



## Laboratoires d'analyses et industriels du diagnostic : une logique de partenariat

Les industriels s'engagent à accompagner les laboratoires de biologie médicale dans leur démarche qualité, dans un contexte d'accréditation obligatoire. Ils assurent leurs clients du marquage CE de leurs produits et fournissent des informations suivies quant à la matérieo- et la reactivogilance, et bien sûr un dossier technique de leur matériel.

Qu'il s'agisse du relationnel client-fournisseur au sens normatif et classique ou de la part respective de chacun dans la performance des méthodes, plus que jamais, les échanges entre industriels du diagnostic *in vitro* et laboratoires d'analyses médicales se déclinent en partenariat.

### Les industriels du diagnostic et la démarche qualité

Pour répondre au contexte d'accréditation obligatoire des laboratoires d'analyses médicales à l'égard de la norme ISO 15189, un groupe de travail d'industriels adhérents au SFRL (Syndicat de

l'industrie du diagnostic *in vitro*) s'est formé. Ces fournisseurs se sont mis d'accord sur une charte qui les engage à accompagner leurs clients laboratoires dans la démarche qualité, pour tout ce qui a trait à l'utilisation de leurs réactifs, machines et autres prestations.

### Le marquage CE

Ces industriels sont, pour eux-mêmes, déjà impliqués dans la démarche qualité, notamment au travers des modalités de marquage CE, obligatoire pour commercialiser tout produit sur le marché européen. En effet, un industriel proposant un nouveau produit doit accompagner celui-ci d'un dossier dont les exigences relèvent de trente à quarante normes harmonisées au titre de la directive 98/79 CE sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). La transposition en droit français de cette directive est l'ordonnance 2001-198 du 1<sup>er</sup> mars 2001 (L5222-3 CSP). Cette directive comprend des exigences en termes de management de la qualité et des exigences techniques.

### Les exigences de management qualité

Pour répondre aux premières exigences, le fournisseur est généralement certifié selon la norme ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité – Exigences ». S'il est fabricant, il peut également être certifié selon la norme ISO 13485 « Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires ». Les principaux points de cette norme concernent :

- le respect des exigences réglementaires ;
- la maîtrise des procédés spéciaux ;
- l'analyse du risque au long du développement des produits ;
- les essais cliniques et le suivi à long terme de ces essais ;
- l'organisation de la matérieovigilance ;
- la maîtrise de la traçabilité de la configuration de chaque dispositif médical livré.

Dans le cadre de cette certification, le fournisseur/fabricant met en œuvre les classiques outils d'amélioration (fiches d'actions correctives et préventives, revues de processus, revues de direction...), ainsi qu'un programme d'informations et de suivi d'informations à l'égard des laboratoires d'analyses et portant sur la matérieo- et la reactivogilance, les conditions commerciales et les réclamations des laboratoires clients.

### Les exigences techniques

Les secondes exigences, d'ordre technique, touchent le développement, la fabrication, le stockage et le transport des DMDIV. L'ensemble des essais cliniques menés pour répondre à ces exigences sont répertoriés dans un dossier technique, confidentiel, qui ne peut être remis qu'aux autorités compétentes (c'est-à-dire l'Afssaps), et sur leur demande.

En effet, le marquage CE est le fait d'une auto-évaluation ou engagement du fournisseur à se conformer aux exigences de la directive 98/79 CE. Sa déclaration de conformité supprime tout contrôle *a priori*, c'est-à-dire avant mise sur le marché "CE" figurant sur le conditionnement et la notice des produits (absence d'émission systématique de certificat).

Toutefois, les résultats des essais cliniques de ce dossier technique figurent dans la notice accompagnant les produits, sous l'expression de la sensibilité, la spécificité, la linéarité, les interférences... De plus, pour les produits de l'annexe II de la directive (voir encadré), chaque lot doit répondre aux critères d'acceptation définis par organisme notifié. En France, un produit ainsi vérifié comporte la mention "CE 0459", 0459 étant le code de l'organisme notifié.

### Norme ISO 15189 et validation des méthodes par le laboratoire

Il ne s'agit pas pour le laboratoire de "refaire le travail des industriels", à savoir

### Que sont les DMDIV ?

Le sigle DMDIV ou dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* désigne tout ce qui est utilisé pour réaliser une analyse : non seulement les réactifs, spécimens de contrôle et calibrage, mais également les automates et l'informatique embarquée, les consommables et les dispositifs et récipients pour prélèvements des échantillons biologiques.

L'annexe II de la Directive européenne comporte deux listes, A et B, de DMDIV dits sensibles :

- Liste A : sérologies virales VIH, HTLV, hépatites A, B, C ; les groupages sanguins ABO Rh anti-Kell ;
- Liste B : groupages sanguins anti-Duffy, anti-Kidd, anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, infections congénitales (rubéole, toxoplasmose), infections humaines (CMV, *Chlamydiae*), maladie héréditaire (phénylcétonurie), groupage tissulaire HLA, marqueur tumoral PSA, évaluation du risque de trisomie 21, etc.).



refaire les essais qui figurent dans le dossier technique d'auto-évaluation et dont les résultats sont repris dans les notices (voir *Guide technique d'accréditation du Cofrac : GTA 04 de validation des méthodes en biologie médicale*). Il s'agit de s'assurer, de vérifier que les performances annoncées sont bien celles que le laboratoire retrouve dans sa pratique quotidienne d'une part, et cela comparativement à des critères et limites acceptables choisis par le biologiste et adaptés aux besoins de prise en charge des patients, d'autre part.

### Quelques définitions

**Validation** : confirmation par examen et apport de preuves objectives que les prescriptions particulières en vue d'une utilisation déterminées sont remplies.

**Vérification** : fourniture de preuves tangibles qu'une entité donnée satisfait à des exigences spécifiées.

La validation est une vérification où les exigences spécifiées sont adéquates pour un usage déterminé.

#### Source

D'après ISO/CEI Guide 99 :2007 Vocabulaire international de métrologie – Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM).

### La charte « Support à la démarche d'accréditation »

Dans un souci de compréhension mutuelle des besoins et des contraintes des deux professions, un certain nombre d'industriels adhérents du SFRL ont élaboré et signé la charte du fournisseur « Support à la démarche d'accréditation », en prolongement de leur propre engagement qualité et en réponse aux à leur écoute client.

La charte des fournisseurs précise l'existence :

- des notices en français des réactifs, contenant les conditions de stockage et stabilité, les performances attendues, les durées de vie, les références bibliographiques ;
- des instructions en français pour l'utilisation des instruments ;
- les fiches de données de sécurité en français pour tout réactif classé dangereux ;
- le raccordement métrologique des valeurs des étalons, par rapport à des références internationales (matériaux ou méthodes) ;
- des modalités de réactovigilance.

La charte des fournisseurs précise les éléments de cet accompagnement quant à la partie management de leur contribution :

- démonstration de l'existence de leur management de la qualité ;
  - enregistrement et suivi des réclamations ;
  - fourniture d'un questionnaire d'évaluation du fournisseur ;
  - fourniture d'engagement de confidentialité.
- La charte des fournisseurs précise les éléments de cette contribution quant aux exigences techniques (chapitre 5 de la norme ISO 15189) :
- programme détaillé des formations des opérateurs de laboratoire ;
  - délivrance d'attestation de formation ou de présence à ces formations ;
  - fourniture de documents prérequis d'installation des instruments ;
  - processus documenté de vérification des installations ;
  - réalisation de contrôles appropriés visant à assurer du fonctionnement après intervention de maintenance sur site ;
  - rapport d'intervention signé par le client.

### diagdirect.com : les nouveautés

Diagdirect.com est un groupement d'intérêt économique (GIE), portail largement utilisé maintenant pour passer commande de façon dématérialisée, et dont les objectifs sont notamment de simplifier les rapports entre laboratoires et fournisseurs et réduire ainsi le nombre de litiges.

### Les services actuels de diagdirect.com

Actuellement, 16 sociétés de diagnostic offrent leurs services sur ce portail, ainsi que 4 sociétés de logiciels de gestion de stocks. Plus de 500 clients l'utilisent actuellement, essentiellement dans la biologie

privée soit directement, soit par l'intermédiaire de regroupement de laboratoires. diagdirect.com est présent également dans le cadre hospitalier. À titre d'exemple, de janvier à novembre 2009, quelque 120 000 commandes sont passées par ce canal. Le catalogue en ligne, l'accès aux prix négociés, la génération de bons de commande dématérialisés, des abonnements, l'accès à l'historique des commandes, aux avis d'expédition sont autant d'avantages directement liés au portail lui-même.

Les laboratoires équipés d'un logiciel de gestion des stocks utilisent les caractéristiques propres à ces logiciels, à savoir la préparation des approvisionnements sur la base des différents seuils d'alerte et de commande, la traçabilité optimale des produits et réactifs de l'arrivée au laboratoire jusqu'à la fin de leur utilisation... Lorsque ce logiciel est couplé au portail diagdirect.com, ils bénéficient en plus de diverses facilitations :

- facilitation d'envoi de commande (le bon de commande généré par le logiciel est dématérialisé, envoyé par internet) ;
- facilitation de traçabilité de réception des commandes (le bon de livraison est également géré de manière électronique, avec toutes les informations réglementaires – date de péremption, n° de lot, etc. – et il est automatiquement mis "en face" du bon de commande. Il n'est plus nécessaire de retranscrire les numéro de lot et date de péremption dans le logiciel de gestion des stocks, ces informations se rangent automatiquement à leur place dans le logiciel de gestion des stocks et répondent ainsi aux exigences réglementaires de traçabilité.

### Les services de diagdirect.com demain

Des projets sont en cours d'élaboration, portant sur la gestion des factures. Par la dématérialisation,

### Liste des industriels signataires de cette charte \*

Abbott	Argène	Beckman Coulter
Becton Dickinson	Bio Advance	Biomedical Diagnostics
Biomérieux	Bio-Rad	Bioservices Antilles
Biotest	Brahms	Cepheid
Cis Bio International	Diagast	Diagnostica Stago
Diasorin	Elitech Group	Elvetec Services
Eurobio	Fumouze Diagnostics	Horiba Medical
Hyphen Biomed	Immunodiagnosics Systems	Ingen
Innogenetics France	Institut de Biotechnologies Jacques Boy	Instrumentation Laboratory
Ipsogen	Menarini	Meridian Bioscience Ortho-Clinical Diagnostics
Oxoid	Perkin Elmer	Phadia
Roche Diagnostics	Sebia	Siemens
S-Inter	Sobioda	Sysmex
Thermo Fischer Scientific	Tosoh Bioscience	Ventana Medical Systems

\* à novembre 2009



L'accès à l'information s'est trouvé facilité pour les étapes de commande et mise en stocks. Le pari est identique pour la partie facturation. Les objectifs sont multiples : réduire les coûts directs, augmenter la productivité, optimiser le relationnel avec les laboratoires, augmenter la qualité et la sécurité des échanges. (Il est actuellement considéré que le coût d'une facture papier, pour l'acheteur – donc le laboratoire – est d'environ 14 € par facture, contre environ 8 € pour la même facture électronique).

En supprimant le papier chaque fois que cela est possible, on peut espérer optimiser le traitement des documents papier restants, augmenter la qualité des données à entrer dans le système de comptabilité, faciliter les étapes de rapprochement et ainsi réduire là aussi les litiges. La mise en place de ce projet demande un important travail de prise en compte des règles comptables et fiscales.

## L'utilisation des échantillons biologiques

### Le besoin

Les industriels des dispositifs *in vitro* ont besoin d'échantillons sanguins, notamment pour :

- mettre au point des formulations ;
- vérifier les performances de spécification, de sensibilité, de stabilité...
- les contrôles en plusieurs étapes ;
- le contrôle final de libération de lot.

Ces besoins génèrent un problème quotidien d'accès à ces échantillons sanguins qui doivent :

- respecter la diversité biologique, à savoir être normaux (les sources sont souvent les établissements français du sang), mais être également pathologiques ou correspondre à des suivis thérapeutiques ;
- être en nombre suffisant.

L'intérêt pour les industriels est donc d'avoir accès aux "fonds de tubes", c'est-à-dire aux échantillons biologiques quand ils deviennent des déchets, ainsi qu'aux tubes prélevés "en plus".

L'existence de textes réglementaires complexes, depuis 1940 environ, font que les industriels n'ont qu'un accès très restreint à ces fameux fonds de tubes, ceci pouvant aller jusqu'à réduire, voire arrêter la collaboration sur ce plan entre industriels et établissements de soins. Le risque le plus grand est alors la délocalisation des sociétés industrielles.

### Les textes

Les premières lois de bioéthique internationales remontent à 1946 dans le cadre du Code de Nuremberg.

- L'Association médicale mondiale, créée en 1947, représentante des médecins de par le monde, élabore en juin 1964 la Déclaration d'Helsinki (régulièrement amendée lors des assemblées générales de l'association). Elle constitue une déclaration de principes éthiques, recommandations faites aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains.

- En France, la loi Huriet-Sérusclat date de 1988 et a subi diverses modifications depuis.

- En 2001 est élaborée la directive européenne sur le médicament, dans laquelle la biologie est "assimilée". Sa transposition en droit français ne répond pas aux questions spécifiques des industriels quant à disposer d'échantillons biologiques.

- Depuis le 27 août 2006, les recherches biomédicales sur les DM & DMDIV sont soumises à un avis des comités de protection des personnes ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'Afssaps.

Tout ceci a amené la SFRL, l'Afssaps et la Direction générale de la santé à réaliser un certain nombre de travaux qui ont abouti en mai 2009 à un arrêté ministériel traitant de la recherche biomédicale sur les DIV : la notion d'essais cliniques a alors permis d'éclaircir les choses.

Dans la mesure où il n'y a pas de conséquence clinique pour le patient, pas de classification juridique, il n'y a pas d'obligation déclarative ni de demande d'autorisation auprès de l'Afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), rubrique « Essais cliniques »).

Il existe cependant un certain nombre d'obligations, sous forme de contrat de fournitures et de respect bioéthique, à savoir :

- pas de nécessité d'autorisation du patient mais celui-ci peut exercer son droit de refus (oralement, voie d'affiche...);

- l'anonymisation est irréversible ;

- le respect des tests virologiques (VIH, VHC, VHB) est transféré aux industriels, et ceci doit être précisé dans le contrat : les biologistes n'ont pas à faire ces tests (*voir* la documentation de l'Afssaps sur la recherche fondamentale).

De ce fait, l'accès aux échantillons biologiques est facilité. Il est à noter que l'on peut ainsi envisager par exemple de "reprélever" un patient dans ce cadre. Il faudra dans ce cas notamment une autorisation écrite du patient.

Ces règles, simples, sont utilisables par les industriels du diagnostic *in vitro*, mais également accessible à tout laboratoire qui aurait besoin d'utiliser les échantillons biologiques à des fins autres que strictement les résultats des analyses pour lesquels ces échantillons ont été prélevés. |

ROSE-MARIE LEBLANC

consultant biologiste, Bordeaux (33)

[rmeblanc@style-info.com](mailto:rmeblanc@style-info.com)

### Source

Communications des industriels membres du SFRL, lors des Journées Internationales de Biologie, novembre 2009.