens de maîtrise sont proposés dans ce document en tenant compte des spécificités des collaborations.

Ce document a vocation à être intégré au guide technique d'accréditation de la technologie de NGS (SH GTA 16) lors de sa prochaine révision.

Les informations contenues dans ce document sont le fruit de la réflexion collégiale de biologistes médicaux et bio-informaticiens issus de structures privés et publics, de membres du comité de section et de la commission d'accréditation de la section Santé humaine, de représentants des sociétés savantes et de l'Agence de la Biomédecine, d'évaluateurs et d'experts techniques du Cofrac, spécialisés dans la technologie NGS et dans les différents domaines.

Utilisation du document

Ce document constitue donc un outil d'aide. Il a été construit sous forme de tableau. Pour en faciliter la lecture et l'utilisation, les risques identifiés sont associés à des exemples de moyens de maîtrise selon l'exigence normative principale ainsi qu'aux exigences normatives associées.

Par exemple :

Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §6.6– « Réactifs et consommables » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la traçabilité des réactifs en cas de réactovigilance (ANSM, fournisseur)	<ul style="list-style-type: none">• Cahier des charges exprimant les besoins en termes de gestion des réactifs, lots, péremption, réactovigilance.• Désignation d'un référent réactovigilance <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Contrat avec LBM partenaire présentant un cahier des charges exprimant les besoins en termes de gestion des réactifs, lots, péremption, réactovigilance• Mise en place d'évaluation du LBM partenaire	§ 8.8 Evaluations



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Dans le cas de collaborations particulières, un encadré particulier grisé détaille des exemples de moyens de maîtrise spécifiques.

Les spécificités liées à une activité (Génétique ou Microbiologie) sont précisées en **violet**.

IMPORTANT : L'ensemble des risques identifiés et des exemples moyens de maîtrise proposés sont applicables dans le cadre d'organisations de laboratoire et de collaborations respectant la réglementation en vigueur à la date de la publication (cf. rappel des conditions que les LBM doivent respecter lors de la réalisation des examens de biologie médicale faisant appel au NGS en annexe).

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §4.2- « Confidentialité » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques de rupture de confidentialité & Risques relatifs à l'usage des données	<ul style="list-style-type: none"> Intégration d'une charte éthique couvrant l'activité NGS pour le personnel Analyse de risques à étayer concernant les données génétiques identifiantes <i>N. B : En microbiologie : concerne la métagénomique, virus intégratifs, 16S (donnée non identifiante) ; séquences identifiantes d'un événement de contamination/transmission ; transmission de la charge virale</i> Définition de règles en termes d'usage des données, encadrant leur utilisation dans le cadre stricte de la finalité de l'analyse initiale (Implication du Délégué à la Protection des données (DPO)) 	<p>§ 7.6.3 Gestion des systèmes d'information</p> <p>§ 7.8 Plan de continuité des activités et de préparation aux situations d'urgence</p>
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaboration d'un contrat/accord négocié avec cahier des charges (validés par le DPO) stipulant les besoins en termes de : <ul style="list-style-type: none"> Confidentialité, anonymisation des données et le transfert crypté (SecNumCloud) Cartographie des flux de données incluant le risque de transfert externe, règles d'usage des données 	
Exigences relatives au §4.3- « Exigences relatives aux patients » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la réalisation des analyses dans un délai non compatible avec le soin <i>(Modification importante du flux de prélèvements, modification des besoins concernant la qualité des données ou le délai de réalisation)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Elaboration d'un contrat avec cahier des charges exprimant les besoins du LBM en termes de délais (ex : information dans le manuel de prélèvement) Evaluation des ressources du LBM et définition des capacités de réalisation des analyses (volumétrie annuelle) Audit interne, suivi indicateurs 	<p>§6.2 Personnel</p> <p>§ 7.8 Plan de continuité des activités et de préparation aux situations d'urgence</p> <p>§8.8 Evaluations</p>
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation des ressources du LBM partenaire ou du fournisseur ou du service support et quant aux capacités de réalisation des analyses (volumétrie annuelle à évaluer) Mise en place d'un système d'échange (« ticketing », issues...) avec alerte immédiate en cas de non-conformité En cas de dépendance vis à vis du LBM partenaire ou du fournisseur et/ou de perte d'accès au LBM partenaire ou au fournisseur, développement de compétences internes/procédure dégradée déployable in situ Définition d'une clause de restitution transparente et incluse dans le contrat 	
Risques liés à l'impossibilité de réaliser l'analyse <i>(Panne, événement impactant la réalisation de l'analyse)</i>		



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §5 - « Exigences structurelles et de gouvernances » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques de perte de contrôle des responsabilités et de l'expertise Risques de perte de maîtrise de l'analyse, de l'origine des biais, dérives et problèmes	<ul style="list-style-type: none">• Définition des responsabilités et des délégations de responsabilités (le biologiste responsable du LBM reste toujours responsable des prestations finales et des résultats rendus)• Elaboration d'un cahier des charges exprimant les besoins en termes d'exigences structurelles et échanges réguliers au sein du LBM <i>Ex : Matrice de responsabilités type RACI, droits et devoirs, protection des parties, protection des patients, réunions régulières</i>• Elaboration d'une analyse de risque• Participation aux évaluations externes de la qualité (EEQ) <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un cahier des charges exprimant les besoins de chacun et échanges réguliers avec le LBM partenaire/fournisseur/service support• Elaboration du dossier de la validation de méthode conjointement suivant les besoins du LBM et de son partenaire (LBM partenaire/fournisseur/service support)• Elaboration d'une analyse de risque conjointe• Participation aux EEQ sur l'intégralité du processus mêmes les étapes non gérées directement par le LBM• Audit interne, croisé entre le LBM et le LBM partenaire• Comparabilité des résultats avec des pipelines internes le cas échéant• Système informatisé : cf. exemples de moyens de maîtrises liés §7.6.3 « Maîtrise des données et gestion de l'information – Gestion des systèmes d'information »• Gestion du service support comme un prestataire externe au travers d'accords négociés	<p>§ 5.6 Gestion des risques</p> <p>§6.2 Personnel</p> <p>§ 7.3.7 Garantie de la validité des résultats</p> <p>§ 7.6.3 Gestion des systèmes d'information</p> <p>§8.5.1 Identification des risques et opportunités d'amélioration</p> <p>§8.8 Evaluations</p>
Risques liés à un défaut de prestation de conseil	<ul style="list-style-type: none">• Evaluation des compétences des biologistes médicaux en matière de prestation de conseils• Information du prescripteur quant aux techniques utilisées et à leurs limites• Respect des exigences réglementaires en vigueur N.B. En génétique par exemple : Loi de bioéthique et gestion des données incidentes et secondaires <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un contrat exprimant les besoins du LBM en termes de paramétrage des logiciels	<p>§6.2 Personnel</p> <p>§ 7.4 Processus post-analytiques</p>



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §5.6 - « Exigences structurelles et de gouvernance – Gestion des risques » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques relatifs à la gestion des risques	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des risques associés à chaque étape de l'analyse <i>dont la phase bio-informatique</i> avec les moyens de maîtrise associés • Démonstration de l'efficacité du processus de gestion des risques 	§6.2 Personnel §7.3 Processus analytiques §7.5 Travaux non conformes §8.5.1 Identification des risques et opportunités d'amélioration
	<p><u>Cas de collaboration avec un LBM partenaire ou un fournisseur ou avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification conjointe des risques sur toutes les phases de l'analyse et revue des analyses de risques conjointe • Revue de processus commune • Expression des besoins du LBM auprès du partenaire (LBM partenaire/fournisseur/service support) en termes de moyens de maîtrise 	
Exigences relatives au §6.2 - « Exigences relatives aux ressources – Personnel » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques relatifs à une incompétence du personnel du LBM sur la phase analytique	<ul style="list-style-type: none"> • Présence au sein du LBM de compétences sur le process global du NGS du LBM pour maintenir la maîtrise du processus (preuves de maîtrise pour toutes les fonctions impliquées dans le process) • Connaissance des conditions pré-analytiques (types d'échantillons, critères d'acceptation) et de leurs modifications ainsi que des modalités de leur communication • Echanges réguliers entre collaborateurs du LBM 	§5 Exigences structurelles et de gouvernance §5.6 Gestion des risques § 7.2 Processus pré-analytiques §7.3 Processus analytiques §8.5 Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration §8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <p><i>N.B : Le risque est renforcé avec un risque de méconnaissance du LBM :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - du processus analytique réalisé par le LBM partenaire - des non-conformités techniques en temps réel dans le LBM partenaire - des évolutions techniques (réactifs, séquenceurs, ...) et de leur maîtrise dans le LBM partenaire - des modifications des exigences pré analytiques dans le LBM partenaire (changement de type de prélèvements, conditionnement, conservation ...). - des évolutions d'organisation (risque d'inversion des échantillons, modification des délais, risque de contamination ...) dans le LBM partenaire <ul style="list-style-type: none"> • Intégration d'un item relatif à la compétence du personnel dans le contrat de coopération • Définition d'une stratégie de coordination (pilotes) • Traçabilité du maintien des compétences du LBM partenaire 	



<p>Risques liés à un manque de compétence du personnel du LBM en bio-informatique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Définition des critères de compétences bio-informatiques nécessaires pour utiliser les logiciels (paramétrages) et maintenir la maîtrise du processus : <ul style="list-style-type: none"> ○ Formalisation des points clés des besoins bio-informatiques ○ Obtention des compétences bio-informatiques : intégration du personnel bio-informaticien (en interne, par un service interne), formation du personnel (non bio-informaticien) en bio-informatique ○ Formation du personnel bio-informaticien aux logiciels (documentation, formation, SAV) • Définition d'un RACI (qui fait/quoi) : prérequis des biologistes valideurs • Biologistes valideurs compétents : compétences bio-informatiques requises ou appui sur l'expertise d'un bio-informaticien (connaissance des outils bio-informatiques, logiciels entrant dans la composition des pipelines, paramétrage de ces logiciels, bases de données publiques ou commerciales, etc...) pour prendre en charge les actions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Définition des besoins de la structure, participation et supervision du processus de développement des outils bio-informatiques ○ Approbation du processus de qualification des outils bio-informatiques ○ Sélection et approbation des fournisseurs ○ Supervision et approbation du design et des résultats de la validation de méthode, suivi des modifications des outils et évaluation de l'impact de ces modifications sur les résultats (implication/connaissance dans la gestion de la portée flexible), le cas échéant • Compétence du personnel utilisateur pour : <ul style="list-style-type: none"> ○ La réalisation du processus analytique (par exemple lors de l'utilisation de matériel partagé) ○ L'interprétation des séquences (alignement, relecture/rejet, ambiguïtés de lecture si séquençage en simple brin...) ○ L'utilisation et/ou la gestion des données ○ La connaissance des logiciels/paramétrages logiciels ○ L'identification d'anomalie ou de situation anormale sur l'ensemble du processus 	<p>§5 Exigences structurelles et de gouvernance</p> <p>§ 5.6 Gestion des risques</p> <p>§7.2 Processus pré-analytiques</p> <p>§7.3 Processus analytiques</p> <p>§8.5 Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration</p> <p>§8.8 Evaluations</p>
--	--	--



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support : <i>N.B. Le risque est renforcé avec un risque de méconnaissance du LBM dans le design bio-informatique de la méthode ou un risque de ne pas prendre en compte tous les besoins spécifiques du LBM.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Compétences bio-informatiques au sein du LBM pour échanger avec le fournisseur ou le LBM partenaire ou le service support et pouvoir utiliser les logiciels (paramétrages et design de la méthode en collaboration avec le fournisseur/LBM partenaire) et maintenir la maîtrise du processus • Intégration d'un item sur la compétence du personnel au cahier des charges lors de la contractualisation avec le fournisseur/le LBM partenaire • Traçabilité du maintien des compétences du LBM partenaire/fournisseur/service support 	
<p>Risques liés à un manque de compétence du personnel du LBM en informatique (Non-maîtrise de la sécurité)</p> <p>Risques liés à un manque de compétence du personnel du LBM au regard de la législation sur la protection des données (Non-maîtrise des données).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboration d'un contrat avec la Direction du Système d'Information et du Numérique (DSIN) (cahier des charges, échanges réguliers...) • Désignation d'un responsable DSIN au sein du LBM en charge de la bio-informatique • Validation du cahier des charges par la DSIN • Garantie que le LBM est en conformité vis à vis de la protection des données (audit par son service support informatique, normes des logiciels communiquant) • Validation du cahier des charges par le Délégué à la Protection des Données (DPO) <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec le fournisseur ou le LBM partenaire avec cahier des charges préalable validé par la DSIN • Garantie que le fournisseur ou le LBM partenaire est en conformité vis à vis de la protection des données (audit par son service support informatique, normes des logiciels communiquant, accords mutuels) • Validation du cahier des charges par le DPO du LBM et par le DPO du LBM partenaire 	<p>§7.6.3 Gestion des systèmes d'information</p>
<p>Risques liés à un défaut de prestation de conseil</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des compétences des biologistes médicaux en matière de prestation de conseils • Information du prescripteur quant aux techniques utilisées et à leurs limites • Respect des exigences réglementaires en vigueur <p><i>N.B. En génétique par exemple : Loi de bioéthique et gestion des données incidentes et secondaires</i></p> <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaboration d'un contrat exprimant les besoins du LBM en termes de paramétrage des logiciels 	<p>§5 Exigences structurelles et de gouvernance</p> <p>§ 7.4 Processus post-analytiques</p>



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §6.3 – « Installations et conditions environnementales » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés aux locaux	<ul style="list-style-type: none"> • Accès contrôlé et réglementé • Dispositions environnementales pour prévenir les contaminations et contrôle environnemental de l'air ambiant pour la partie wetlab (en particulier en microbiologie) 	§7.6.3 Gestion des systèmes d'information
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec cahier des charges exprimant les besoins du LBM • Dispositions et contrôle environnemental des deux sites • Suivi de la contamination renforcée (contrôle environnemental de l'air ambiant pour chaque LBM impliqué dans le wetlab et utilisation d'un même système/même process pour les 2 LBM) 	
Exigences relatives au §6.4– « Equipements » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à une infrastructure informatique du LBM en charge de l'analyse bio-informatique non adéquate pour le stockage, l'accès et le traitement des données	<ul style="list-style-type: none"> • Informations documentées prouvant la capacité du LBM à disposer de l'infrastructure informatique nécessaire pour le stockage, l'accès et le traitement des données de séquençage sur un SI respectant les exigences réglementaires en vigueur • Validation du contrat de collaboration par la DSIN 	§7.6.3 Gestion des systèmes d'information §8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur (notamment en cas d'utilisation des infrastructures cloud d'un fournisseur) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Validation du contrat/cahier des charges avec le fournisseur ou le LBM partenaire par la DSIN • Garantie que le LBM partenaire ou le fournisseur est en conformité vis à vis de la protection des données (audit par son service support informatique, normes des logiciels communiquant) • Désignation d'un responsable DSIN au sein du LBM partenaire en charge de la bio-informatique 	
Risques liés à la mauvaise gestion des équipements hors informatique	<ul style="list-style-type: none"> • Qualification des équipements avant leur utilisation • Maintenance et métrologie des automates, des équipements • Contrat avec fournisseurs 	§8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec cahier des charges exprimant les besoins, les responsabilités de chacun (maintenance et métrologie des automates, des équipements) <p><i>N.B. Et en cas de partage de matériels :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Information, formation et autorisation du personnel qui utilise l'équipement</i> 	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Contrôles en matière d'utilisation, de manipulation, de transport, de sécurité (dont maintien de la confidentialité), de stockage et de maintenance de l'équipement afin d'éviter toute détérioration ou contamination</i> 	
Risques liés à la gestion des équipements informatiques	<ul style="list-style-type: none"> • Maintenance des équipements (serveurs, logiciels...) • Traçabilité des mises à jour logicielles et matérielles • Traçabilité des non-conformités et signalement en cas de dysfonctionnement ou de panne, notamment en cas d'impact sur l'analyse • Disposer d'un système informatisé répondant aux exigences relatives au §7.6.3 « Maîtrise des données et gestion de l'information – Gestion des systèmes d'information » 	§7.5 Travaux non conformes §7.6.3 Gestion des systèmes d'information §7.8 Plan de continuité des activités et de préparation aux situations d'urgence §8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec le fournisseur ou le LBM partenaire concernant la maintenance des équipements (serveurs, logiciels...) • Mise à disposition et communication des protocoles et modes opératoires de maintenance (y compris les mises à jour de sécurité) des équipements (demandé par le LBM/expression des besoins) • Cahier des charges exprimant les besoins en termes de mise à disposition des protocoles et modes opératoires de maintenance (y compris les mises à jour de sécurité) des équipements • Traçabilité et maîtrise des mises à jour logicielles et matérielles par le fournisseur ou LBM partenaire • Traçabilité des non-conformités et signalement en cas de dysfonctionnement ou de panne, notamment en cas d'impact sur l'analyse (à formaliser dans contrat/convention avec le fournisseur/LBM partenaire) • Existence d'une solution de secours en interne 	
Exigences relatives au §6.6– « Réactifs et consommables » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la traçabilité des réactifs en cas de réactovigilance (ANSM, fournisseur)	<ul style="list-style-type: none"> • Cahier des charges exprimant les besoins en termes de gestion des réactifs, lots, péremption, réactovigilance • Désignation d'un référent réactovigilance 	§8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec LBM partenaire présentant un cahier des charges exprimant les besoins en termes de gestion des réactifs, lots, péremption, réactovigilance • Mise en place d'évaluation du LBM partenaire 	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §6.8– « Gestion des prestataires externes » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la mauvaise gestion des prestataires externes	<ul style="list-style-type: none">• Sélection, évaluation et approbation des fournisseurs et partenaires selon des critères définis : accords négociés, s'assurer des compétences par des audits réguliers, ...	\$5 Exigences structurelles
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Gestion du service support comme s'il s'agissait d'un prestataire externe	\$6.2 Personnel \$8.8 Evaluations
Exigences relatives au §7.2 « Processus pré-analytiques » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques relatifs au transport des échantillons	<ul style="list-style-type: none">• Contrat avec prestataire dont cahier des charges exprimant les besoins notamment en termes de modalités de transport des échantillons (délai, température, conditionnement, ...) et de stockage et/ou de restitution des échantillons• Définition des responsabilités• Définition et communication des critères d'acceptation des échantillons• Moyens de contrôle du transport	\$5 Exigences structurelles
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Contrat avec LBM partenaire dont cahier des charges exprimant les besoins notamment en termes de modalités de transport des échantillons (délai, température, conditionnement ..) et de stockage et/ou de restitution des échantillons• Définition des responsabilités• Définition et communication des critères d'acceptation des échantillons entre les deux LBM• Moyens de contrôle du transport entre les deux LBM	\$6.2 Personnel
Risques liés à une mauvaise réception/acceptation des échantillons	<ul style="list-style-type: none">• Définition des besoins en termes de critères d'acceptation des échantillons• Rédaction de règles et d'une convention de remplissage des bons de liaison• Définition de critères de qualité de l'échantillon pour son acceptation ou son refus selon les spécifications de méthodes utilisées ou les kits utilisés• Respect de la réglementation en vigueur sur l'information préalable du patient et son consentement écrit• Formalisation et communication des besoins en termes d'échantillon en fonction de l'examen demandé et en termes de qualité des échantillons reçus• Contrôle de la qualité des échantillons reçus en fonction de chaque matrice par des moyens adaptés (exemple de critères de sélection : conditions de décalcification des échantillons pour le NGS, ...)• Mise en place d'exercices de traçabilité	\$ 8.8 Evaluations



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Contrôle renforcé de la traçabilité des échantillons si deux systèmes de gestion des échantillons différents existent• Contrat exprimant les besoins en termes de critères d'acceptation des échantillons et règles de fonctionnement <p>Utilisation d'un processus similaire, garantissant la compatibilité avec les exigences de qualification, de validation et de communication entre les différents systèmes</p>	
Risques liés à un erreur d'identitovigilance	<ul style="list-style-type: none">• Validation de méthode et stratégie de passage de contrôles permettant de s'assurer de la traçabilité des échantillons• Mise en place de contrôles d'identitovigilance• Procédures d'identification strictes• Double vérification à réception des échantillons	§7.3.7 Garantie de la validité des résultats
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Procédures d'identification strictes des 2 LBM• Partage des tables de correspondance entre LBM pour éviter une erreur d'identifiant d'un LBM à l'autre• Double vérification à réception des échantillons <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Solution informatique permettant le respect de la procédure d'identification définie	
Risques liés à une mauvaise conservation des échantillons avant /après analyse	<ul style="list-style-type: none">• Définition des besoins en termes de conservation et durée• Définition de critères de qualification de l'échantillon	
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Expression et communication des besoins au LBM partenaire en termes de conservation et durée• Définition de critères de qualification de l'échantillon (à intégrer au contrat/accord négocié)	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §7.3 « Processus analytiques » de la norme NF EN ISO 15189		
<p>Risques liés à un défaut de validation de méthodes</p> <p>Risques liés à la production de données de qualité insuffisante</p> <p>Risques liés à l'absence de suivi des performances analytiques en temps réel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi des modifications et acceptation des modifications du processus analytique par les biologistes valideurs (incluant l'implication et la connaissance dans le processus de gestion de portée flexible) • Qualification et validation des méthodes au regard des besoins du LBM (LOD, sensibilité, spécificité, fidélité intermédiaire, justesse, ...) • Définition de métriques qualité • Définition d'une stratégie de passage des CIQ/EEQ • Revue de processus • Cahier des charges (modalité, type de fichier, rendu, interface de validation) • Respect de la réglementation relative aux DM-DIV en vigueur • Définition des modalités de suivi des performances analytiques et de leur communication en temps réel. • Critères qualité à suivre pour s'assurer des performances de la méthode et les actions à mettre en place pour éliminer les risques identifiés à chacune des étapes de l'analyse à maîtriser • Définition de la qualité et de la quantité d'ADN minimale • Pour la qualification de pipeline bio-informatique: Utilisation d'échantillons de référence documentés et représentatifs des échantillons patients (en fonction des cibles rendues) et fichiers tests de référence (ou jeux de tests) avec des caractéristiques/spécifications compatibles avec la technologie et l'analyse à réaliser pour la vérification/validation des méthodes initiale avant mise en production et en continu afin de s'assurer de la qualité des résultats (suivi de performance de la méthode) 	<p style="text-align: center;">§6.2 Personnel</p> <p style="text-align: center;">§7.2 Processus pré-analytiques</p> <p style="text-align: center;">§8.8 Evaluations</p>
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrat avec le fournisseur ou LBM partenaire avec cahier des charges exprimant les besoins (modalité, type de fichier, rendu, interface de validation, modalités de suivi des performances analytiques et de leur communication en temps réel) • Sollicitation auprès du service support/fournisseur/LBM partenaire pour l'obtention des éléments de qualification initiale pertinents pour valider l'adéquation à son cahier des charges (informations sur les étapes de développement bio-informatique) <p><i>Par exemple, les preuves des fonctionnalités et de non-régression, la liste des modifications, gestion des données selon le RGPD et la réglementation en vigueur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualification et validation des méthodes conjointes • Définition en collaboration de la stratégie de passage des CIQ/EEQ 	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Risques liés à la qualification inadaptée des pipelines (mauvais choix d'un jeu de données)	<ul style="list-style-type: none">• Avoir défini les compétences bio-informatique nécessaires en interne• Rédaction du DVM avec un jeu de données et des échantillons pertinents• Suivi de la réglementation relative aux DM-DIV en vigueur• Comparaison à des bases de données internes ou d'autres pipelines	§6.2 Personnel § 8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Rédaction du DVM en collaboration avec le fournisseur ou le LBM partenaire ou le service support avec un jeu de données fourni ou validé par le LBM et avec des échantillons pertinents• Validation technique du pipeline à réaliser en collaboration avec le fournisseur, le LBM partenaire ou le service support et disposer de la documentation (expression du besoin du LBM auprès du fournisseur, du LBM partenaire ou du service support)• Comparaison à des bases de données ou des pipelines internes si possible	
Risques liés à la mauvaise gestion des performances des pipelines / logiciels	<ul style="list-style-type: none">• Suivi régulier des performances des pipelines (indicateurs de performance, rapport de suivi des QC demandé dans le cahier des charges)• Réalisation de tests de validation et de non-régression• Mise en place d'une procédure de validation des versions, avant la mise en production• Comparaison des résultats avec un autre pipeline interne si possible• Sécurisation de nouvelle qualification avec des jeux de données-tests connus, des tests de non-régression associés dictés par une analyse de risques en cas de changement de version des outils	§5.6 Gestion des risques §8.5 Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration §8.8 Evaluations
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Contractualisation avec le fournisseur ou LBM partenaire sur les besoins en termes de suivi des performances des pipelines, des tests de validation et de non-régression, de validation des versions et de remise en production• Comparaison des résultats avec un pipeline interne si possible & comparaison à des bases de données internes si possible	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p><i>Dans cette situation, il existe un risque supplémentaire tel que l'impossibilité de définir ou d'adapter les paramètres des analyses d'alignement et d'annotation (le LBM en charge de l'échantillon, ayant une connaissance du dossier clinique nécessaire à l'analyse des cas complexes, doit avoir accès à ces paramétrages).</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Élaboration d'une procédure de traçabilité des paramétrages des logiciels• Mise à disposition du LBM du paramétrage des différents outils composant le pipeline (y compris des bases de données) et possibilité de gestion des paramètres des logiciels si besoin• Paramétrages à fixer dans le cahier des charges, non modifiables ou modifiables par le LBM	
Risques liés à la garantie de validité des résultats	<ul style="list-style-type: none">• Stratégie de passage des contrôles de qualité internes et externes permettant d'assurer le suivi et le maintien des performances de la méthode et adaptée à l'analyse• Vérification de la comparabilité des résultats (dans le cas où le LBM a mis en place plusieurs pipelines bio-informatiques en interne)	
	<p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Stratégie de passage des contrôles qui couvre l'ensemble du process• Comparabilité des pipelines avec un pipeline interne si possible	
Exigences relatives au §7.4 « Processus post-analytiques » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques relatifs aux interprétations et comptes-rendus	<ul style="list-style-type: none">• Réalisation strictement au sein du LBM par le biologiste médical des étapes post-analytiques (qualification clinique des variants et interprétation contextuelle, modalités pour la signification des résultats connus et non connus et leur interprétation)• Connaissance des paramètres sélectionnés (dont les versions logiciels) aux étapes de traitement à maîtriser pour l'étape d'interprétation et celle du compte-rendu : alignement, appel de variant, annotation de variant, etc.• Validation initiale et continue (gestion des versionnages) des logiciels d'aide à la classification des variants• Harmonisation des pratiques en matière de validation / interprétation des résultats <p><i>Par exemple, réunions d'harmonisation entre les différents biologistes médicaux à partir de dossiers réels du LBM, mise à disposition des données scientifiques (bases de données), contact des experts cliniques ou biologiques à consulter en cas de besoin (exemple: dans le cadre de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, ...)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Maîtrise des modalités de communication des résultats dans le cas d'examens spécifiques <p><i>Ex : exome, génome complet, etc.</i></p>	§5.3 Activités du laboratoire § 8.8 Evaluations



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mise à disposition du LBM du paramétrage des différents outils composant le pipeline (y compris des bases de données) et possibilité de gestion des paramètres des logiciels si besoin • Paramétrages à fixer dans le cahier des charges, non modifiables ou modifiables par le LBM 	
Exigences relatives au §7.5 « Travaux non conformes » de la norme NF EN ISO 15189		
<p>Risques liés aux non-conformités conduisant à un échec technique : échantillon dégradé, en quantité insuffisante, présence d'inhibiteurs ...</p> <p>Risques liés à la méconnaissance des non-conformités techniques en temps réel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboration d'un cahier des charges exprimant ces besoins en termes de gestion des non-conformités, les modalités de communication avec le personnel, d'alerte du biologiste médical en cas de non-conformité technique ou sur le pipeline • Modalités de validation de la remise en production définies • Mise en place d'un Plan de continuité des activités (PCA) et diffusion • Gestion des travaux non conformes et analyse de risques • Réanalyses des échantillons impactés • Traçabilité des mises à jour logicielles et matérielles • Traçabilité des non-conformités et signalement en cas de malfunction ou de panne du pipeline 	<p>§5.6 Gestion des risques</p> <p>§7.8 Plan de continuité des activités et préparation aux situations d'urgence</p>
<p>Risques liés à l'absence d'information du biologiste médical en cas de non-conformité détectée sur le pipeline</p>	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaboration d'un contrat avec le LBM partenaire ou le fournisseur présentant un cahier des charges exprimant ces besoins, les modalités de communication des non-conformités • Validation de la remise en production conjointe • Gestion des travaux non conformes et analyse de risques conjointe 	<p>§8.5 Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration</p>
Exigences relatives au §7.6 « Maîtrise des données et gestion de l'information » de la norme NF EN ISO 15189		
<p>Risques liés à un défaut de traçabilité des données</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Compatibilité des connexions • Qualification des liaisons • Mise en place d'un plan de continuité des activités (PCA) • Cahier des charges exprimant les besoins (Cartographie des flux de données) et validation du cahier des charges par le DPO • Contrôle des flux maîtrisé, audit du SI par organisme agréé • Contrôle des flux maîtrisé notamment si utilisation de logiciels communicants 	<p>§4.2 Confidentialité</p> <p>§5 Exigences structurelles et de gouvernance</p>



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examens de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un contrat avec un cahier des charges exprimant les besoins• Tests de validation des connexions et de qualification des liaisons pour s'assurer de la compatibilité des systèmes informatiques	§ 7.8 Plan de continuité des activités et préparation aux situations d'urgence
Risques liés à la non-sécurisation des transferts des données	<ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un cahier des charges (modalités de réception des données informatiques et modalités de stockage à préciser, définition des responsabilités)• Utilisation de Serveurs de sauvegarde et archivage (back-up)• Respect de la réglementation RGPD• Transfert crypté des données, compatibilité des connexions testée• Réalisation de tests d'intégrité des données à chaque changement, et de tests de validation et de non-régression des pipelines• Mise en place d'un Plan de continuité des activités (PCA)• Mise en place de sauvegardes• Respect de recommandations de l'ANSSI et des obligations en matière de données de santé <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Contractualisation avec élaboration d'un cahier des charges comportant des items spécifiques au transport des données (modalités de réception des données informatiques et modalités de stockage à préciser ; définition des responsabilités)	§7.8 Plan de continuité des activités et préparation aux situations d'urgence
Risques liés à la non-sécurisation des données de l'analyse et du stockage et archivage (transfert, localisation, cryptage, etc.) Risques liés à une erreur d'identification des données séquencées (lors du démultiplexage par exemple)	<ul style="list-style-type: none">• Sécurisation du système informatique : certification HDS et respect de la réglementation RGPD• Infrastructure informatique sécurisée : les serveurs de calcul et tous les outils informatiques sont intégrés dans une infrastructure maîtrisée en termes de confidentialité et d'accessibilité, permettant un suivi environnemental, si besoin, et leur maintenance• Utilisation de Serveurs de sauvegarde et archivage (back-up)• Anonymisation des données et le transfert crypté (SecNumCloud)• Information quant aux risques associés à la législation extraterritoriale (pax ex : mention de la loi FISA, cloud act)• Réalisation de tests d'intégrité des données, de tests de validation et de non-régression des pipelines• Mise en place d'un Plan de Continuité des Activités (PCA)	§6.3 Installations et conditions environnementales §6.4 Equipements §7.8 Plan de continuité des activités et préparation aux situations d'urgence



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Contractualisation avec le fournisseur ou le LBM partenaire avec besoins exprimés dans le cahier des charges notamment sur la certification HDS et le respect de la réglementation RGPD; la réalisation des tests d'intégrité des données et de non-régression des pipelines• Transparence attendue du LBM partenaire en charge de l'analyse bio-informatique• Validation du contrat et du cahier des charges par le DSIN/DPO	
Risques liés à la mauvaise gestion des versions des pipelines (mises à jour), ou des logiciels et des bases de données et génome de référence	<ul style="list-style-type: none">• Documentation, validation informatique et bio-informatique des modifications et approbation par le LBM (test de validation et test de non-régression)• Implication des biologistes valideurs• Elaboration d'un cahier des charges avec définition des mises à jour• Traçabilité des versions de l'ensemble des outils et bases de données• Mise en place d'une procédure de validation des versions par le LBM avant la mise en production <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un contrat avec un cahier des charges avec définition des besoins en termes de traçabilité des versions de l'ensemble des outils, et bases de données auprès du fournisseur ou du LBM partenaire• Modifications informatique et bio-informatique soumises à la validation et approbation par le LBM en collaboration avec le fournisseur ou le LBM partenaire (test de validation et test de non-régression)• Mise en place d'une procédure de validation des versions par le LBM avant la mise en production	§6.2 Personnel
Risques liés à la conservation des données informatiques avant et après analyse par le LBM en charge de l'analyse bio-informatique	<p>Validation par le DPO des conditions de conservation et de réutilisation éventuelle des données</p> <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Contractualisation sur la conservation des données avec le LBM partenaire ou le fournisseur• Validation par les DPO des conditions de récupération et de suppression des données si rupture de contrat• Vérification de l'infrastructure du LBM partenaire / fournisseur	§8.8 Evaluations



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
Exigences relatives au §7.8 – « Plan de continuité des activités et préparation aux situations d'urgence » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques de disposer d'un Plan de Continuité des Activités (PCA) inadéquat	<p>Mise en place d'un plan de continuité des activités incluant notamment des éléments de maîtrise relatifs :</p> <ul style="list-style-type: none">- Au risque de rupture de confidentialité- Aux risques relatifs à l'usage des données- Aux risques liés à l'impossibilité de réalisation de l'analyse dans le délai compatible avec le soin- Aux risques liés à la gestion des travaux non-conformes <p><i>Ex : Solution back-up de sous-traitance, pour l'analyse bio-informatique : redondance des systèmes, procédures de sauvegarde et de récupération des données, tests réguliers des procédures de reprise d'activité, définition du temps nécessaire à la reprise d'activité</i></p> <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mise en place par le LBM partenaire d'un plan de continuité des activités et d'un plan de reprise des activités.	
Exigences relatives au §8.3 « Maîtrise de la documentation et du système de management » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la transmission incomplète des documents aux biologistes valideurs (Renseignements cliniques, consentement, rapport des extractions, contrôles de la librairie, des QC etc..)	<ul style="list-style-type: none">• Qualification de la communication des systèmes informatiques• Mise en place d'exercices de traçabilité• Réunions <p><u>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire :</u></p> <p><i>N.B. Le risque est renforcé avec non-vérification potentielle de la conformité des étapes non réalisées par le LBM</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'un contrat avec cahier des charges exprimant les besoins en termes de communication des informations• Utilisation d'un process similaire et d'un système compatible avec la qualification de la communication des systèmes informatiques• Mise en place d'exercices de traçabilité	
Risques liés à la gestion documentaire Risques liés à la gestion des enregistrements et archivages	<ul style="list-style-type: none">• Intégration de l'item « gestion documentaire » aux modalités décrivant toutes les phases de l'analyse intégrées au SMQ (l'architecture générale de circulation des données NGS et la définition des différents outils bio-informatiques ainsi que leur « versionnage » et la documentation fournisseur associée)• Gestion des enregistrements de qualification du pipeline bio-informatique• Respect de la réglementation en vigueur concernant la durée de conservation des enregistrements• Conservation des enregistrements à définir dans le cas d'une utilisation potentielle ultérieure des résultats	



Evaluation des risques liés à la réalisation d'examen de séquençage du génome par séquençage haut débit



Risques identifiés	Exemples de moyens de maîtrise	Exigences associées de la norme NF EN ISO 15189
	<ul style="list-style-type: none"> • Sauvegarde des informations • Sécurisation des lieux de stockage de l'information <p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contractualisation sur la thématique de la gestion des archivages (qui et combien de temps, localisation, moyens de récupération des données) 	
Exigences relatives au §8.5 - « Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités d'amélioration » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés au fait de ne pas mettre en œuvre des actions en lien avec les risques et opportunités d'amélioration	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des risques associés à chaque étape de l'analyse <i>dont la phase bio-informatique</i> avec les moyens de maîtrise associés • Démonstration de l'efficacité du processus de gestion des risques 	§5 Exigences structurelles et de gouvernance §5.6 Gestion des risques §6.2 Personnel §7.3 Processus analytiques §7.5 Travaux non conformes
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification conjointe des risques sur toutes les phases de l'analyse et revue des analyses de risques conjointe • Revue de processus commune <p>Expression des besoins du LBM auprès du partenaire (LBM partenaire/fournisseur/service support) en termes de moyens de maîtrise</p>	
Exigences relatives au §8.8 – « Evaluations » de la norme NF EN ISO 15189		
Risques liés à la maîtrise des indicateurs qualité et à l'évaluation des partenaires	<ul style="list-style-type: none"> • Définition de critères et indicateurs qualité • Audits internes réguliers sur toutes les phases de l'analyse 	§4.3 Exigences relatives aux patients §5 Exigences structurelles et de gouvernance §6.2 Personnel §6.4 Equipements §6.6 Réactifs et consommables § 7.2 Processus pré-analytiques §6.8 Gestion des prestataires externes §7.3 Processus analytiques
	<p>Cas de collaboration d'un LBM avec un LBM partenaire ou avec un fournisseur ou avec son service support :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Audits croisés et réguliers 	

ANNEXE



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES

*Liberté
Égalité
Fraternité*

SOUS-DIRECTION PP
BUREAUX PP1 ET PP4

Affaire suivie par :

Catherine Messina et Caroline Matko
catherine.messina-souriot@sante.gouv.fr
caroline.matko@sante.gouv.fr

Nos réf. : D-25-001980

Paris, le 03/03/2025

La sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins

à

Madame Hélène MEHAY
Directrice section Santé Humaine
COFRAC
52 Rue Jacques Hillairet
75012 PARIS

Objet : Position de la DGS concernant la réalisation de la phase analytique des examens de biologie médicale faisant appel au séquençage nouvelle génération (NGS)

Vous interrogez la Direction Générale de la Santé (DGS) sur la conformité de situations observées par vos évaluateurs concernant les conditions de réalisation de la phase analytique d'examens de biologie médicale faisant appel au séquençage nouvelle génération (NGS) : des laboratoires de biologie médicale (LBM) font appel à d'autres LBM, voire d'autres sociétés en France ou à l'étranger pour effectuer une partie de la phase analytique de l'examen.

Je vous confirme que la loi française² ne permet pas de scinder cette phase en confiant la réalisation des étapes successives à des entités différentes.

Si la génomique connaît ces dernières années une évolution fulgurante liée au développement de nouvelles technologies d'analyse et de traitement des données, il est impératif de promouvoir des organisations de nature à favoriser la pertinence des actes, à rappeler la responsabilité des biologistes médicaux dans la validation des méthodes employées et l'interprétation des résultats et à s'assurer de la sécurisation des données de santé générées conformément à la législation relative à la protection des données personnelles.

Les risques de perte de compétence nationale et de chance pour la recherche en cas de dispersion des étapes de l'analyse sont des risques majeurs également à prendre en considération.

Ainsi, au regard des risques identifiés et dans l'attente notamment du rapport d'évaluation du plan « France Médecine Génomique 2025 », la DGS, considérant les dispositions juridiques existantes qui permettent la mutualisation de moyens ou de ressources humaines, n'envisage pas à ce stade d'accorder de dérogation aux dispositions de l'article L.6211-19 du code de la santé publique.

¹ Séquençage nouvelle génération également connu sous le nom de séquençage à haut débit

² Article L.6211-19 du code de la santé publique

Tél. 01 40 56 60 00
34 avenue Duquesne – 75250 Paris 07 SP



Vous trouverez en annexes, le rappel des conditions que les LBM doivent en conséquence respecter lors de la réalisation des examens de biologie médicale faisant appel au NGS, dont les examens des caractéristiques génétiques des personnes.

Je vous remercie de bien vouloir relayer ces éléments, auprès de vos évaluateurs techniques et reste à votre écoute pour toute difficulté que vous pourriez rencontrer.

Si vous constatez sur le terrain des difficultés concrètes liées à l'application du cadre actuel, nous vous remercions de saisir l'ARS concernée en détaillant la situation rencontrée.

La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins.


Emmanuelle COHN

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI

Annexe 1

Rappel des conditions que les LBM doivent respecter lors de la réalisation des examens de biologie médicale faisant appel au NGS

Pour favoriser la pertinence des actes, conserver la compétence des professionnels et favoriser le travail collaboratif tout en respectant la réglementation en vigueur, le LBM doit, sur l'ensemble du processus de réalisation des examens, de leur interprétation et de leur signature :

1^o- Disposer d'un biologiste médical compétent ³

2^o- Appliquer les exigences figurant dans la norme d'accréditation NF EN ISO 15189 ;

3^o- Respecter l'article L. 1111-8 du CSP ainsi que le règlement général sur la protection des données ;

4^o- Développer un travail en collaboration avec le clinicien afin de s'assurer de la pertinence des actes prescrits, de leur réalisation en un temps adapté, du rendu d'un résultat exploitable par le clinicien pour sa pratique selon les recommandations nationales ou internationales en vigueur.

5^o- La sous-traitance au sens de l'article L. 6211-19 d'une partie de la phase analytique n'étant pas autorisée, la réalisation de l'ensemble des étapes de cette phase est obligatoirement intégrée via :

- La constitution d'un groupement de coopération sanitaire (GCS)⁴ ;
- La formation d'un contrat de coopération entre LBM⁵ ;
- La mutualisation des moyens (équipements, compétences humaines, systèmes d'information, etc.) dans le cadre d'un GHT, formalisée dans le projet de biologie médicale qui fait partie intégrante du projet médical partagé ;
- En dernier recours, si les trois premières options ne sont pas envisageables, la mise à disposition, au sein du LBM, d'une personne qualifiée par une société extérieure ; cette mise à disposition étant organisée selon un contrat mentionnant notamment clairement les obligations de confidentialité de l'exercice et une analyse de risques visant à garantir la maîtrise de l'ensemble du processus de réalisation de l'examen.

6^o- L'utilisation au sein du LBM de solutions de bio-informatique ne dispense pas du respect des exigences en matière de validation de la méthode. Dans le cas où le logiciel est hébergé en dehors du LBM, la prestation d'hébergement de données de santé à caractère personnel fait l'objet d'un contrat.

³ Et agréé dans le cas de la réalisation des examens des caractéristiques génétiques

⁴ L.6223-2 du CSP

⁵ L.6212-6 du CSP



L'ensemble des exigences de la norme d'accréditation s'applique sur la totalité du processus.	Description de la situation	Dispositions juridiques	Commentaires
Le biologiste médical qui a pris en charge l'échantillon biologique : <ul style="list-style-type: none"> - N'est pas déchargé de sa responsabilité vis-à-vis du patient ; - Est en mesure de présenter les documents relatifs à la validation de la ou les méthode(s) d'analyse mise(s) en œuvre ; - Respecte les obligations en matière de traitement des données à caractère personnel. 	Réalisation des examens au sein d'un LBM unique		Il est possible de faire appel à un personnel spécifique mis à disposition par une autre structure pour la réalisation de tâches spécifiées. Un contrat écrit précise les prérogatives de la ou les personne(s) et les conditions de sa/leur mise à disposition.
	Collaboration entre divers LBM pour la réalisation des différentes étapes de la phase analytique	L. 6212-6 du CSP R.6212-1 du CSP	Les LBM doivent être situés sur une même zone déterminée en application du b du 2° de l'article L.1434-9 du CSP ou sur de telles zones limitrophes. Les conditions de mutualisation de moyens sont spécifiées par écrit par le biais d'un contrat de coopération, qui doit être adressé dès sa conclusion à l'ARS.
L'hébergeur des données à caractère personnel est titulaire d'un certificat de conformité.	Création d'un GCS	L. 6133-1 du CSP et suivants R.6133-1 du CSP et suivants	Création d'une nouvelle entité juridique
Pour la réalisation des examens caractéristiques génétiques, les conditions d'agrément du biologiste médical et d'autorisation du LBM ou établissement si le LBM dépend d'un établissement de santé sont conformes.	Utilisation d'un logiciel externe sans intervention humaine du prestataire dans la réalisation de l'analyse bio-informatique		La solution bio-informatique doit relever du statut de dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> marqué CE. Dans le cas où le logiciel est hébergé au sein du prestataire, la prestation d'hébergement de données de santé à caractère fait l'objet d'un contrat.