

GUIDE TECHNIQUE D'ACCREDITATION EN BIOLOGIE MEDICALE

Document SH GTA 01

Révision 00 – Mai 2011

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



Section Santé humaine

SOMMAIRE

1	OBJET DU DOCUMENT	3
2	TERMINOLOGIE ET REFERENCES	3
2.1	Définitions.....	3
2.2	Abréviations.....	6
3	DOMAINE D'APPLICATION	7
4	MODALITES D'APPLICATION	8
5	SYNTHESE DES MODIFICATIONS	8
6	RECOMMANDATIONS/PRECONISATIONS	9
6.1	Généralités.....	9
6.2	Organisation et management (§ 4.1 & 4.2).....	9
6.3	Documentation (§ 4.3).....	12
6.4	Revue de contrats (§ 4.4).....	13
6.5	Sous-traitance (§ 4.5).....	15
6.6	Achats de matériels et de services (§ 4.6).....	16
6.7	Prestation de conseils (§ 4.7).....	17
6.8	Réclamations (§ 4.8).....	17
6.9	Non-conformités, actions correctives et actions préventives (§, 4.9, 4.10 & 4.11).....	17
6.10	Amélioration continue (§ 4.12).....	18
6.11	Maîtrise des enregistrements (§ 4.13).....	19
6.12	Audit interne (§ 4.14).....	19
6.13	Revue de direction (§ 4.15).....	20
6.14	Personnel (§ 5.1).....	20
6.15	Locaux et conditions environnementales (§ 5.2).....	23
6.16	Equipements et matériels (§ 5.3).....	27
6.17	Réactifs (§ 5.3 & 5.5).....	28
6.18	Prélèvement – Phase pré-analytique (§ 5.4).....	30
6.19	Méthodes et procédures analytiques – Validation des méthodes – Gestion de la portée flexible (§ 5.5).....	35
6.20	Evaluation de l'incertitude de mesure sur les résultats des examens (§ 5.6).....	41
6.21	Maîtrise des données et informatique de laboratoire (SIL, SGL) (§ 5.3).....	41
6.22	Traçabilité des mesures analytiques – Métrologie des équipements (§ 5.6 & 5.3).....	42
6.23	Assurer la qualité des procédures analytiques et des résultats - Contrôles de qualité (§ 5.6).....	55
6.24	Phase post-analytique (§ 5.7).....	59
6.25	Expression et compte rendu de résultats (§ 5.8).....	61
7	BIBLIOGRAPHIE	65
7.1	Références réglementaires.....	65
7.2	Références normatives générales.....	68
7.3	Documentation Cofrac – EA – ILAC.....	71
7.4	Biologie médicale.....	73
7.5	Sites Internet.....	75

Note : dans le titre des chapitres des recommandations/préconisations (ch. 6), l'indication du paragraphe (§) fait référence au chapitre correspondant de la norme NF EN ISO 15189.

1 OBJET DU DOCUMENT

La norme NF EN ISO 15189 définit les exigences particulières concernant la qualité et la compétence, pour les laboratoires de biologie médicale ("LBM"). Quant à la norme NF EN ISO 22870, elle définit les exigences concernant la qualité et la compétence pour les examens de biologie médicale délocalisés (EBMD).

Le présent guide technique d'accréditation présente un état des lieux des bonnes pratiques et établit certaines recommandations résultant de l'application de ces normes, NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870, en laboratoire de biologie médicale, dans le cadre de l'accréditation, dont le domaine d'application est défini au [chapitre 3](#).

Ce guide ne se substitue pas aux exigences et/ou normes applicables au sein du laboratoire de biologie médicale. Les recommandations qu'il contient et que le LBM est libre d'appliquer, sont celles reconnues par le Cofrac comme étant appropriées pour répondre aux exigences des normes NF EN ISO 15189, et NF EN ISO 22870 le cas échéant, ainsi qu'au document Cofrac [SH REF 02](#) correspondant. Dans tous les cas, il appartient au laboratoire de démontrer que les dispositions prises permettent de satisfaire pleinement aux exigences de la norme utilisée.

2 TERMINOLOGIE ET REFERENCES

2.1 Définitions

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

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

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

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

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

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

Aliquote : fraction ou partie du spécimen/échantillon.

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

Analyse (d'après NF EN ISO 15189) : En biologie médicale, correspond à la phase analytique de l'examen de biologie médicale.

Note : Le mot analyse de la norme NF EN ISO 15189 correspond à celui d'examen de biologie médicale en France.

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

Compatibilité (de mesure; d'après VIM) : propriété d'un ensemble de résultats de mesure (correspondant à un mesurande spécifié), telle que la valeur absolue de la différence des valeurs mesurées pour toute paire de résultats de mesure est plus petite qu'un certain multiple choisi de l'incertitude-type de cette différence.

Note : La compatibilité de mesure remplace le concept traditionnel "rester dans l'erreur", puisqu'elle exprime selon quel critère décider si deux résultats de mesure se rapportent ou non au même mesurande (comparaison de résultats). Si, dans un ensemble de mesurages d'un mesurande que l'on pense être constant, un résultat de mesure n'est pas compatible avec les autres, soit le mesurage n'est pas correct (par exemple l'incertitude de mesure évaluée est trop petite), soit la grandeur mesurée a changé d'un mesurage à l'autre.

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

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

Erreur maximale tolérée (EMT, d'après VIM) : valeur extrême de l'erreur de mesure, par rapport à une valeur de référence connue, qui est tolérée par les spécifications ou règlements pour un mesurage, un instrument de mesure ou un système de mesure donné.

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

Note : un examen de biologie médicale comprend l'ensemble des phases pré-analytiques, analytiques et postanalytiques au sens des normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870.

Habilitation : autorisation d'exécuter (des tâches, actions, ...).

Note : la qualification est à différencier de l'habilitation. La qualification constitue une condition de l'habilitation (pour une même tâche, une action, ...).

Laboratoire : Dans le présent document, le terme "laboratoire" désigne tout établissement réalisant des examens de biologie médicale (donc LBM), des analyses ou tests relevant du domaine d'application tel qu'indiqué au [chapitre 3](#) de ce document.

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

Note : sur chaque site peut être réalisé soit :

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

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

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

Portée d'accréditation (cf. document SH REF 08) : 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,
- le type d'examen/analyses,
- la description des principes de méthodes,
- la référence des méthodes et procédures employées.

Phase analytique : étapes d'analyse à proprement parlé, débutant sur tout ou partie de l'échantillon biologique (aliquote), comprenant une préparation éventuelle du spécimen (prétraitement: réaction chimique, incubation, coloration en Hématocytologie, ...), jusqu'à obtention d'un résultat d'analyse (mesure, identification, lecture, ...), généralement à l'aide d'un instrument de mesure analytique.

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

Phase pré-analytique (d'après NF EN ISO 15189 et article L. 6211-2 du CSP) : série d'étapes avant analyse, comprenant la demande d'analyse, la préparation du patient, le prélèvement du spécimen/échantillon biologique humain, son acheminement et sa conservation jusqu'au site de la phase analytique (voire au sein du site analytique), et finissant au début de la phase analytique.

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

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

Site : unité géographique et fonctionnelle du LBM. Différence avec les termes de la norme NF EN ISO 15189 : dans la norme, le terme site comprend tous les sites dont le laboratoire est responsable, c'est-à-dire, les sites au sens du CSP, ainsi que les lieux de réalisation de prélèvements (par exemple, domicile du patient) ou de "biologie délocalisée" au sens de de la norme NF EN ISO 22870.

Spécimen (d'après NF EN ISO 15189) : Pour éviter une confusion avec le terme échantillon (au sens : groupe d'individus extrait d'une population), il est préféré le terme "spécimen" pour désigner une ou plusieurs parties issues d'un prélèvement biologique (spécimen de sang, spécimen urinaire, ...). Correspond à l'"échantillon biologique" au sens du CSP.

Validation (NF EN ISO 9000) : Confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.

Vérification (NF EN ISO 9000) : Confirmation par des preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

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

2.2 Abréviations

- ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques
- ADR : Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route
- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AMP : Assistance Médicale à la Procréation
- ARS : Agence Régionale de Santé
- BIPM : Bureau International des Poids et Mesures
- CIPM : Comité international des poids et mesures
- CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme – Société Française de Microbiologie
- CIL : Comparaisons interlaboratoires
- CIQ : Contrôle Interne de Qualité
- CNQ : Contrôle National de Qualité
- Cofrac : Comité Français d'Accréditation
- CSP : Code de la Santé Publique
- CTSA : Centre de Transfusion Sanguine des Armées
- CV : Coefficient de variation
- DASRI : Traitement des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés
- DM-DIV : Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- DPC : Développement Professionnel Continu
- DPN : Diagnostic Prénatal
- EA : European co-operation for Accreditation
- EBMD : Examens de biologie médicale délocalisée
- EEQ : Evaluation Externe de la Qualité
- EFS : Etablissement Français du Sang
- EMT : Erreurs Maximales Tolérées
- ES : Etablissement(s) de Santé
- GBU : Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique
- GTA : guide technique d'accréditation
- GUM : Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure
- HAS : Haute Autorité de santé
- ILAC : International Laboratory Accreditation Cooperation
- JCTLM : Joint Committee for Traceability in Laboratory medicine
- MLA : Multilateral Agreement, *i. e.* accord de reconnaissance multilatérale
- MRA : Mutual Recognition Arrangement, *i. e.* arrangement de reconnaissance mutuelle
- LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
- MRC : Matériau de Référence Certifié
- NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PCL : Laboratoire de niveau de Confinement Physique
- SFBC : Société Française de Biologie Clinique
- PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

- PSL : Produits Sanguins Labiles
- PSM : Poste de Sécurité Biologique
- RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières
- SAV : Service Après-Vente
- SGL ; Système de gestion de laboratoire
- SI : Système International d'unités
- SIL : Système Informatique de LBM
- SMQ : Système de Management de la Qualité
- SRM : " Standard Reference Materials"
- TMA : "Transcription Mediated Amplification"
- TMD : Transport des Matières Dangereuses

Les références sur lesquelles s'appuie ce guide se trouvent listées au chapitre 7, "BIBLIOGRAPHIE".

3 DOMAINE D'APPLICATION

Ce guide est applicable aux :

- laboratoires de biologie médicale (LBM) et établissements les hébergeant (ex. hôpital, clinique,...) au sens de la réglementation, effectuant des examens de biologie médicale, comprenant les examens de biologie de la reproduction (Spermiologie, Embryologie clinique) entrant dans l'activité d'assistance médicale à la procréation (AMP) ;
- structures de qualification biologique du don (ex. EFS), au titre des activités susceptibles de donner lieu à la réalisation des examens de biologie médicale.

D'autres structures, en démarche d'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870, peuvent s'y référer (ex. ACP).

Les LBM et ces structures sont dénommés "laboratoire" dans la suite de ce guide.

Le présent guide traite notamment des aspects techniques couvrant par exemple la qualification du personnel et les phases pré-analytiques, analytiques et postanalytiques.

Ce guide s'adresse :

- aux laboratoires accrédités ou candidats à l'accréditation, pour leurs activités d'examens, selon la norme NF EN ISO 15189, voire NF EN ISO 22870, le cas échéant ;
- aux évaluateurs du Cofrac en biologie médicale, et constitue en outre une base d'harmonisation à leur usage ;
- aux membres des instances du Cofrac: Comité de Section Santé humaine, Commission Technique d'Accréditation (CTA) "Santé humaine" et Commission Interne d'Examen des Rapports pour l'Accréditation (CIERA) ;
- de façon plus générale, aux clients et partenaires (ex. fournisseurs, autres laboratoires, établissements de santé, ...) des laboratoires, pour comprendre leurs attentes et les soutenir dans leur démarche d'accréditation ;
- à tout laboratoire d'autres domaines engagé dans cette démarche et qui se trouve confronté aux mêmes problématiques.

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 répertorié dans ce document prendra contact auprès du Cofrac.

Note : Pour la Parasitologie et Mycologie, un guide technique d'accréditation spécifiquement dédié à ces activités existe, "Guide technique d'accréditation en Parasitologie et Mycologie médicale", sous la référence [LAB GTA 12](#) (disponible sur www.cofrac.fr).

Note : Pour la Radiotoxicologie, le laboratoire se reporte au document Cofrac [SH REF 13](#)¹.

Note : Pour la Plombémie, le laboratoire se reporte au document Cofrac [SH REF 20](#) (disponible sur www.cofrac.fr).

4 MODALITES D'APPLICATION

Le présent guide technique d'accréditation est applicable à compter du **1^{er} juillet 2011**. Dans le domaine considéré de la biologie médicale, et au jour de son approbation, ce guide technique d'accréditation reflète l'état d'avancement des connaissances en termes de préconisations pour l'accréditation dans ce domaine.

5 SYNTHÈSE DES MODIFICATIONS

S'agissant de la première version du document, qui porte l'indice de révision 00, aucune marque de modification n'est donc indiquée.

¹ Dans l'attente de sa parution, se référer au document Cofrac [LAB REF 13](#), "Programme d'accréditation - Essais et analyses en dosimétrie des travailleurs".

6 RECOMMANDATIONS/PRECONISATIONS

6.1 Généralités

Il est rappelé que les évaluateurs du Cofrac ne sont pas mandatés pour évaluer de façon exhaustive, tous les aspects réglementaires applicables aux laboratoires. Seuls ceux prévus dans le document Cofrac [SH REF 02](#) "Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale", relevant de la qualité des pratiques, entrent dans le champ de l'accréditation.

6.2 Organisation et management (§ 4.1 & 4.2)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.1 & 4.2

6.2.1 Organisation

Le laboratoire s'assure que les ressources humaines sont suffisantes, notamment en termes de biologistes médicaux, pour répondre aux besoins des patients. Le ratio nombre de biologistes médicaux/nombre de dossiers "patient" peut servir d'indicateur pour le suivi de la satisfaction des besoins, mais ne saurait constituer le seul critère.

Il est rappelé qu'au moins un biologiste médical exerce sur chaque site du laboratoire (Art. L.6222-6 du CSP), aux heures d'ouverture de ce site (y compris les plateaux techniques). Un biologiste médical ne peut exercer sur plusieurs sites aux mêmes heures. Le laboratoire met en place des dispositions visant à garantir cet exercice, notamment en raison des autres activités exercées par un biologiste médical en dehors des sites du laboratoire. Des plannings de présence peuvent être mise en place pour prouver le respect de cette exigence.

Le terme "sites dont il est responsable" de la norme (cf. § 4.1.3 de la norme NF EN ISO 15189) fait référence aux lieux où se déroulent des activités sous la responsabilité du laboratoire de biologie médicale, même si ces lieux n'appartiennent pas au laboratoire. Il s'agit des sites du laboratoire de biologie médicale (exemple dans le cas d'un LBM multisite), mais également des lieux dans lesquels sont pratiqués des examens de biologie médicale, par exemple services clinique pour la biologie délocalisée (EBMD), prélèvement par le laboratoire au domicile du patient.

6.2.2 Système de management de la qualité (SMQ)

Dans le cas de **laboratoire de biologie médicale (LBM) multisite**, un **système de management de la qualité unique** est mis en place pour l'ensemble du LBM. La mise en œuvre d'un SMQ unique repose sur une politique qualité unique et un Manuel Qualité

commun², avec un système documentaire harmonisé et homogène, prenant en compte les spécificités de certaines activités (ex. activité particulière sur un site)³.

En principe, l'ensemble des examens réalisés par le laboratoire et correspondant à sa portée d'accréditation (ou à sa demande d'accréditation) est réalisé sous accréditation conformément aux dispositions de son SMQ, en tout temps (de jour comme de nuit, en garde, le week-end), en vue de répondre aux besoins des patients et de l'ensemble du personnel médical chargé des soins prodigués aux patients (cf. § 4.1.2 de la norme NF EN ISO 15189). Toutefois, le laboratoire peut décider d'exclure pour une durée limitée dans le temps la réalisation d'examens pour certains clients conformément à son SMQ ("hors-accréditation"), si et seulement si ces clients sont informés et ont donné leur accord (traçable au niveau de la revue de contrats, cf. [ch. 6.4](#)). Cette politique est à indiquer clairement dans le SMQ du laboratoire (manuel qualité).

6.2.3 Indépendance, impartialité et intégrité

La situation du laboratoire par rapport à ces points est exposée par :

- le statut du laboratoire, sa gouvernance, sa description,
- la description claire de l'organisation mise en place, notamment en cas d'appartenance à un groupe.

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

6.2.4 Organisation et services supports

La politique qualité et les objectifs qualité sont établis pour fournir un axe d'orientation à l'organisme. Ensemble, ils déterminent les résultats escomptés et soutiennent l'organisme dans la mise en œuvre des ressources permettant d'atteindre ces résultats. La politique qualité fournit un cadre permettant d'établir et de revoir les objectifs qualité. Les objectifs qualité sont définis de manière cohérente avec la politique qualité.

La direction de l'organisme (ex. établissement de santé) signe un **engagement écrit à allouer les ressources et moyens nécessaires** au laboratoire à la mise en œuvre et au maintien d'un système de management de la qualité, pour lui permettre d'assurer pleinement son engagement dans la démarche d'accréditation et se conformer aux exigences des référentiels d'accréditation. Cet engagement est décliné en application au niveau de l'utilisation par le laboratoire des services supports de l'organisme.

En effet, un laboratoire qui fait partie d'un établissement de santé, peut faire appel à ces services supports (achats, personnel (DRH), informatique, assurance qualité, locaux-équipements (service techniques), métrologie, transport/logistique, ...- le cas du service métrologie est traité au [ch. 6.22](#)). Une relation contractualisée, interne à l'établissement, est préconisée entre le laboratoire et le service support, en considérant une relation client-

² Dans ce cas, l'évaluation des différents sites par le Cofrac est réalisée conjointement et de manière couplée par une seule et même équipe d'évaluation, pour les sites appartenant au périmètre d'accréditation. Les dispositions étant identiques, elles sont évaluées pour l'ensemble des sites du laboratoire et leurs applications sont évaluées pour chacun des sites concernés par l'accréditation.

³ Dans le cas de regroupement de laboratoires, il se peut que temporairement le système documentaire soit en cours d'harmonisation. Un plan d'action définissant les tâches, délais et responsabilité permet de maîtriser cette mise en œuvre (cf. [ch. 6.2.5](#)).

fournisseur interne (au sens "qualité" du terme). Ce "contrat", sous la responsabilité du laboratoire, comprend un cahier des charges correspondant aux exigences d'accréditation à satisfaire, pour les activités concernés par le service support considéré, de manière à ce que les besoins du laboratoire soient pris en compte par ce fournisseur "interne". Enfin, la direction de l'organisme s'engage également à **garantir** la mise à disposition par ces services supports des moyens et ressources nécessaires pour répondre aux exigences d'accréditation ainsi que la bonne relation client-fournisseur avec ces services supports pour le compte du laboratoire.

Par ailleurs, il appartient au laboratoire de procéder à l'évaluation de ces services supports, si ces services sont "critiques", c'est-à-dire qui influencent la qualité des résultats (cf. § 4.6 de la norme NF EN ISO 15189).

Il est attendu du laboratoire qu'il puisse démontrer l'existence de ces éléments (dispositions et applications)⁴.

Exemple : Cas des dossiers personnels détenus par la DRH. Le laboratoire peut choisir de conserver un double de certains documents, en rapport avec les exigences d'accréditation, documents communs avec le dossier détenu par la DRH ; ou alors, il indique que ces documents sont disponibles à la DRH. Il est pour autant recommandé que le laboratoire conserve sur site, le dossier du personnel, ou puisse y accéder facilement. Dans les 2 cas, les modalités d'organisation et de fonctionnement sont à décrire. Le contrat entre le laboratoire et la DRH, répond aux exigences applicables en matière d'accréditation: critères d'embauche, transmission d'information et de documents (copiés de diplômes, attestation de formation, pour mise à jour ou nouvel embauche, ...), ...

Dans le cas des "centres de tri" (essentiellement au niveau hospitalier), un contrat entre le centre de tri et le laboratoire peut être mis en place fixant les responsabilités de chacun. Charge au laboratoire de définir des critères d'acceptation des demandes et des échantillons biologiques pour la réalisation des examens confiés par ce service (cf. [ch. 6.18](#)).

Note : si un "service métrologie" indépendant du laboratoire, appartenant à l'organisme dont dépend le laboratoire, effectue des prestations pour le laboratoire, il est considéré comme relevant du champ d'application de l'accréditation⁵.

6.2.5 Maîtrise des changements

Dans le cas de changements organisationnels (déménagement, réaménagement, changement de SIL, système documentaire, ...), il appartient au laboratoire d'étudier les conséquences sur les activités concernées dont la maîtrise peut être affectée (équipement, analytique, informatique, ...), au regard des exigences d'accréditation applicables. Lors de ces opérations de changement, le laboratoire prend toutes dispositions temporaires, pour

⁴ Il est rappelé (cf. § F.4.1.5 du document Cofrac SH REF 02) que ces services supports ne font pas l'objet d'une évaluation spécifique par le Cofrac, dans la mesure où les éléments permettant d'assurer la prise en compte des exigences de l'accréditation sont disponibles au laboratoire. Par exemple, si le laboratoire gère son système informatique de laboratoire (SIL), l'évaluation de cet item est effectuée au laboratoire ; si c'est le service informatique de l'hôpital qui l'effectue, c'est la manière dont les spécifications d'achat sont définies (cahier des charges, contrat), dont les vérifications appropriées du service rendu sont faites par le laboratoire et dont l'évaluation est faite par le laboratoire de ce fournisseur de service informatique de l'hôpital, considéré comme fournisseur interne, qui est évaluée.

⁵ A ce titre, ce service support "particulier" est évalué par les équipes d'évaluation sur site mandatées par le Cofrac dans le cadre de l'accréditation du laboratoire (cf. § F.5.6.3 et § F.4.1.5 du document Cofrac SH REF 02).

rester en conformité avec les exigences d'accréditation, à l'aide d'un plan d'action formalisé à l'avance (planification).

A l'issue de la mise en place de ces changements, laboratoire apporte des **garanties complémentaires** (pouvant correspondre au "rapport d'audit interne" de la procédure Cofrac GEN PROC 03, cf. ci-dessous), visant à démontrer que la situation est conforme aux exigences d'accréditation et procède à la révision de ses dispositions correspondantes (documentation, techniques, ...). Il revient au laboratoire de fixer des modalités correspondantes, adaptées au type de changement opéré (ex. complément de dossier de validation/vérification de méthode, adapté au changement, dossier de requalification d'équipement, preuve de remise en conformité, ...).

En cas de situation non-conforme avec les exigences d'accréditation ou si le laboratoire n'est plus en mesure d'y répondre, de manière inopinée ou accidentelle, le laboratoire gère la situation à l'aide du traitement des non-conformités.

Il est rappelé que la procédure du Cofrac, GEN PROC 03, "Suspensions, Résiliation et Retraits", précise que dans le cas où le laboratoire ne peut plus être en conformité avec les exigences d'accréditation (au jour de la publication du présent guide, pendant une période supérieure à un mois), une suspension totale ou partielle d'accréditation est à demander au Cofrac. Le "rapport d'audit interne" cité dans cette procédure correspond aux **garanties à apporter à l'issue des changements opérés** (ex. dossier de requalification, dossier de vérification sur site ou de validation de méthode, annexe ou complément, élément de preuve de remise en conformité, ...).

6.3 Documentation (§ 4.3)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.3

Le laboratoire porte une attention particulière à la gestion de sa documentation, selon les modalités du SMQ, pour **éviter l'existence de documents non gérés** par son SMQ : ces documents, non reliés et donc ni approuvés ni validés, peuvent être une source de non-conformité.

De même les "nouveaux" documents mis en place par le laboratoire, comme pour le calcul d'incertitude, le suivi mensuel ou trimestriel des CIQ, sont rattachés au SMQ du laboratoire.

La périodicité-type de revue documentaire recommandée est de 2 ans, à l'exception de celle des procédures analytiques qui est d'un an (cf. *ch. 5.5.2 de la norme NF EN ISO 15189*).

Le laboratoire s'assure également de maîtriser les documents de source externe et de disposer des documents de référence, notamment concernant les recommandations sur lesquelles il fonde l'interprétation de ses résultats. Ces documents, notamment les notices fournisseurs, peuvent être dématérialisées (format électronique). Le laboratoire met en place des dispositions pour accéder à ces documents (détention, consultation à distance sur site Internet) et met en place un processus de veille et de consultation périodique et adaptée à l'utilisation (par exemple, consultation *a minima* à chaque changement de lot de réactif).

En cas d'absence prolongée des personnels (congés maternité, congé parental, congé maladie, etc.), le personnel prend connaissance à son retour des modifications des documents qui lui sont applicables, survenues depuis son départ. Attention, toutefois, si cette absence est supérieure à 6 mois, le personnel est réhabilité à son retour (cf. [ch. 6.14](#)). Cette période peut être diminuée en cas de changements majeurs (automates, SIL ...) survenus au laboratoire.

6.4 Revue de contrats (§ 4.4)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.4

6.4.1 Généralités

La revue de contrats concerne les prescriptions d'examens et les différents contrats (ou conventions) signés par le laboratoire.

Pour chaque "client" sollicitant ses services, le laboratoire prévoit des dispositions pour aider son "client" à préciser sa demande, en fonction de ses besoins, et s'assure qu'il dispose des ressources nécessaires pour y répondre de manière adaptée. La validation des résultats des examens de biologie médicale ne constitue pas une revue de contrats.

Le laboratoire effectue la revue de contrats. Cela 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'examens : à titre indicatif, les "clients" d'un laboratoire peuvent être d'une façon générale toutes les entités pouvant avoir des attentes ou des exigences vis-à-vis du laboratoire, au moins toutes les personnes destinataires du compte rendu des examens. Ainsi les "clients" d'un laboratoire peuvent être notamment :

- les patients,
- les médecins prescripteurs, les médecins du travail, ...
- les infirmiers libéraux,
- les établissements de santé avec lesquels il travaille : service hospitalier, clinique, centre de tri, centre de dialyse, institutions, ...,
- d'autres laboratoires, notamment dans le cadre de contrats de coopération,
- des laboratoires pharmaceutiques ou industries,
- des entreprises dans le cadre de la médecine du travail,
- les organismes payeurs,
- les tutelles,
- les experts, procureur ou juge d'instruction (réquisition judiciaire), dans le cadre juridique,
- ...

Dans le cas général des patients clients du laboratoire avec une prescription médicale, l'établissement d'un contrat écrit n'est pas obligatoire, la prescription faisant office de contrat.

Un des moyens pour le laboratoire de répondre aux exigences relatives à la revue de contrats concernant les prescriptions (demandes), est de disposer d'un "catalogue" ou d'un enregistrement précisant notamment les différents examens réalisés, les méthodes utilisées, les délais et les moyens de rendu des résultats, avec éventuellement leur cotation (tarif, nombre de B). Ce catalogue ou cet enregistrement peut être disponible, voire diffusé auprès des clients, via par exemple le **manuel de prélèvement**. Il est alors considéré que le "client" qui s'adresse au laboratoire accepte tacitement ces conditions, sauf particularité à enregistrer. En particulier, pour les examens hors nomenclature, le laboratoire prend des dispositions pour tracer l'information donnée au patient et son accord.

La demande d'examen constitue le contrat et est le support de cette revue de contrats. Cette demande d'examen est dûment renseignée, quel que soit son support (papier/électronique), mentionnant *a minima* :

Nom, prénom, date de naissance du patient, sexe, nom ou tout autre moyen d'identification et qualité du prescripteur, nature de la demande, identification du préleveur, date de prélèvement, type de prélèvement, indication que le prélèvement a été réalisé suivant les

bonnes pratiques (ex : patient à jeun ou prélèvement bactériologique réalisé de manière aseptique et avant traitement antibiotique).

Il appartient au laboratoire de prouver la réalisation de la revue de contrats par un outil de traçabilité de son choix (papier, informatique). Concernant la prescription, il peut s'agir de l'enregistrement de la demande dans le "dossier patient" qui peut être informatisé. Pour les autres contrats (ou conventions), outre le contrat en lui-même, un formulaire peut être employé (compte rendu de réunion périodique avec le client, annexe au contrat, ...). Ces dispositions sont à formaliser par écrit dans un document (procédure/instruction) correspondant.

Dans le cas de patients se présentant sans prescription médicale, la revue de contrats est plus détaillée quant à l'information délivrée au patient (délai, interprétation, tarifs, ...) et enregistrée.

En cas de prescription orale par le prescripteur (cas de "rajout d'examen"), le laboratoire procède à une revue de contrats avant d'accepter la demande (ex : vérification des conditions de conservation des échantillons biologiques et du délai maximum préanalytique) et l'enregistre. Le laboratoire dispose d'une procédure adaptée.

Dans le cas d'examens réalisés pour le compte d'établissements de santé (cliniques...) ou dans le cadre de la recherche biomédicale (étude clinique), il est souhaitable que les modalités de réalisation de ces examens, de conservation des échantillons biologiques et de transmission des résultats soient précisément décrites au sein d'un contrat établi en commun accord entre le laboratoire et le commanditaire.

Un contrat couvre notamment les aspects suivants :

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

D'une manière plus générale, la mise en place d'un contrat (convention) entre le laboratoire et l'établissement de santé ou tout autre client est recommandée. Il est rappelé qu'elle est obligatoire lorsque le laboratoire ne relève pas de l'établissement de santé (cf. § F.4.4 du document Cofrac SH REF 02).

Le laboratoire respecte la réglementation liée à certains examens tels que le recueil du consentement éclairé du patient et d'une attestation de consultation renseignée par le médecin prescripteur pour les examens de génétique, avant leur réalisation. Dans ce cas la traçabilité de tous les documents nécessaires (consentement, attestation) est particulièrement importante.

6.4.2 Modification du contrat initial

Le prescripteur est informé que le biologiste médical peut être amené à ajouter ou à modifier des examens prévus dans la prescription initiale, en fonction du contexte clinique, des recommandations (HAS, sociétés savantes, etc.) et des résultats du bilan biologique, selon les dispositions prévues de la réglementation et de la NABM.

Cette modification du contrat initial implique que le biologiste médical est tenu d'en informer le prescripteur, pour chaque demande. Cette modification est à enregistrer. Le prescripteur n'étant pas toujours joignable pendant les heures de prélèvement, le laboratoire peut informer le prescripteur *a posteriori*. En cas d'indisponibilité chronique, un échange avec le prescripteur peut être mis en œuvre pour améliorer la situation, voire, un accord peut être envisagé entre celui-ci et le laboratoire (cf. également prestation de conseils, avec l'aide à la prescription [ch. 6.7](#)).

6.5 Sous-traitance (§ 4.5)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.5

2 types de sous-traitance d'examen (transmission) sont distingués. En outre, le recours à un prestataire extérieur (par exemple, pour des opérations de maintenance, de nettoyage ou de transport) n'est pas de la sous-traitance et relève de l'achat de services et de fournitures (cf. [ch. 6.6](#)).

6.5.1 Sous-traitance ponctuelle en cas d'impossibilité technique exceptionnelle

Il s'agit du cas d'un laboratoire, en situation d'impossibilité ponctuelle, avec obligation contractuelle de rendu des résultats dans des délais convenus : Panne d'équipement, rupture de stock, défaut de personnel, surcharge, incapacité, informatique, ...

Il appartient au laboratoire de prévoir des dispositions de sous-traitance dans ce cas (procédure), pour gérer cette situation quand elle se produira, notamment des dispositions visant à évaluer la compétence de ses sous-traitants.

En période transitoire (cf. § F.4.5 du document Cofrac SH REF 02), un laboratoire peut s'adresser à un laboratoire non accrédité, si la revue de contrats avec son/ses clients le lui permet. Il est cependant rappelé que dans ce cas, les résultats obtenus auprès de ce sous-traitant non accrédité ne pourront être rendus sous accréditation, et ne pourront comporter aucune référence à l'accréditation (logotype ou référence textuelle; cf. § F.4.5 du document Cofrac SH REF 02).

Le laboratoire dispose dans ce cas de différents moyens d'évaluer la compétence de son sous-traitant (cf. § F.4.5 du document Cofrac SH REF 02). Si le laboratoire choisit de procéder à l'audit de son sous-traitant non accrédité, pour vérifier sa compétence, il lui appartient de conserver des preuves de cette évaluation, puis de la décision qu'il a retenue. De plus, le cas échéant, le laboratoire procède au suivi des actions correctives engagées par ce sous-traitant. Ce processus d'audit à appliquer selon une périodicité définie, est à documenter (procédure, instruction, enregistrements, ...). En particulier, le laboratoire évalue la corrélation et la comparabilité de ses résultats d'examens vis-à-vis du laboratoire sous-traitant, notamment lorsque le laboratoire intègre dans son compte rendu les résultats du laboratoire sous traitant (méthode, valeurs de référence, antériorité, ...).

Il est préconisé également que le laboratoire prévoie les mesures à prendre vis-à-vis de ses clients en cas d'incapacité du laboratoire, lorsqu'il n'est pas fait appel à de la sous-traitance : report de la réalisation des examens, non acceptation des demandes...

6.5.2 Sous-traitance systématique

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

Là encore, il appartient au laboratoire de prévoir des dispositions de sous-traitance dans ce cas (procédure). Les examens concernés peuvent faire l'objet d'un contrat de coopération (cf. [ch. 6.4](#)). Ces accords négociés avec ces laboratoires "sous-traitants", sont des contrats qui couvrent les aspects évoqués dans le chapitre précédent (cf. [ch. 6.4.1](#)).

Dans le cas d'examens spécialisés (ex. identification des RAI) ou dans le cas de demande de confirmation ou d'identification poussée (ex. souches bactériennes), il est considéré que ces examens ne font pas partie de la portée d'accréditation (limites de méthode).

6.6 Achats de matériels et de services (§ 4.6)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.6

Pour l'achat de matériels (équipement, réactifs, ...) et de services, il appartient au laboratoire de définir les spécifications d'achat correspondantes (ex. cahier des charges), pour ceux qui influent sur la qualité de ses prestations (matériels et services "critiques"). Ces spécifications correspondent à celles des méthodes employées (cf. documentation fournisseur) ou aux performances attendues (cf. [ch. 6.19.3](#)). Au préalable, le laboratoire identifie ses fournisseurs de matériels et de services "critiques".

Il appartient au laboratoire de montrer que ses réactifs sont conformes à des exigences spécifiées ou cahiers des charges définis. Le laboratoire peut **qualifier ses matériels, notamment réactifs, lors de leur utilisation**, sans être obligé de les tester à réception. Dans le cas de la vérification des réactifs, cette vérification peut passer par la mise en œuvre de l'analyse elle-même, à l'aide de contrôles internes de qualité (CIQ). La vérification des autres consommables peut être effectuée sur la base de la documentation des fournisseurs établissant clairement la conformité aux spécifications attendues.

Le laboratoire porte une attention particulière à la qualification du couple équipement-consommable. Par exemple, dans le cas des cônes des micropipettes, le modèle de cône (marque, référence), fait l'objet d'une qualification (ex. étanchéité). Il est par ailleurs recommandé d'utiliser les mêmes cônes après étalonnage (utilisation des cônes de la marque de la pipette).

En Bactériologie, si le laboratoire prépare ses milieux de culture, il lui appartient d'élaborer un plan qualité pour vérifier leur stérilité et leur fertilité, pour chaque préparation (cf. § 5.3.2 de la norme NF EN ISO 15189). Pour les milieux commercialisés, le **certificat de conformité du fournisseur est suffisant**.

Note : Ces vérifications de qualification ne dispensent pas le laboratoire de mettre en œuvre un contrôle interne de qualité adapté (cf. [ch. 6.23](#)).

Concernant l'évaluation des fournisseurs "critiques", le laboratoire veillera à s'assurer de la qualité de la prestation de ses **fournisseurs de services**, notamment :

- la formation professionnelle,
- l'informatique,
- les prestations de métrologie, de maintenance,
- les évaluations externes de qualité (EEQ), ...

L'évaluation des fournisseurs "critiques" est réalisée sur la base de la satisfaction, du respect des engagements contractuels ou de la qualité des prestations : délais (livraison, intervention SAV, ...), bon de commande/bon de livraison, conditions de transport, rupture de stock, dysfonctionnement, problèmes rencontrés, ... Tout dysfonctionnement sur ces critères est **systématiquement enregistré (procédure des non-conformités)**, afin d'être exploité. Le laboratoire conserve les enregistrements de cette exploitation et de l'évaluation des fournisseurs.

6.7 Prestation de conseils (§ 4.7)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.7

Le laboratoire s'emploie à **récupérer de manière active les renseignements cliniques** du patient. Ceux-ci sont la base de son interprétation clinico-biologique du résultat (cf. [ch. 6.18](#) & [6.25](#)).

Concernant l'interprétation des résultats, voir le cf. [ch. 6.25.2](#) du présent guide.

Les biologistes médicaux du laboratoire prouvent qu'ils rencontrent à périodicité définie les prescripteurs, ou qu'ils communiquent auprès d'eux (lettre/bulletin d'information, site Internet, ...), quant aux modalités liées à la prescription médicale.

De manière générale, le laboratoire documente les actions entreprises dans le cadre de la prestation de conseils et suit leur efficacité.

6.8 Réclamations (§ 4.8)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.8

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

Les réclamations justifiées peuvent être traitées selon les modalités de gestion des non-conformités.

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

Le laboratoire enregistre également les retours d'information positifs et négatifs de la part des patients et des prescripteurs et, le cas échéant, d'autres laboratoires. Ces retours sont une première opportunité pour relever les forces du laboratoire à conforter et les faiblesses à corriger.

6.9 Non-conformités, actions correctives et actions préventives (§, 4.9, 4.10 & 4.11)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.9, 4.10 & 4.11

Ce chapitre traite d'un point fondamental du SMQ du laboratoire : en effet tout écart d'application par rapport aux dispositions du SMQ du laboratoire (prenant donc aussi en

compte les recommandations fournisseurs et/ou les bonnes pratiques communément admises) fait l'objet de **l'ouverture systématique d'une fiche de non-conformité**. Il ne s'agit pas seulement d'enregistrer les dysfonctionnements techniques, mais également les non-conformités du SMQ lui-même (ex. retard de réalisation d'activités planifiées, écart par rapport aux exigences propres du laboratoire). L'ouverture systématique de ces fiches permet au laboratoire d'évaluer l'importance de la non-conformité (pas uniquement en termes de qualité des résultats rendus, mais également concernant la pertinence du SMQ, son efficacité, son pilotage, ...), et d'enregistrer la ou les correction(s) immédiate(s) entreprise(s) (action(s) curative(s)). La ou les correction(s) est (sont) enregistrée(s) et le laboratoire veille également à tracer la clôture de cette correction.

Il est rappelé que lorsque l'évaluation de la non-conformité démontre que celle-ci est susceptible de se reproduire, il convient que le laboratoire mette en œuvre des actions correctives.

Pour la mise en œuvre d'actions correctives, **une analyse des causes** est à mener pour permettre d'orienter les actions adaptées. L'action corrective peut modifier les pratiques du laboratoire afin d'éliminer la cause de la non-conformité. La mise en œuvre de l'action corrective est enregistrée, ainsi que, généralement après un laps de temps de quelques semaines à quelques mois, l'appréciation de son efficacité pour sa clôture. Au besoin, si l'action n'est pas efficace (reproduction de la non-conformité), il convient de mettre en œuvre d'autres actions correctives.

En cas d'action corrective consistant à une (re)sensibilisation du personnel, un enregistrement de cette action peut être réalisé (compte rendu réunion qualité, émargement liste de présence, co-signature de la fiche, ...).

Il convient que le laboratoire élabore également un plan d'action préventif pour anticiper la survenue de non-conformités et en réduire leur nombre.

6.10 Amélioration continue (§ 4.12)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.12

La gestion des risques relève d'un processus d'analyse en amont qui doit présider la stratégie de mise en place du SMQ de manière générale (cf. norme ISO/TS 22367).

Pour évaluer l'amélioration et l'atteinte des objectifs fixés, il appartient au laboratoire de définir et d'appliquer des indicateurs de qualité, correspondant aux différents processus mis en œuvre au laboratoire.

Les indicateurs de qualité suivants peuvent être mis en œuvre :

- délai de rendu des résultats d'examens, notamment en cas de réalisation en urgence,
- taux de demandes et/ou d'échantillons non-conformes (pré-analytique/prélèvement),
- pourcentage de frottis en Hématocytologie,
- taux de ré-analyse, de reprise (en manuel),
- taux de contrôles internes de qualité rejetés (analyse du CV du laboratoire),
- performance du laboratoire aux EEQ,
- satisfaction client,
- taux de réclamation et taux de non-conformité,
- planning des audits respectés,
- délai des actions correctives mises en place,
- analyse des coûts/bénéfices,

- ...

Les indicateurs qualité de surveillance et d'évaluation de la contribution du laboratoire aux soins prodigués au patient peuvent être :

- délai de rendu des résultats d'examens, notamment en cas de réalisation en urgence,
- taux d'échantillons non-conformes,
- satisfaction client, vis-à-vis de certaines interprétations émises,
- dans un établissement de santé, la contribution, dans certains services cliniques, à la diminution de la durée moyenne de séjour des patients, à la diminution de certains effets indésirables des thérapeutiques, ou à la diminution ciblée de coûts thérapeutiques.

6.11 Maîtrise des enregistrements (§ 4.13)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.13

Le recueil de **tous les enregistrements** du laboratoire (externes, traces primaires, etc.) est documenté. Les différents types d'enregistrements font l'objet d'une liste exhaustive, associant les modalités de leur gestion (recueil, indexation, identification).

En particulier, le laboratoire veillera à définir ses modalités de recueil, d'indexation et d'identification dans le cas des enregistrements issus de formulaires du SMQ (formulaires renseignés), à différencier des modalités de gestion des formulaires (cf. gestion documentaire, [ch. 6.3](#)).

Les enregistrements sont archivés dans une zone permettant d'assurer la confidentialité, la pérennité et l'intégrité (température, hygrométrie, nuisibles, ...) ainsi qu'une consultation aisée des données. Dans le cas d'archivage sous forme électronique, le laboratoire dispose de plusieurs sauvegardes conservées sur des supports et à des endroits différents. Le laboratoire veille au maintien d'un système informatique apte à lire les formats de fichier sous lesquels les données sont stockées durant toute la période de leur archivage (ex. changement d'analyseur ; cf. [ch. 6.21](#)).

En cas d'archivage uniquement électronique des comptes rendus, le laboratoire est en mesure de les reproduire fidèlement durant toute la durée d'archivage prévue (cf. document Cofrac [LAB GTA 09](#)).

Il est rappelé que la durée d'archivage est supérieure ou égale à 18 mois (filière d'audit) et tient compte des exigences réglementaires en vigueur (cf. § F.4.13 du document Cofrac SH REF 02). De même, l'archivage ne s'applique pas aux enregistrements en vigueur, mais uniquement à partir de leur péremption.

6.12 Audit interne (§ 4.14)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.14

Les audits internes peuvent être conduits selon la norme NF EN ISO 19011, et comprennent : la planification, l'information, la préparation, la réalisation (plan d'audit), la rédaction d'écarts et du rapport, et la mise en œuvre des actions, avec leur vérification.

Les écarts relevés sont **hiérarchisés** selon leurs conséquences pour les soins prodigués au patient (ex. écart majeur, remarque, ...).

L'audit aborde les dispositions du SMQ (procédures, modes opératoires, ...), le respect de leurs applications (enregistrements), au regard des exigences d'accréditation (norme(s), documents Cofrac, notamment SH REF 02, recommandations fournisseurs, ...). Le laboratoire veille à ce que le rapport comporte suffisamment d'informations sur les éléments audités (paillasse, documents examinés, paragraphes audités de la norme, personnes évaluées, ...).

Dans le cas où le laboratoire réalise des EBMD, il convient que ces activités soient également auditées.

Le laboratoire veillera à la **qualification et à l'habilitation** des personnels réalisant ces audits internes. Celles-ci peuvent être acquises aussi bien en interne qu'en externe au laboratoire. Le laboratoire définit des critères pertinents d'habilitation (cf. [ch. 6.14](#)), et enregistre les preuves de l'habilitation octroyée.

Lorsque l'audit interne est confié à un auditeur externe, il est recommandé que celui-ci soit assisté par un représentant du laboratoire plus au fait de son fonctionnement et de ses pratiques. De plus dans ce cas, il est considéré un achat de service (cf. [ch. 6.6](#)). Après avoir défini ses besoins (spécification d'achat, en termes de qualification d'auditeur), le laboratoire procède à la vérification de la qualification de cet auditeur externe (formation, expérience dans le domaine de l'accréditation, ...).

6.13 Revue de direction (§ 4.15)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 4.15

En revue de direction, le laboratoire s'attachera à évaluer le suivi et l'atteinte des objectifs et des actions décidées de la revue de direction **précédente**, notamment par l'exploitation des indicateurs définis (cf. [ch. 6.10](#)).

Le laboratoire assure un suivi de la mise en œuvre des actions décidées en revue de direction (ex. réunion qualité, planning, ...).

Pour surveiller et évaluer la qualité et l'adéquation de la contribution apportée par le laboratoire aux soins prodigués au patient de manière objective, le laboratoire peut exploiter les indicateurs définis (cf. [ch. 6.10](#)). De même il peut analyser la pertinence de son offre aux besoins des cliniciens (ex. EBMD).

6.14 Personnel (§ 5.1)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.1

Il appartient au laboratoire **de définir ses fonctions clés** comprenant à titre d'exemple : biologiste médical, biologiste responsable, responsable qualité (laboratoire, EBMD), responsable technique, responsable métrologie, responsable informatique, responsable EBMD, ... Ces fonctions sont décrites en termes d'activités, de missions, de tâches spécifiques, de responsabilités et d'autorités associées pour chacune d'elles. Le laboratoire définit **également des suppléances** pour chaque fonction clef afin d'assurer la continuité de ces fonctions.

Les compétences, qualification et habilitations du personnel peuvent être enregistrées dans le dossier individuel du personnel.

Note : dans "contribuer au bon moral du personnel" (cf. *ch. 5.1.4.o de la norme NF EN ISO 15189*), il convient de comprendre "contribuer à la bonne éthique du personnel".

6.14.1 Qualification

La norme NF EN ISO 15189 demande à ce que le personnel puisse démontrer une compétence ou une qualification, *via* une expérience, une formation ou un niveau d'étude. Il est rappelé que la compétence requise et évaluée n'est pas limitée uniquement aux diplômes détenus par les personnels du laboratoire, mais peut être apportée par une qualification équivalente ou une expérience démontrée. De même, le personnel peut justifier de sa compétence soit par formation externe, soit par d'autres moyens, notamment formation interne.

Il appartient néanmoins au laboratoire de s'assurer du niveau d'étude (diplôme) détenu par ses différentes catégories de personnels, en application de la réglementation en vigueur.

Pour les personnels en poste depuis de nombreuses années, pour lesquelles il est parfois difficile de retrouver certaines preuves de qualification initiale ou continue, le laboratoire peut procéder à la **validation des acquis de l'expérience**, et conserver un enregistrement correspondant comportant des critères d'évaluation.

Ces modalités concourent à la qualification des personnels.

Il est rappelé que le laboratoire veillera à respecter la réglementation en vigueur sur les qualifications de son personnel technique, son personnel autorisé à signer les comptes rendus concernant le niveau d'étude et les diplômes détenus, ainsi que concernant la formation continue (DPC).

6.14.2 Habilitation

Le laboratoire met en œuvre un processus visant à délivrer à des personnes une habilitation à effectuer des tâches spécifiques (cf. § 5.1.2 et 5.1.7 de la norme NF EN ISO 15189), au travers de moyens et de critères pour y parvenir (cf. § F.5.1 du document Cofrac SH REF 02). Ceci peut être acquis par une qualification spécifique, notamment à l'aide de formations externes, de formations internes, ou de tutorats/compagnonnages/juniorats.

Au préalable, il appartient au laboratoire de définir les tâches ou missions spécifiques (ex. réalisation d'examens/analyses sur un équipement donné, prélèvements particuliers, maintenance sur un équipement donné, réalisation de raccordements métrologiques définis, signature et validation des comptes rendus, avec interprétations, saisie de "dossiers patients" dans le SIL du laboratoire, auditeur interne, tâches spécifiques relatives aux EBMD, ...), en fonction de son organisation et de son activité, nécessitant cette habilitation, pour chaque fonction définie.

Le laboratoire procède à **l'habilitation de toutes les catégories de son personnel** (technicien, secrétaire, responsable qualité, biologiste médical, ...) sur ces tâches ou activités spécifiques. Le laboratoire définit et applique des critères adaptés associés à des spécifications définies. Plusieurs degrés d'habilitation peuvent être déterminés, correspondant à des tâches de plus en plus complexes (ex. niveau utilisateur, niveau maîtrise et niveau expert), avec à chaque fois, critères et spécifications associées.

Ces critères d'habilitation peuvent être quantitatifs (ex. analyses en double tuteur/personne à habiliter) avec comparaison des résultats par rapport aux bornes d'acceptabilité ou aux

résultats de la personne qualifiée, enregistrement des dossiers dans le SIL, tests de validation des acquis lors de la formation, ...) ou qualitatifs (ex. conduite/attitude au poste, validation des comptes rendus, appréciations par le tuteur, ...).

Le laboratoire désigne les personnes responsables de l'habilitation.

Ces modalités concourent à l'habilitation des personnels. La synthèse des habilitations peut être établie (ex. matrice des compétences).

A l'arrivée d'un nouveau personnel, le laboratoire peut prévoir un planning d'intégration, comportant le parcours, les formations, les critères à remplir en vue de sa qualification à la fonction concernée et ses habilitations aux tâches spécifiques éventuelles.

La qualité de certains actes opérateur-dépendant (ex. lecture de lames) repose exclusivement sur la compétence de l'opérateur. La qualification et l'habilitation, avec maintien de la compétence du personnel, revêtent dans ce cas une importance critique. Le laboratoire établit et applique des dispositions spécifiques pour démontrer leur compétence, notamment par le recours à des échantillons témoins, la participation à des programmes externes d'évaluation de la qualité, des formations appliquées dans les disciplines concernées, ... L'ensemble des actions conduites pour démontrer et assurer le maintien de la compétence est à enregistrer

L'ensemble de ces indications s'appliquent aussi bien pour les personnels titulaires que pour les remplaçants, stagiaires, intérimaires, pour tous les types de fonction (technicien, préleveur, biologiste médical, ...).

Dans le cas des internes en Biologie, s'agissant de praticiens en formation, il est rappelé que selon les dispositions en vigueur (cf. § F.5.8 du document Cofrac SH REF 02), en période de permanence (cf. [ch. 6.24.1](#)) :

- suite à un processus de qualification/habilitation mis en place par le SMQ du laboratoire, ils peuvent procéder à la validation du compte rendu, sous couvert d'un biologiste médical praticien ("sénior"), voire de les habilitier également à émettre des interprétations et à effectuer des prestations de conseil,
- il est possible de les habilitier à la signature des comptes rendus de résultats.

6.14.3 Maintien de la compétence

Il convient que l'ensemble du personnel du laboratoire, aussi bien technique que d'encadrement et de direction démontre le maintien de ses compétences et sa formation continue (interne ou externe) pour les tâches et activités réalisées.

Pour que le personnel bénéficie de formation en quantité suffisante, il peut être employé le droit individuel à la formation (DIF). Pour les biologistes médicaux, la formation continue peut être attestée par la preuve de suivi au DPC.

Le maintien de la qualification du personnel et de sa compétence peut être apporté par la participation à l'analyse de matériaux de contrôles externes (EEQ) ou d'échantillons témoins.

Le laboratoire peut réaliser la revue des compétences de son personnel qualifié, lors d'un entretien annuel avec le personnel concerné. Un bilan de ces entretiens est abordé en revue de direction.

En cas de pratique non-régulière ou arrêt temporaire de la pratique (ex. arrêt maladie), le laboratoire définira et appliquera des modalités d'évaluation du maintien de la qualification/habilitation des personnels concernés, avec au besoin, une requalification adaptée.

Le rôle du biologiste médical est fondamental 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 et à distance, participation à des manifestations et séminaires techniques et scientifiques, réunion de staff, formation présentielle, situation professionnelle formatrice, ... de manière à maintenir ses connaissances à jour.

En outre, le laboratoire met en place et applique un dispositif de maintien de leurs compétences, en particulier compétence technique minimale de toutes les étapes de l'examen, notamment lorsqu'il existe des sites sans activité analytique. Il peut mettre en place une rotation effective des biologistes médicaux entre les sites pré- et postanalytiques et le ou les site(s) analytique(s).

6.15 Locaux et conditions environnementales (§ 5.2)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.2

6.15.1 Organisation des locaux et environnement

Concernant la conception des locaux, le laboratoire pourra se reporter au guide de l'INRS (Conception des laboratoires d'analyses biologiques, INRS, 2007).

Le laboratoire se conforme **aux spécifications des fournisseurs** en termes d'agencement et d'espace pour les équipements, et en particulier au niveau de l'accessibilité des analyseurs pour les différentes maintenances.

Lorsque les locaux du laboratoire ne permettent pas un accès aux personnes handicapées, le laboratoire peut prendre des dispositions considérées comme des aménagements afin de pouvoir répondre aux besoins de ces patients (ex. prélèvement à domicile, proposition de prélèvement sur un autre site du laboratoire, ...).

Dans le cadre d'échantillons biologiques uniques sur lesquels plusieurs types d'examens différents sont à réaliser, des règles précises de circulation au sein des locaux du laboratoire et de fractionnement de l'échantillon en aliquotes ("échantillons secondaires") sont à établir, de manière à garantir la sécurité et la fiabilité des résultats des différents examens. Il convient, par exemple, que les échantillons biologiques devant subir des analyses de Bactériologie soient traités en premier.

Pour la microbiologie et la biologie moléculaire, notamment, les locaux du laboratoire permettent une organisation du circuit des échantillons biologiques et aliquotes de manière à prévenir toute contamination croisée ("inter-échantillon") : ensemencement, lecture, ...et respecter le principe de "**la marche en avant**" des échantillons biologiques, en relation avec le processus analytique et les techniques employées (manuelle, automatisée, ...). L'ensemble des dispositions de maîtrise de ces circuits est à décrire et à appliquer. En particulier pour la biologie moléculaire, le laboratoire pourra présenter un plan des locaux mentionnant le circuit des échantillons et aliquotes, correspondant au traitement adapté des échantillons.

Des conditions d'ambiance rendues indispensables pour la réalisation de certains types d'examen de biologie médicale sont susceptibles d'imposer des locaux cloisonnés :

- examens présentant un danger particulier ;
- examens nécessitant un environnement de travail calme et à l'abri des interruptions ;
- examens demandant un environnement en atmosphère contrôlée.

Concernant la protection des locaux d'archivage contre les risques naturels (incendie, dégât des eaux, ...), il appartient au laboratoire de prendre les dispositions adéquates en fonction du support de conservation (papier/électronique). En particulier dans le cas des sauvegardes informatiques, les équipements correspondant sont entreposés dans un endroit sécurisé, différent de celui de la source.

6.15.2 Gestion des déchets

Il appartient au laboratoire de **connaître la nature et le risque des déchets et effluents** qu'il produit et élimine. Il appartient au LBM de définir le traitement et les filières d'élimination de ses déchets. Il est fortement recommandé que le laboratoire se documente auprès de ses fournisseurs et procède à **l'évaluation des risques associés** (échantillons biologiques, environnement, hygiène et sécurité des personnes) en fonction de la nature des déchets et effluents (biologiques, chimiques, voire toxiques et mixtes chimico-biologiques)⁶.

Dans le cadre de l'accréditation, seul le volet lié au risque sur l'intégrité des échantillons biologiques (ex. contamination microbiologique) est considéré. Les dispositions prises et la pratique permettent de garantir la non-contamination des échantillons biologiques à analyser (cf. [ch. 6.15.4](#)).

6.15.3 Surveillance des conditions ambiantes

Il appartient au laboratoire de définir les conditions environnementales (température, hygrométrie, pression d'air, ...) **susceptibles d'influer** sur la qualité des examens, selon les spécifications fournisseurs ou autres recommandations publiées dans la littérature. Le laboratoire **définit ses spécifications**, notamment en termes de tolérances (écarts maximum tolérés ou EMT; Par exemple, pour la température ambiante 21 +/- 6 °C; cf. [ch. 6.22](#)). En particulier, pour les équipements, y compris matériels informatiques, le laboratoire prêtera attention à l'exposition au soleil et à un environnement propre et exempt de poussière.

Le laboratoire démontre que ces conditions sont maîtrisées et conformes à ces spécifications. Si le laboratoire ne peut s'y conformer, il procédera à la validation de sa méthode dans ses propres conditions.

Concernant la température ambiante, le laboratoire a fréquemment recours à une climatisation. Si des spécifications particulières s'appliquent, le laboratoire enregistre **à minima une mesure quotidienne de la température minimale et maximale**, à l'endroit où la spécification s'applique (zone), à l'aide d'une sonde de température raccordée au SI. Au besoin, si la température est à maîtriser sur le volume d'une pièce ou d'une enceinte (ex. chambre froide), il convient d'enregistrer alors les températures sur les différents points

⁶ Le laboratoire peut se reporter à la réglementation en vigueur concernant l'élimination des déchets, notamment infectieux (élimination des DASRI -déchets d'activité de soins à risques infectieux- et assimilés) et chimiques, et également des effluents. Il est rappelé que cet aspect lié à l'hygiène et à la sécurité est hors-champ de l'accréditation, de même que l'aspect environnemental.

d'intérêt où s'applique la/les spécification(s), ou de procéder à une cartographie adaptée au volume, si l'enregistrement est réalisé en un seul point de la pièce ou de l'enceinte.

Il est recommandé que le laboratoire dispose d'enceintes de stockage à différentes températures et spécifiques pour les réactifs et les échantillons concernés, selon les spécifications du fournisseur ou les recommandations techniques.

En cas de dérive ou d'alarme au niveau des enregistrements de température, ou de dépassements des conditions ambiantes ("hors-spécification"), une conduite à tenir adaptée est à formaliser et à appliquer.

Pour le cas des automates qui indiquent une alerte, voire s'arrêtent, au-delà d'une certaine température, il appartient au laboratoire de mener une analyse de risque, en fonction de son environnement, des exigences de rendu de résultats (urgences, délais contractuels, ...), ... pour pallier ces dysfonctionnements (actions préventives), ou de lancer la procédure de traitement des non-conformités/actions correctives.

6.15.4 Environnement et risque de contamination

S'il y a risque de contamination, en fonction de l'activité, notamment en microbiologie (le cas échéant en biologie moléculaire, voire pour la culture cellulaire), il appartient au laboratoire de **maîtriser ces risques de contamination** et de prouver l'efficacité des mesures préventives adoptées : par exemple, mise en œuvre d'un programme de nettoyage et de contrôle des surfaces, voire de l'air, à fréquence adaptée, avec exploitation des résultats. Une attention particulière est à apporter sur le mobilier de laboratoire employé sur lequel il convient de prévenir ces risques de contamination.

La décontamination du matériel peut se faire, par exemple, selon la procédure de nettoyage fournie par le fabricant.

Les zones techniques sont conçues pour assurer une aération et une ventilation offrant un environnement limitant la dissémination des agents microbiologiques et la contamination (biologie moléculaire).

Il est en outre préconisé les points suivants, dans ce cas⁷ :

- fenêtres et portes fermées,
- bois brut et nu non-recommandé,
- carrelage non-recommandé, et surfaces limitant interstices et joints.

Le laboratoire dispose en outre :

- de salle(s) de prélèvement indépendante(s),
- de zone(s) de réception, de stockage et de préparation des échantillons et d'aliquotes,
- de zone(s) de réalisation des analyses,
- de salle indépendante, pour la préparation et de stérilisation des milieux de culture et du matériel, le cas échéant,
- de salle indépendante de décontamination et de nettoyage des matériels (autoclave-four) et laverie, le cas échéant.

⁷ Le laboratoire pourra se référer à l'arrêté du 16 juillet 2007, fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires d'analyses et d'anatomie et cytologie pathologiques, où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes, pour les recommandations concernant les locaux, en termes de sécurité du personnel. Il est rappelé que cet aspect est hors-champ de l'accréditation.

Concernant la biologie moléculaire, en cas de besoin, pour éviter la contamination croisée, des locaux strictement séparés et indépendants sont à dédier pour les techniques d'amplification (PCR, TMA ...), couramment répartis en 3 zones : préparation, extraction, et amplification/révélation, associés là aussi à un circuit monodirectionnel du traitement de l'échantillon (cf. REVIR). Toutefois, ces indications peuvent être adaptées en fonction de spécificités de certaines méthodes automatisées, fournisseurs notamment (ex. analyseurs "fermés").

Enfin, sur ce sujet, le laboratoire peut se référer aux normes NF EN ISO 15190 et NF EN 12128, qui définit les 4 types de laboratoire (PCL 1 à 4), relatives à l'hygiène et la sécurité.

6.15.5 Postes de Sécurité Microbiologique (PSM)

Le laboratoire peut se reporter à la réglementation en vigueur quant au respect des règles de sécurité et d'hygiène relative au classement des agents pathogènes et au REMIC.

Afin de **prévenir toute contamination**, il convient que le laboratoire dispose de PSM de protection, ou tout autre dispositif équivalent, **adaptés aux micro-organismes manipulés par le laboratoire**. Il veillera à sélectionner le type de PSM permettant d'apporter la sécurité maximale au regard du risque à maîtriser et des agents pathologiques concernés, et à respecter les règles d'installation du matériel (éloignement des points de passage, des ouvertures...) de manière à garantir une efficacité optimale du fonctionnement de ce matériel. Il convient, le cas échéant, que les opérateurs amenés à manipuler sous PSM disposent de formations spécifiques (habilitation), leur précisant les règles d'utilisation de ce matériel. Dans le cas de la mise en œuvre d'un tel équipement, un planning de maintenance, avec fréquence définie, et **de contrôle de l'efficacité de fonctionnement du PSM** est à définir et à appliquer.

Initialement, il appartient au laboratoire d'acquérir un/des PSM conforme(s) à la norme NF EN 12469, à l'aide d'un certificat de conformité à cette norme délivré par un organisme indépendant certificateur reconnu de produits (ex. marque NF, marque GS).

A réception, le laboratoire procède à la qualification fonctionnelle de son/ses PSM sur site. Cette **qualification peut être réalisée par le fournisseur**. Il convient que les vérifications portent *a minima* sur les points suivants :

- mesure de débit et de vitesse d'air,
- comptage particulaire,
- test d'intégrité des filtres,
- test de fonctionnalité des alarmes,

selon les spécifications de la norme.

Par la suite, il appartient au laboratoire de contrôler à périodicité définie, au moins annuelle, ses PSM selon ces mêmes critères.

6.15.6 Animalerie d'animaux contaminés

Si le laboratoire possède une animalerie, il lui appartient de respecter la réglementation en vigueur (cf. arrêtés du 19 avril 1988).

6.16 Equipements et matériels (§ 5.3)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.3

Le laboratoire pourra classer ses équipements et matériels, de façon exhaustive, pour distinguer **ceux ayant une influence sur la qualité du résultat (équipements "critiques")** comprenant également les équipements informatiques et logiciels. Les équipements critiques (réfrigérateurs, pipettes de précision, etc. ...) **demandent un suivi métrologique** (cf. [ch. 6.22](#)).

L'attention du laboratoire est attirée sur la gestion de **l'informatique** qui est à considérer comme un **équipement à part entière**. En termes de qualification, une procédure est à appliquer pour la **validation et le paramétrage**, avec **contrôles** adaptés à mettre en œuvre après toute **modification**, ainsi qu'à **périodicité** définie, selon une analyse de bénéfice/risque.

Par ailleurs, le laboratoire suit l'évolution des logiciels (version) et s'assure de leur suivi et mise à jour, et met en œuvre les mesures adéquates qui en découlent suite à leur installation (gestion de la documentation fournisseur, mise à jour de la documentation interne, paramétrage, validation des reparamétrages, ...). La gestion des équipements informatiques est à rapprocher de celle des équipements analytiques (validation, modifications, ...).

Le laboratoire valide les paramétrages de tous les logiciels **à l'installation**, puis lors de **toute modification**.

Le laboratoire respecte les délais de réalisation des maintenances de l'ensemble de ses équipements, **a minima** selon préconisations des fournisseurs. Après maintenance ou réparation, le laboratoire s'assure du fonctionnement conforme de l'équipement, par une **requalification** adaptée, notamment à l'aide des CIQ (cf. SH GTA 04).

En cas d'intervention et/ou de maintenance par le fournisseur sur les équipements, notamment à distance, par exemple en télémaintenance ou encore par téléphone ("hot-line"), le laboratoire assure **la traçabilité des opérations réalisées**. L'enregistrement correspondant est soit fourni par le fournisseur (document papier, fax, e-mail, enregistrement électronique), soit établi par le laboratoire et associé au dossier matériel correspondant (par exemple, la fiche de vie).

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

Le laboratoire dispose d'une procédure permettant de traiter les cas de panne de l'équipement, **avec conduite à tenir** (procédure dégradée, sous-traitance, ...). Il appartient par la suite au laboratoire de s'assurer également du fonctionnement conforme, suite à la réparation ("requalification" adaptée), notamment là aussi à l'aide des CIQ.

Note : En particulier le laboratoire définit les conditions de conservation des échantillons biologiques, de transport et les moyens pour transmettre les informations nécessaires pour réaliser la phase analytique interrompue par la panne (feuilles de travail, etc ...).

Lorsque le laboratoire emploie un équipement qu'il n'utilise pas de manière courante, par exemple suite à une panne de l'équipement principal (automate de secours, "back-up"), il convient que le laboratoire définit des dispositions écrites et appliquées pour prouver sa **maîtrise à un niveau équivalent à l'équipement habituel** (contrôles de qualité,

comparaison, ...). Le laboratoire informe le prescripteur, le cas échéant, du changement d'équipement, et des valeurs de référence correspondantes qui peuvent être différentes, pour l'interprétation des résultats (cf. § 5.5.7 de la norme NF EN ISO 15189).

Lorsqu'un équipement n'est plus sous la responsabilité du laboratoire, par exemple dans la cadre d'une opération de maintenance ou de réparation réalisée chez un prestataire, afin de garantir la conformité du matériel au retour, le laboratoire peut s'assurer auprès du prestataire des conditions de transport au laboratoire garantissant l'intégrité du matériel (par exemple, dans le cas des micropipettes). Il peut également, notamment lorsqu'un équipement fait l'objet d'une mise en commun ("mutualisation"), appliquer une procédure de vérification de cet équipement, avant la reprise de la réalisation d'examen avec cet équipement.

Note : Pour les équipements informatiques défaillants ou susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour les patients, le laboratoire respecte les dispositions légales et réglementaires relatives à la déclaration (cf. article L 5232-4 du CSP), pour laquelle il convient que des dispositions préétablies soient définies (procédure, mode opératoire, ...). De plus une **analyse de l'impact sur les résultats rendus** est à mener par le laboratoire.

6.17 Réactifs (§ 5.3 & 5.5)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.3 & 5.5

De manière générale, le laboratoire assure la traçabilité des consommables critiques. Notamment lorsqu'ils sont utilisés par du personnel extérieur au laboratoire (par ex. lots de tube utilisés pour le prélèvement), cette traçabilité s'avère complexe. En conséquence, le laboratoire met en place des actions visant à réduire le risque et à améliorer la situation (peu de lots différents en cours d'utilisation, ...) et met en œuvre les actions nécessaires en cas d'alerte de réactovigilance de l'AFSSAPS.

6.17.1 Utilisation de réactifs commercialisés (DM-DIV marqués CE)

Les réactifs sont employés scrupuleusement **selon les recommandations écrites du fournisseur**⁸ (volume de reconstitution, prise d'essai, température de réaction, conservation des réactifs, durée d'incubation, ...), tout particulièrement concernant la stabilité et le délai d'utilisation après ouverture.

Tout écart par rapport aux spécifications du fournisseur concernant notamment la mise en œuvre de la méthode, en tant que protocole/mode opératoire⁹, implique un non respect du marquage CE, et de ce fait, les modifications apportées **sont documentées et validées** (cf. [ch. 6.19](#)).

Pour les réactifs, la date de réception au laboratoire, ainsi que les dates, voire l'heure pour certains, de première utilisation ou de reconstitution, ainsi que les dates de péremption avant et après ouverture, sont à enregistrer. Ces informations sont tracées et disponibles. Une procédure de gestion des stocks des réactifs est à décrire et à appliquer. Sur leurs conditions de stockage, il est recommandé que le laboratoire dispose d'instructions précises,

⁸ Dans ce cas, la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est flexible standard A (cf. SH REF 08).

⁹ Dans ce cas, la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est de type flexible étendue B (cf. SH REF 08).

documentées et respectées, selon les recommandations du fournisseur. La stabilité des réactifs préparés ou reconstitués au laboratoire est également indiquée.

En cas de **dépassement du délai de stabilité** donné par le fournisseur après ouverture, le réactif est considéré comme **périmé et est à éliminer**. Il est rappelé que le document Cofrac SH REF 02 indique clairement que le laboratoire **ne doit pas utiliser de réactif périmé**.

Le laboratoire se tient **informé des alertes de réactovigilance** et en cas d'information le concernant (information et rappel de lot), il procède à **l'étude d'impact** sur les résultats rendus, avec mise en œuvre de la procédure de traitement des non-conformités, le cas échéant, selon les préconisations de l'AFSSAPS ou du fournisseur.

Note : Pour les DM-DIV défaillants ou susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour les patients, le laboratoire respecte les dispositions réglementaires relatives à la réactovigilance (déclaration auprès de l'AFSSAPS; Décret du 4 février 2004 relatif aux DM-DIV), pour laquelle il convient que des dispositions préétablies soient définies (procédure, mode opératoire, ...). De plus une **analyse de l'impact sur les résultats rendus** est à mener par le laboratoire.

Le laboratoire peut consulter en temps réel les informations de vigilance diffusées gratuitement, sous forme électronique, par l'AFSSAPS. L'inscription du LBM se fait sur le site Internet de l'AFSSAPS.

6.17.2 Utilisation de réactifs distribués mais non marqués CE et/ou élaborés au laboratoire

Le laboratoire peut employer des réactifs ne présentant pas le marquage "CE", mais il **convient d'apporter la démonstration de leur performance** pour l'utilisation prévue.

Il peut s'agir de réactifs, d'anticorps, d'antigènes ou encore de sondes nucléiques produits par le laboratoire, ou de milieux préparés en Bactériologie, par exemple. Cette activité de production de réactifs internes est sous la responsabilité du laboratoire qui en assure sa maîtrise et son contrôle : dispositions écrites (procédures ou instruction) exposant notamment la méthodologie utilisée, existence d'un dossier de fabrication présentant les modalités d'élaboration et validation analytique (ex. spécificité), validation et intérêt diagnostique, traçabilités, ... Chaque préparation est référencée sous un numéro de lot univoque permettant d'assurer la traçabilité du réactif et chaque lot fait l'objet d'une validation avant son emploi pour la réalisation d'examens. Le laboratoire évalue la **stabilité des réactifs** et détermine la péremption de ceux-ci.

Le laboratoire peut s'inspirer, à l'instar de la validation des méthodes, du guide Cofrac sur ce sujet, SH GTA 04.

Pour les réactifs internes produits par le laboratoire, correspondant à des réactifs de l'annexe II, liste A, de la Directive 98/79/CE (DM-DIV), le laboratoire procède à la validation de leur performance analytique conformément aux spécifications techniques communes (CTS, C(2002) 1344 du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (2002/364/CE)). Si pour des raisons dûment justifiées le laboratoire ne peut se conformer à ces spécifications, il adopte une situation d'un niveau au moins équivalent, en termes de performances analytiques.

6.18 Prélèvement – Phase pré-analytique (§ 5.4)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.4

La feuille de prescription est constituée de l'ordonnance ou de la demande d'examen et des éléments cliniques pertinents (fiche), quels que soient leurs supports.

Les échantillons biologiques sont clairement identifiés en mentionnant, notamment **au minimum** de façon apparente, le nom de naissance (et le nom usuel, le cas échéant), le prénom, la date de naissance et le sexe du patient, ou *via* un code traçable à l'ensemble de ces informations (cf. § 5.4.3 de la norme NF EN ISO 15189). Les dates et l'heure de prélèvement des échantillons primaires sont **enregistrées**, de même que l'identité de la personne ayant réalisé le prélèvement. Le laboratoire mène une **vérification systématique** appropriée de la correspondance entre ces informations (ou ce code) et la fiche de prélèvement correspondante. Cet enregistrement peut être informatique et la traçabilité entre ces informations et les échantillons primaires est à assurer. En outre, la mise en œuvre d'une procédure d'identitovigilance interne au laboratoire ou à l'établissement de santé est recommandée.

Il convient que soient enregistrées la date, l'heure et l'identification de la personne qui a effectué la réception de la demande et du (des) échantillon(s) biologique(s). Cet enregistrement correspond à la réception. Le laboratoire porte une **attention particulière**, pour certains examens, au délai d'enregistrement depuis la réception, ainsi qu'aux **conditions de conservation**, notamment dans le cadre du suivi du délai de prétraitement (cf. [ch.6.18.4](#), ci-après).

Si le laboratoire réalise le prélèvement d'échantillons biologiques en vue d'examens, cette activité est couverte par **l'accréditation sur l'ensemble des phases pré-, per- et postanalytiques** (de la famille des examens couverts par l'accréditation) : prélèvement, exécution des analyses et communication des résultats interprétés. En revanche, un laboratoire ou un site du laboratoire peut n'être accrédité que pour la réalisation de la phase analytique si, pour ces dernières, les échantillons biologiques lui sont transmis et pour lesquels il n'effectue donc pas le prélèvement (ex. cas des laboratoires sous-traitants ou de seconde intention). Toutefois, dans ce cas, il convient que le **laboratoire maîtrise la qualité des échantillons biologiques reçus** (phase pré-analytique).

Informations "pré-analytiques"

Le laboratoire s'attache à obtenir :

- une identification du patient par son nom de naissance,
- le nom des préleveurs (internes et externes), notamment dans les services cliniques,
- les éléments cliniques pertinents pour l'interprétation du résultat.

En période transitoire et au plus tard le 1^{er} novembre 2013, l'évaluation porte sur la mise en place par le laboratoire d'outils et de dispositions lui permettant cette **recherche active** et sur la mise en œuvre progressive de ces outils et dispositions. Le laboratoire enregistre les non-conformités, met en œuvre toutes actions correctives et suit leur efficacité (voir également ci-après). Il convient que le laboratoire mette en place des indicateurs appropriés.

6.18.1 Prélèvement réalisé par le laboratoire

Le laboratoire définit des dispositions appliquées pour la réalisation des prélèvements d'échantillons biologiques, avec leurs conditions d'acheminement (LBM multisite; procédures, modes opératoires, instructions, enregistrements, ...) correspondant au "manuel de prélèvement" indiqué par la norme (cf. § 5.4.2 et 5.4.3 de la norme NF EN ISO 15189).

Une organisation, permettant **d'assurer la confidentialité** de l'accueil des patients et de cette activité de prélèvement au sein de locaux adaptés, est à mettre en œuvre (cf. § 5.2.3 de la norme NF EN ISO 15189 et cf. [ch. 6.15](#) de ce document).

Lors du prélèvement, le préleveur procède au contrôle de l'identité du patient et vérifie l'identification des matériels de recueil des échantillons biologiques (ex. étiquettes, identification des tubes), selon des modalités adaptées. La réalisation de cette opération est tracée.

Lorsque le prélèvement est réalisé à l'extérieur des locaux du laboratoire (ex. à domicile, service clinique, ...), par du personnel du laboratoire, des modalités d'exécution de ce prélèvement sont établies et appliquées, au même titre que pour le prélèvement réalisé dans les locaux du laboratoire.

6.18.2 Prélèvement non réalisé par le laboratoire – Échantillons biologiques reçus au laboratoire

De manière générale, dans le cas où le prélèvement n'est pas réalisé par du personnel du laboratoire, le laboratoire :

- **informe et forme tous les préleveurs "extérieurs"** sur les pratiques du laboratoire en matière de prélèvement et pré-analytique,
- **s'assure** de l'application des dispositions de prélèvement et pré-analytique, à réception des échantillons biologiques, ou par tout autre moyen¹⁰.

Ainsi, le laboratoire définit et communique aux préleveurs externes ses dispositions en termes de prélèvements et pré-analytique, regroupées dans le "manuel de prélèvement", et ses documents associés (cf. § 5.4.2 et 5.4.3 de la norme NF EN ISO 15189), concernant :

- la gestion de la demande d'examen,
- l'identification des échantillons biologiques,
- les modalités de prélèvement, de conservation et d'acheminement des échantillons biologiques (délai d'acheminement au laboratoire, conditions de température, additifs, ...).

Le laboratoire est en mesure **de prouver qu'il a transmis ce "manuel de prélèvement"** à ses préleveurs externes (infirmiers libéral, services cliniques, autres laboratoires, ...). Cette diffusion externe est enregistrée (par exemple tenue à jour de listes de diffusion). Celle-ci peut être cadrée au travers de **la convention** signée avec les préleveurs externes, ou avec l'établissement de santé dont ils dépendent.

¹⁰ Il est rappelé que l'évaluation faite par le Cofrac de l'activité de prélèvement, dans le cadre de prélèvement effectué par du personnel n'appartenant pas au laboratoire (services cliniques, infirmières, ...), porte sur l'efficacité des informations transmises par le laboratoire sur les modalités de prélèvement (cf. indications du "Manuel de prélèvement") et sur les actions correctives correspondant au traitement des échantillons biologiques non-conformes.

Convention avec les préleveurs externes

Si le laboratoire (ne relevant pas d'un établissement de santé) fait appel à du personnel externe pour le prélèvement (infirmiers, cliniciens), il est rappelé qu'il signe une convention avec eux ou les établissements dont ils dépendent (cf. L.6211-14 du CSP).

L'évaluation porte sur la mise en place progressive de telles conventions, sur leur existence, même si l'ensemble n'a pas été établi ou n'est pas retourné signé, et sur l'évolution de la situation.

En outre, le laboratoire peut mettre en place une information ou une formation, avec ses préleveurs pour les sensibiliser au respect de l'application des dispositions de prélèvement, pour améliorer la conformité des échantillons biologiques à réception (diminution des "échantillons non-conformes"). Le laboratoire peut également procéder à l'audit de ces préleveurs.

Les modalités de prélèvement, de conservation, de prétraitement et de l'acheminement sont établies à partir **de recommandations des fournisseurs (notamment des fournisseurs de tubes)**, des sociétés savantes ou de publications.

Par ailleurs, le laboratoire établit et emploie des **critères d'acceptation des échantillons** biologiques, concernant :

- les quantités et types de échantillons biologiques (nombre de tubes, ...),
- les modalités de recueil et conservation (nature des tubes, température, additifs, ...),
- les informations/identifications rattachées (poids, renseignements cliniques pertinents, ...)
- les conditions d'acheminement (température, délai, etc.), ...

L'échantillon biologique est accompagné des informations pertinentes correspondant à ces critères, qui peuvent être mentionnées sur une fiche de "prélèvement" (ex. date et heure de prélèvement, etc.).

D'autres informations peuvent y être rattachées, en particulier les **renseignements cliniques**, pour orienter la recherche et **pour l'interprétation des résultats** : site du prélèvement (en Bactériologie), les résultats antérieurs, traitement en cours (antibiothérapie, tout traitement pouvant induire des interférences, ...), le contexte épidémioclinique (notion de voyage pour la recherche de paludisme, ...), des indications sur les raisons du prélèvement, etc. Ces données sont recueillies par le laboratoire, lors du prélèvement, ou fournies par le clinicien.

Il est préconisé que la prescription soit accompagnée d'un **emballage unitaire** contenant les échantillons biologiques correspondant à **un seul patient**. Il est recommandé de ne pas rassembler plusieurs échantillons provenant de plusieurs patients dans le même emballage transmis.

Le laboratoire procède à la **vérification de ces critères d'acceptation** des échantillons biologiques **pour chaque échantillon** biologique correspondant à chaque demande. De même, il procède à une **vérification appropriée systématique** de la concordance de l'identification entre l'échantillon biologique et la prescription. Ces vérifications sont enregistrées (cf. *notamment* § 5.4.8 de la norme NF EN ISO 15189). Cette étape de vérification fait également partie de la revue de contrats (prescription, demande; cf. [ch. 6.4](#)).

Le laboratoire **enregistre toutes les non-conformités** des échantillons biologiques non-conformes à ses spécifications, ainsi que, pour les échantillons transmis, aux spécifications des laboratoires sous-traitants.

En cas d'échantillons biologiques non-conformes, c'est-à-dire lorsque les critères d'acceptation sont non-satisfaisants (par exemple manque de certains tubes, anticoagulant incorrect, délais de réception supérieurs aux spécifications, ...) ou de défaut d'identification (cf. également ci-après), le laboratoire peut choisir, en termes de **correction** (action curative) :

- de refuser l'échantillon biologique, et la demande correspondante. Dans ce cas, l'examen portera sur un nouvel échantillon biologique prélevé. Le laboratoire s'efforce d'obtenir le nouvel échantillon biologique (cf. [ch. 6.7](#), concernant la prestation de conseil) ;
- d'accepter l'échantillon biologique, **exclusivement** dans le cas d'échantillon unique **précieux ou irremplaçable**, et la demande correspondante. Le laboratoire enregistre les conditions de prélèvement et/ou une mention sur la qualité des échantillons biologiques reçus. Il mentionne éventuellement **les conséquences sur la validité** du résultat dans le compte rendu et s'assure que ces commentaires **sont compris par le prescripteur**. En cas de doute, le biologiste médical peut choisir de ne pas rendre le résultat, et, il peut alors être demandé au préleveur un autre échantillon biologique, si possible, pour un nouvel examen.

Le laboratoire formalise sa pratique en fonction des types d'échantillons biologiques non-conformes rencontrés afin **d'assurer l'homogénéité des pratiques** au sein du laboratoire quel que soit le personnel concerné.

Acceptation des échantillons non-conformes

En période transitoire et au plus tard le 1^{er} novembre 2013¹¹, le laboratoire peut toutefois décider d'accepter des échantillons biologiques non conformes, s'il définit les conditions de cette acceptation, vis-à-vis du non-respect de ses critères, et s'il mentionne dans le compte rendu la nature de la non-conformité susceptible d'avoir compromis le résultat, et le cas échéant, les conséquences adaptées et pertinentes qui en résultent pour l'interprétation du résultat par le prescripteur.

En **termes d'actions correctives**, afin de limiter la reproduction de la transmission d'échantillons biologiques non-conformes et de diminuer leur nombre, le laboratoire surveille ce taux d'échantillons biologiques reçus non-conformes, met en œuvre toute action visant à améliorer leur conformité, notamment **auprès des préleveurs**, et **évalue l'efficacité** de ces actions entreprises (dynamique d'amélioration).

Pour les défauts d'identification (ou d'identification incomplète), dans le cas d'échantillon biologique "précieux", dans le cas où le laboratoire accepte cet échantillon biologique et qu'il a procédé à l'analyse, si le responsable du prélèvement ne peut attester de son identification correcte et la tracer (cf. § 5.4.5 de la norme NF EN ISO 15189), le biologiste médical prend *in fine* la responsabilité de cette identification (cf. L6211-11 et L6211-13), *via* notamment la signature du compte rendu final. Des dispositions en la matière sont à établir et à appliquer

¹¹ Après cette date, le laboratoire pourra toujours accepter des échantillons biologiques non-conformes uniques s'ils sont précieux et irremplaçables (cf. second alinéa du paragraphe ci-dessus).

par le laboratoire avec définition des responsabilités associées. Le traitement de cet événement est à **enregistrer systématiquement**, dans le cadre du traitement des non-conformités.

Au sujet des échantillons biologiques surnuméraires (ex. tubes), le laboratoire en assure la traçabilité (enregistrement) et met en œuvre toute action afin réduire leur nombre.

6.18.3 Modalités de prélèvement

Le laboratoire définit ses modalités de prélèvement en s'appuyant sur des recommandations adéquates (fournisseurs, sociétés savantes, guides de bonne pratique, ...; cf. § 5.4.2 de la norme NF EN ISO 15189).

Ces procédures indiquent en particulier les modalités de prélèvement à respecter et les éléments **de nature à interférer sur la qualité du résultat** (ex. ordre des tubes dans le cas du prélèvement sanguin, prélèvement à jeun, cycle nyctéméral pour les hormones ou certains examens, position du patient pour certains tests et épreuves, ...). Elles précisent également les prétraitements spécifiques devant être réalisés immédiatement après la réalisation du prélèvement (ex. acidification des urines, etc.).

Dans le cas exceptionnel où le prélèvement n'est pas réalisé au moyen de dispositifs de prélèvements à usage unique (ex. prélèvement mycologique), le laboratoire veillera à disposer de procédures de **nettoyage et de stérilisation** des dispositifs de prélèvements validées et conformes aux exigences réglementaires en vigueur. Il veillera à préciser, lorsque nécessaire, les conditions et les délais de conservation de ces dispositifs.

6.18.4 Conservation et transport des échantillons biologiques – Intégrité

Le laboratoire définit les modalités de transport et de conservation (conditions de transport et de conservation, température, temps) notamment **dans le manuel de prélèvement**, en fonction des échantillons biologiques et examens, avec des critères d'acceptation, dont le respect est à vérifier (cf. [ch. 6.18.2](#)).

Ces modalités de conservation et d'acheminement sont définies et appliquées en fonction des **recommandations applicables** (fournisseurs, sociétés savantes, site internet du Ministère en charge de la Santé, ...). En cas d'écart systématique, le laboratoire procède à la validation de ses conditions de transport et conservation (ex. allongement du délai, cf. [ch. 6.19](#)). En cas d'écart ponctuel, le laboratoire enregistre systématiquement en tant qu'échantillon biologique non-conforme et met en œuvre la procédure de gestion des non-conformités.

En particulier, le laboratoire portera une attention particulière **au délai entre le prélèvement et la réalisation d'examens** à pré-analytique "sensible", à titre d'exemple, potassium, glycémie, enzymes, certains tests d'hémostase ou examens de microbiologie, ...

En cas de transmission au sein du laboratoire, par exemple entre sites préleveurs et site analytique (plateau technique)¹², le laboratoire procède de la même manière, avec une vérification adaptée au site analytique recevant les échantillons biologiques.

¹² Il est rappelé que les réglementations en vigueur en matière de transport sont à respecter (notamment ADR, TMD). Il est rappelé que cet aspect est hors-champ de l'accréditation.

Le laboratoire définit ses **modalités de conservation** des échantillons biologiques, **après analyse** (délais, température de conservation, décantation éventuelle, etc. ...) et **de réutilisation** des échantillons biologiques en cas d'examens complémentaires, dans un second temps, suite aux premiers résultats (cf. [ch. 6.24.2](#)).

6.18.5 Revue de la prescription

Concernant la revue de la prescription (cf. § 5.4.10 de la norme NF EN ISO 15189), le personnel habilité peut correspondre au biologiste médical, au personnel technique ou au personnel du secrétariat. Cette revue correspond à la **vérification de l'adéquation entre la demande et l'obtention des échantillons biologiques** (cf. [ch. 6.18.2](#)), et fait partie de la revue de contrats.

Lors de la revue de prescription, celle-ci peut être modifiée par le laboratoire, notamment au sujet des examens prescrits (cf. revue de contrats, [ch. 6.4](#); cf. article L. 6211-8 du CSP). Seul le biologiste médical est habilité pour cette modification.

Dans le cas des examens complémentaires rajoutés par le prescripteur ou le biologiste médical, le laboratoire s'assure que les conditions pré-analytiques (délai et température de conservation) sont toujours conformes aux spécifications applicables et compatibles avec la réalisation de la phase analytique.

6.18.6 Traçabilité et identification en pré-analytique au laboratoire

Le laboratoire met en place des dispositions appliquées qui assurent la traçabilité de l'/des objet(s) et/ou de(s) aliquote(s) analysé(s) vers l'échantillon biologique, tout au long du processus de traitement et d'analyse (cf. § 5.4.12 de la norme NF EN ISO 15189).

Cette traçabilité est à assurer notamment lors de prise d'essais ou d'aliquotage, ou encore lors des étapes au cours desquelles les objets/aliquotes ne sont identifiables que d'après le repère de leur position dans l'espace et non par marquage individuel (ex. cas des plaques, cas de certaines "chaînes/modules pré-analytiques" (prétraitement), ...).

6.18.7 Qualité du prélèvement et transmission à un autre laboratoire

Dans le cas où la phase analytique d'examens n'est pas réalisée par le laboratoire et où les échantillons biologiques, ou une partie, sont transmis à un autre laboratoire "exécutant" sous-traitant, le prélèvement, le prétraitement éventuel, ainsi que les conditions d'acheminement (délai, température, décantation éventuelle, ...), sont à maîtriser par le laboratoire, selon les modalités communiquées par le laboratoire sous-traitant, *via* son manuel de prélèvement.

6.19 Méthodes et procédures analytiques – Validation des méthodes – Gestion de la portée flexible (§ 5.5)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.5

6.19.1 Méthodes – Généralités

En application de NF EN ISO 15189, § 5.5

Les préconisations du fournisseur des réactifs, équipements et systèmes analytiques sont à prendre en tant que recommandations **a minima** pour la réalisation des analyses (traitement des échantillons, mise en œuvre, fonctionnement des équipements, ...).

Si le laboratoire choisi de s'écarter de ces recommandations (modification d'un des paramètres du protocole analytique), les dispositions prises sont pertinentes, appropriées et documentées, notamment à partir de publications¹³. Il appartient au laboratoire de procéder en plus à la validation de ces écarts par rapport aux recommandations. La **validation** est à mener de manière **aussi approfondie que possible** et en fonction des possibilités techniques disponibles. Le dossier de validation de méthode est à enregistrer et conserver. Il se peut en outre que certaines préconisations du fournisseur ne soient pas adaptées, et dans ce cas le laboratoire de mène une analyse critique et une réflexion sur leur pertinence (ex: autre choix d'un anticoagulant différent, stratégie du contrôle interne de qualité, ...). Ces opérations relèvent de la responsabilité du laboratoire et du biologiste médical.

Concernant le prétraitement des échantillons biologiques, une attention particulière est à apporter aux conditions de centrifugation qui sont à formaliser (notices fournisseurs, recommandations, ...).

Le résultat d'une analyse est **systématiquement** relié aux différents lots de réactifs, étalons et contrôles de qualité employés pour son obtention, ainsi qu'aux différents équipements utilisés et aux personnes intervenues (traçabilité).

Pour la validation analytique ("technique"), il convient que le laboratoire prévoit des critères de contrôle d'un résultat (critères de ré-analyse ou lecture de lame) et qu'il ait établi des **règles de décision** quant à l'exploitation des différents résultats obtenus. Les critères de ré-analyse peuvent être fondés sur les antériorités et/ou les limites de référence. Les critères de validation de ré-analyse (appelé parfois "validation des repasses") peuvent être établis à partir de la fidélité intermédiaire de la méthode (CV de "reproductibilité interne" du CIQ; cf. NF ISO 5725). Pour cela, il peut être employé la règle de la différence entre 2 résultats qui doit être inférieur à 2,8 fois l'écart-type de fidélité intermédiaire (selon NF ISO 5725-6, § 4.1.2), ou une autre règle documentée par le laboratoire, fondée sur la fidélité intermédiaire de la méthode.

Exemple de mise en pratique des critères de validation de ré-analyse

Le résultat de la première analyse d'un patient est pour le calcium 3,40 mmol/l.

Le laboratoire décide de confirmer le résultat en ré-analysant l'échantillon, et obtient un second résultat pour le calcium de 3,30 mmol/l.

Afin de savoir si les 2 résultats sont équivalents -peut-on dire que 3,30 mmol/l n'est pas différent 3,40mmol/l ?-, le laboratoire utilise les valeurs de son CIQ (valeur élevée) qui sont :

- moyenne = 3,23 mmol/l,
- écart-type = 0,04 mmol/l

Selon la norme NF ISO 5725-6, il est comparé la différence, $3,40 - 3,30 = 0,10$ mmol/l qui est inférieure à $2,8 \times 0,04 = 0,11$ mmol/l, donc 3,30 mmol/l n'est pas différent de 3,40 mmol/l.

Le laboratoire pourra donc confirmer la valeur élevée du calcium pour ce patient. Il pourra rendre soit l'une des 2 valeurs trouvées, soit la moyenne. La conduite à tenir fait l'objet d'une procédure afin d'assurer une harmonisation des opérateurs.

¹³ Dans le cas d'un changement du mode opératoire préconisé par le fournisseur (ou autre), la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est de type flexible étendue B (cf. SH REF. 08).

En Bactériologie, Parasitologie et Mycologie, ainsi qu'en Virologie, le laboratoire peut se référer aux documents de référence REMIC et REVIR et pour la lecture et l'interprétation des antibiogrammes auprès des recommandations du CA-SFM (versions en vigueur).

Dans le cas où la méthode appliquée correspond en tout point à la méthode du fournisseur (protocole), les seules **notices techniques du fournisseur sont suffisantes**, correspondant au terme "procédure" de la norme (cf. *ch. 5.5.3 de la norme NF EN ISO 15189*). Dans ce cas ces notices sont gérées, suivies (pour les modifications de version) et enregistrées (gestion de la documentation externe, cf. *§ 4.3 de la norme NF EN ISO 15189*). Le laboratoire peut choisir d'établir tout de même une documentation interne ("procédure" de la norme ISO 15189) correspondant à la mise en œuvre analytique (mode opératoire, instruction).

Dans le cas de toute modification, même mineure, du protocole du fournisseur, la méthode modifiée est décrite dans un document interne au laboratoire (mode opératoire, instruction).

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

Le laboratoire met en place une comparaison entre les équipements employés pour la réalisation de mêmes analyses, non seulement **initialement** dans le cadre de la validation/vérification sur site de méthode, mais aussi à **intervalle défini** (ex. au quotidien à l'aide des contrôles de qualité ou de patients), pour s'assurer que les résultats sont **comparables** et prévenir des risques de dérive. Il convient de définir des critères d'acceptation pour prouver la maîtrise des écarts sur ces équipements.

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

Cas de changement d'équipement

Le laboratoire met en place une comparaison entre le nouvel équipement et l'équipement actuel (cf. SH GTA 04). En cas d'impossibilité (équipements trop volumineux par exemple, donc non installables en parallèle), le laboratoire peut envisager la conservation d'échantillons.

Dans tous les cas de figure, il est important que les performances de la méthode aient été vérifiées, avant que les analyses soient réalisées et les résultats communiqués.

Cas d'incapacité ponctuelle, temporaire ou accidentelle de réaliser les analyses

Il appartient au laboratoire d'établir des dispositions à appliquer en cas d'incapacité ponctuelle, temporaire ou accidentelle de la réalisation des analyses (ex. conduite à tenir en cas de panne, recours à la sous-traitance, procédure dégradée, équipement en double, ...), afin de permettre d'assurer la maîtrise de la situation et le rendu des résultats dans les délais convenus ou appropriés.

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

Le laboratoire peut être accrédité pour des examens qu'il réalise peu souvent (exemple quelques fois dans l'année). Il appartient au laboratoire de maintenir et de maîtriser des compétences globales pour chaque champ de possibilités de la portée d'accréditation (ligne de portée). Le laboratoire est en mesure de réaliser les examens considérés sur demande, dans des délais compatibles avec les besoins cliniques du prescripteur, en mettant en œuvre des dispositions préétablies (achat, contrôles qualité, informatique, pré-analytique, ...). Il n'est toutefois pas obligatoire pour le laboratoire de pratiquer à fréquence définie ces examens, pour son propre compte, sur échantillons détenus par exemple, sauf cas particulier d'examens qui le nécessiteraient, pour maintenir une compétence spécifique.

Cas de la réception des échantillons (pré)traités par un autre laboratoire/ou site du laboratoire

Il appartient au laboratoire de disposer de critères d'acceptation (délais d'acheminement, température, ...) et de procéder à la vérification de ces échantillons (pré)traités (ex. milieux ensemencés en Bactériologie) reçus comme conformes à ses spécifications, au même titre que la vérification des d'échantillons biologiques reçus.

De plus, il appartient au laboratoire de communiquer au laboratoire ou au site transmetteur ses modalités de (pré)traitement des échantillons biologiques (ex. ensemencement). Ces modalités peuvent contenir, sans s'y limiter :

- les modes opératoires de (pré)traitement des échantillons biologiques, et en Bactériologie d'ensemencement,
- les qualifications des personnels,
- les conditions de conservation et d'acheminement,
- les équipements à employer, ...

L'application de ces modalités peut faire l'objet d'une évaluation par le laboratoire (audit, non-conformités à réception, ...) auprès du site ou laboratoire transmetteur.

6.19.2 Détection génomique, amplification génique et hybridation moléculaire – Biologie moléculaire

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

6.19.3 Validation de méthode / vérification sur site

Les méthodes automatisées ou manuelles distribuées par les fournisseurs sont considérées comme des **méthodes normalisées consensuellement reconnues**. Ces méthodes sont **toutefois à "vérifier sur site"**, pour constituer leur validation, au laboratoire, avant mise en

application en routine, pour démontrer qu'elles répondent aux besoins du laboratoire et de ses clients, en termes de performances analytiques (par exemple, dans le cas des examens à résultats quantitatifs, fidélité, justesse, ...cf. SH GTA 04).

Les **méthodes mises au point ou développées en interne**¹⁴, par exemple sur la base de publications scientifiques, et/ou adaptées des méthodes de référence et des fournisseurs, sont à **valider de manière appropriée**, pour démontrer qu'elles sont adaptées aux besoins du laboratoire et de ses clients, en termes de performances analytiques (cf. § 7.3 du document Cofrac SH REF 08). Dans le cas de modifications de méthodes des fournisseurs, l'étendue de la validation est à adapter en fonction de la nature et des conséquences du changement opéré.

L'objet de la vérification sur site de méthode consiste à évaluer dans l'environnement propre du laboratoire, pour le couple équipements-réactifs, les performances de la technique mise en œuvre et à vérifier sa conformité aux limites d'acceptabilité fixées. Cette vérification s'appuiera sur des références scientifiques issues de la littérature et sur les données fournies par le constructeur. Dans le cas de méthodes adaptées ou développées en interne, il convient que la validation de méthode établisse l'ensemble des critères de performance de la méthode (caractérisation), en plus de leur vérification.

On peut se reporter au document Cofrac à ce sujet, SH GTA 04, "Guide technique d'accréditation de vérification / validation des méthodes en Biologie Médicale". En Toxicologie, on peut se reporter au guide FDA "Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation", et en Virologie à la référence Holger *et al.* (2007). D'autres guides reconnus peuvent être employés (recommandations de sociétés savantes, publications, normes, guides internationaux, ...).

Pour le laboratoire en démarche d'accréditation, lorsqu'il applique déjà en routine des méthodes sans avoir procédé initialement à une vérification/validation de méthode à l'installation de la méthode, le dossier de vérification/validation peut reprendre des données accumulées par le laboratoire (CIQ, EEQ, ...), si elles sont toujours appropriées, c'est-à-dire s'il n'y a pas eu de modification de méthode. Dans ce dernier cas, des compléments de vérification/validation actualisés sont apportés dans les dossiers correspondants.

La validation de la méthode est à compléter en cas de modification significative de la méthode, ce que le laboratoire appréciera (ex. changement de type de calibrateur, modification de la prise d'essai, ...). Un dossier de validation correspondant est à enregistrer. Concernant les automates, les éventuels différents modes de passage employés (manuel, automatique, voies, urgence) sont à vérifier ou valider.

Les informations et données correspondant à la vérification sur site ou validation de méthode, tout comme pour la qualification des équipements ou des personnels, sont à conserver ***a minima* durant toute la période d'utilisation de la méthode, puis 18 mois après l'arrêt de la méthode.**

Si des méthodes internes sont employées, alors que des méthodes commerciales existent et sont disponibles, le laboratoire démontre que ces méthodes internes **atteignent au moins des performances équivalentes.**

Les méthodes internes peuvent être validées en application de la Directive 98/79/CE (DM-DIV), selon les indications de son annexe I, A.3.

¹⁴ Dans ce cas, la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est de type flexible étendue B (cf. SH REF 08).

L'utilisation de kits commerciaux d'un fournisseur A sur un équipement d'un fournisseur B, lorsqu'elle est **prévue et documentée par le fournisseur A**, fait l'objet d'une vérification sur site, en respectant les recommandations des fournisseurs¹⁵. En l'absence de documentation fournisseurs, la méthode employée est assimilée à une méthode adaptée et à ce titre fait l'objet d'une validation de méthode appropriée¹⁶.

En cas d'utilisation de 2 ou plusieurs systèmes analytiques pour la réalisation d'analyses et ce de manière indifférente, il convient que la vérification sur site ou validation de méthode s'assure de la **comparabilité des résultats**. Il convient que les résultats ne soient pas significativement différents, selon l'équipement utilisé. Pour cela, il peut être employé la règle de la différence entre 2 résultats qui doit être inférieure à 2,8 fois l'écart-type de fidélité intermédiaire (selon NF ISO 5725-6, [cf. ch. 6.19.1 ci dessus](#)).

Cas des chaînes automatisées (prétraitement, ...)

Le laboratoire procède à la **qualification** adaptée et à la **validation** du fonctionnement de ce type d'équipement, initialement à l'installation et périodiquement, à fréquence définie, en fonction d'une analyse de risque, selon des dispositions établies. En particulier, en cas de méthode d'amplification (culture bactérienne, biologie moléculaire), une attention est portée à la validation du niveau de contamination, dépendant des performances de l'équipement et des procédés de décontamination, à l'aide d'une étude de la spécificité (taux de faux positifs).

En utilisation, la traçabilité des opérations réalisées par les différents équipements est assurée et accessible.

6.19.4 Gestion de la portée flexible et des changements de méthodes

*En application également des documents Cofrac **SH REF 08** et **SH INF 50***

Dans le cadre d'une portée flexible, il appartient au laboratoire de décrire sa capacité à adopter des méthodes équivalentes (ex. changement méthode fournisseur; portée de type "A"), voire à adapter/développer ses méthodes d'analyses (portée de type "B"). Une procédure spécifique concernant la gestion de la portée flexible (ou de maîtrise des changements de méthodes) est à formaliser par le laboratoire, contenant sans s'y limiter (cf. document Cofrac [SH REF 08](#)) :

- achats,
- revue de contrats (demandes),
- vérification sur site/validation de méthodes,
- personnel (responsabilité, qualification, compétences,...),
- gestion des équipements,
- contrôles qualité,
- préanalytique,
- métrologie,
- informatique, notamment paramétrage,
- mise à jour de la liste détaillée, date d'application, information au Cofrac,
- ...

¹⁵ Le laboratoire est dans ce cas en portée flexible standard de type A (cf. SH REF 08).

¹⁶ Dans ce cas la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est de type flexible étendue B (cf. SH REF 08).

Cette procédure peut s'appuyer et renvoyer sur les dispositions existantes (procédures, modes opératoires, ...) au sein du SMQ, le but étant de formaliser le mode de gestion de la portée flexible du laboratoire, en y associant les responsabilités et compétences correspondantes. Elle peut mentionner les données d'entrée (besoin des clients ou du laboratoire, nouvelles possibilités/évolutions techniques et technologiques fournisseurs, ...), leur traitement, pour aboutir à la maîtrise des items abordés, dont dossiers de validation/vérification de méthodes, révision de la liste détaillée des examens correspondants et communication au Cofrac. Il convient également d'assurer la traçabilité des opérations prévues réalisées (enregistrements, ou *via* un formulaire spécifique).

Le laboratoire peut établir un document unique regroupant la liste des procédures analytiques (cf. *ch. 5.5.6 de la norme NF EN ISO 15189*), le catalogue des examens de biologie médicale réalisés par le LBM, mentionné au niveau du manuel de prélèvement (cf. *ch. 5.4.3 de la norme NF EN ISO 15189*), et la liste détaillée des examens correspondant à la portée (de demande) d'accréditation flexible du laboratoire (cf. *document Cofrac SH REF 08*).

La gestion de ce type de portée, les compétences du laboratoire à la mettre en œuvre et sa capacité et son aptitude à adopter/adapter/développer les méthodes d'analyse par la suite, sont évaluées au cours d'expertises documentaires ou des évaluations sur site du Cofrac. L'évaluation porte sur la maîtrise de la gestion de la portée flexible (procédure), avec enregistrements correspondants disponibles, tant au niveau management qualité (dispositions organisationnelles du système qualité), que technique (dispositions techniques et compétences techniques, personnel, moyens, ...).

6.20 Evaluation de l'incertitude de mesure sur les résultats des examens (§ 5.6)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.6.2

On peut se reporter au document Cofrac à ce sujet, SH GTA 14, "Guide d'évaluation des incertitudes des examens de biologie médicale".

D'autres modes d'évaluation des incertitudes reconnus peuvent être employés. *A minima* pour certains examens (ex. cytologie urinaire, numération de réticulocytes sur lame, ...), le laboratoire peut se contenter d'une évaluation de la reproductibilité intra- et interopérateur. Cette évaluation peut aussi faire appel à d'autres laboratoires.

Il est rappelé que l'incertitude de mesure analytique participe à **l'interprétation et à l'utilisation** du résultat : comparaison aux seuils de décision clinique/thérapeutique, comparaison entre résultats (entre laboratoires, entre automates, antériorité, ...), tout en étant un indicateur de performance de la méthode.

Une réévaluation annuelle des incertitudes est souhaitable, ainsi que lors de toute modification des méthodes.

Il est rappelé que pour les examens de type qualitatif, l'évaluation des incertitudes peut *a minima* être évaluée à l'aide d'une analyse de risque (type diagramme des 5 "M", points critiques; cf. § F.5.6.2 du document Cofrac SH REF 02).

6.21 Maîtrise des données et informatique de laboratoire (SIL, SGL) (§ 5.3)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.3.11 (et annexe B)

Le laboratoire pourra se reporter au document Cofrac à ce sujet, LAB GTA 09, "Dématérialisation des données dans les laboratoires". Le laboratoire pourra également, pour la définition des dispositions liées à la gestion de son informatique, se référer aux recommandations du Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique (GBUI, SFIL).

Il convient que le laboratoire établisse les dispositions relatives à la gestion de ses systèmes informatiques de laboratoire (SIL, serveur de résultats, système d'aide à la validation, middleware, ...). Ces dispositions indiquent notamment :

- droits d'accès (confidentialité, authentification, hiérarchisation des accès, ...),
- maîtrise de l'intégrité (conservation, sauvegardes, transfert de données, ...),
- validation des logiciels (initialement et évolutions) et des paramétrages (modifications, traçabilité des opérations, ...; cf. [ch. 6.16](#)),
- traçabilité des versions de logiciels.

Les logiciels de bureautique ne sont pas à valider, mais leurs applications particulières (ex. formules dans une feuille de calcul de tableur) demandent une **vérification et une protection appropriée**.

Enfin, le laboratoire met en œuvre une **vérification de toutes les saisies manuelles des données** électroniques/informatisées (saisie des demandes d'examen, données liées aux patients, données brutes (résultats), paramétrages des CQI, des valeurs des calibrants, etc., ...), réalisée systématiquement ou à fréquence définie, selon une analyse de bénéfice/risque, en fonction des types d'opération.

Il convient en outre que **les transferts de données informatiques** fassent l'objet de **vérifications** à périodicité définie, en vue de leur maîtrise.

Dans le cas d'intervention SAV à distance, des dispositions seront prises afin de maîtriser la **confidentialité de l'accès et la traçabilité** de l'intervention effectuée.

De même, lors de la mise à disposition d'accès aux résultats à des intervenants extérieurs au laboratoire (ex. sur serveur), toutes les dispositions nécessaires sont à prévoir pour garantir la **confidentialité et l'intégrité des comptes rendus** (ex. transmission par protocole de transfert; cf. [ch. 6.25.5](#)).

En cas de changement ou de changement de version de système informatique (SIL, logiciel embarqué, ...), il appartient au laboratoire de s'assurer de l'accès aux données conservées sur le système précédent ("non-régression"), sur la période définie de conservation, dans un délai compatible avec les besoins.

6.22 Traçabilité des mesures analytiques – Métrologie des équipements (§ 5.6 & 5.3)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.6.3 & 5.3.2

Au sein du laboratoire, la métrologie et la traçabilité, au sens métrologique du terme, des mesures mises en œuvre ne sont pas significativement différentes de celles d'autres domaines analytiques. La métrologie mise en œuvre est à **adapter aux besoins du laboratoire**, déterminés à l'aide d'une analyse de risque ou des données issues de la vérification sur site/validation de méthode. La stratégie est de ne pas raccorder métrologiquement tous les équipements et grandeurs du laboratoire, mais seulement ceux qui ont **une influence sur le résultat** (notion d'équipement "critique").

Le raccordement métrologique permet de relier à une référence (par exemple le système international de mesure (SI)) les mesures réalisées, à l'aide de comparaisons qui sont des étalonnages.

Modalités de raccordement métrologique

De manière générale, le raccordement métrologique est réalisé, par ordre décroissant de priorité en fonction des possibilités techniques et du niveau de traçabilité existant, et de la disponibilité des étalons, à l'aide :

- d'étalons (ou matériaux) de référence pour lesquels la traçabilité au SI au sens strict est prouvée et démontrée, c'est-à-dire à l'aide d'un certificat comportant le logotype d'un laboratoire accrédité signataire des accords de reconnaissance d'EA ou d'ILAC ou d'un laboratoire signataire de l'arrangement du CIPM (cf. § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02),
- d'étalons consensuels, non traçables au SI ou de traçabilité non démontrée et prouvée (par exemple, matériaux de référence commercialisés, *i. e.* étalons fournisseurs ("calibrants"), en tant que DM-DIV marqués CE, notamment), mais clairement décrits et caractérisés ;
- En l'absence de tels matériaux étalons de référence ou consensuels, le raccordement est réalisé à l'aide de réalisation de comparaisons interlaboratoires, en tant que comparaison à une référence commune.

Il convient que le laboratoire établisse une politique et une procédure formalisée en matière de gestion de la métrologie avec les responsabilités associées. Cette gestion de la métrologie comporte notamment la définition des besoins, à réaliser en menant une réflexion sur les équipements et grandeurs qui ont une influence significative sur la qualité, la fiabilité et l'exactitude du résultat final. Ces grandeurs et équipements sont dits "**critiques**", et concernent aussi bien des équipements et systèmes analytiques que d'autres types de mesures, comme les conditions environnementales, le prétraitement ou le préanalytique (cf. § 5.3.2 de la norme NF EN ISO 15189 et § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02).

Le laboratoire identifie parmi l'ensemble de son matériel, **ses équipements et grandeurs "critiques"** : par exemple, équipement analytique (matériaux de référence pour la métrologie analytique, étalons fournisseurs ("calibrants"), souches de références, étuve en Bactériologie, ...), équipement intermédiaire (ex. réfrigérateurs pour la conservation de la plupart des réactifs), conditions de réalisation (ex. dans certains cas température ambiante, centrifugeuse).

Ainsi, après avoir recensé les équipements nécessitant un raccordement et un suivi métrologique, il définit **aussi ses exigences métrologiques spécifiées** : tolérances ou écarts maximum tolérés ou EMT (par exemple, pour la température de conservation de la plupart des réactifs dans les réfrigérateurs, il est fixé 5°C +/- 3°C, l'EMT est de 3°C), niveau d'incertitude et plages d'utilisation pour les différentes grandeurs et équipements critiques considérés.

Une analyse bénéfice/risque permet au laboratoire de définir ses besoins (équipements et grandeurs critiques, EMT, étendue de mesure) et les modalités de raccordement, notamment fréquence (cf. norme FD X07-014). Le laboratoire peut s'appuyer *a minima* sur les recommandations fournisseurs, mais aussi sur la bibliographie disponible (sociétés savantes, ...) ou encore son expérience documentée. L'ensemble de ces éléments est à documenter et à conserver.

Le raccordement métrologique, au SI ou auprès d'autres références, de ces grandeurs et équipements "critiques" est à réaliser pour assurer l'exactitude des mesures qu'ils effectuent, mais aussi pour assurer la maîtrise des équipements employés qui influent sur le résultat rendu. Le raccordement métrologique est à effectuer pour ces grandeurs et équipements "critiques", dans la mesure où cela est **techniquement possible et réalisable** (accessibilité notamment souvent impossible dans le cas des analyseurs fermés, cf. ci-dessous, [ch. 6.22.1](#)). Dans ce cas, ce sont les contrôles qualité, internes et externes, qui apportent les garanties de performances et de fiabilité (cf. § 5.6.3 de la norme NF EN ISO 15189) grâce à leur suivi rigoureux et documenté.

Note : les opérations de métrologie sont **différentes** de celles des contrôles de qualité, les unes permettant la maîtrise des conditions de réalisation du processus analytique et les autres permettant le contrôle final de ce processus. Toutefois, en cas d'opérations de métrologie non réalisables techniquement, ce sont les opérations de contrôle qualité qui apportent les garanties *in fine*.

Note : La conservation et le transport d'échantillons biologiques en préanalytique mentionnent souvent des conditions de température et de temps, à respecter et maîtriser. Dans ce cas, pour ces grandeurs considérées comme "critiques", un raccordement métrologique est à réaliser.

Il appartient au laboratoire de consigner par écrit ses modalités de raccordements métrologiques: modes opératoires, planning et périodicité (fréquence), types de raccordement (interne/externe), ... constituant "un programme d'étalonnage" approprié. Il appartient au laboratoire de procéder à des contrôles intermédiaires, le cas échéant et si nécessaire (dérive, matériel peu stable, ...cf. ci-dessous).

Si le laboratoire décide de **s'écarter des préconisations**, notamment de celles du fournisseur, en matière de spécifications métrologiques (par exemple changement de longueur d'onde, température d'incubation, durée de réaction, ...), il lui appartient de procéder **aux validations de méthode** qui s'impose, et de conserver en tant que preuves les argumentaires, enregistrements, références bibliographiques, études et dossiers techniques réalisés¹⁷.

Dans le cas des raccordements réalisés en interne, il convient que le laboratoire dispose de procédures d'étalonnages de ses équipements, d'évaluation des incertitudes associées aux résultats d'étalonnages et consigne les résultats obtenus.

Note : en cas de réalisation d'un raccordement métrologique (avec certificat) d'un équipement **après une intervention modifiant l'exactitude de la mesure**, comme la maintenance, le nettoyage, la réparation éventuelle ou même l'échange de matériel (que ce raccordement soit réalisé en interne ou en externe au laboratoire), le laboratoire met en œuvre une procédure pour connaître le statut métrologique de l'équipement avant cette modification (par exemple par la réalisation d'un raccordement métrologique) et **apprécie sa dérive éventuelle depuis le dernier raccordement métrologique** (ex. cas des pipettes raccordées en externe auprès d'un laboratoire d'étalonnage accrédité).

Attention: le laboratoire s'assure, au retour des équipements raccordés métrologiquement en externe auprès de prestataires (laboratoires d'étalonnage accrédités), que ceux-ci ne sont pas déréglés ni altérés et conservent leur qualité et statut métrologique après ce transport. Pour ce faire, le laboratoire :

¹⁷ Dans ce cas, la portée du laboratoire pour les analyses correspondantes est de type flexible étendue B (cf. SH REF 08).

- demande contractuellement au prestataire qu'il s'engage sur et garantisse des conditions de transport adéquates ;
- à défaut, procède à des contrôles à réception, de même type que les contrôles intermédiaires (cf. ci-après),
- ou s'il ne dispose pas de ces modalités de contrôles intermédiaires, valide l'équipement à l'aide de l'analyse d'un matériau de contrôle interne de qualité.

Ce dernier cas est à employer s'il peut être démontré que les deux premières options ne peuvent être mise en œuvre. En outre, pour s'affranchir de cet aspect, le laboratoire peut faire procéder aux opérations de métrologie par le prestataire, sur site, c'est-à-dire au laboratoire, si cela est possible.

A la suite d'un étalonnage, il appartient au laboratoire de procéder systématiquement à une vérification de l'adéquation de son équipement à ses exigences métrologiques spécifiées (notamment EMT au regard de l'incertitude). Cette opération est à enregistrer. L'opération d'étalonnage et de vérification constitue la "confirmation métrologique".

Par exemple, au retour d'un certificat d'étalonnage d'un thermomètre, employé pour mesurer la température d'un réfrigérateur, le laboratoire veut s'assurer que l'instrument sera capable de vérifier la spécification du réfrigérateur, en confrontant l'incertitude indiquée dans le certificat à ses spécifications. Pour vérifier l'aptitude du thermomètre, la "règle du quart" qui considère que pour vérifier une spécification par l'intermédiaire d'une mesure, l'incertitude sur cette mesure doit être plus petite que le quart de la spécification, peut être employée. Ainsi :

Spécification en température du réfrigérateur :

- Température nominale : 5°C ;
- Tolérance : +/-3°C (EMT = 3°C).

Avec les données précédentes, en application de la "règle du quart", l'incertitude d'étalonnage (U_{et}) doit être inférieure au quart de l'EMT, soit ici $3/4 = 0,75$ °C, c'est-à-dire, $U_{et} \leq 1/4$ EMT¹⁸.

2 cas de figure :

- Résultat de l'étalonnage : Erreur de justesse (E_j) : -0,3°C; Incertitude d'étalonnage $U_{et} = 1$ °C ($k=2$). Alors, $U_{et} > 1/4$ EMT ($1 > 0,75$).
Conclusion de la vérification : thermomètre non-conforme.
- Résultat de l'étalonnage : Erreur de justesse (E_j) : -0,3°C; Incertitude d'étalonnage $U_{et} = 0,5$ °C ($k=2$). Alors, $U_{et} \leq 1/4$ EMT ($0,5 \leq 0,75$).
Conclusion de la vérification : thermomètre conforme.

Plus généralement, le laboratoire apporte une attention particulière à l'exploitation des résultats des certificats d'étalonnage, et enregistre la conformité (ou non) de l'équipement.

¹⁸ Le laboratoire choisit ou non d'appliquer la correction correspondant à l'opposée de l'erreur de justesse (E_j) indiquée dans le certificat d'étalonnage. Dans les 2 cas de figure proposés, la vérification ne tient pas compte de la correction, qui donc est appliquée pour la déclaration de conformité. Si la correction de l'erreur de justesse de l'instrument en routine n'est pas appliquée, la vérification devient, $|E_j| + U_{et} \leq 1/4$ EMT. Ce cas est plus défavorable pour la conformité. Pour gagner en performance, il convient d'appliquer la correction.

Il appartient par la suite au laboratoire de définir ses modalités d'enregistrement, suivi et maîtrise de ses équipements et grandeurs critiques. En cas de d'équipement non conforme, le laboratoire précise par écrit les conduites à tenir (traitement *via* une fiche de non-conformité, avec au besoin dérogation éventuelle et **argumentée**, dispositions préétablies, ...) et conserve une trace des actions de traitement entreprises.

Lors de l'utilisation, le laboratoire procède à des contrôles intermédiaires de fonctionnement de ses équipements raccordés métrologiquement, dans la gamme d'utilisation, selon des dispositions établies et à fréquence définie, selon une analyse de bénéfice/risque pertinente. Le but de ces contrôles est de savoir si les équipements sont dans les tolérances définies et d'apprécier d'éventuelles dérives. Par exemple, dans le cas de pesées pour établir une gamme d'étalonnage, il est préconisé un contrôle avant utilisation de la balance. En absence de possibilité de contrôle de certains équipements -par exemple pour les pipettes raccordées auprès d'un prestataire accrédité pour lesquelles le laboratoire ne dispose pas de balance- l'analyse de risque adaptera la fréquence de raccordement métrologique.

Pour la gestion de la métrologie, le laboratoire pourra se référer aux indications en la matière des références générales suivantes :

- document Cofrac SH REF 02,
- normes NF EN ISO 10012, "Exigences pour les processus et les équipements de mesure",
- normes FD X07-014 et FD X07-015.

Exemple : Pour illustrer la démarche et l'approche à appliquer pour la gestion de la métrologie, le cas de la température est développé ci-après. Dans un cas celle-ci a une influence sur la qualité du résultat, dans l'autre, pas.

Note : Cet exemple est donné en tant que tel, à titre d'exemple, et dans tous les cas, il appartient au laboratoire de mener une réflexion sur ses besoins et sur la nécessité d'un raccordement métrologique, concernant les 2 cas de figure développés ci-après.

A. Cas de la température pour la conservation des réactifs et des matériaux de contrôles qualité au laboratoire.

Techniquement, pour les réactifs et les matériaux de contrôles, la température de conservation est spécifiée par le fournisseur, afin de garantir leur stabilité et leur intégrité. La température est alors dans ce cas "critique". Aussi le laboratoire définit selon préconisations du fournisseur une température de conservation, par exemple de 5 °C +/- 3°C. Cette plage de température étant relativement réduite, il convient que la conservation se fasse en milieu de température maîtrisée (réfrigérateur). En fonction du volume de l'enceinte, la cartographie est à réaliser, à périodicité définie, pour connaître l'homogénéité et la stabilité de l'enceinte (cf. ci-après). Enfin, le laboratoire démontre la maîtrise de la conservation de ses matériaux, en enregistrant la température (par exemple, en continu ou mini/maxi à fréquence définie) à l'aide d'une sonde de température, raccordée au SI, et en contrôlant périodiquement que la température n'a pas été dépassée (ou à l'aide d'alarme dans le cas d'un enregistrement en continu).

B. Cas de la température ambiante.

Le fournisseur d'un automate indique dans sa notice que l'équipement fonctionne dans une plage de température comprise entre 10 et 35 °C. Comme on ne sait pas d'une part si et comment la température pour cet équipement influe sur la qualité et l'exactitude du résultat, et d'autre part, puisque la tolérance est relativement large (EMT : 22,5 °C +/- 12,5 °C), il peut être considéré dans les locaux du laboratoire, en utilisation courante, que la température

n'est pas une grandeur "critique", puisque on se trouve couramment dans cette plage de température, qui plus est si le laboratoire est climatisé. Donc, il n'est pas nécessaire d'enregistrer la température, à l'aide d'une sonde de température, et il n'y a pas métrologie correspondante à effectuer. Toutefois, il peut être utile de suivre la température, à l'aide d'une sonde de température non-raccordée métrologiquement.

6.22.1 Raccordement métrologique des systèmes analytiques et réactifs – Traçabilité des résultats des examens – Métrologie analytique, chimique et biologique

La traçabilité métrologique au SI ou autre référence des résultats d'examens est à apporter.

Dans la plupart des cas, le laboratoire utilise pour cela des matériaux de référence "consensuels", tels que les **étalons fournisseurs** ("calibrants") distribués, pour l'étalonnage de ses systèmes analytiques. Les résultats d'examens correspondants y sont alors traçables. Des résultats pourront être comparés pour des systèmes analytiques différents, employant la même traçabilité et se référant au même étalon (ou méthode de référence). Toutefois, pour un même résultat d'examen, ce qui est mesuré (mesurande) n'est pas identique entre les différents systèmes analytiques disponibles, d'où des limites pour comparer les résultats entre eux (entre 2 laboratoires). Ceci aboutit à la notion de groupes de pairs, groupes de méthode/technique dans l'exploitation des résultats de CIL, et aux différences rencontrées dans les valeurs de référence (limites).

Même si la traçabilité stricte au SI n'est pas apportée (cf. ci-dessus encadré précédent sur les modalités de raccordement métrologique et note¹⁹), l'utilisation d'étalons fournisseurs est pour autant acceptable, comme l'indique les référentiels d'accréditation, ces matériaux étant considérés comme des étalons consensuels (cf. § 5.6.3 et 5.6.3. b) de la norme NF EN ISO 15189 et § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02). En outre, le laboratoire ne peut pas employer un autre type de matériau de référence, puisque utilise très souvent des DM-DIV commercialisés soumis au marquage CE, et donc se doit d'utiliser l'étalon fourni.

Le laboratoire se reporte à la documentation technique fournisseur pour connaître la qualité de la traçabilité métrologique, valeur assignée et incertitude, et le niveau de traçabilité (type de MRC, SRM, ..). Il convient que l'ensemble de ces informations soient consignées et conservées et facilement accessibles, pour l'ensemble des examens et systèmes analytiques du laboratoire.

Il appartient au laboratoire d'établir des dispositions appliquées concernant la mise en œuvre de ses étalonnages de ses systèmes analytiques, ainsi qu'un planning, à fréquence définie

¹⁹ En effet, en Biologie médicale, il existe peu de matériaux de référence certifiés (MRC) qui sont traçables et raccordés au SI de manière démontrée et prouvée, à l'aide d'un certificat comportant le logotype d'un laboratoire accrédité signataire des accords de reconnaissance d'EA ou d'ILAC ou d'un laboratoire signataire de l'arrangement du CIPM (cf. § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02). Les fournisseurs ne sont en effet pas accrédités pour cela et ne distribuent pas de matériaux de référence avec ce type de certificat.

Toutefois, cette question de la traçabilité au SI des résultats d'analyses est tout l'objet des travaux du Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM, www.bipm.org/jctlm/). Le JCTLM a pour mission de déterminer les matériaux de référence certifiés (MRC), traçables au SI dans la mesure du possible, et les méthodes de références correspondantes de haute qualité métrologique, en publiant une base de données (listes). Le JCTLM élabore également la liste des laboratoires de référence (institut de métrologie) disposant de ces méthodes de référence, ces laboratoires étant pour ces étalonnages accrédités (conjointement selon ISO/CEI 17025 et ISO 15195). Ces listes sont accessibles sur le site Internet du JCTLM.

par lui, selon notamment les préconisations du fournisseur. Il est préconisé que la **gamme d'étalonnage couvre la totalité des résultats de mesure rencontrés** (domaine de mesure), toujours selon recommandations du fournisseur. Sur ce dernier point, en cas contraire, la linéarité est à vérifier (cf. [ch. 6.19.3](#), Validation / vérification sur site des méthodes).

Note : Par ailleurs, les automates ou analyseurs fermés sont considérés comme des systèmes analytiques sur lesquels il n'est pas possible de procéder aux raccordements métrologiques des grandeurs impliquées, comme les volumes, la température, les longueurs d'onde, la densité optique, les vitesses de rotation, ... En effet, il apparaît souvent difficile de pouvoir accéder aux appareillages concernés pour les raccorder. Par ailleurs, leur raccordement peut apparaître peu pertinent dans l'approche employée d'évaluation des incertitudes en biologie médicale, qui n'est généralement pas l'approche "GUM" (cf. SH GTA 14). D'autre part du fait de leur statut de DM-DIV, la responsabilité du laboratoire quant à une intervention sur ce type d'équipement peut être engagée, si ce n'est une situation hors-garantie constructeur/distributeur. Cette situation est à distinguer des systèmes analytiques "semi-automatisés", c'est-à-dire par exemple dans le cas d'automates de distribution, pour lesquels un raccordement métrologique est possible, et est à réaliser chaque fois que nécessaire, après identification des équipements/grandeurs "critiques". A minima, le laboratoire utilise des contrôles de qualité, internes et externes, lui permettant de s'assurer de la maîtrise de son processus analytique, avec un suivi rigoureux et documenté de ces éléments (CV du CIQ, biais, incertitude...). Toutefois quand une grandeur est connue pour avoir une influence sur l'exactitude pour laquelle l'accès est possible, associée à une spécification étroite, un raccordement métrologique peut être réalisé, en fonction d'une analyse de bénéfice/risque et des besoins déterminés par le laboratoire (ex. température, 30 +/- 1 °C, pour les automates de Bactériologie).

Dans le cas d'examen à résultat qualitatif notamment (ex. Bactériologie), le laboratoire emploie des matériaux de référence, tels que souches de références, sérums de référence, étalons/témoins fournisseurs, ... pour assurer le raccordement de ses systèmes analytiques et la justesse des résultats rendus. Ce type de matériau est également employé dans le cadre du contrôle qualité (cf. [ch. 6.23](#) et SH GTA 06). Toutefois **étalons et contrôles sont des matériaux différents.**

6.22.2 Métrologie des équipements

Outre la traçabilité des résultats analytiques, les laboratoires réalisent une métrologie sur d'autres équipements et grandeurs qui ont une influence sur l'exactitude du résultat final ou en termes de maîtrise, en fonction des spécifications d'analyse (ex. cas d'une étuve, 35 °C +/- 2 °C) et des tolérances applicables.

Il est rappelé que la traçabilité métrologique au SI peut être apportée par (cf. ci-dessus, [ch. 6.22](#), encadré sur les modalités de raccordement métrologique) :

- un raccordement externe, notamment à l'aide de certificat d'étalonnage / constat de vérification portant le logotype du Cofrac ou d'un accréditeur signataire des accords de reconnaissance d'EA ou ILAC (MLA),
- un raccordement interne, au sein du laboratoire. Il est rappelé que dans ce cas, les aspects techniques sont évalués selon les mêmes exigences que celles applicables aux laboratoires d'étalonnages selon la norme NF EN/ISO/CEI 17025 (cf. § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02).
- un raccordement interne au sein d'un "service de métrologie" de l'organisme dont fait partie le laboratoire, mais ne faisant pas partie du laboratoire. Il est rappelé que dans ce cas, un

SMQ selon l'ISO/CEI 17025 est à mettre en œuvre (cf. § F.5.6.3 du document Cofrac SH REF 02).

Note : dans le cas où le laboratoire décide de procéder à un raccordement externe, il s'assure que le laboratoire d'étalonnage auquel il fait appel est bien accrédité pour l'équipement/la grandeur concerné et, si l'équipement ne peut être déplacé, qu'il est bien accrédité pour des étalonnages sur site.

Pour les laboratoires de biologie médicale, les grandeurs, ainsi que les équipements correspondants, principalement identifiées, qui ont une influence sur l'exactitude et la fiabilité des résultats sont²⁰ :

- Température

Lorsque le laboratoire emploie des enceintes thermiques (réfrigérateurs, congélateurs, étuves, incubateurs...) pour le stockage de produits sensibles aux conditions de conservation (réactifs, sérothèques, échantillons biologiques, ...) ou pour la réalisation d'examens pour lesquelles une variation de température a une incidence sur le résultat (ex. Bactériologie), celles-ci sont donc "critiques". Il lui appartient de définir ses besoins et spécifications, en termes de tolérances et plages de température (EMT), selon préconisations fournisseurs, littérature (bibliographie) ou autres, en fonction des exigences techniques applicables. Ces conditions de températures sont à maîtriser.

Exemples de spécifications classiquement appliquées pour différents équipements :

- Etuve: 35 +/- 1 °C
- Réfrigérateur : 5 +/- 3 °C, soit entre 2 et 8 °C
- Congélateur : -20 + 2 °C, ou ≤ - 18 °C

Par ailleurs, le laboratoire précise également le niveau de performance en termes d'incertitude pour ses équipements de mesure, en fonction de ses EMT. Par exemple la "règle du quart" (incertitude inférieure au quart de l'EMT) peut être utilisée. Pour les exemples cités ci-dessus :

- Etuve : incertitude du thermomètre de mesure inférieure à 0,25 °C, soit le quart de l'EMT qui est de 1,
- Réfrigérateur : incertitude du thermomètre de mesure inférieure à 0,75 °C, soit le quart de l'EMT qui est de 3,
- Congélateur : incertitude du thermomètre de mesure inférieure à 0,50 °C.

Il est préconisé une périodicité-type de raccordement des thermomètres étalons de référence de 2 ans, et pour celles des thermomètres de travail, d'1 an.

Le laboratoire s'assure de l'homogénéité et de la stabilité de ses enceintes, pour la conformité aux spécifications définies. Une cartographie des enceintes concernées est à effectuer, au préalable à l'utilisation, si l'enregistrement de température est réalisé en un point unique. Celle-ci est réalisée au moyen de sondes de températures raccordées au SI, initialement à la mise en service et 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). La périodicité-type recommandée de

²⁰ Cette liste n'est pas exhaustive, et représente les grandeurs et équipement couramment rencontrés. Dans tous les cas, la liste des grandeurs et des équipements qui peuvent être "critiques" est à définir par le laboratoire en fonction de son activité, des types d'examens réalisés et des spécifications des méthodes correspondantes. D'autres équipements et grandeurs peuvent être considérés notamment dans le cas d'examens spécialisés.

cartographie est de 5 ans maximum. En cas de raccordement interne, le laboratoire peut employer la norme NF X 15-140, ou la norme FD V08-601, ou se référer au document Cofrac LAB GTA 24 " Guide Technique d'Accréditation pour la caractérisation et la vérification des enceintes thermostatiques et climatiques, des fours et des bains thermostatés" en tant que guide pour la vérification de ses enceintes.

Note : il est rappelé, puisque dans de tels cas l'enceinte est un équipement "critique", que si le laboratoire fait appel à un prestataire externe pour réaliser la cartographie, celle-ci est réalisée sous accréditation et fait l'objet d'un certificat d'étalonnage / constat de vérification portant le logotype du Cofrac ou d'un accréditeuse signataire des accords de reconnaissance d'EA ou ILAC (MLA).

La température de l'équipement peut être mesurée en un point unique, défini en fonction de cette cartographie (*a priori* non proche du thermostat), au moyen *a minima* d'un relevé quotidien des **températures minimales et maximales** réalisée avec une sonde de température raccordée au SI. Une autre périodicité peut être définie, en fonction de besoins particuliers et du risque encouru.

En cas de dérive ou d'alarme au niveau des enregistrements de température, ou de dépassements des conditions de température ("hors-spécification"), une conduite à tenir adaptée est à formaliser et à appliquer.

Concernant la température ambiante, cf. [ch. 6.15.3](#) du présent guide.

Concernant la température de conservation des réactifs embarqués dans les analyseurs automatés, un raccordement métrologique n'est pas utile ; le laboratoire applique les recommandations du fournisseur.

Métrologie des thermocycleurs

Le raccordement en température est à réaliser, à l'aide de sondes raccordées au SI, sur l'ensemble des éléments Peltier, et éventuellement en temps si nécessaire, en fonction des spécifications techniques, notamment pour la PCR en temps réel. Les variations de température sont à caractériser et vérifier, lors d'un cycle réel d'utilisation. Le raccordement métrologique est réalisé si possible, en fonction de la configuration, de l'accessibilité et des possibilités techniques (en température et, au besoin, en temps). Le laboratoire pourra se référer aux normes XP CEN ISO/TS 20836, XP V 03-043, XP T90-471 et PR NF U 47-600. En l'absence de possibilité de raccordement, notamment dans le cas d'emploi d'automate complet fermé, un certificat fournisseur (usine) peut être apporté, si disponible. Dans ce cas, le fonctionnement est assuré en utilisation *via* les contrôles de qualité, notamment internes, en testant alternativement tous les emplacements du bloc (changement d'emplacement à chaque série). L'établissement d'une carte de contrôle avec les contrôles internes de qualité permet de suivre l'évolution des performances des thermocycleurs dans le temps.

- Masse

Lorsque le processus analytique mis en œuvre par le laboratoire fait intervenir des mesures de masse qui ont une influence sur l'exactitude et la fiabilité du résultat (pesée de produits pour la préparation de réactifs ou d'étalons, prise d'essai, ...), le laboratoire effectue le raccordement au SI de cette grandeur, soit en interne, à l'aide d'une balance raccordée, soit en externe, auprès de prestataires accrédités. Le raccordement de la grandeur masse peut

être également requis si le laboratoire procède en interne au raccordement au SI de ses pipettes par méthode gravimétrique (cf. ci-après).

Les balances concernées sont à vérifier à l'aide de masses raccordées au Système International d'unité (SI). La vérification de balance auprès de prestataires peut se faire dans leurs locaux ou sur site du laboratoire.

Note : En cas d'utilisation d'un prestataire d'étalonnage accrédité pour la vérification de balances, le laboratoire portera attention à son accréditation sur site s'il souhaite ce type de vérification.

Le laboratoire peut se référer au document Cofrac n°2089 "Exigences spécifiques relatives à l'étalonnage d'Instruments de Pesage à Fonctionnement Non Automatique" en tant que guide pour la vérification de ses balances, en cas de raccordement interne.

La périodicité-type recommandée de raccordement des balances est d'un an, celle des masses étalons de référence, de 3 ans, et de travail, d'un an.

- Volume

Concernant les Instruments Volumétriques à Piston (IVAP, micropipettes), lorsque cette grandeur a une influence sur l'exactitude du résultat, le raccordement au SI est à réaliser. Par exemple, dans le cas de reconstitution de réactifs, de matériaux de contrôle ou d'étalons ("calibrants"), prise d'essai d'échantillon dans le cas d'une analyse manuelle ou encore dans le cas de la dilution en manuel. Par contre, les pipettes de transfert qui n'ont pas d'influence sur le résultat, n'ont pas d'exigence métrologique particulière et ne nécessitent pas de raccordement métrologique.

Le raccordement métrologique peut être réalisé par gravimétrie au laboratoire, selon un mode opératoire défini, à l'aide d'une balance vérifiée, aux spécifications adaptées aux volumes à étalonner et de performances adéquates. Le laboratoire définit tout d'abord ses besoins et spécifications métrologiques, à partir des exigences de fidélité et de justesse de la méthode, ou il peut utiliser celles de la norme ISO 8655-6. Attention toutefois, les besoins du laboratoire sont souvent moins exigeants que les spécifications de la norme ISO 8655-6, qui sont communes à tous les laboratoires d'analyses, d'essais et d'étalonnages quelque soit leur domaine d'application, et les spécifications peuvent être adaptées à l'utilisation du laboratoire.

Attention : Dans le cas d'une pipette de 100 μ l, la résolution de la balance est au minimum de l'ordre de 0,01 mg (10 μ g). Pour une pipette de 10 μ l, la résolution de la balance est de l'ordre au minimum de 0,001 mg (1 μ g).

Ce raccordement métrologique peut aussi être réalisé par un prestataire métrologique (laboratoire d'étalonnage) accrédité (délivrant un certificat sous accréditation avec logo Cofrac ou d'un accréditeur signataire des accords de reconnaissance multilatéral d'EA ou d'ILAC).

Note : les cônes employés pour le raccordement métrologique sont de même type (même marque, même référence) que ceux utilisés habituellement en routine pour les micropipettes automatiques de précision. En cas de changement de type de cône, le laboratoire étudie la validité de son raccordement métrologique (qualification des cônes, contrôles dans les mêmes tolérances), conduisant éventuellement à un nouveau raccordement métrologique.

Métrologie des micropipettes par méthode spectrophotométrique

Le raccordement métrologique des micropipettes peut être réalisé par une méthode spectrophotométrique (spectrocolorimétrique) au moyen de l'appareil PCS ARTEL pour laquelle le laboratoire de ARTEL est accrédité par A2LA, organisme américain signataire des accords de reconnaissance multilatérale au sein d'ILAC entre EA et A2LA. A ce titre les certificats émis avec le logotype A2LA par le laboratoire ARTEL LABORATORY sont reconnus par le Cofrac, traçables au SI et répondent aux exigences de traçabilité métrologique de la norme NF EN ISO 15189 et du document Cofrac SH REF 02.

Il appartient toutefois au laboratoire de maîtriser tous les aspects liés à cette méthode spectrophotométrique, à la qualification de ses opérateurs, à l'étalonnage et à la maintenance de l'appareil pour que l'utilisation reste valide. Sur ce dernier point, la périodicité d'étalonnage/maintenance de l'appareil chez le constructeur ou par lui est conforme à ses instructions. En outre, comme indiqué dans l'introduction de la norme ISO 8655-7, "Appareils volumétriques à piston - Partie 7 : Méthodes non gravimétriques pour l'estimation de la performance d'équipement", il appartient au laboratoire de prouver que ce type de raccordement, dont les incertitudes peuvent différer par rapport à la méthode de référence qu'est la gravimétrie, est adapté à ses besoins en termes d'incertitudes (EMT, spécifications).

Verrerie de précision

Le raccordement métrologique au SI de la verrerie, notamment de classe A (ex. pipette jaugée), lorsque cet équipement est "critique", est réalisé à l'acquisition et peut être notamment prouvé par un certificat portant le logotype du Cofrac ou d'un accréditeur signataires des accords de reconnaissance multilatéral d'EA ou d'ILAC pour les étalonnages ("MLA Calibration" ; ex. DAkKS (précédemment DKD)), pour chaque élément de verrerie.

L'incertitude garantie sur la verrerie de précision (pipettes jaugées et burettes de classe A et classe B) est en accord avec l'incertitude souhaitée pour le résultat final et l'influence sur l'exactitude du résultat.

Le laboratoire porte une attention au bon usage et au bon état de la verrerie, au fait qu'elle reste propre et non-ébréchée, et ne présente pas d'usure manifeste (ex. disparition des repères), selon dispositions établies et appliquées, permettant de s'affranchir des contrôles et raccordement métrologiques périodiques. Enfin, en cas de dérives des performances, l'attention du laboratoire est portée sur le fait que l'utilisation de cette verrerie peut être directement mise en cause.

- Temps

Lorsque la grandeur temps a une influence sur l'exactitude du résultat, selon préconisations de méthodes ou fournisseurs, le raccordement au SI est à réaliser. Par exemple : incubations (techniques enzymatiques manuelles, techniques ELISA, latex, techniques de biologie moléculaire, ...). Le raccordement se fait classiquement auprès de l'horloge parlante ou sur le site Internet du BIPM (www.bipm.org).

Note : Lorsqu'il s'agit d'une incubation à réaliser, avec préconisation d'un minimum de délai (fournisseur, société savante, ...), il appartient au laboratoire de la réaliser sur un délai supérieur, avec une marge suffisante contenant *a priori* l'incertitude. Exemple : cas de la centrifugation lors du prétraitement, s'il est préconisé 2 min., centrifuger à 2 min. 20 sec..

- Centrifugeuses

Le laboratoire définit les caractéristiques de maintenance nécessaires et adaptées pour les paramètres considérés (température, temps, vitesse de centrifugation, ...). Dans le cas où cette étape de centrifugation et l'équipement n'ont pas d'influence notoire (sinon à se référer aux recommandations fournisseurs ou sociétés savantes) sur la qualité et la fiabilité du résultat (ex. prétraitement), un contrôle fonctionnel annuel qui peut être réalisé par un prestataire est suffisant²¹.

Lorsque le laboratoire définit la centrifugation comme une étape critique (sur la base de préconisations fournisseurs ou de sociétés savantes), le raccordement métrologique de la vitesse (tour par minute, pour accéder à l'accélération, g) peut être réalisé en interne à l'aide d'un tachymètre raccordé au SI (par un prestataire accrédité), ou auprès d'un prestataire extérieur accrédité²².

Toutefois, dans certains cas, notamment lors de l'utilisation de microplaques et de "cartes gel" (ex. analyses d'Immuno-hématologie), pour la grandeur vitesse, ou pour la phase de prétraitement dans le cas de certains examens spécialisés d'Hémostase (certains facteurs de coagulation, par exemple V et VIII) pour la grandeur température, voire dans le cas d'utilisation de certaines techniques d'immuno-enzymologie (selon équipement et méthode, par exemple ACTH), certains ou tous les paramètres de vitesse de centrifugation, température et temps ont une influence reconnue. Dans ce cas, un raccordement au SI est en plus à réaliser pour les grandeurs considérées, en fonction des spécifications techniques (ex. recommandations fournisseurs, sociétés savantes) et de leurs incidences sur la validité des résultats des examens réalisés.

Dans le cas où un laboratoire ne suit pas les documents de référence des sociétés savantes, il lui appartient de démontrer que le fonctionnement retenu est valide (à l'aide d'un dossier de validation statistiquement significatif, cf. [ch. 6.19.3](#)), en prouvant que les grandeurs considérées n'ont pas d'impact sur la qualité des résultats.

- Hygrométrie

Le laboratoire s'informe des spécifications des fournisseurs (cf. fiches techniques ou directement auprès d'eux) et s'assure de leur pertinence et influence sur la qualité des résultats. Dans le cas de spécifications confirmées comme ayant un impact significatif sur la fiabilité et l'exactitude du résultat d'examen, le laboratoire suit et enregistre les conditions d'hygrométrie, à l'aide d'un hygromètre raccordé métrologiquement.

- Qualité de l'eau – Conductivité/résistivité

²¹ La vérification réglementaire annuelle conformément aux dispositions de l'arrêté du 5 mars 1993, en tant qu'objet tournant, relève de la sécurité des personnes. Il est rappelé que cet aspect est hors-champ de l'accréditation. Elle peut être accompagnée du contrôle fonctionnel mentionné ci-dessus.

²² A la date de publication du présent guide, il n'existe pas encore de prestataire accrédité pour procéder au raccordement en vitesse des centrifugeuses.

Le laboratoire effectue *a minima* un suivi avec enregistrement, de manière à respecter les recommandations fournisseurs, pour garantir les interventions en cas de dérive, notamment en fin de vie des composants (changement de cartouche). Il n'est pas nécessaire de procéder à un raccordement métrologique au SI.

- Mesure du pH

Pour la biochimie urinaire, le pH est contrôlé à l'aide d'un indicateur pH, pour l'acidification ou l'alcalinisation. En cas de mesure de pH urinaire fait à l'aide d'un indicateur de pH, le raccordement n'est pas nécessaire.

Dans le cadre de la mesure de pH sanguin (gaz du sang), le raccordement est réalisé à l'aide de préparations de référence fournisseurs (marquage "CE").

Dans le cadre de mesure de pH pour la préparation de solutions internes (ex. tampons), si le pH a une influence sur la qualité et l'exactitude du résultat, ou si une tolérance faible est demandée sur sa mesure (EMT), le raccordement métrologique au SI du pH-mètre est démontré, notamment à l'aide de matériaux de référence certifiés, avec certificats comportant le logotype d'un accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle.

- Spectrophotomètre et spectrofluorimètre

Dans le cas d'emploi de ce type d'équipement en méthode manuelle, pour lequel la longueur d'onde et d'absorbance ont une influence sur la qualité du résultat, un raccordement métrologique suivant les spécifications est à opérer, à l'aide de solutions de référence ou filtres de référence (ex. Holmium pour spectrophotométrie). La vérification des spectrophotomètres et des spectrofluorimètres est réalisé par le laboratoire, en interne, à l'aide de matériaux de référence certifiés et de filtres raccordés (avec traçabilité au SI démontrée -certificats comportant le logotype d'un accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle-) ou auprès de prestataires accrédités (avec certificat comportant le logotype d'un accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle).

Il est pertinent de compléter ce raccordement par des contrôles supplémentaires, à l'initiative du laboratoire (lumière parasite, qualité des cuves...). Le suivi de la dérive du spectrophotomètre peut être réalisé par d'autres moyens que l'utilisation de filtres raccordés, notamment à l'aide de solutions adaptées.

Pour le spectrophotomètre d'absorption atomique et d'émission de flamme, cette même démarche s'applique.

- Qualification métrologique des systèmes analytiques semi-automatisés

Les systèmes analytiques semi-automatisés sont composés de modules multiples, comme c'est le cas par exemple pour certaines techniques manuelles en Immuno-hématologie ou en Sérologie infectieuse : distributeur, incubateur, étuve, centrifugeuse, agitateur, ... Il convient alors de procéder aux raccordements métrologiques des grandeurs et des équipements qui ont une influence sur la fiabilité et l'exactitude du résultat de l'examen, outre la réalisation de maintenances contractualisées réalisées par un prestataire (ex. fournisseur). Pour le cas des RAI, le raccordement des volumes pour les pipettes est à réaliser.

Il convient que la qualification des équipements porte sur l'ensemble de la phase analytique dans sa globalité, en tenant compte des liens fonctionnels entre équipements, le système analytique étant considéré comme un tout.

- Métrologie des chaînes automatisées (prétraitement, ...)

Du fait de difficultés d'accessibilité, aucun raccordement métrologique n'est à effectuer, au même titre que pour les automates et analyseurs fermés (cf. [ch. 6.22.1](#)). Le laboratoire emploie des contrôles de qualité, lui permettant de s'assurer de la maîtrise de son processus analytique (cf. [ch. 6.23](#)).

Si pour certaines grandeurs "critiques" connues et démontrées pour certains examens et pour lesquelles l'accès est possible, le raccordement métrologique peut être réalisé, en fonction d'une analyse de bénéfice/risque et des besoins/spécifications déterminés par le laboratoire, pour en assurer leur maîtrise.

- Densitomètre

Cet équipement est à vérifier, à l'aide de solutions de référence fournisseur.

- CO₂

Dans le cas des incubateurs, dans la mesure où la teneur en CO₂ a un impact sur la qualité du résultat (Bactériologie, cultures cellulaires...), le laboratoire devra prévoir le raccordement au SI de la sonde de mesure du CO₂ de l'incubateur. Généralement ce raccordement peut être réalisé auprès d'un prestataire extérieur (accrédité, avec certificat comportant le logotype d'un accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle).

Dans le cas d'utilisation de sachets commercialisés, il convient de suivre les recommandations du fournisseur (ex. nombre de boîtes par sachet). Un témoin d'atmosphère est également employé. La preuve du raccordement métrologique est apportée par les certificats du fournisseur. Idem, dans le cas d'utilisation de jarres de CO₂.

- Oculaire micrométrique

Pas de raccordement métrologique au SI à apporter.

- Mesure des CMI

En cas d'utilisation d'un équipement pour mesurer manuellement les diamètres, pas de raccordement métrologique au SI à réaliser.

6.23 Assurer la qualité des procédures analytiques et des résultats - Contrôles de qualité (§ 5.6)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.6

La maîtrise des risques relève d'un processus d'analyse, réalisé au préalable, et qui précède la stratégie de mise en place des moyens de contrôles de qualité (cf. norme ISO/TS 22367; cf. [ch. 6.10](#)).

Les contrôles de qualité constituent la base de la validation continue de la méthode par le laboratoire pour assurer la qualité des procédures analytiques et donc des résultats.

Il appartient au laboratoire de mettre en œuvre un contrôle de qualité, aussi bien interne (CIQ) à l'aide de matériaux de contrôle (contrôles "de trousse" ou contrôles fournisseurs, contrôles indépendants, sérums internes (ex. "pool"), contrôles positifs et négatifs, matériaux de référence, souches de référence, ...), couvrant le processus analytique pour démontrer sa maîtrise, qu'externe (EEQ), à l'aide des comparaisons interlaboratoires.

Le laboratoire peut se référer au guide technique d'accréditation du Cofrac, "*Les contrôles de qualité en Biologie Médicale*", SH GTA 06.

Attention : le contrôle qualité permet de **prouver la maîtrise analytique**, mais ne maîtrise pas les conditions de réalisation de l'ensemble du processus analytique (pré-, per- et post-analytique, processus d'examen). Toutefois, en l'absence de certains éléments de maîtrise de ce processus, il apporte les garanties *in fine*, mais il ne remplace pas la maîtrise de l'ensemble du processus analytique (approche "5 M").

Note : il convient de ne pas employer le même matériau pour l'étalonnage et le contrôle de qualité. De même pour les examens à résultat qualitatif à "cut-off", des matériaux différents sont employés pour la détermination de ce "cut-off" et pour le contrôle de qualité.

6.23.1 Contrôle Interne de la Qualité (CIQ)

Les contrôles de qualité interne constituent un des meilleurs moyens d'évaluer la maîtrise de la phase analytique.

Le laboratoire définit et décrit la notion de série en fonction de son activité et des types d'examens réalisés. Le laboratoire met en œuvre des contrôles sur plusieurs niveaux de concentration, en début et fin de séries, ou à fréquence définie (temps ou nombre d'analyses) en fonction d'une analyse de bénéfice/risque, des spécifications des méthodes (ex. fournisseurs) ou en cas d'intervention sur le processus analytique (ex. changement de réactifs, étalonnage, maintenance, ...).

Il appartient au laboratoire de **définir ses propres tolérances** ("bornes") pour chaque contrôle mis en œuvre, en adéquation avec les performances analytiques du laboratoire, c'est-à-dire moyenne et CV de fidélité intermédiaire ("reproductibilité intra-laboratoire"), pour les analyses quantitatives. Il établit des dispositions lui permettant d'identifier dans les meilleurs délais toute situation "hors-contrôle". Ceci correspond à la redéfinition des intervalles d'acceptation pour être en adéquation avec les performances analytiques réelles et les besoins du laboratoire, afin de conduire à une maîtrise du contrôle efficace, optimale et pertinente.

Les résultats font l'objet d'une exploitation adaptée par le laboratoire, en fonction des spécifications annoncées par le fournisseur, des performances réelles de la méthode, des recommandations des sociétés savantes (ex. SFBC) et des besoins cliniques (ex. Ricos *et al.*; cf. SH GTA 06 du Cofrac).

Des seuils d'alarme et d'action sont à définir, avec une conduite à tenir en cas d'écart sur un résultat de contrôle (cf. SH GTA 06). Une analyse évalue **rétrospectivement les**

résultats rendus depuis le précédent CIQ conforme. Un écart sur un résultat de contrôle peut être géré à l'aide de la procédure de traitement des non-conformités (cf. § 4.9 de la norme NF EN ISO 15189).

Dans le cas de méthodes à résultats quantitatifs, au moins un matériau de contrôle est à choisir dans la **zone de seuil de décision clinique** (ex. troponine, hémoglobine, glycémie, ...), s'il est disponible.

Dans le cas de méthodes à résultats qualitatifs (ex. Sérologie) à effet de seuil ("cut-off"), au moins un matériau de contrôle est à choisir dans la **zone des faiblement positifs**.

Dans le cas d'examens à résultats qualitatifs, en particulier lorsqu'elle repose sur une lecture réalisée par l'opérateur (identification fondée sur la morphologie, par exemple dans le cas des formules leucocytaires), il appartient au laboratoire d'évaluer régulièrement la qualification des opérateurs réalisant cette tâche. Un moyen alternatif de contrôle peut être le recours à des doubles lectures par différents opérateurs. Les risques doivent être maîtrisés **au minimum pour les étapes critiques**, qui sont identifiées (cf. [ch. 6.20](#)).

En cas d'utilisation de 2 ou plusieurs systèmes analytiques (ex. "miroir", EBMD et automate de secours "back-up") pour la réalisation d'examens et ce de manière indifférente, l'exploitation du CIQ du jour est à consolider, en s'assurant de la compatibilité des résultats. Il s'agit pour le laboratoire de définir des bornes de validation commune, afin de garantir que les résultats soient non-significativement différents (cf. encadré [ch. 6.19.1](#)).

L'utilisation d'un nouveau lot de matériau de contrôle interne de qualité nécessite la détermination de ses performances analytiques, afin de déterminer les nouveaux critères d'acceptation utilisés, pour s'assurer que le processus analytique est maîtrisé, quand cela est possible. Ceci est réalisé lors d'une période préalable à l'utilisation ("chevauchement", période probatoire, cf. SH GTA 06.) En cas de changement de lot de contrôle de qualité, cette période préalable détermine une période de co-utilisation des deux lots : le précédent servant au contrôle effectif, le suivant subissant le processus de qualification de lot (détermination des seuils, "bornes").

6.23.2 Comparaisons interlaboratoires – Evaluation Externes de Qualité (EEQ)

Outre le contrôle national de qualité (CNQ), il est rappelé que le laboratoire doit participer à d'autres campagnes de comparaisons interlaboratoires adaptée à l'activité du laboratoire, conformément à la réglementation en vigueur, pour l'ensemble des examens réalisés, quand elles existent et sont pertinentes (ex. nombre de participants significatif, matrice, ...), en complément du contrôle interne.

De plus, les comparaisons interlaboratoires sont un des moyens pour assurer la qualité des résultats. A défaut, la norme NF EN ISO 15189 (§ 5.6.5) prévoit d'autres modalités alternatives de contrôles de qualité à mettre en place, en absence de telles comparaisons interlaboratoires.

Les comparaisons interlaboratoires revêtent différentes formes :

- les **contrôle externes ponctuels** de la qualité (parfois appelés "essai d'aptitude" ou EEQ), où le laboratoire soumet le résultat d'une détermination **en aveugle**, sur un échantillon de titre inconnu : **contrôle d'exactitude** ;
- **Les comparaisons interlaboratoires de données de contrôle interne de qualité**, où les résultats du contrôle interne de qualité sont soumis à un organisme externe pour comparaison (confrontation externe du CIQ) : **contrôle de justesse**.

Les objectifs de ces comparaisons interlaboratoires sont différents, et doivent être clairement identifiés. Dans le premier cas, le contrôle ponctuel permet une évaluation de l'exactitude de la méthode analytique. Il permet d'évaluer, à un instant donné, l'aptitude du laboratoire.

Dans le second cas, la comparaison interlaboratoire de données de contrôle interne de qualité permet une évaluation non seulement de la fidélité intermédiaire, mais également de la justesse. Elle permet d'évaluer, sur une période donnée, sur les performances de la méthode, et fournit des indications pour la résolution de problèmes analytiques.

Les 2 approches **sont complémentaires et non exclusives**. *A minima*, il appartient au laboratoire de participer à des campagnes de comparaisons interlaboratoires ponctuelles, en aveugle, avec des échantillons de nature diverse (matrice), quand elles existent.

La fréquence de participation aux campagnes de comparaisons interlaboratoires ponctuelles est fixée en fonction d'une analyse de bénéfice/risque des besoins et de la réglementation en vigueur.

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

Note : Les évaluations externes ponctuelles peuvent être utilisées comme essai d'aptitude pour évaluer la compétence du laboratoire, ou encore habiliter le personnel (biologistes médicaux et techniciens) sur le plan technique et les biologistes médicaux sur le plan des avis et interprétations.

Cas des programmes de comparaison interlaboratoires qui doivent être "en conformité substantielle avec les dispositions de l'ISO/CEI Guide 43-1" (cf. § 5.6.4 de la norme NF EN ISO 15189)

Note : Le guide ISO/CEI 43-1 est remplacé à ce jour par la norme ISO/CEI 17043.

Pour répondre à cette exigence, cela signifie que, *a minima*, l'organisme de comparaisons interlaboratoires, auquel a recours le laboratoire, doit fournir un engagement ou une preuve qu'il fonctionne en conformité substantielle avec cette norme, pour les examens accrédités ou présentés à l'accréditation par le laboratoire (ex. politique qualité, MAQ, attestation, ...). S'il n'existe aucun organisme de comparaisons interlaboratoires pour certains examens pouvant fournir ces engagements ou preuves, les organismes existants peuvent toutefois être choisis. En outre, cette exigence est un critère de choix de ces organismes par le laboratoire (appel d'offre, cahier des charges). Par ailleurs, il existe des organismes accrédités pour cette activité de comparaisons interlaboratoires sur la base de l'ISO/CEI 17043 (ex. référentiel Cofrac LAB CIL REF 02, disponible sous www.cofrac.fr).

6.23.3 Autres types de contrôles de qualité

Pour éliminer les erreurs susceptibles de se produire, le laboratoire peut prendre des dispositions, en tant que contrôle de qualité au sens large, sur des étapes définies comme critiques de ses processus (cf. § 5.6.1 de la norme NF EN ISO 15189). Par exemple, des vérifications appropriées, des contrôles de la pratique, des manipulations, ou du transfert de données (saisies), la formation continue du personnel (ex. lecture de lames).

Les comparaisons interlaboratoires sont un des moyens, les plus pertinents, pour assurer la qualité des résultats.

En absence de comparaisons interlaboratoires réalisées par des organismes externes et disponibles, voire de contrôles internes, il appartient au laboratoire de mettre en œuvre les autres possibilités que la norme NF EN ISO 15189 prévoit :

- analyses entres plusieurs laboratoires au sein d'un groupement (laboratoire multisite, ...) sur un même matériau, de préférence de source externe (échange de matériaux/spécimens/échantillons biologiques), ...

En l'absence de contrôles internes de qualité (cas exceptionnel pour les examens courants), le laboratoire met en œuvre les modalités suivantes :

- maîtrise des étapes critiques,
- exploitation de la moyenne des "normaux",
- analyses réitérées à l'aide de méthodes identiques ou sur des équipements identiques,
- comparaison de méthodes différentes, ou sur des équipements différents (comparabilité des mesures),
- analyse sur des échantillons conservés,
- comparaisons de résultats pour des caractéristiques différentes de l'échantillon biologique (validation biologique), ...

Dans le cas où la réalisation d'une étude de comparaison est nécessaire (comparaison de deux méthodes, de deux automates identiques), le laboratoire peut employer des échantillons biologiques conservés à cette fin (cf. [ch. 6.24.2](#)).

6.23.4 Contrôles en biologie moléculaire

Pour les techniques d'amplification génique (PCR, TMA, ...), chaque test d'amplification génique comporte un contrôle réalisé avec un témoin aussi bien positif que négatif, ainsi qu'un contrôle interne pour identification des inhibitions.

Attention, le terme de contrôle interne est différent de celui qui est généralement considéré (CIQ). Le CIQ est aussi à utiliser dans la mesure du possible, s'il existe sur le marché, afin de suivre le processus analytique avec un échantillon différent de celui du fabricant et de "charge" égal à 3 fois le seuil de sensibilité de la technique si cela est possible.

Lorsque cela est possible, le programme d'évaluation externe de la qualité retenu devra permettre d'évaluer la sensibilité de la méthode employée ainsi que sa spécificité, en particulier dans le cas d'examens réalisés sur des cibles présentant d'importantes similarités (CMV, VZV, HSV I et II, HHV6, ...) ou présentant une grande variabilité (HCV, HBV, ...).

La notion de nature de prélèvement est aussi importante à prendre en compte dans la mesure où des matrices différentes peuvent influencer le résultat et la spécificité en particulier. Tout résultat interprété pour les méthodes de type qualitatif fait l'objet, en cas de discordance avec le résultat attendu, d'une analyse en fonction de la "charge" contenue dans l'échantillon, si cette dernière est annoncée par l'organisateur de la comparaison interlaboratoire.

6.24 Phase post-analytique (§ 5.7)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.7

6.24.1 Validation biologique

La validation biologique est systématiquement réalisée **par un biologiste médical**, ou sous sa responsabilité en période de permanence (ex. garde, astreinte, etc.), selon les dispositions du SMQ du laboratoire par du personnel **habilité** à cet effet (cf. § F.5.6.7 du document Cofrac SH REF 02).

Cette validation biologique a pour objet de vérifier **la cohérence et la vraisemblance** de l'ensemble des résultats d'examens effectués pour un même patient, en prenant en compte, les informations cliniques disponibles, les résultats et leurs incertitudes de mesure et des résultats antérieurs. Elle est à distinguer de la "validation analytique", laquelle peut être réalisée par du personnel technique, et est réalisée selon des dispositions précisément documentées et a pour objet de s'assurer, sur la base de l'exploitation des contrôles de qualité employés pour la mise en œuvre de la méthode, de la validité technique du résultat.

Le laboratoire s'assure **de l'homogénéité et de la pertinence** de la validation biologique effectuée par les biologistes médicaux du laboratoire (dispositions, recommandations, harmonisation entre les différents biologistes médicaux, réunions de consensus, formation continue, ...).

Lorsque la validation biologique est réalisée par plusieurs biologistes médicaux, en fonction des spécialités (ex. Bactériologie, Hématologie, ...), il appartient au laboratoire de procéder au final à une validation biologique globale et d'assurer la traçabilité des différents intervenants.

En cas d'utilisation d'un système automatisé **d'aide** à la validation, il appartient au laboratoire de décrire son utilisation, avec les responsabilités associées, et de procéder à la validation de l'utilisation qui en est faite (ex. paramétrage, ...), au même titre qu'un équipement (cf. [ch. 6.16](#) et [6.21](#)), avec contrôles périodiques à mettre en œuvre, selon une procédure définie, ainsi qu'après toutes modifications, pour garantir son utilisation. La validation de ce système automatisé est réalisée par le biologiste médical.

6.24.2 Conservation des échantillons biologiques

Les dispositions de conservation des échantillons biologiques par le laboratoire permettent d'assurer l'intégrité, la pérennité et l'identification formelle des échantillons biologiques de manière à garantir la fiabilité du résultat lors d'une éventuelle ré-analyse ultérieure, conformément aux recommandations (fournisseurs, sociétés savantes, ...). Une procédure correspondante écrite est recommandée pour la mise en "échantillothèque" (sérothèque, ...). Chaque fois que cela est possible et compatible avec les exigences techniques, l'archivage concerne uniquement "l'échantillon primaire" et non les "échantillons secondaires" ou les produits dérivés de ce dernier (ADN, culot cellulaire). Les modalités d'archivage des échantillons biologiques sont définies par la réglementation pour un certain nombre d'examens. Dans le cas contraire, il appartient au laboratoire de définir les modalités de conservation adaptés aux besoins de ses clients.

Il est rappelé que pour certains examens (notamment de sérologie, marqueurs tumoraux, ...), les sérums sont conservés à -20° C pendant au moins un an, conformément à la réglementation en vigueur. Par ailleurs, il est rappelé qu'en cas de conservation de certains échantillons biologiques, le laboratoire est soumis à la loi sur la bioéthique du 6 août 2004.

Concernant l'élimination des déchets, cf. [ch. 6.15.2](#).

6.25 Expression et compte rendu de résultats (§ 5.8)

En application de NF EN ISO 15189 (SH REF 02), § 5.8

6.25.1 Référence à l'accréditation

Il est rappelé les règles mentionnées dans le document Cofrac GEN REF 11 au sujet des modalités de référence à la marque Cofrac et à l'accréditation, notamment sur les comptes rendus, mais également sur tout autre document ou support (site Internet, papier à en-tête, affichage, véhicule, ...) émis par le laboratoire et se conforme à la réglementation en vigueur sur la référence à l'accréditation (cf. § F.5.8 du document Cofrac SH REF 02).

A ce titre, il est rappelé que la référence textuelle à l'accréditation a la même valeur que l'utilisation du logotype du Cofrac, pour réputer une prestation réalisée sous accréditation (cf. § 5.5 du document Cofrac GEN REF 11).

Dans le cas où le laboratoire ne fait pas référence à l'accréditation Cofrac, lors de transmission électronique, pour des prestations réalisées sous accréditation, selon des termes contractuels avec ses clients, l'édition en bonne et due forme d'un compte rendu portant la référence à la marque Cofrac est toutefois la seule façon de réputer une prestation réalisée sous accréditation.

6.25.2 Interprétations et commentaires

Les interprétations et commentaires correspondent à des informations communiquées dans le compte rendu d'examen de manière à faciliter l'utilisation du/des résultat(s) par le prescripteur (clinicien). Il est rappelé que l'interprétation du/des résultat(s) est **systématique et obligatoire** (cf. article L. 6211-2) ; *a minima* elle concerne chaque résultat et tient compte du contexte de l'ensemble des examens. Ces interprétations sont à réaliser en fonction des données clinico-biologiques disponibles que le laboratoire s'emploie à obtenir.

Dans le cas où l'interprétation n'est pas présente sur le compte rendu, notamment pour les laboratoires d'établissements de santé, le laboratoire enregistre sa communication. De même, le laboratoire trace toute communication, notamment téléphonique, auprès du clinicien, concernant l'interprétation des résultats pour des patients particuliers (pathologie particulière, aide au diagnostic, ...).

Les interprétations et commentaires sont à **documenter** par le laboratoire (références bibliographiques notamment). La manière dont ils sont émis est à décrire, ainsi que le cadre dans lequel ils sont employés. Il convient qu'ils reposent sur des données bibliographiques établies issues d'indications ou recommandations d'organismes reconnus (HAS, NABM, AFSSAPS, OMS, Société savantes, ...), notamment nationaux quand ils existent -ou autres si appropriés, sur justification-, et que ces bases documentaires, ainsi que leurs règles d'émission, soient documentées dans le SMQ du laboratoire. L'objectif étant de disposer d'interprétations et de commentaires **harmonisés** au sein du laboratoire entre **les biologistes médicaux.**"

L'émission d'interprétations et de commentaires peut être automatisée et informatisée. Dans ce cas, les modalités correspondantes sont à décrire par le laboratoire, et il convient que le laboratoire dispose d'algorithmes décisionnels établis par le biologiste médical.

Sont considérés comme des interprétations et commentaires :

- les valeurs de références (seuils, intervalles biologiques), puisque constituent une aide d'interprétation, notamment pour le prescripteur,
- les commentaires indiqués en relation avec ces valeurs (ex. ceux relatifs aux bilans lipidiques et hépatiques),
- des commentaires de la NABM obligatoires, comme pour certaines sérologies (ex. HIV, Toxoplasmose, ...),
- les avis sur la qualité des échantillons biologiques reçus,
- des résultats calculés ou traités, autre expression de résultats, à partir de résultats d'examens couverts par l'accréditation (rapport, MDRD, osmolarité, ...), y compris ceux employés pour l'estimation de risques (ex : génétique, trisomie 21) ou du statut immunitaire pour le diagnostic de la toxoplasmose.

Dans le cas où l'interprétation est basée sur la comparaison du résultat, par rapport à un seuil défini (ex. médicaments, troponine, HbA1c, ..), il sera tenu compte **de l'incertitude de mesure dans cette interprétation.**

6.25.3 Communication des résultats des sous-traitants

Le laboratoire communique aux patients/prescripteurs les résultats interprétés obtenus auprès de sous-traitants. Il est rappelé qu'il peut dans ce cas soit reprendre les éléments du compte rendu du sous-traitant au sein de son propre compte rendu, soit transmettre le compte rendu du sous-traitant (cf. § F.4.5 du document Cofrac SH REF 02).

Le laboratoire met en place des actions vis-à-vis de ses sous-traitants (information, modification des contrats en cours, ...) pour le respect de cette disposition. Si des cas de transmission directe des comptes rendus aux patients/prescripteurs par le sous-traitant persistent, le laboratoire met en place des actions correctives (cf. [ch. 6.9](#)). L'évaluation porte sur les actions mises en place par le laboratoire et le suivi de leur efficacité.

Il est toutefois rappelé qu'en cas d'urgence justifiée, le laboratoire sous-traitant est tenu d'adresser directement le compte rendu aux patients et prescripteurs.

Il est également rappelé que le laboratoire complète, si possible, l'interprétation du sous-traitant en fonction des examens réalisés dans son laboratoire et des renseignements cliniques obtenus. Cette interprétation n'a de ce fait **pas de caractère obligatoire**. Le laboratoire met en place des dispositions visant à réaliser cette interprétation complémentaire si besoin. L'évaluation porte sur la mise en œuvre de ces dispositions, notamment dans le cas où un complément d'interprétation apparaît évident.

6.25.4 Signataires des comptes rendus d'examens

Le compte rendu fait apparaître l'identité du signataire par son nom²³, conformément à la réglementation en vigueur, en termes de responsabilité et de traçabilité. La signature apposée proche d'un des noms des biologistes est recevable.

Lorsque le biologiste médical qui signe le compte rendu est différent de celui qui a effectué la validation biologique électroniquement, le laboratoire s'assure de la traçabilité des différents intervenants, notamment pour la réédition d'un compte rendu (duplicata). Un des moyens

²³ Pour les certains examens (diagnostic prénatal, examens de génétique, détermination du risque de trisomie 21, ...) la validation biologique n'est effectuée que par un praticien agréé à cet effet par l'Agence de la Biomédecine (ABM).

pour assurer cette traçabilité est de disposer d'un planning de présence des signataires et d'une grille de paraphes, ou encore d'une traçabilité informatique.

Communication de résultats anormaux, dans le cadre de la Qualification Biologique du Don en Immuno-hématologie

Conformément à la réglementation en vigueur applicable aux EFS, CTSA et Etablissements de Santé conservant et délivrant des PSL (cf. décision du 6 novembre 2006 relative aux bonnes pratiques transfusionnelles) et en lien avec la procédure nationale adoptée, en cas d'un résultat d'examen anormal sur un don, celui-ci est à adresser au donneur, par le responsable du laboratoire et le responsable des prélèvements. Le laboratoire adresse un courrier d'information à l'attention du donneur. Si ce courrier comporte les résultats de l'examen réalisé, il est assimilable à un compte rendu d'examen et à ce titre est conforme aux exigences d'accréditation.

6.25.5 Transmission des résultats

Le laboratoire met en œuvre des dispositions visant à assurer **la confidentialité** et le **respect du secret médical** pour les résultats remis aux patients dans ses locaux, y compris les commentaires rendus oralement par le biologiste médical. Le laboratoire prévoit également des dispositions précisant les règles de communication des résultats, ainsi que les modes de communication pouvant être utilisés (ex. patients mineurs, procuration, ...). Ces dispositions prévoient les moyens de s'assurer de l'identité de la personne à qui le résultat est transmis.

Les personnes habilitées à recevoir et à utiliser les informations médicales sont les prescripteurs, ce qui n'empêche pas le laboratoire de diffuser un exemplaire du compte rendu au patient.

6.25.6 Transmission électronique des résultats

La réglementation française autorise une signature électronique qui est à distinguer d'une signature numérisée. Rappelons que cette dernière n'est qu'un moyen pour apposer une signature manuscrite.

La signature électronique dispose d'un certificat garantissant **4 critères** (confidentialité, intégrité, authenticité et non-répudiation), et a la même valeur qu'une signature manuscrite. Elle est utilisée pour la transmission électronique, pour lesquels ces 4 critères sont à garantir.

Le laboratoire se reportera aux indications du Cofrac sur ce point, notamment le document Cofrac SH REF 02 (§ F.5.8) et [LAB GTA 09](#), "Dématérialisation des données dans les laboratoires". Les moyens pour mettre en œuvre la signature électronique en application conforme de la réglementation, des référentiels d'accréditation et aussi les références réglementaires y sont mentionnés. De même le LAB GTA 09 présente des préconisations de transmission électronique des résultats, en utilisant la signature électronique.

Il est rappelé qu'en dehors du recours à la "signature électronique présumée fiable" (certificat PSCE²⁴), l'utilisation de moyens de transmission électronique fait préalablement l'objet d'un contrat entre le laboratoire et ses clients ("convention de preuve"), correspondant à l'utilisation d'une signature électronique "simple".

Dans ce cas, il appartient au laboratoire d'établir un dossier technique indiquant le niveau de garanties de ces 4 critères (confidentialité, intégrité, authenticité et non-répudiation) des moyens qu'il utilise, à l'instar d'un dossier de validation.

En particulier, dans le cas de transmission électronique directe des résultats au prescripteur, le laboratoire s'assure que celui-ci **reçoit l'intégrité des informations**, notamment l'identité du laboratoire, l'intégralité des résultats avec les unités et l'identité du biologiste médical ayant validé le compte rendu.

La transmission des résultats sous forme papier ne dispense pas le laboratoire de répondre aux exigences applicables à la transmission électronique décrites ci-dessus.

Au sein d'un établissement de santé, lorsque les résultats sont consultables sur un serveur, il appartient au laboratoire de s'assurer que les dispositions sont prises par l'établissement quant au respect de la confidentialité des résultats, et de l'accès à ceux-ci par du personnel autorisé.

En cas d'archivage des comptes rendus uniquement électronique, les laboratoires doivent être en mesure de reproduire fidèlement le rapport transmis par voie électronique durant l'ensemble de la durée d'archivage définie.

²⁴ Au jour de la publication du présent guide, aucun certificat PSCE n'est disponible pour des procédés de signature électronique auprès de fournisseurs informatiques en biologie médicale.

7 BIBLIOGRAPHIE

7.1 Références réglementaires

Code de la Santé Publique ([CSP](#)).

Directive [98/79/CE](#) du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, JOCE du 7 décembre 1998, L.33, p. 1-37.

Directive [2000/54/CE](#) du Parlement européen et du Conseil du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail (septième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE), JOCE du 17 octobre 2000, L 262, p. 21-45.

Spécifications techniques communes (CTS) du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ([2002/364/CE](#)).

DÉCISION DE LA COMMISSION du 27 novembre 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ([2009/886/CE](#))

DÉCISION DE LA COMMISSION du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ([2009/108/CE](#))

Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 relatif aux di spositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifiant le code de la santé publique. JORF du 6 février 2004, page 2577 (NOR: [SANP0324626D](#)).

Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), version en vigueur, l'Assurance Maladie (www.ameli.fr).

Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1), JORF du 7 août 2004 (NOR: [SANX0100053L](#)).

Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale (NOR : [SASX0927179R](#))

Arrêté du 5 août 2010 fixant les références des normes d'accréditation applicables aux laboratoires de biologie médicale (NOR : [SASP1016668A](#))

Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale, JORF du 4 mai 2002, page 8375 (NOR : [SANP0221588A](#)).

Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence, JORF du 9 juin 2010, page 10572 (NOR : [SASP0908446A](#)).

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique (*transfusion sanguine*; NOR: [SANM0624526S](#)).

Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (NOR : [SASP1011922A](#)).

Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du dossier prévu aux articles R. 2142-3 et R. 6122-32 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des activités d'AMP.

Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du document d'évaluation des activités d'AMP.

Arrêté du 8 août 2008 fixant le contenu des rapports annuels d'activité des organismes sans but lucratif, des établissements de santé et des laboratoires d'analyse de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités d'AMP.

Arrêté du 22 août 2008 relatif au consentement et à la confirmation du consentement d'un couple ou d'un membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à l'accueil de son ou de ses embryons par un couple tiers.

Arrêté du 18 décembre 2008 fixant les éléments d'information relatifs au signalement d'un incident ou d'un effet indésirable dans le cadre du dispositif de vigilance relatif à l'AMP.

Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (NOR : [SASP0907157A](#)).

Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2131-7 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des analyses de cytogénétique et biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*.

Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de diagnostic prénatal.

Arrêté du 6 août 2008 fixant le contenu des rapports annuels d'activité des établissements publics de santé ou des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal, des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des établissements autorisés à pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*.

Arrêté du 5 février 2009 relatif au formulaire de recueil du consentement des deux membres d'un couple à la réalisation d'un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*.

Arrêté du 13 février 2009 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 1131-15 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer les examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Arrêté du 10 novembre 1967 relatif à la compétence des médecins pouvant être autorisés à utiliser des radioéléments en sources non sellées à des fins médicales.

Arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes susceptibles d'être autorisées à utiliser des radioéléments artificiels en sources non sellées à des fins médicales.

Arrêté du 15 octobre 1992 modifiant l'arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales.

Loi n°75-663 du 15 juillet 1975 modifiée, relative à l'élimination des déchets

Décret n°97-517 du 15 mai 1997 relatif à la classification des déchets.

Décret n°97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux ou assimilés et modifiant le code de la santé publique (NOR : [PREX9702135Z](#)).

Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, JORF du 3 octobre 1999, page 14685 (NOR: [MESP9922895A](#)).

Arrêté du 7 septembre 1999 relatif au contrôle des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, JORF du 3 octobre 1999, page 14686 (NOR: [MESP9922896A](#)).

Arrêté du 6 janvier 2006 modifiant l'arrêté du 24 novembre 2003 relatif aux emballages des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine. JORF du 20 janvier 2006, page 915 (NOR : [SANP0620127A](#)).

Arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. JORF du 30 juillet 1994, page 11078 (NOR : [TEFT9400844A](#)).

Arrêté du 17 avril 1997 modifiant l'arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. JORF du 26 avril 1997, page 6361 (NOR : [TAST9710557A](#)).

Arrêté du 30 juin 1998 modifiant l'arrêté du 18 juillet 1994 modifié fixant la liste des agents biologiques pathogènes, JORF du 22 juillet 1998, page 11207 (NOR : [MEST9810740A](#)).

Arrêté du 16 juillet 2007, fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes, JORF du 4 août 2007, page 13106 (NOR : [MTST0756429A](#)).

Arrêté du 1er juin 2001 relatif au transport des marchandises dangereuses par route (dit "arrêté ADR"), JORF du 30 juin 2001, page 10442 (NOR : [EQU0100809A](#)).

Arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres (dit "arrêté TMD"), JORF du 11 décembre 2009, page 21385 (NOR : [DEVP0911622A](#))

Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain, JORF du 5 mai 2002, page 8703 (NOR : [MESP0221557A](#)).

Arrêté interministériel du 19 avril 1988 fixant les conditions d'attribution de l'autorisation de pratiquer des expériences sur les animaux, JORF "Lois et Décrets" du 27 avril 1988, page 5608 (NOR : [AGRG8800566A](#)).

Arrêté interministériel du 19 avril 1988 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale, JORF "Lois et Décrets" du 27 avril 1988, page 5608 (NOR : [AGRG8800567A](#)).

Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, JORF du 8 mai 1994, page 6753 (NOR: [TEFT9400404A](#)).

Arrêté du 5 mars 1993 soumettant certains équipements de travail à l'obligation de faire l'objet des vérifications générales périodiques prévues à l'article R. 233-11 du code du travail, JORF du 17 mars 1993, page 4149 (NOR: [TEFT9300286A](#))

7.2 Références normatives générales

Normes fondamentales - Vocabulaire des termes fondamentaux et généraux de métrologie (VIM). ISO/CEI GUIDE 99 ([AFNOR](#)) et JCGM 200 ([BIPM](#)).

Grandeurs et unités - Principes généraux. NF X02-001 ([AFNOR](#)).

Évaluation de la conformité - Vocabulaire et principes généraux. NF EN ISO/CEI 17000 ([AFNOR](#)).

Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire. NF EN ISO 9000 ([AFNOR](#)).

Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 15189 ([AFNOR](#)).

Analyses de biologie délocalisées (ADBD) – Exigences concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 22870 ([AFNOR](#)).

Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. NF EN ISO/CEI 17025 ([AFNOR](#)).

Médecine de laboratoires - Exigences pour les laboratoires réalisant des mesures de référence. NF EN ISO 15195 ([AFNOR](#)).

Évaluation de la conformité - Exigences générales pour les essais d'aptitude. [comparaisons interlaboratoires] NF EN ISO/CEI 17043 ([AFNOR](#)).

Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management de la qualité et/ou de management environnemental. NF EN ISO 19011 ([AFNOR](#)).

Statistique - Vocabulaire et symboles - Partie 1 : probabilité et termes statistiques généraux. NF ISO 3534-1 ([AFNOR](#)).

Statistique - Vocabulaire et symboles - Partie 2 : maîtrise statistique de la qualité. NF ISO 3534-2 ([AFNOR](#)).

Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique. Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle. NF EN ISO 17511 ([AFNOR](#)).

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* - Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique - Exigences relatives au contenu et à la présentation des modes opératoires de mesure de référence. NF EN ISO 15193 ([AFNOR](#)).

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* - Mesurage des grandeurs dans les échantillons d'origine biologique - Exigences pour les matériaux de référence certifiés et le contenu de la documentation justificative. NF EN ISO 15194 ([AFNOR](#)).

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* - Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique - Traçabilité métrologique des valeurs de concentration catalytique des enzymes attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle. NF EN ISO 18153 ([AFNOR](#)).

Exigences générales pour la compétence des producteurs de matériaux de référence. ISO/CEI Guide 34 et rectificatif technique 1 ([AFNOR](#)).

Utilisation des matériaux de référence certifiés. ISO Guide 33 ([AFNOR](#)).

Matériaux de référence - Contenu des certificats et étiquettes. ISO Guide 31 ([AFNOR](#)).

Étalonnage en chimie analytique et utilisation de matériaux de référence certifiés. ISO/CEI Guide 32 ([AFNOR](#)).

Laboratoires de médecine - Exigences pour la sécurité. ISO 15190 ([ISO](#), [AFNOR](#))

Biotechnologie - Critères de performance pour les postes de sécurité microbiologique NF EN 12469 ([AFNOR](#)).

Biotechnologie - Laboratoires de recherche, de développement et d'analyse - Niveaux de confinement des laboratoires de microbiologie, zones à risque, situations et exigences physiques de sécurité. NF EN 12128 ([AFNOR](#)).

Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM). ENV 13005 ([AFNOR](#)) et JCGM 100 ([BIPM](#)).

Application de la statistique – Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure - Parties 1-6, NF ISO 5725 (1-6) et rectificatifs techniques ([AFNOR](#)).

Métrologie – Systèmes de management de la mesure – Exigences pour les processus et les équipements de mesure. NF EN ISO 10012 : Septembre 2003 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Raccordement des résultats de mesure au Système International d'unités (SI). FD X07-015 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Optimisation des intervalles de confirmation métrologique des équipements de mesure. FD X07-014 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Relations clients/fournisseurs en métrologie. FD X07-019 ([AFNOR](#)).

Métrologie et applications de la statistique - Aide à la démarche pour l'estimation et l'utilisation de l'incertitude des mesures et des résultats d'essais. FD X07-021 ([AFNOR](#)).

Métrologie et applications de la statistique - Utilisation des incertitudes de mesures : présentation de quelques cas et pratiques usuelles. FD X07-022 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Procédure d'étalonnage et de vérification des thermomètres - Estimation des incertitudes sur les mesures de température. FD X07-028 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Procédure d'étalonnage et de vérification des thermomètres - Partie 1 : procédure d'étalonnage et de vérification des sondes et thermomètres à résistance. FD X07-029-1 ([AFNOR](#)).

Métrologie - Procédure d'étalonnage et de vérification des thermomètres - Partie 2 : procédures d'étalonnage et de vérification des couples thermoélectriques seuls et des thermomètres à couple thermoélectrique. FD X07-029-2 ([AFNOR](#)).

Appareils volumétriques à piston - Partie 6: Méthodes gravimétriques pour la détermination de l'erreur de mesure. ISO 8655-6 ([AFNOR](#)).

Mesure de l'humidité de l'air: enceintes climatiques et thermostatiques. NF X15-140 ([AFNOR](#)).

Microbiologie des aliments - Enceintes thermostatiques - Caractérisation, vérification et suivi quotidien. FD V08-601 ([AFNOR](#)).

Biotechnologies : Critères de performance pour les centrifugeuses. NF EN 12884 ([AFNOR](#)).

Guide de bonnes pratiques pour le développement et la mise en œuvre de la PCR en biologie vétérinaire. PR NF U 47-600 ([AFNOR](#)).

Microbiologie des aliments - Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la recherche de micro-organismes pathogènes dans les aliments - Essais de performance pour des thermocycleurs. XP CEN ISO/TS 20836 ([AFNOR](#)).

Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la détection des micro-organismes pathogènes dans les aliments - Exigences relatives à la préparation des échantillons pour la détection qualitative. NF EN ISO 20837 ([AFNOR](#)).

Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la détection des micro-organismes pathogènes dans les aliments - Exigences relatives à l'amplification et à la détection pour les méthodes qualitatives. NF EN ISO 20838 ([AFNOR](#)).

Critères de validation intra-laboratoire pour les méthodes de détection et quantification de séquences d'acides nucléiques spécifiques. XP V03-044 ([AFNOR](#)).

Méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés - Méthodes qualitatives basées sur l'utilisation des acides nucléiques. NF EN ISO 21569 ([AFNOR](#)).

Méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés - Méthodes quantitatives basées sur l'utilisation des acides nucléiques. NF EN ISO 21570 ([AFNOR](#)).

Qualité de l'eau - Détection et quantification des Legionella et/ou Legionella pneumophila par concentration et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). XP T90-471 ([AFNOR](#)).

Qualité de l'eau - Détection et quantification des Legionella et/ou Legionella pneumophila par concentration et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT - PCR). PR NF T90-471 ([AFNOR](#)).

Qualité de l'eau - Guide de contrôle qualité analytique pour l'analyse de l'eau. XP ENV ISO 13530 ([AFNOR](#)).

Laboratoires médicaux - Réduction d'erreurs par gestion du risque et amélioration continue. ISO/TS 22367 ([AFNOR](#)).

Laboratoires médicaux - Estimation et reportage de manque de fiabilité des mesures. ISO/CD TS 25680 ([ISO](#))

Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires. NF ISO 13528 ([AFNOR](#)).

Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. NF X 50 110 ([AFNOR](#)).

7.3 Documentation Cofrac – EA – ILAC

[Document Cofrac SH REF 00](#), "Règlement particulier", de la section Santé humaine.

[Document Cofrac SH REF 02](#), "Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale".

[Document Cofrac SH REF 05](#), "Règlement d'accréditation".

[Document Cofrac SH REF 08](#), "Expression et évaluation des portées d'accréditation".

[Document Cofrac SH REF 20](#), "Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en Plombémie".

[Document Cofrac SH REF 13](#), "Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en Radiotoxicologie – Dosimétrie des travailleurs" (dans l'attente de sa parution, se référer au document Cofrac [LAB REF 13](#), "Programme d'accréditation - Essais et analyses en dosimétrie des travailleurs").

[Document Cofrac SH GTA 04](#), "Guide technique d'accréditation de vérification / validation des méthodes en Biologie Médicale".

[Document Cofrac SH GTA 06](#), "*Les contrôles de qualité en Biologie Médicale*" (dans l'attente de sa parution, se référer au document Cofrac [LAB GTA 06](#), "Les contrôles de la qualité analytique en Biologie Médicale").

[Document Cofrac SH GTA 14](#), "*Guide d'évaluation des incertitudes des examens de Biologie Médicale*" (dans l'attente de sa parution, se référer au document Cofrac [LAB GTA 14](#), "Guide d'évaluation des incertitudes de mesures des analyses de Biologie Médicale").

[Document Cofrac LAB GTA 09](#), "Guide Technique d'Accréditation - Dématérialisation des données dans les laboratoires".

[Document Cofrac SH INF 50](#), "Portées-types d'accréditation".

[Document Cofrac SH INF 20](#), "Modalités de candidature à l'accréditation par la section Santé Humaine du Cofrac".

[Document Cofrac LAB REF 02](#), "Exigences pour l'accréditation des laboratoires selon la norme NF EN ISO/CEI 17025".

[Document Cofrac LAB INF 19](#), "Liste des organisateurs de comparaisons interlaboratoires".

[Document Cofrac LAB GTA 12](#), "Guide technique d'accréditation en Parasitologie et Mycologie médicale".

[Document Cofrac GEN PROC 03](#), "Suspensions, Résiliation et Retraits".

[Document Cofrac n°2089](#), "Exigences spécifiques relatives à l'étalonnage d'Instruments de Pesage à Fonctionnement Non Automatique".

[Document Cofrac LAB GTA 08](#), "Guide technique d'accréditation en température".

[Document Cofrac LAB GTA 22](#), "Guide Technique d'Accréditation Métrologie des masses".

[Document Cofrac LAB GTA 24](#), "Guide Technique d'Accréditation pour la caractérisation et la vérification des enceintes thermostatiques et climatiques, des fours et des bains thermostatés".

Document EA 2/10, EA policy for participation in National and International Proficiency testing activities ([EA](#)).

[Document EA 4/17](#), "EA Position Paper on the description of scopes of accreditation of medical laboratories ([EA](#))".

[Document EA 4/16](#), "EA Guideline on the Expression of Uncertainty in Quantitative Testing".

[Document EA 4/07](#), "Traceability of Measuring and Test Equipment to National Standards".

[Document EA 4/02](#), "Expression of the uncertainty of measurements in calibration".

[Document EA 4/18](#), "Guidance on the level and frequency of proficiency testing participation".

Document ILAC P9, "ILAC Policy for participation in National and International Proficiency testing activities" ([ILAC](#)).

Document ILAC P10, "ILAC Policy on Traceability on Measurement Results" ([ILAC](#)).

Document ILAC G2, "Traceability of Measurements" ([ILAC](#)).

[Document ILAC G9](#), "Guidelines for the Selection and Use of Reference Materials" ([ILAC](#)).

[Document ILAC G17](#), "Introducing the Concept of Uncertainty of Measurement in Testing in Association with the Application of the Standard ISO/IEC 17025".

[Document ILAC G19](#), "Guidelines for Forensic Science Laboratories".

[Document ILAC G24](#), "Guidelines for the determination of calibration intervals of measuring instruments".

Specific criteria for accreditation - Biological Testing (AS LAB C 1, 2008), International Accreditation New Zealand's ([IANZ](#)).

7.4 Biologie médicale

Le REMIC, Référentiel en Microbiologie médicale, Société Française de Microbiologie, 4^{ème} édition, 2010([2M2](#)), Montmorency.

Le REVIR, Référentiel en Virologie médicale, Société Française de Microbiologie, 1ère édition, 2000 ([2M2](#)), Montmorency.

Guide de Métrologie à l'usage des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale", 2003, Collège Français de Métrologie (www.cfmetrologie.com).

Dispositions et réflexions pour les LABM désirant être accrédités selon l'ISO 15189, Cooper G, 2004 (Bio-Rad, [http://www.qcnet.com/Portals/53/PDFs/ISO15189Bklt\(French\).pdf](http://www.qcnet.com/Portals/53/PDFs/ISO15189Bklt(French).pdf)).

Position Paper EDMA : Accréditation des laboratoires, octobre 2007 ([EDMA](#), traduit en français [SFRL](#), http://www.sfrl.fr/IMG/pdf/Accrediation_Position_Paper_francais-2.pdf)

Charte des fournisseurs, support à la démarche d'accréditation, novembre 2009 ([SFRL](#), <http://www.sfrl.fr/IMG/pdf/CharteFournisseursAccA4-4.pdf>)

Charte des fournisseurs, Maintenance des systèmes de diagnostic *in vitro*, novembre 2008 ([SFRL](#), http://www.sfrl.fr/IMG/pdf/Charte_Fournisseurs_SFRL_BD.pdf).

Conception des laboratoires d'analyses biologiques, ED 999, avril 2007 ([INRS](#)).

Déchets infectieux, ED 918, août 2006 ([INRS](#)).

Manuel de sécurité biologique en laboratoire, 3ème édition, 2005 ([OMS](#)).

Guide pratique sur l'application du règlement relatif au Transport des matières Infectieuses 2009–2010, WHO/HSE/EPR/2008.10 ([OMS](#)).

GBUI, Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique ([SFIL](#))

Biosécurité au laboratoire - Risque biologique, normalisation et pratique, Vidal D., Paucoud J.-C., Thibault F. et Isoard P., Ann. Pharmaceut. Franç. (1993), 51 (3): 154-156.

Recommandations pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale. SFBC. Ann. Biol. Clin. (2010), 68 (Hors série n°1), John Libbey Ed.

Guide de bonnes pratiques en cytogénétique, L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française ([ACLF](#)).

Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature, Zürcher *et al.*, [Thromb. Haemost.](#) 99 (2008): 416-26.

Stability of hematological analytes depends on the hematology analyser used: a stability study with Bayer Advia 120, Beckman Coulter LH 750 and Sysmex XE 2100, Imeri *et al.*, Clinica chimica acta 397 (2008) : 68-71.

The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. [Eurachem Guides](#), 1998 ([Eurachem](#)).

Guide EURACHEM/CITAC, Quantifier l'incertitude dans les mesures analytiques (2eme édition), 2000 ([LNE](#)).

Position Paper EDMA : Incertitude de Mesure, septembre 2006 ([EDMA](#), traduit en français [SFRL](#), http://www.sfrl.fr/IMG/pdf/PositionPaper_IncertitudeMesure51.pdf).

Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry, U.S. Depart. Health and Human Services, May 2001 ([FDA](#)).

Harmonized Guidelines for Single Laboratory Validation of Methods of Analysis, IUPAC Technical Report, Pure Appl. Chem. (2002), 74: 835-855 ([IUPAC](#)).

Guideline on validation of bioanalytical methods, 2010 ([EMA](#)).

Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology, Holger *et al.*, J. Clin. Virology 40 (2007): 93-98.

A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests, Mattocks C. J. *et al.*, Eur J Hum Genet (2010) 18: 1276-88.

Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, ICH Topic Q2 (R1), 1995 ([ICH](#)).

Valeurs de référence. Guide C28-A2 ([CLSI](#)).

Current databases on biological variations: pros, cons and progress, Ricos C. *et al.*, Scand J Clin Lab Invest 1999, 59, 491-50.

Estimation of Uncertainty of Measurement in Medical Laboratories, Sept 2006 ([EDMA](#)).

Présentation, à l'usage des laboratoires de biologie médicale, des normes de métrologie (Document A), Dumontet M. *et al.*, Ann. Biol. Clin. (2004), 62:121-5.

Recommandations pour l'installation dans le laboratoire de la fonction métrologie et de la documentation correspondante (Document B), Dumontet M. *et al.*, Ann. Biol. Clin. (2004), 62: 479-86.

Recommandations pour la maîtrise métrologique des équipements de mesure au laboratoire d'analyses de biologie médicale (Document D), Dumontet M. *et al.*, Ann. Biol. Clin. (2009), 67: 465-76.

Recommandations relatives à l'expression de l'incertitude de mesure des résultats quantitatifs en biologie médicale (Document F), Giroud C. *et al.*, Ann. Biol. Clin. (2007), 65 (2): 185-200.

Laboratory Medicine and Traceability: views and needs of industry for compliance with essential requirements of the IVDD, Mai 2005 ([EDMA](#)).

Problématique de la maîtrise métrologique des instruments d'analyse automatique, Dumontet M., Spectrabiologie (2005), 25 : 35-39.

Maîtrise des tolérances métrologiques : application à la recherche des anticorps anti-érythrocytaires (RAI) en test indirect à l'antiglobuline (TIA) et au groupage sanguin ABO par les procédés de filtration et en microplaque, L. Mannessier *et al.*, Transfusion Clinique et Biologique, 13 (2006): 271-277.

Biological Variation: From Principles to Practice, C.G. Fraser, 2001, AACC Press, Washington, DC (ISBN 1-890883-49-2).

Introduction à la pratique du contrôle de qualité en biologie médicale, C. Giroud, 2007, (304pp) Editions FM Bio (ISBN 978- 9521005-7-8).

Assessing the Impact of the Frequency of Quality Control Testing on the Quality of Reported Patient Results, Parvin C. A., Clin. Chem. (2008) 54 (12): 2049–2054.

Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error Sources, Approved Guideline – Second Edition, EP18-A2 (CLSI).

Laboratory Quality Control Based on Risk Management; Proposed Guideline, Guide EP23-P, CLSI.

OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing, 2007 ([OECD, OCDE](#)).

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010 ([OMS](#))

7.5 Sites Internet

SFBC, Société Française de Biologie Clinique, www.sfbc.asso.fr

SFM, Société Française de Microbiologie, www.sfm.asso.org

SFH, Société Française d'Hématologie, www.hematologie.net

GEHT, Groupe de travail sur l'hémostase et la thrombose, www.geht.org

SFTS, Société Française de Transfusion Sanguine, www.sfts.asso.fr

SFTA, Société Française de Toxicologie Analytique, <http://sfta.org>

SFIL, Société Française d'Informatique de Laboratoire, www.sfil.asso.fr

AFAQAP, Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques, www.afagap.org

ACLF, L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française, www.eaclf.org

EFCC, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, www.ec-4.org

EuroGentest, www.eurogentest.org

GPSC, Global Preanalytical Scientific Committee, www.specimencare.com

IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, www.ifcc.org

IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry, www.iupac.org

EDMA, European Diagnostic Manufacturer Association, www.edma-ivd.be

SFRL, Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro, www.sfri.fr

IRMM, Institute for Reference Materials and Measurement, www.irmm.jrc.be

NIST, National Institute of Standards and Technology, www.nist.gov

BIPM, Bureau International des Poids et Mesures www.bipm.org

JCTLM, Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (CIPM, ILAC, IFCC), www.bipm.org/jctlm/

Eurachem, www.eurachem.org

INRS, l'Institut National de Recherche et de Sécurité, www.inrs.fr

AFNOR, Association Française de Normalisation, www.afnor.fr

AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, www.afssaps.fr

HAS, Haute Autorité de santé, www.has-sante.fr

ABM, Agence de la biomédecine, www.agence-biomedecine.fr

EFS, Etablissement français du sang, www.dondusang.net

INCA, Institut national du cancer, www.e-cancer.fr

OMS, Organisation Mondiale de la Santé, www.who.int

EMA, European Medicines Agency, www.emea.europa.eu

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (ex NCCLS), www.clsi.org

CAP, College of American Pathologists, www.cap.org

FDA, Food and Drug Administration, www.fda.gov

ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, www.ich.org

Cofrac, Comité Français d'Accréditation, www.cofrac.fr

LABAC, Réseau National des Laboratoires accrédités (Biologie médicale), www.labac.org

Bio Qualité, www.bioqualite.org

BIOFORMA, Formation Continue des Biologistes, www.bioforma.net

LNE, Laboratoire National de Métrologie et d'Essais, www.lne.fr

Collège Français de Métrologie, www.cfmetrologie.com

EA, European co-operation for Accreditation, www.european-accreditation.org

ILAC, International Laboratory Accreditation Co-operation, www.ilac.org