

# RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des affaires sociales  
et de la santé

NOR :

## **ARRETE du (version du 8/7/16)**

### **relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale**

La ministre des affaires sociales et de la santé

Vu l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, notamment son article 7 ;

Vu la loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

Vu l'arrêté du 2 juin 2014 modifiant l'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

Vu l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec l'utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 ;

Vu l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ;

Vu l'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,

Vu l'arrêté du 5 décembre 1996 relatif au transport des marchandises dangereuses par route modifié

Vu la décision de la Commission (européenne n° 2014/955/UE

**Arrête :**

### **Article 1<sup>er</sup>**

Le guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale, figurant en annexe du présent arrêté, fixe les conditions devant être respectées par les laboratoires de biologie médicale qui ne sont pas encore accrédités au sens de l'article L. 6221-1 du code de la santé publique.

### **Article 2**

L'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale modifié par l'arrêté du 26 avril 2002 est abrogé.

### **Article 3**

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait, le

La ministre des affaires sociales et de la santé

A N N E X E

GUIDE DE BONNE EXECUTION

DES ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE

**I. - Objet**

Les règles énoncées dans le présent guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale respectent la réglementation en vigueur.

L'examen de biologie médicale s'inscrit dans une démarche préventive, diagnostique, pronostique ou thérapeutique. Le biologiste médical assure la responsabilité de cet examen qui inclut le prélèvement, l'exécution de l'analyse, la validation et l'interprétation des résultats, et leur confrontation avec les données cliniques et biologiques des patients. Il participe par ses commentaires à l'interprétation des résultats de l'examen de biologie médicale. Ces résultats concourent au diagnostic et à la prescription des soins.

C'est pourquoi la recherche de la qualité doit être la préoccupation essentielle et constante de l'ensemble du personnel du laboratoire de biologie médicale.

Le présent guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale, qui s'adresse à toutes les personnes participant à la réalisation des examens de biologie médicale, quelles que soient leurs qualifications, est un instrument au service de cette qualité.

Les règles et recommandations contenues dans le guide n'ont pas pour objet d'imposer telle ou telle méthode pour pratiquer un examen de biologie médicale déterminé : ce serait empiéter sur la compétence propre du biologiste médical, sauf cas particulier régi par des dispositions réglementaires. C'est au biologiste médical qu'incombe le choix de méthodes optimisées et recommandées par les sociétés scientifiques nationales ou internationales de biologie médicale/

Ces règles et recommandations constituent le plus souvent un rappel de tout ce qu'il convient de se procurer, d'organiser, de vérifier, de respecter, d'étudier, de conserver pour obtenir l'exactitude et la précision des résultats ainsi que l'interprétation contextuelle de celui-ci.

L'enregistrement écrit des procédures et des modes opératoires, que le guide institue, concerne toutes les étapes de l'examen de biologie médicale, depuis le prélèvement de l'échantillon biologique jusqu'à la communication appropriée des résultats dans les conditions définies au 3° de l'article L. 6211- 2 du code de la santé publique. Ces procédures et modes opératoires associés au contrôle de qualité sont un élément du système d'assurance de qualité des laboratoires de biologie médicale réalisant des examens de biologie médicale. Leur mise en place et leur application peuvent être vérifiées par les autorités de santé.

Les dispositions contenues dans le guide s'appliquent à l'ensemble des laboratoires de biologie médicale, publics ou privés.

Les obligations visées dans ce guide sont opposables aux laboratoires de biologie médicale privés et à ceux au sein des établissements de santé, en tenant compte des compétences et des responsabilités respectives du directeur de l'établissement, des instances délibérantes et consultatives ainsi que du biologiste-responsable.. Il appartient à ce dernier de coordonner et de veiller à l'application de la mise en œuvre des actions relatives à l'assurance de qualité des examens de biologie médicale au sein de l'établissement, y compris le prélèvement, le transport, l'activité des centres de réception et de tri des échantillons biologiques, quand ils existent, et d'établir les procédures d'élimination des déchets biologiques (cf. paragraphe II-6).

## **II. - Règles de fonctionnement**

### ***1. Management de la qualité***

Tout laboratoire de biologie médicale doit disposer d'un système d'assurance de qualité fondé sur des procédures et des modes opératoires écrits concernant les différentes étapes de l'examen de biologie médicale et les conditions de son exécution.

La qualité ne dépend pas seulement de la phase analytique de l'examen, mais aussi de l'organisation générale du laboratoire de biologie médicale, de la qualification et de l'implication du personnel ainsi que du respect des procédures opératoires lors des différentes étapes de l'exécution des examens : pré-analytique, analytique et post-analytique.

Un système d'assurance de qualité doit être permanent et doit conserver une trace des contrôles effectués et de l'efficacité des actions correctives. Sans cette trace, il est difficile, et parfois impossible, de retrouver une erreur et/ou d'en analyser les causes pour en éviter la répétition.

#### **1.1. Obligations des biologistes-responsables des laboratoires de biologie médicale dans l'organisation et l'exécution des examens de biologie médicale**

L'ensemble du personnel du laboratoire de biologie médicale est impliqué dans le système d'assurance de qualité qui est placé sous l'autorité et la responsabilité du biologiste-responsable du laboratoire.

L'organisation du système d'assurance de qualité du laboratoire de biologie médicale peut être déléguée par le biologiste-responsable à un biologiste médical ou à une personne chargée de la gestion du système d'assurance de qualité qui devra avoir la formation, la compétence et l'expérience nécessaires pour accomplir la tâche qui lui sera confiée.

L'organisation d'un tel système de qualité s'appuie sur quelques règles précises :

##### **a) Concernant le personnel :**

- établir les organigrammes du LBM et de chacun de ses sites, mentionnant les liens hiérarchiques et fonctionnels et accompagnés d'une légende adéquate ;
- s'assurer que chaque opération réalisée au laboratoire de biologie médicale est confiée à une personne présentant la qualification, la formation et l'expérience appropriées ;

- s'assurer que le personnel est compétent aux tâches qui lui sont confiées et assurer la formation nécessaire à cet effet ;
- mettre à la disposition du personnel les procédures et modes opératoires et le présent guide ;
- informer le personnel de la mise en place de toute nouvelle procédure et mode opératoire et de leur(s) modification(s) ultérieure(s) éventuelle(s) ;
- s'assurer que les procédures opératoires concernant l'hygiène et la sécurité du personnel sont mises en œuvre ;
- s'assurer que le personnel est sensibilisé à la notion d'assurance de qualité et formé à la mise en œuvre des pratiques « qualité ».

b) Quant au contrôle de qualité :

- s'assurer de la gestion des contrôles de qualité interne et externe du laboratoire de biologie médicale ;
- s'assurer de la bonne utilisation des données fournies par les contrôles de qualité interne et externe et de la correction des anomalies ;
- s'assurer de l'information du biologiste-responsable des constatations et des observations relatives au système d'assurance de qualité ;
- s'assurer de l'application des mesures consécutives à un retrait éventuel de réactifs par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé ;
- s'assurer de la bonne tenue et de l'actualisation des documents qui concourent à la traçabilité, notamment ceux concernant les réactifs et la période d'utilisation de chaque lot ;
- s'assurer d'un système d'assurance de qualité au moins équivalent auprès des laboratoires de biologie médicale travaillant en collaboration avec le laboratoire et auxquels sont transmis des échantillons biologiques à des fins d'analyse et d'interprétation ;
- s'assurer de la mise en œuvre d'audits internes.

c) Quant au système informatique :

- s'assurer de la mise en œuvre des procédures opératoires concernant la sécurité des données ;
- s'assurer de la confidentialité et du respect des procédures d'accès ;
- s'assurer de l'information des patients ;
- s'assurer du respect des procédures de télécommunication et transmissions électroniques ;
- s'assurer de la conservation des registres et fichiers du système informatique ;
- s'assurer de la qualification des systèmes informatiques.

d) Concernant les procédures et de leur actualisation :

- s'assurer que les procédures en vigueur, écrites, vérifiées, approuvées et datées, sont mises en œuvre par le personnel ;
- s'assurer que toute modification justifiée de procédure est écrite, approuvée, enregistrée, datée, communiquée et que le personnel est formé à l'application de cette modification ;
- s'assurer que le prescripteur soit informé de toute modification de procédure susceptible de changer le libellé ou la communication appropriée des résultats.
- conserver un fichier organisé chronologiquement de toutes les procédures ;
- veiller à la réalisation, par un personnel qualifié et compétent, de l'exécution du programme d'assurance de qualité défini par le guide ;
- procéder, en cas de dysfonctionnement révélé par les contrôles de qualité des résultats d'examens de biologie médicale, à toutes les opérations susceptibles de corriger les anomalies ;
- s'assurer de l'enregistrement des mesures correctives entreprises et évaluer leurs résultats ;
- s'assurer de la gestion réglementaire des archives.

e) Concernant les installations, l'équipement, l'instrumentation, les produits fongibles et les réactifs :

- s'assurer que les installations, l'équipement et l'instrumentation du laboratoire de biologie médicale sont fonctionnels ;
- s'assurer que les produits fongibles sont appropriés ;
- s'assurer que les réactifs sont disponibles, non périmés, conservés dans les conditions définies par le fabricant ;
- s'assurer que les installations, l'équipement, les produits fongibles et les réactifs utilisés sont adaptés à l'évolution des connaissances scientifiques et des données techniques ;
- s'assurer que les logiciels utilisés, soit pour le fonctionnement des appareils, soit pour l'aide à l'interprétation des résultats, sont protégés de toute intrusion non autorisée et adaptés à l'évolution des connaissances scientifiques et des données techniques.

f) Concernant la sécurité du personnel :

- s'assurer que les mesures concernant la santé et la sécurité du personnel et la protection de l'environnement, notamment l'interdiction de fumer et l'interdiction d'introduire, de conserver et de consommer des denrées alimentaires dans les locaux de prélèvements, de réception des prélèvements et de réalisation de la phase analytique de l'examen de biologie médicale sont appliquées conformément aux textes en vigueur et, le cas échéant, en coordination avec le médecin du travail et le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail ;

- établir et mettre en œuvre les procédures applicables relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel, par exemple : utilisation de gants, de verres protecteurs, changement de blouses et utilisation de surblouses, interdiction de porter à la bouche des pipettes lors de l'aspiration de liquides, élimination systématique des aiguilles dans les conteneurs spécifiques avec l'interdiction absolue du recapuchonnage des aiguilles après prélèvement, utilisation de hottes lors de la manipulation de produits dangereux et/ou contaminants, nettoyage des plans de travail et des appareillages avec respect des durées d'action des désinfectants et des décontaminants ;

- s'assurer du respect de la réglementation concernant les mesures techniques de prévention pour les travailleurs en fonction de la toxicité des produits employés (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, et de la classification des germes définie par la réglementation.

- s'assurer de l'élimination des déchets : manipuler, conserver et éliminer les déchets en prenant toutes les précautions nécessaires pour éviter les contaminations (cf. chapitre II-6 du guide).

### 1.3. Obligations du personnel :

Le personnel doit se conformer à toutes les procédures et modes opératoires en vigueur dans le laboratoire de biologie médicale. Le personnel a l'obligation d'appliquer les prescriptions du présent guide et doit tenir compte de ses recommandations.

## ***2. Contrôle de la qualité***

### 2.1 L'évaluation externe de la qualité (EEQ)

2.1. Le contrôle national de la qualité des résultats des examens de biologie médicale réalisé par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (article L. 6221-10 du code de la santé publique)

Les résultats individuels produits lors de ce contrôle sont confidentiels et peuvent être communiqués aux autorités de santé.

La participation au contrôle national de la qualité des résultats des examens de biologie médicale est obligatoire. Il est rappelé que tout refus de participation, ou toute insuffisance de participation, est susceptible de déclencher des sanctions administratives prévues par l'article L. 6241-1 13° du code de la santé publique et pénales prévues par l'article L. 6242-3 du code de la santé publique.

Une participation loyale est indispensable pour qu'elle soit utile. Cette participation doit être un reflet exact de la pratique. Une optimisation artificielle des résultats du contrôle est inutile pour le laboratoire de biologie médicale et nuisible pour la collectivité.

Une participation rigoureuse, reflétant la pratique du laboratoire de biologie médicale, est indispensable pour l'utilité de cette évaluation. Les résultats de celle-ci seront en effet très importants pour l'analyse globale qui sera effectuée au niveau national.

Les résultats individuels et globaux de l'évaluation externe de la qualité sont analysés collectivement par le laboratoire de biologie médicale afin de remédier aux erreurs qui pourraient être objectivées. L'étude critique des anomalies détectées par le contrôle de qualité peut induire la remise en cause de la méthode utilisée par le laboratoire de biologie médicale. Il peut aussi être utile d'engager un dialogue avec les responsables du contrôle de qualité pour éclaircir les raisons d'un résultat discordant inexplicable. Une trace des décisions induites par les résultats de l'évaluation externe de la qualité doit être conservée en même temps que sont archivés les comptes rendus individuels du laboratoire de biologie médicale pendant cinq ans.

La rigueur de cette démarche se justifie parce qu'elle aboutit à une bonne information des biologistes médicaux sur la qualité des examens de biologie médicale qu'ils réalisent.

2.2. Le contrôle de la qualité des résultats des examens de biologie médicale réalisé par les organismes d'évaluation externe de la qualité (article L. 6221-9 du code de la santé publique)

Le laboratoire de biologie médicale doit participer à des contrôles de la qualité des résultats des examens de biologie médicale organisés par des organismes d'évaluation externe de la qualité (sociétés scientifiques, groupements de biologistes médicaux...).

2.2. Contrôle interne de qualité (CIQ)

Le contrôle interne de qualité est organisé par le biologiste médical. Il comporte toutes les mesures destinées à vérifier les différentes phases de l'activité permettant l'obtention des résultats, et notamment l'analyse d'échantillons de contrôle effectuée dans les mêmes conditions que celles appliquées aux échantillons biologiques.

Les procédures opératoires doivent préciser la fréquence de passage des échantillons de contrôle et les valeurs acceptables pour chaque constituant. Elles doivent également comporter les instructions concernant les mesures à prendre en cas d'anomalies constatées.

Il est rappelé que les échantillons de contrôle ne peuvent en aucun cas se substituer aux échantillons de calibrage des mesures et, inversement, les échantillons de calibrage ne peuvent être utilisés en même temps comme échantillon de contrôle.

Dans les disciplines mettant en œuvre un examen macroscopique et/ou microscopique, il est utile de conserver les pièces pathologiques ayant servi au diagnostic pouvant constituer un élément de référence.

## ***2. Installation***

2.1. Aménagement et entretien :

Les dimensions, l'organisation et l'aménagement des locaux du laboratoire doivent être adaptés aux activités qui y sont pratiquées.



L'aménagement du laboratoire de biologie médicale doit permettre d'isoler les activités susceptibles d'entraîner une contamination de l'opérateur et/ou de l'échantillon biologique et éviter une pollution tant à l'intérieur qu'à l'extérieur.

Il doit exister des zones de stockage à différentes températures pour les matières premières, et les réactifs. Elles doivent être différentes des zones de conservation des échantillons biologiques. Les zones de stockage des matières premières et/ou des réactifs toxiques ou potentiellement dangereux ou contaminants doivent être séparées.

Le terme de zone ne préjuge pas de la dimension de celle-ci. Il peut s'agir d'un simple compartiment distinct dans une enceinte ou dans une pièce.

Le nettoyage du matériel et le tri des déchets doivent se faire dans des conditions de sécurité pour le personnel et pour la qualité des examens de biologie médicale.

Une procédure précise les modalités d'entretien des locaux (fréquence, produits de nettoyage et mode d'emploi).

## 2.2. Sécurité :

Toutes les dispositions nécessaires doivent être prises pour respecter les obligations réglementaires contre les risques d'incendie et d'explosion.

Les installations de distribution de gaz combustible(s) et comburant(s) doivent être régulièrement vérifiées par une personne ou un organisme habilité à cet effet.

Les substances inflammables, dangereuses, radioactives doivent être conservées dans les conditions réglementaires et dans la limite du stockage autorisé.

Les produits dangereux doivent être maintenus dans leur emballage d'origine avant leur utilisation et stockés dans une zone réservée à cet effet. Quand ils entrent dans la composition de réactifs, l'emballage de ceux-ci doit porter clairement les mentions prévues par la réglementation en vigueur.

## ***3. Instrumentation***

Un laboratoire de biologie médicale doit disposer du matériel adéquat et doit s'équiper de tout le matériel nécessaire en fonction des examens de biologie médicale pratiqués, y compris les examens de biologie médicale d'urgence qu'il effectue. Le biologiste-responsable doit tenir à jour une liste des examens de biologie médicale effectivement réalisés avec le matériel présent et la mettre à la disposition des autorités compétentes. Ce matériel doit être maintenu en permanence en bon état de fonctionnement.

Dans certains cas, une recherche qualitative ou une orientation du diagnostic peut n'exiger qu'un équipement élémentaire. Dans d'autres cas, un dosage particulier peut requérir un matériel très performant. Les techniques automatisées n'excluent pas les techniques manuelles auxquelles on est parfois obligé de recourir.

Les systèmes analytiques utilisés pour l'obtention des résultats doivent être choisis en fonction des performances souhaitées et des résultats des expertises réalisées indépendamment du

constructeur ou du vendeur. Le biologiste-responsable doit s'assurer que les résultats fournis sont conformes aux exigences attendues.

Lorsque plusieurs couples « réactif / analyseur » sont employés au sein d'un laboratoire de biologie médicale pour effectuer les mêmes examens, une corrélation des systèmes analytiques doit être réalisée, afin de s'assurer de la cohérence des résultats obtenus lorsque les couples analytiques sont utilisés indifféremment.

Le biologiste-responsable doit s'assurer du respect des modalités d'installation, de fonctionnement et d'entretien préconisées dans la notice du fabricant des matériels et des automates présents dans le laboratoire de biologie médicale. Il doit en particulier vérifier que les versions des logiciels possèdent des capacités suffisantes et sont compatibles avec les automates utilisés. Dans le cas d'automates permettant d'effectuer des analyses autres que celles prévues par le fabricant ou utilisant des réactifs non fournis par celui-ci, toute extension d'utilisation non validée par le fournisseur engage la responsabilité du biologiste-responsable.

Les appareils doivent être périodiquement et efficacement inspectés, nettoyés, entretenus et vérifiés selon la procédure en vigueur. L'ensemble de ces opérations ainsi que les visites d'entretien et de réparation du constructeur ou de l'organisme de maintenance doivent être consignées par écrit dans un registre de maintenance affecté à chaque instrument.

Le biologiste-responsable du laboratoire doit s'assurer de la mise en œuvre des moyens métrologiques nécessaires à leur vérification usuelle. Les notices d'utilisation et de maintenance d'appareils doivent être mises en permanence à la disposition du personnel utilisateur et respectées. Le fonctionnement des appareils doit être vérifié selon la fréquence préconisée par le fabricant.

Des procédures de remplacement doivent être prévues en cas de dysfonctionnement d'un automate : mise en œuvre d'autres techniques ou transmission des échantillons biologiques à un autre laboratoire de biologie médicale. Ces procédures doivent prendre en compte la transférabilité des résultats afin de conserver un historique cohérent des données du patient.

#### ***4. Matériels et réactifs***

Le petit matériel indispensable au fonctionnement des appareils doit être conforme aux normes spécifiées par les constructeurs et doit être utilisé uniquement selon l'usage et les modalités prévues dans la notice.

Le biologiste-responsable doit vérifier que les réactifs répondent à la réglementation en vigueur et qu'ils sont employés et conservés selon le mode opératoire préconisé par le fabricant dans la notice d'utilisation.

Les réactifs préparés et/ou reconstitués au laboratoire de biologie médicale doivent porter la date de leur préparation et/ou de leur reconstitution ainsi que celle de leur péremption. Ces manipulations doivent faire l'objet de procédures opératoires concernant la préparation et le contrôle des réactifs ainsi obtenus. Chaque fabrication d'un lot doit être consignée dans un document qui est archivé avec le résultat du contrôle correspondant. Le biologiste médical doit pouvoir justifier que les résultats obtenus grâce à l'utilisation des réactifs ainsi préparés sont de même qualité que ceux fournis par les réactifs de fabrication industrielle quand ils existent.

Les réactifs d'origine industrielle doivent porter la date de début d'utilisation au laboratoire de biologie médicale.

L'utilisation de certains réactifs préparés et/ou reconstitués au laboratoire de biologie médicale peut être interdite par la réglementation.

La stabilité des réactifs préparés et/ou reconstitués au laboratoire de biologie médicale doit être indiquée et vérifiée.

Tout réactif périmé doit être éliminé.

Les instructions précises sur leurs conditions de stockage doivent être respectées.

Les réactifs présentant un caractère toxique et/ou potentiellement contaminant doivent être stockés dans des conditions particulières. Le personnel doit être instruit de cette particularité de stockage et des mesures à prendre pour éviter tout risque et de la procédure à suivre en cas d'incident.

Le laboratoire met en œuvre les retraits de lots de réactifs et de consommables.

## ***5. Informatique***

La mise en œuvre du système d'information doit être conforme aux articles L. 1111-4 et L. 1111-8 du code de la santé publique.

Pour les laboratoires de biologie médicale possédant un traitement automatisé d'informations nominatives, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, celui-ci doit obligatoirement faire l'objet d'une déclaration à la commission nationale Informatique et libertés (Cnil). Le traitement automatisé d'informations nominatives doit être conçu, réalisé et utilisé de façon à respecter la confidentialité, à éviter les erreurs ou les pertes de données. Une procédure doit être établie pour éviter la perte des informations en cas de panne du système informatique.

L'accès total ou partiel aux données doit être limité au personnel autorisé. Le système informatique doit comprendre des dispositifs efficaces de protection contre toute tentative d'accès par des personnes non autorisées.

Toute modification des informations ou des programmes ne peut être effectuée que par une personne autorisée et identifiée. La trace d'une modification d'un programme doit être conservée.

Le biologiste-responsable du laboratoire de biologie médicale ou le représentant légal de l'établissement de santé dont il dépend doit passer une convention avec l'organisme chargé de la maintenance du système informatique.

Cette convention doit préciser entre autres :

- que le personnel de cet organisme est soumis aux règles du secret professionnel ;

- que les moyens nécessaires sont mis en œuvre pour assurer la protection des données médicales confidentielles ;

- que chaque intervention effectuée sur place, ou à distance par télémaintenance, ne peut être réalisée qu'à la demande d'un biologiste médical, par du personnel autorisé et identifié, et fait l'objet d'un compte rendu détaillé, comportant l'identification de l'intervenant, signé, adressé au biologiste-responsable qui le consigne et l'annexe au registre de maintenance du système.

Toute modification du système informatique nécessite l'information et l'accord du biologiste-responsable et doit être déclarée, le cas échéant, à la Cnil.

Le laboratoire de biologie médicale doit qualifier le système informatique qu'il utilise à l'installation et lors de toute modification. (I. 2.11).

### ***6. Elimination des déchets***

L'élimination des déchets doit être conforme à la législation et à la réglementation en vigueur.

Le laboratoire de biologie médicale effectue le tri à la source afin de séparer les déchets assimilables aux ordures ménagères des déchets à risques (déchets radioactifs, déchets à risque chimique, déchet à risque radioactifs notamment).

Le laboratoire de biologie médicale élimine les déchets d'activités de soins à risques infectieux, définis à l'article R.1335-1 du code de la santé publique, qu'il produit conformément aux dispositions des articles R.1335-2 à R.1335-8 du code de la santé publique.

Le laboratoire de biologie médicale élimine les effluents et déchets contaminés par des radionucléides conformément aux dispositions de l'arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n°2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008, fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléaires, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique.

Le laboratoire de biologie médicale assure la gestion des déchets chimiquement dangereux qu'il produit parmi lesquels :

- toute substance ou tout mélange classé chimiquement dangereux et éliminé en l'état, périmé ou non (déchet répertorié 18 01 06\* dans la liste des déchets de la décision de la Commission (européenne) n° 2014/955/UE) ;
- tout déchet non répertorié comme déchet dangereux dans la liste des déchets précitée, mais classé dangereux par le producteur ;
- Ces déchets sont triés, emballés, entreposés, transportés et éliminés conformément aux réglementations en vigueur. Une traçabilité est mise en place, notamment par l'utilisation réglementée de bordereaux de suivi de déchets dangereux (Cerfa 12 571) ou de bordereaux de transports de déchets d'activités de soins à risques infectieux (Cerfa 11351\*04 ou Cerfa 11352\*04). Ce bordereau doit accompagner le déchet dangereux depuis l'émetteur du bordereau jusqu'à l'installation de transformation ou de traitement. Les personnes qui émettent, reçoivent ou

complètent ce formulaire de bordereau doivent en conserver une copie pendant 5 ans.

-  
-  
-  
-  
-  
-  
-

### - **III. - Exécution des examens de biologie médicale**

#### **Règles générales**

##### ***1. Procédures et modes opératoires***

###### **1.1. Généralités :**

Tout laboratoire de biologie médicale doit disposer de procédures et de modes opératoires écrits, datés et techniquement validés, afin d'assurer la qualité des résultats et la conformité au guide.

Dans chaque zone d'activité spécifique du laboratoire de biologie médicale, les procédures et modes opératoires relatifs aux opérations qui y sont réalisées doivent être immédiatement disponibles. Des livres, des articles, des manuels peuvent être utilisés comme complément sans s'y substituer.

Ces procédures et modes opératoires ne doivent pas être figés dans le temps, mais être adaptés à l'évolution des connaissances et des données techniques. Toute modification d'une procédure doit être écrite. Elle doit être approuvée par le biologiste-responsable du laboratoire de biologie médicale, et, le cas échéant par la personne chargée de l'organisation du système d'assurance qualité. Elle doit faire l'objet d'une information et d'une formation du personnel.

La réalisation des examens de biologie médicale doit respecter les obligations techniques prévues par la Nomenclature des actes de biologie médicale concernant les réactifs et les appareils de mesure.

La période d'utilisation au laboratoire de biologie médicale de chaque lot de réactif doit être consignée, de sorte qu'en cas de besoin on puisse rapprocher un résultat avec les réactifs ayant permis de l'obtenir.

Le mélange de plusieurs échantillons biologiques issus d'individus différents est interdit pour la réalisation des examens de biologie médicale

###### **1.2. Applications :**

Les procédures et modes opératoires disponibles concernent, notamment, les points suivants :

- les instructions relatives à la préparation du patient et aux modalités du prélèvement ;
- le choix du récipient destiné à recevoir l'échantillon biologique ;

- le mode de prélèvement ;
- le transport éventuel des échantillons biologiques ;
- le traitement préalable de l'échantillon biologique (centrifugation, répartition en fractions aliquotes...) ;
- les interférences des médicaments et/ou denrées alimentaires susceptibles de modifier les résultats de l'examen de biologie médicale ;
- Les DM qui sont utilisés
- la conservation avant et après la phase analytique ;
- l'appareillage (utilisation, entretien, étalonnage/calibrage, vérification) ;
- les conditions d'utilisation des réactifs ;
- la réalisation de la phase analytique, avec une description de la méthode utilisée. Il est important que cette méthode soit adaptée aux connaissances théoriques et données techniques du moment. Dans la mesure du possible, elle suivra les recommandations des sociétés savantes nationales ou internationales de biologie médicale ainsi que de la HAS.
- les règles de validation ;
- la communication appropriée des résultats ;
- la transmission des examens de biologie médicale ;
- l'hygiène et la sécurité du laboratoire de biologie médicale ;
- l'assurance de qualité ;
- la gestion des systèmes informatiques.

## ***2. Prélèvement, identification et conservation des échantillons biologiques***

### 2.1. Prélèvement des échantillons biologiques :

Le biologiste médical indique au professionnel de santé préleveur les examens qui sont réalisés en fonction des éléments cliniques pertinents indiqués sur la prescription. Le prélèvement est effectué par un biologiste médical, ou par du personnel préleveur qualifié et autorisé ou par un prescripteur. Ces personnes doivent être formées aux procédures de prélèvement du laboratoire de biologie médicale ; Elles doivent être informées des risques d'erreurs sur les résultats d'examens de biologie médicale consécutives à la réalisation défectueuse du prélèvement. Ces personnes sont également informées de la nécessité de préciser au biologiste-responsable du laboratoire de biologie médicale tout incident survenu au cours du prélèvement.

Lorsque le prélèvement est effectué au domicile du patient par un auxiliaire médical, le contact du patient avec le biologiste médical doit être préalable au prélèvement.

Le biologiste médical vérifie la conformité des échantillons biologiques reçus au laboratoire de biologie médicale à la procédure qualité du laboratoire pour les examens de biologie médicale demandés. Il doit refuser tout échantillon biologique prélevé ou transmis dans des conditions non conformes aux procédures techniques et réglementaires. Le motif de ce refus sera porté à la connaissance du prescripteur.

Le prélèvement doit être réalisé avec du matériel stérile, sauf dans les cas où l'usage de matériel réutilisable n'influe pas sur les résultats de l'examen de biologie médicale (urines de 24H par exemple). Le récipient destiné à recevoir l'échantillon biologique doit être adapté à la nature de l'échantillon et à celle des examens de biologie médicale. En particulier, la nature du récipient, son système de fermeture, la nature et la quantité ou la concentration des substances adjuvantes qu'il peut contenir doivent être connus et précisés en fonction de l'échantillon biologique auquel il est destiné. Le récipient doit être conçu pour éviter tout risque de contamination et de pollution.

## 2.2. Identification des échantillons biologiques dans le respect de l'article D. 6211-2 du CSP.

### 2.2.1. Cas général :

#### 2.2.1.2. Tubes ou récipients secondaires :

Lors de la préparation de fractions aliquotes, l'étiquetage des tubes ou récipients secondaires doit se faire selon les procédures rigoureuses permettant l'identification sans ambiguïté de chaque échantillon biologique au sein du poste de travail ou du poste de stockage.

#### 2.2.2. Transport et transmission des échantillons biologiques :

Le transport des échantillons biologiques doit respecter des règles qui assurent l'intégrité de l'échantillon et la sécurité du personnel. Des procédures et des modes opératoires établis par le laboratoire de biologie médicale doivent fixer les conditions particulières de délai de transport, de température de conservation et d'intégrité de l'emballage des échantillons biologiques. Des indicateurs de durée de transmission et de rupture de la chaîne du froid doivent être mis en place lorsque les modalités de l'examen de biologie médicale le prévoient.

Le transport des échantillons biologiques doit s'effectuer le plus rapidement possible au laboratoire de biologie médicale en prenant toutes les précautions pour éviter les risques de contamination et de dégradation des constituants. Les ou les récipients étanches contenant les échantillons biologiques doivent être insérés dans une boîte étanche, tapissée par un matériau absorbant et l'ensemble placé dans un emballage extérieur résistant, portant les noms et adresses du laboratoire de biologie médicale destinataire et de l'expéditeur. Dans le respect de l'article D. 6211-1 II du CSP.

L'étiquetage et la résistance des emballages doivent être conformes à la réglementation en vigueur concernant le transport des matières dangereuses (en particulier : arrêté du 5 décembre 1996 relatif au transport des marchandises dangereuses par route, modifié.

Ces règles s'appliquent quels que soient la qualité du préleveur, l'origine des prélèvements et le mode de transport utilisé.

Les dates et les heures de réception des échantillons biologiques au laboratoire de biologie médicale destinataire doivent être enregistrées.

2.3. Conservation des échantillons biologiques, des échantillons de calibrage et des échantillons de contrôle :

Les conditions de conservation doivent éviter toute contamination du personnel ou toute pollution.

Les échantillons de calibrage et de contrôle doivent être conservés avec soin dans les conditions précisées par le fabricant. La période de validité doit être respectée, en particulier pour les échantillons reconstitués à partir des substances lyophilisées, qui doivent porter la date et l'heure de reconstitution. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter les phénomènes d'évaporation et de contamination.

Avant exécution de la phase analytique de l'examen de biologie médicale, si celle-ci est différée, les échantillons biologiques et leurs fractions aliquotes doivent être conservés dans des conditions qui préservent leur qualité.

La congélation de fractions aliquotes obtenues après reconstitution d'échantillons lyophilisés de calibrage ou de contrôle engage la responsabilité du biologiste-responsable.

Après exécution des examens de biologie médicale, une procédure peut prévoir des modalités de conservation pour les échantillons biologiques afin de permettre une comparaison ou une vérification ultérieure. Cette conservation est obligatoire pour certains examens de biologie médicale.

Tout résultat d'un examen de biologie médicale est rendu conformément à l'article D. 6211-3 du CSP.

Les conditions d'identification, de fermeture des récipients et de température de conservation doivent être rigoureusement observées pour éviter tout risque d'erreur, de modification qualitative et/ou quantitative et de contamination. La durée de conservation pour chaque cas particulier doit, si elle n'est pas réglementée, être fixée par le biologiste-responsable et inscrite sur les procédures opératoires.

#### **IV. - Cas particuliers**

##### ***A. - Cas particulier des examens de laboratoire de biologie médicale destinés aux recherches biomédicales***

Les examens de biologie médicale effectués au cours des recherches biomédicales entrant dans le cadre du livre II bis du code de la santé publique sont notamment destinés :

- soit à mettre en évidence une propriété pharmacologique ou thérapeutique d'un ensemble de molécules médicamenteuses se traduisant par une modification qualitative ou quantitative d'un constituant biologique ;



- soit à révéler une toxicité susceptible d'induire une altération métabolique générale ou une insuffisance organique ou fonctionnelle.

Au cours de ces expertises, l'interprétation des résultats de l'examen de biologie médicale met en œuvre des méthodes statistiques d'une importance primordiale devant éviter de fausses conclusions de l'essai clinique.

#### 1. Etablissement du protocole expérimental

Le protocole expérimental est établi par concertation entre les différentes parties intéressées : le promoteur de l'essai clinique, le médecin investigateur, le biologiste médical et le statisticien.

Il doit détailler avec précision les différents stades et opérations de l'essai clinique. Outre la nature, le nombre et la fréquence des examens de biologie médicale demandés, il faut apporter une attention particulière aux points suivants :

- le médicament administré, ses métabolites ou tout autre produit administré est (sont) susceptible(s) de fausser certains résultats analytiques ; - l'heure des prélèvements et son rapport avec celui de l'administration médicamenteuse ;

- les conditions de prélèvement, d'étiquetage, de transport au laboratoire de biologie médicale, du traitement préalable, ainsi que la température et la durée de conservation en cas de réalisation différée de la phase analytique ;

- l'incidence des jours fériés.

Des procédures opératoires claires et détaillées doivent être établies à l'usage du personnel chargé du prélèvement, de l'identification, du traitement préalable, du transport et de l'exécution de la phase analytique de l'examen de biologie médicale.

La méthode analytique doit être choisie en fonction des exigences de l'expertise : appareillage, réactifs, choix des étalons, des échantillons de calibrage et de contrôle ; ses performances, précision, exactitude, spécificité doivent être communiquées.

Dans toute la mesure du possible, la méthode analytique doit être identique pendant toute la durée de l'essai (mêmes réactifs, mêmes solutions de calibrage et mêmes échantillons de contrôle).

L'exécution immédiate ou différée de la phase analytique des examens de biologie médicale doit faire l'objet d'une concertation. En cas d'exécution différée, les conditions de conservation et d'exécution de la phase analytique des examens de biologie médicale doivent être précisées. La suspicion d'une toxicité du produit administré rend dangereuse l'exécution différée de la phase analytique des examens de biologie médicale et nécessite l'envoi immédiat des résultats au médecin investigateur.

Les comptes rendus, outre les résultats des examens de biologie médicale, doivent mentionner ceux des contrôles internes ou externes réalisés par le laboratoire; les résultats doivent être transmis au médecin investigateur.

## 2. Réalisation du protocole

Le biologiste médical responsable de son exécution doit veiller :

- à ce que les résultats des examens de biologie médicale qui explorent des fonctions vitales puissent être utilisés dans des délais compatibles avec la mise en œuvre d'une surveillance clinique ;
- à la bonne exécution de la phase analytique des examens de biologie médicale en conformité avec les prescriptions du guide et les règles édictées par le protocole expérimental ;
- à la validation des résultats ;
- à l'édition des résultats ;
- à la transmission de ce compte rendu : la bonne et rapide exécution de cette opération est particulièrement importante quand la variation de certains constituants biologiques peut entraîner l'exclusion de l'étude du patient concerné ;
- à l'archivage des résultats, y compris des données brutes (en particulier suivi de l'examen de biologie médicale).

Dans le cas d'une étude multicentrique, il est fréquent de confier à un seul laboratoire de biologie médicale la réalisation de l'ensemble des examens de biologie médicale ou d'une partie d'entre eux : des procédures opératoires doivent être élaborées pour optimiser les conditions d'envoi des échantillons biologiques au laboratoire de biologie médicale. Si cette solution centralisée n'est pas retenue, tous les laboratoires inclus dans l'essai clinique doivent utiliser rigoureusement la même méthode de traitement et de mesure pour s'assurer de la cohérence des résultats et permettre leur exploitation.

## 3. Comptes rendus

Outre les comptes rendus concernant chaque échantillon biologique établis conformément aux prescriptions figurant au chapitre III-4 ci-dessus, le biologiste médical d'établissement :

- avant le début de l'essai clinique, un document général concernant l'ensemble de la méthode analytique, des modalités du contrôle de qualité, celles de l'expression et de la transmission des résultats. Ce document général doit être rédigé et communiqué au promoteur de l'essai clinique et au médecin investigateur ;
- un document récapitulatif par personne impliquée dans l'expertise indiquant : les différents résultats avec la date et l'heure de prélèvement et celle de l'exécution de la phase analytique des examens de biologie médicale ; les résultats des échantillons de contrôle avec les mêmes renseignements chronologiques ; les éventuelles remarques ainsi que les incidents survenus.

### ***B. - Cas particulier des examens utilisant les techniques de biologie moléculaire :***

#### 1. Organisation

La mise en œuvre des techniques de biologie moléculaire nécessite un encadrement et un personnel formé à ces techniques.

L'utilisation des techniques fondées sur l'amplification de « signal » ou une simple réaction d'hybridation n'impose qu'une vigilance accrue dans l'organisation du laboratoire de biologie médicale.

La mise en œuvre des techniques de biologie moléculaire fondées sur une amplification d'acides nucléiques impose des contraintes structurelles particulières visant à limiter les possibilités de contamination croisée par les produits d'amplification, à l'origine de résultats faussement positifs.

Les locaux comprennent trois zones indépendantes dont la distribution assure une circulation cohérente et « monodirectionnelle ». Pour les deux premières zones, deux schémas organisationnels sont possibles :

1. Soit la première zone est utilisée pour la préparation des réactifs, la deuxième zone est utilisée pour la préparation des échantillons biologiques à tester ainsi que leur mise en présence avec ces réactifs.
2. Soit la première zone est utilisée pour la préparation des échantillons biologiques et la deuxième zone est utilisée pour la préparation des réactifs et leur mise en présence avec les échantillons biologiques à tester.

La troisième zone est utilisée pour réaliser les étapes d'amplification et d'analyse des produits amplifiés. La séparation entre ces trois zones doit être absolue.

En cas de mise en œuvre des techniques de biologie moléculaire, les gants, les blouses et le petit matériel (pipettes...) devront être spécifiquement attribués à chacune des trois zones précédemment définies. De plus, dans ce cas, les opérations d'évacuation des déchets, de nettoyage et d'entretien des locaux devront respecter la circulation cohérente et « monodirectionnelle » (évoquée ci-dessus) et être fixées par des procédures particulières.

Lorsque le laboratoire de biologie médicale utilise un automate fonctionnant en circuit fermé, il n'est pas nécessaire de séparer les locaux en trois zones indépendantes.

## 2. Réalisation des examens

Le prélèvement et le transport des échantillons biologiques ainsi que l'exécution des examens doivent répondre aux règles générales énoncées au paragraphe III-2 du présent texte. Des conditions particulières au type d'examen réalisé sont susceptibles d'être fixées par des procédures et modes opératoires spécifiques.

Les techniques analytiques doivent :

- soit utiliser des réactifs employés selon le mode opératoire préconisé par le fabricant ;
- soit utiliser des réactifs préparés dans le laboratoire de biologie médicale lui-même. Dans ce cas, ces techniques devront être validées scientifiquement, s'appuyer sur des références

bibliographiques et faire l'objet de procédure et de modes opératoires détaillés. Ces techniques ne peuvent être développées qu'en laboratoire de biologie médicale publics.

### 3. Expression des résultats

Le laboratoire de biologie médicale doit rendre les résultats en indiquant :

- le nom du réactif utilisé ou, à défaut, le nom de la technique utilisée ;
- le cas échéant, la valeur seuil de positivité de la technique ;
- les unités de mesure pour les analyses quantitatives ;
- le cas échéant, les résultats antérieurs, notamment lors d'un suivi thérapeutique.