

Accréditation en biologie médicale : réactovigilance et évaluation externe de la qualité

Le choix d'un système de dosage et des réactifs associés doit reposer en partie sur des critères organisationnels et de performance, fondés notamment sur les informations recueillies en réactovigilance et les évaluations externes de la qualité.

Depuis la directive européenne de 1998, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) ne nécessitent plus d'enregistrement national ; ils sont à présent marqués CE (ordonnance du 1er mars 2001, décrets d'application parus en 2003 et 2004).

1. Le dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) : définition

« Produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leur composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés *in vitro*, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels. »

La procédure de marquage CE

La mise sur le marché des DMDIV de l'annexe II (cf encadré) s'effectue après contrôle des lots et délivrance d'un certificat de conformité par des organismes notifiés.

En revanche, la procédure de marquage CE des dispositifs hors annexe II (la majorité) requiert « seulement » une auto-certification par l'industriel. L'apposition du marquage CE est la garantie de la conformité à des exigences essentielles de conception, de fabrication, et de conditionnement, liées aux aspects de sécurité et de performance des produits. Cependant, la mise sur le marché de ces dispositifs s'effectue sans contrôle *a priori*, après simple notification aux autorités compétentes par le fabricant ou son mandataire.

De fait, les biologistes doivent lire à la lettre les notices d'utilisation des réactifs ; les informations y figurant sont nécessaires pour utiliser le dispositif correctement et en toute sécurité (être vigilant quant aux références bibliographiques ; faire remonter à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) tous les éléments recueillis lors de l'utilisation : faux positifs, faux négatifs...).

DISPOSITIFS DE L'ANNEXE II : RÉACTIFS ET PRODUITS RÉACTIFS, Y COMPRIS MATÉRIEAUX ASSOCIÉS D'ÉTA- LONNAGE ET DE CONTRÔLE

Autotests

Liste A

- Détermination des antigènes de groupe sanguins :
Système ABO : ABO1(A), ABO2(B), ABO3(AB)
Système RH : RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e),
Système KEL : KEL1(K)
- Détection, confirmation et quantification VIH (1 et 2) / HTLV I et II / hépatite B / hépatite C/ hépatite D.
Exigences supplémentaires : tests combinés anticorps/antigène du VIH et techniques d'amplification des acides nucléiques

Liste B

- Détermination groupes sanguins Duffy et Kidd
- Détermination anticorps irréguliers anti-érythrocytaires
- Détection et quantification des infections à rubéole, toxoplasmose
- Diagnostic de la maladie héréditaire suivante: phénylcétonurie
- Détermination des infections à Cytomégalovirus, Chlamydia
- Détermination des groupes tissulaires HLA suivants : DR, A et B
- Détermination du marqueur tumoral PSA
- Réactifs et logiciel, destinés à évaluation du risque de trisomie 21
- Autodiagnostic pour la mesure du glucose sanguin

2. La réactovigilance

Elle a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un DMDIV. La direction du laboratoire de biologie médicale (LBM) doit désigner un responsable de la réactovigilance et le déclarer sur le site de l'ANSM. (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/716cf94ff93de26529b36a3231d65bbb.rtf)

Déclaration d'un incident ou risque d'incident : les obligations du signalement

Le fabricant ou son mandataire, l'importateur, le distributeur, les professionnels de santé utilisateurs (biologistes, techniciens, médecins, infirmières) sont tenus de signaler sans délai à l'ANSM, toute défaillance ou altération d'un DMDIV, susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la santé des personnes. Le fabricant ou son mandataire est tenu d'informer

l'ANSM de tout rappel de DMDIV et de lui communiquer, à sa demande, toute information utile à la mise en oeuvre des mesures de protection sanitaire à l'égard des patients.

Le déclarant : personne chargée de déclarer à l'ANSM les incidents ou risques d'incident qui lui sont signalés. Il s'agit :

- des correspondants locaux de réactovigilance des Etablissements de santé et des Etablissements de transfusion sanguine ;
- des professionnels de santé utilisateurs n'exerçant pas dans un Etablissement de santé ou Etablissements de transfusion sanguine (pas de correspondant local de réactovigilance) ;
- des fabricants, mandataires, importateurs, distributeurs. Dans ce cas, la déclaration est faite par la personne en charge de la réactovigilance désignée par le fabricant ou son mandataire.

Le signalant : professionnel de santé utilisateur d'un DMDIV qui constate un incident ou risque d'incident en rapport avec celui-ci. Il le signale au moyen d'un support préalablement défini, au correspondant local de réactovigilance de son établissement.

En pratique, la déclaration s'effectue au moyen de la fiche de déclaration de réactovigilance (sur le site de l'ANSM, icône « DIV » puis dans « Activités » : ligne « réactovigilance »).

Pour les Etablissements de santé et les Etablissements de transfusion sanguine, sauf cas d'urgence, la fiche sera remplie par le correspondant local de réactovigilance en concertation avec le signalant. En cas d'urgence, c'est le signalant qui déclare l'incident directement à l'ANSM ; il en informe a posteriori le correspondant.

Déclaration d'un incident ou risque d'incident : points à vérifier par le déclarant, avant de remplir la fiche :

- le DMDIV a bien été utilisé selon les instructions du fabricant données dans la notice ou le mode d'emploi ;
- l'incident n'est pas lié aux interférences possibles ou aux limites connues de la méthode ;
- la maintenance du DMDIV a été assurée ;
- toutes les règles définies par « le GBEA » ont été respectées.

Les devoirs de l'ANSM

La déclaration de tout incident ou risque d'incident entraîne l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations, la réalisation d'études concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation du DMDIV et la mise en place et le suivi des actions correctives décidées.

Les biologistes doivent déclarer tout incident (c'est le nombre des déclarants qui compte). Ces déclarations ne conduisent pas nécessairement au retrait de lots de réactifs, mais, par exemple, à la mise à jour des notices d'utilisation (ceci permet de faire vivre le système).

Si nécessaire, après accord de l'ANSM sur le contenu du document, l'incident est diffusé sous forme de lettre par le fabricant aux directeurs d'établissements de santé, aux responsables de laboratoire et aux correspondants de réactovigilance, ainsi que sur le site de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>)

3. Evaluation externe de la qualité (EEQ)

Depuis l'ordonnance du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, une évaluation sur échantillons de résultats inconnus pour l'ensemble des examens de biologie est obligatoire. Cette obligation est levée en l'absence d'organisme **européen** proposant un EEQ adapté.

Après en avoir informé les LBM, les organismes d'EEQ doivent signaler à l'Agence régionale de santé les anomalies constatées au cours de leur contrôle et susceptibles d'entraîner un risque majeur pour la santé des patients. Les organismes d'EEQ doivent être accrédités selon la norme NF EN 17043. Leur liste (non exhaustive) figure sur le document Cofrac (LAB INF 19) : « Liste des organismes de comparaisons interlaboratoires ».

Le Contrôle National de Qualité (CNQ) : ce qu'il faut savoir...

Depuis le décret du 7 décembre 1978, obligation est faite pour les LBM de participer au CNQ, organisé aujourd'hui par l'ANSM.

Après clôture d'une opération de CNQ, l'ANSM fait l'analyse complète des résultats rendus par les laboratoires et si nécessaire, entame des discussions avec les fabricants (réactovigilance). Elle envoie aux LBM un compte-rendu individuel après chaque opération de contrôle, un relevé individuel de participation aux opérations du CNQ et fournit un indicateur qualité grâce au récapitulatif des résultats évalués. En outre, sont mises en ligne sur le site de l'ANSM, les annales du CNQ qui sont une mine d'informations, à lire impérativement !

Indicateur Qualité ou IQ_{CNQ}

- **pour des analyses quantitatives :** le résultat R du LBM est comparé à l'ensemble des résultats obtenus par les LBM utilisant le même DMDIV. R est évalué en regard d'une valeur cible M (médiane ou moyenne tronquée). La différence est exprimée en écart-type normalisé (EN) ou en limites acceptables (LA) et les notes attribuées en fonction : A, B (bons résultats), C, D (à contrôler).
- **pour des analyses qualitatives :** la réponse est de type nominal (ex : identification d'une bactérie, spécificité d'un anticorps anti-nucléaires) ou binaire (ex : « positif / négatif », « absence / présence »). Le résultat est apprécié par A : bon résultat, B : résultat acceptable, C : erreur, ou D : erreur majeure.

Cette évaluation permet le calcul sur l'année d'un « Score global d'Évaluation de la Qualité du laboratoire » (A = 4, B = 3, C = 1, D = 0), exprimé en % de la valeur maximale que le laboratoire est susceptible d'obtenir.

Indicateur Qualité ou IQ_{CNQ}

$$= \frac{[(Nb\ A \times 4) + (Nb\ B \times 3) + (Nb\ C \times 1) + (Nb\ D \times 0)]}{[Nb\ total\ de\ résultats \times 4]} \times 100$$

En cas de résultat ponctuel non satisfaisant à un CNQ, il importe de réagir : faire une analyse des causes, une étude des conséquences éventuelles sur la validité des examens et résoudre les défaillances (non-conformité et action corrective tracées). En l'absence de réaction, un auditeur COFRAC peut refuser ou suspendre l'accréditation pour la famille ou l'(les) examen(s) en cause.

Carole Emile, d'après une communication de Bach-Nga Pham, CNRGS, INTS, Paris

