



# **Accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 de l'examen de génotypage RHD fœtal non invasif au Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP)**

**10 Avril 2018**

# GHU-Est Parisien

Pôle Périnatalité  
Site Trousseau

Pôle biologie médicale et pathologie

**CNRHP**

**UF clinique CNRHP**  
Site Trousseau  
*Responsable Dr Cortey*

**UF de biologie et d'expertise**  
Site St-Antoine  
*Responsable Dr Agnès Mailloux*

**Conseils et aide au traitement**

*Permanence 24h/24 et 7 j/7 clinique et biologique*

**Actes transfusionnels**  
*in utero et ex utero*  
**Maternité de référence**  
*et astreinte opérationnelle*

*Lien étroit avec EFS*

**Secteur d'Urgence (24h/24)**  
**Activité transférée au LBU de 20h à 8h**  
*Biologie Prévention Rhésus*  
*Ictère néonatal*

**Hospitalisation**  
**Néonatale**  
*Maternité de référence*

**Secteur Ante-natal**  
*Dosage pondéral*  
*Conseils de suivi*

**Consultation spécialisée**  
**d'hémobiologie périnatale**

**Secteur Biologie Moléculaire**  
*Activité de génotypage anténatal*

# INTRODUCTION

**Tous les laboratoires de biologie médicale en France doivent être accrédités sur la totalité de leur activité avant le 1<sup>er</sup> Novembre 2020.**

**Accréditation sur 100 % des familles et 50 % de l'activité avant 2016.**

**Accréditation difficilement réalisable pour les examens très spécialisés en raison de leur complexité et du faible nombre de laboratoires de référence qui les réalisent ?**

# BUT

**2012 : Progression vers l'objectif fixé par la législation et évaluation des difficultés potentielles liées à ce contexte.**

**Obtention de l'accréditation de l'examen de génotypage RHD foetal non invasif : ACTIVITE DE REFERENCE**

**Génétique constitutionnelle**

**Famille biochimie-génétique**

**Portée flexible étendue B**

**Utilisation du kit Free DNA Fetal kit RHD®CEIVD (Biorad).**

# MATERIELS

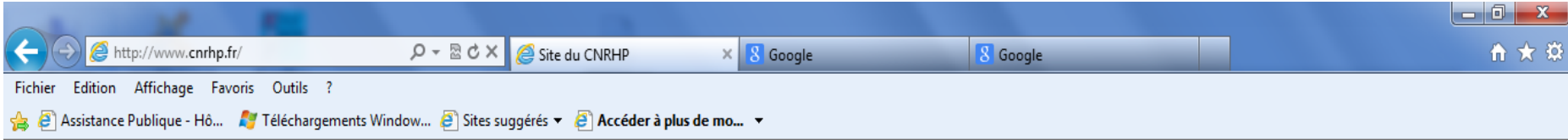
- réalisé sur sang total collecté sur EDTA à partir de 12 semaines d'aménorrhées (SA) avec une tolérance pour 11 SA
- tubes devant arriver dans les 72 h après le prélèvement avec une tolérance jusqu'à 5 jours
- résultat rendu sous 2 semaines.
- demande d'examen devant être accompagnée d'un consentement signé de la patiente et du prescripteur.

# METHODOLOGIE

- 4 axes principaux sur les exigences techniques (chapitre 5) :
  - **maîtrise des phases pré et post-analytiques** pour un laboratoire ayant de nombreux correspondants externes
  - procédures de **formation-habilitation** des personnels
  - dossier de **vérification de méthode** par le LBM et établi pour un examen qualitatif
  - gestion des **CQI et des EEQ**
- Difficultés rencontrées dans chaque cas et solutions proposées pour atteindre les exigences de la norme

# Maîtrise des phases pré et post analytiques

# Site cnrhp.fr



## Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

Sites Saint-Antoine et Armand Trousseau  
Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien - AP-HP  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS  
Coordonnateur : Pr Bruno Carbonne



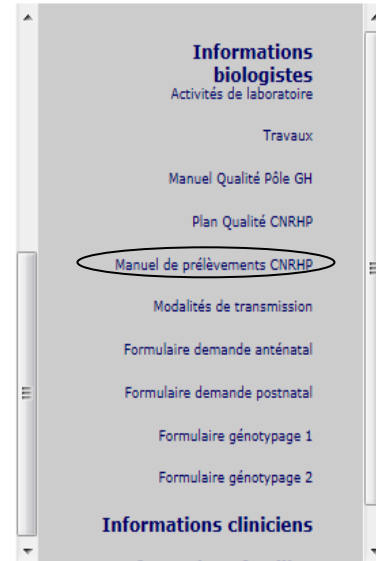
Organisation

Qui sommes nous ?

Documents

Liens

contacter l'UF de **Biologie** au 01-71-97-03-00  
3- **Besoin** d'un conseil clinique :  
contacter la permanence **médicale CNRHP (24h/24)** au 01-71-97-03-01  
4 – **Consultation ictère** (maintenant sur le site Trousseau) :  
assurée sur rendez-vous du lundi au samedi au 01-71-97-03-01



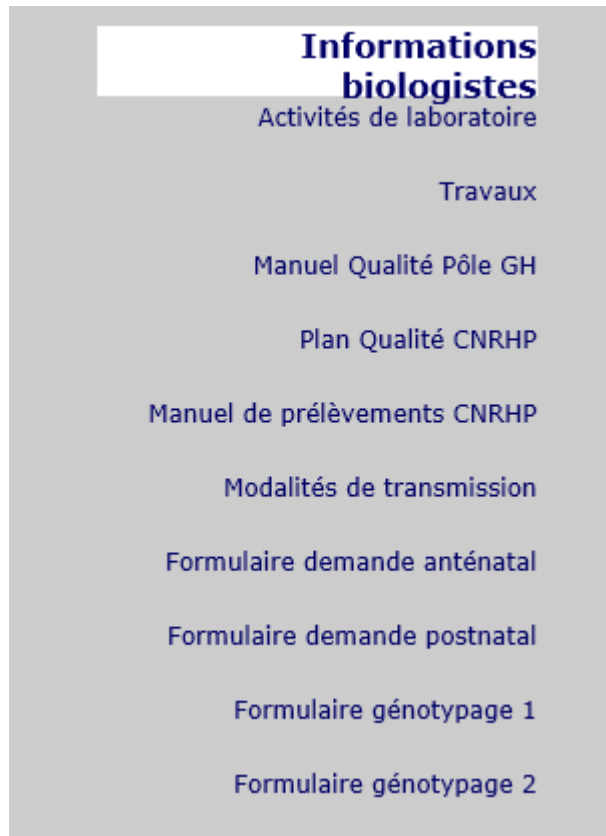
Unité clinique de soins des incompatibilités  
foeto-maternelles et ictère néo-natal  
Pôle Périnatalité - Site Trousseau  
**Responsable : Dr Anne Cortey**  
Tél. 01 71 97 01 16

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS  
Mise à jour : Juillet 2012

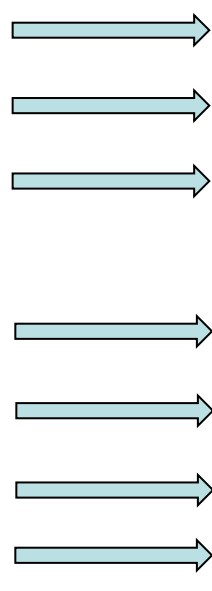
Unité fonctionnelle d'expertise  
en Immuno-Hémobiologie Périnatale  
Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Site Saint-Antoine  
**Responsable : Dr Agnès Mailloux**  
Tél. 01 71 97 03 24



# Site cnrhp.fr



## Éléments cités dans le contrat de transmission



- Informations qualité
- Système documentaire
- Conditions préanalytiques
- Algorithmes de prescription

Feuilles de demandes

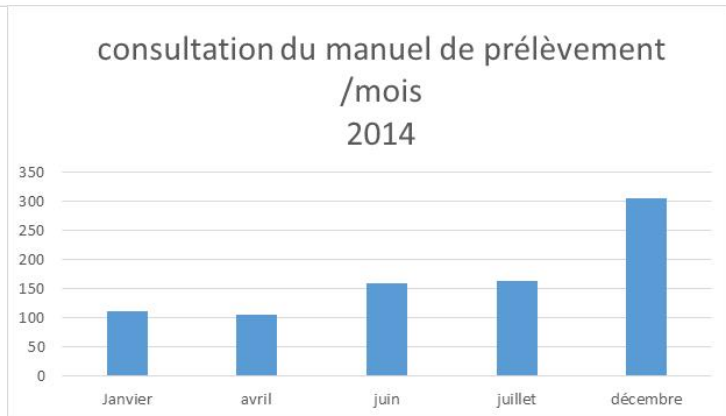
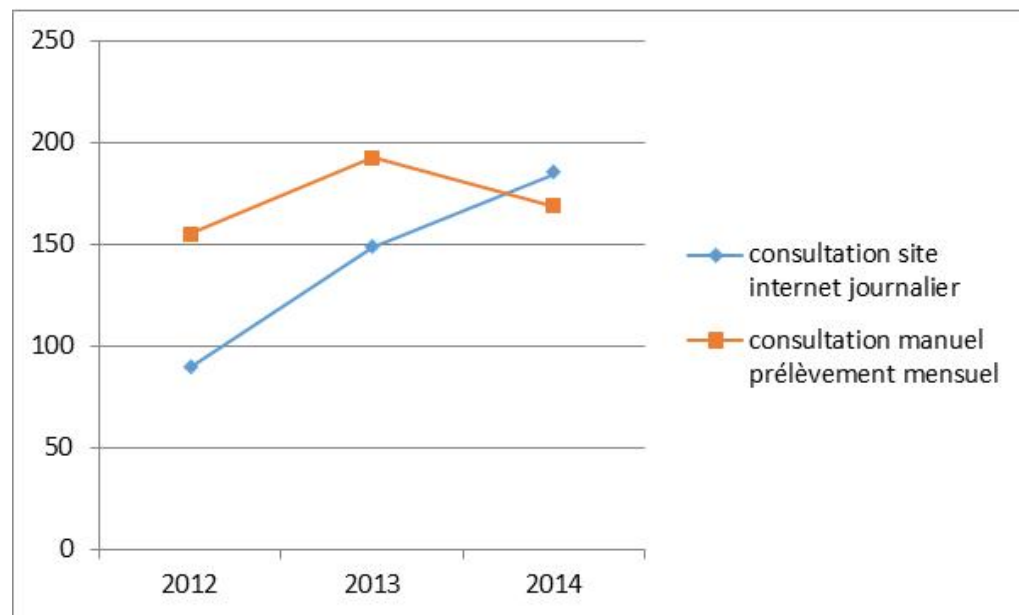
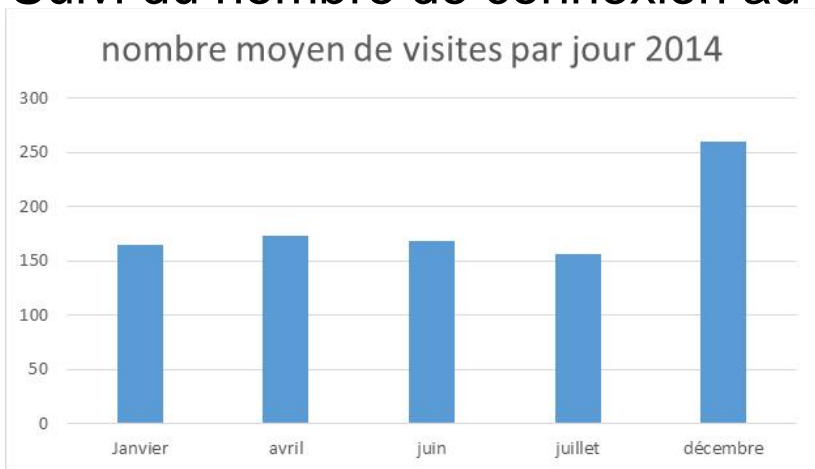
# INDICATEUR CNRHP

## Consultation site internet cnrhp.fr

Mise en place du site en janvier 2012

Suivi du nombre de connexion par jour : moyenne mensuelle

Suivi du nombre de connexion au manuel de prélèvement



# PRESTATION DE CONSEIL

- **Préanalytique : mise en place d'algorithme de prescription**
- **Post-analytique :**
- **Codification de l'ensemble des interprétations et conseils pour le suivi clinico-biologique des grossesses des patientes systématiquement fourni avec le résultat.**
- **Traçabilité dans le dossier du patient des conseils de suivie donné par téléphone**
- **Participation du praticien au staff anténatal (hebdomadaire)**
- **Participation du praticien à des enseignements et formations sur le suivi des patientes (mise en ligne sur le site internet des communications)**

# ECART TECHNIQUE N°4

**Constat(s)** Pour le génotypage RHD fœtal sur sang maternel, les comptes-rendus d'analyse ne comportent pas les noms des prescripteurs. Seuls les noms des services ou laboratoires transmetteurs y figurent.

**Conséquence avérée :** Comptes-rendus qui ne répondent pas à une exigence de la norme

**Risque induit :** Risque que le compte-rendu ne soit pas réceptionné par le prescripteur. Risque faible car les comptes rendus sont adressés aux services.

## **ANALYSE DE L'ETENDUE DE L'ECART ( antériorité - prestations et clients -...)**

Cet écart concerne l'ensemble des examens pour lequel le nom du prescripteur est renseigné or pour les examens de génétique, exigeant un consentement, cette information est obligatoire

## **ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART**

Pour des raisons techniques de paramétrage de base dans l'informatique du laboratoire ce renseignement n'avait pas pu être pris en compte jusqu'à présent.

Toutefois pour les résultats critiques chez les femmes immunisées un courrier adressé au prescripteur est systématiquement joint au compte rendu.

## **ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE**

Création dans le système informatique du laboratoire d'une analyse complémentaire permettant de saisir le nom du prescripteur, qui est déclenchée systématiquement pour tout examen de génétique .  
Le nom du prescripteur sera renseigné par le technicien lors de la saisie du résultat et vérifié par le biologiste lors de la validation (modification de la procédure CN-ANA-P16 page 3, exemple de compte rendu joint)

Délai(s) de mise en œuvre :

FAIT

# Procédures de formation- habilitation des personnels

# ECART QUALITE N°1

**Constat(s) :**

Qualification du personnel technique en biologie moléculaire selon la procédure CN ORP P5 v2 du 3.04.2012

- Qualification initiale : la procédure ne décrit pas comment sont validés les acquis suite à la formation reçue
- Maintien des qualifications : absence de critère qualitatif défini

**Conséquence avérée** : dispositions incomplètes qui pourraient dans le temps donner des pratiques hétérogènes

**Risque induit** : pas de risque constaté : les pratiques constatées sont correctes et les enregistrements disponibles et complets

**ANALYSE DE L'ETENDUE DE L'ECART ( antériorité - prestations et clients -...)**

Toutes les unités des portées d'accréditation sont concernées par cet écart : l'habilitation et/ou le maintien des compétences ne sont pas suffisamment formalisés par des critères objectifs

**ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART**

Pour la biologie moléculaire, les critères objectifs sont définis dans l'attestation de formation « Génotypage foetal », mais ne sont pas repris dans la procédure générale CN-ORP-P5

**ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE**

Révision des procédures de formation-habilitation citées ci-dessus

Délai(s) de mise en œuvre :

Juin 2012

# **Formation - habilitation des personnels**

## **Habilitation initiale**

- **Formation pratique et théorique des techniciens**
- **Critères objectifs d'habilitation définis**  
**passage d'une série de 20 échantillons**  
**connus**
- **Grille de formation/habilitation sur le processus de l'examen**

# Grille sur le processus de l'examen

GRILLE DE FORMATION/HABILITATION DES TECHNICIENS A LA PAILLASSE : GENOTYPAGE FOETAL *RHD* NON INVASIF

Nom du T.L.A. : .....

Date : .....

Nom de l'évaluateur : .....

	Satisfaisant	Formation à compléter	Habilitation
<b>1- Généralités</b>			
Connaître les emplacements de la procédure et des fiches techniques			
Distinction entre femmes immunisées et non immunisées			
Gestion de suivi patientes			
Gestion des non-conformités			
<b>2- Réactifs</b>			
Connaître les emplacements de stockage des réactifs et consommables			
Connaître la procédure de gestion des stocks			
Connaître la procédure de validation des réactifs			
<b>3- Préanalytique</b>			
Connaissance des précautions vestimentaires à prendre pour la décantation			
Décantation (étiquetage, vérification patient...)			
Stockage des plasmas et des culots sanguins			
Rangement du réfrigérateur contenant les échantillons sanguin reçus et éliminations des tubes les plus anciens			
Sélection des patientes pour une série de test			
Edition de la feuille de paillasse			
Vérification de l'identité des patients (tube / feuille de paillasse)			



# **Formation - habilitation des personnel**

## **Maintien des compétences**

**1- Taux d'occupation des postes**

**2- Participation aux EEQ**

**Aujourd'hui gestion des habilitations dans Kalilab**

# Formation - habilitation

## Habilitation initiale personnel médical

- Procédure décrivant l'ensemble des étapes de la formation initiale du personnel médical à la prise de poste au CNRHP (biologistes et internes), critères d'habilitation et les modalités de maintien des compétences.
- **Personnel médical : Formation pratique et théorique**
  - **Critères d'habilitations**
  - Plusieurs critères sont définis pour l'habilitation des biologistes :
  - **Critère 1** : test évaluation des connaissances : EP-SA-CN-CADRE-DE-007
    - 37 questions
    - Score A : plus de 20 réponses correctes
    - Score B : moins de 20 réponses correctes (reprise de la formation)
  - **Critère 2** : grille d'habilitation des biologistes au CNRHP : EP-SA-CN-PM-ORP-DE-001
  - **Critère 3** : validation en binôme avec un biologiste déjà habilité
    - Nombre de dossier à valider en binôme
    - L'ensemble des dossiers du secteur postnatal : 1 semaine
    - L'ensemble des dossiers du secteur anténatal : 2 semaines
    - 2 séries complètes de patients pour les techniques de génotypage (1 série en observation, 1 série avec le biologiste habilité en binôme)

# Formation - Habilitation

## Maintien des compétences personnel médical

### **Tous les 18 mois :**

- CV actualisé
- attestations de formation ou de participation aux congrès remis au responsable médical du service.

Maintien de l'habilitation : biologiste doit justifier tous les ans de sa formation continue en immuno-hématologie périnatale :

- Participation au Staff anténatal hebdomadaire à la maternité de Trousseau : 10/an
- Participation à un congrès ou à une formation : 1/ an

En cas d'absence supérieure à 6 mois une vérification des critères initiaux est entreprise.

# **Dossier de validation de la méthode adaptée par le CNRHP et établi pour un examen qualitatif**

# POURQUOI UNE PORTEE B ?

Adaptation de la méthode CEIVD afin de réaliser des PCRs en duplicate pour diminuer le nombre de reprise du test

Extraction automatisée

# PARAMETRES, GRANDEURS ETENDUES A DETERMINER

**Le génotypage RHD foetal à partir de sang maternel est une méthode d'analyse qualitative avec une adaptation d'un kit marqué CEIVD**

PARAMÈTRE À VÉRIFIER ET/OU CONNAÎTRE	Bibliographie	Vérification sur site
Spécificité diagnostique	Oui	Oui
Fidélité (répétabilité et reproductibilité)	Oui	Oui
Sensibilité diagnostique	Oui	Oui
Contamination entre échantillons	Oui	Oui
Stabilité	Oui	La stabilité est déterminée par les fabricants par la date de péremption qui est toujours respectée. Elle ne sera donc pas vérifiée sur site
Robustesse	Oui	Oui
Interférence	Oui	NA*
Corrélation avec méthode déjà utilisée au laboratoire et méthode de référence	Oui	Oui

## SPECIFICITE & SENSIBILITE DIAGNOSTIQUES

Résultats de l'étude des courbes ROC partir d'une étude clinique/	84,4% sensibilité 90,9 % spécificité
---	---

la **sensibilité** = le nombre de foetus diagnostiqués positifs sur le nombre de foetus réellement positifs.

la **spécificité** = le nombre de foetus diagnostiqués négatifs sur le nombre de foetus réellement négatifs.

### La limite d'acceptabilité de la technique

-0% de faux négatif (valeur prédictive du test de 100%), élément critique dans le diagnostic pour permettre un suivi obstétrical adapté des patientes enceintes d'un foetus *RHD* positif.

-0.66% (2/300) de faux positif (valeur prédictive du test) par contamination, valeur obtenue lors de l'étude de validation du kit Free DNA Fetal Kit® RhD (Rouillac-Le Sciellour C *et al.*, 2007. *Transfus Clin Biol.*, **14** :572-7).

Les limites d'acceptabilité de sensibilité et spécificité disponibles dans la littérature ne tiennent pas compte des indéterminés.

## Calculs de sensibilité et spécificité diagnostique avant mise en routine

sensibilité et spécificité diagnostique et la comparaison avec la technique utilisée réalisées sur 78 échantillons de plasma de femmes RH-1 enceintes (stade de grossesse entre 11SA et 27SA) dont le génotype ou phénotype du fœtus connu par analyse moléculaire du locus *RHD* sur liquide amniotique ou par phénotypage du bébé à la naissance respectivement

## Calculs de sensibilité et spécificité diagnostique après passage du test en routine

calculs réalisés à partir de prélèvements récoltés entre le **25/05/2010** et le **31/12/2013** sur 826 patientes par comparaison du résultat de génotypage *RHD* foetal non invasif avec le génotype ou phénotype du fœtus connu par analyse moléculaire du locus *RHD* sur liquide amniotique ou par phénotypage du bébé à la naissance respectivement.

**IMPORTANTANCE D'ENRICHIR LE DOSSIER DE  
VALIDATION AVEC NOUVELLES DONNEES**

## ETUDE DE LA FIDELITE DE LA METHODE

**Etude de la répétabilité.** L'ADN plasmatique de 2 femmes RH-1 d'âge gestationnel de 19SA et 13SA enceintes d'enfants RH+1 sont extraits 2 fois et 4 fois respectivement dans une même série. Le faible nombre de répétition pour chacun des cas est dû au coût du test et à la quantité limitée de plasma disponible.

**Etude de la reproductibilité de la méthode.** Pour cette étude, étant donnée le coût élevé du test, les résultats obtenus pour le contrôle positif fournis par le kit Free DNA Fetal Kit® *RhD* et qui correspond au contrôle qualité interne ont été utilisés à partir de 6 série d'extractions différentes.

La reproductibilité et la répétabilité sont considérées acceptable pour des  $CV < 5\%$ .

## **COMPARAISON DE METHODES**

<b>Méthode précédente, autre méthode utilisée dans le laboratoire :</b>	<b>Extraction automatisée et amplification sur LightCycler1.0</b>
<b>Nombre de mesures :</b>	<b>78</b>
<b>Descriptif de l'échantillon étudié :</b>	<b>Plasmas congelés de patientes dont le génotypage ou phénotypage du fœtus est connu</b>
<b>Méthode d'exploitation des résultats (études des concordances) :</b>	<b>Concordance entre le résultat et le génotypage ou phénotypage du fœtus Concordance des résultats entre les 2 techniques</b>
<b>Résultats et interprétations des discordances :</b>	<b>100% concordant sauf pour les résultats indéterminés</b>
<b>Conclusions et dispositions :</b>	<b>Valeurs prédictives négative et positive du test sont de 100%</b>

## **CONTAMINATION**

<b>Inter échantillon pour les paramètres sensibles :</b>	<b>oui</b>
<b>Inter réactif si nécessaire :</b>	<b>Une contamination éventuelle se traduirait par une discordance entre les résultats et le génotypage ou phénotypage du foetus, vérifiée tout au long de la validation et confirmée par la concordance des résultats. Absence de contamination inter-réactifs</b>
<b>Vérification bibliographique :</b>	<b>oui</b>
<b>Vérification sur site :</b>	<b>Vérification en alternant des échantillons de plasma de femme enceinte de foetus RHD positif et de femme enceinte de foetus RHD négatif</b>

## **ROBUSTESSE**

<b>Données bibliographiques :</b>	<b>Oui (études inter-laboratoires)</b>
<b>Résultats :</b>	<b>Acceptable (CV&lt;5%)</b>
<b>Conclusions et dispositions :</b>	<b>Pas d'influence en fonction du mode de pipettage</b>

Pour mesurer la robustesse, seul l'effet du pipetage sur le test a été étudié, celui-ci pouvant être réalisé avec des pipettes manuelles ou automatisées.

# APPROCHE DE L'ESTIMATION DE L'INCERTITUDE

méthode d'essai qualitatif exclut un calcul rigoureux de l'incertitude de mesure.

Identification des composantes de l'incertitude grâce à une analyse du processus de réalisation des analyses pour identifier les points critiques et proposer des actions pour leur maîtrise.

## Analyse de risque

# **UNE ANALYSE DE RISQUE A ETE REALISEE SUIVANT LA METHODOLOGIE SUIVANTE :**

## **ETAPE 1**

**Lister toutes les étapes du processus de réalisation des analyses**

## **ETAPE 2**

**Rechercher les modes de défaillances possibles pour chaque étape. Pour établir la liste des facteurs susceptibles d'influer sur le résultat pour chaque étape identifiée, l'analyse de celles-ci est effectuée à partir de la méthode des 5 M**

## **ETAPE 3**

**Pour chaque mode de défaillance rechercher les effets les plus graves pour les clients**

## **ETAPE 4**

**Pour chaque mode de défaillance côter la gravité de l'effet**

## **ETAPE 5**

**Pour chaque mode de défaillance lister les causes de défaillance**

## **ETAPE 6**

**Pour chaque cause de défaillance chiffrer la probabilité d'occurrence**

## **ETAPE 7**

**Lister les actions de prévention ou de détection existants pour la cause ou le mode de défaillance**

## **ETAPE 8**

**Chiffrer le risque de non détection malgré les moyens utilisés**

**O = Occurrence** = fréquence d'apparation effective ou probable de la défaillance pour une cause donnée

**D = Détection** = on cote le risque résiduel avec les moyens de prévention et de détection définis

<b>1</b>	moins d'une fois par an	<b>1</b>	Détection efficace qui permet une action préventive afin de prévenir la défaillance
<b>2</b>	moins d'une fois par mois	<b>2</b>	Il y a un risque que la détection ne soit pas efficace
<b>3</b>	moins d'une fois par semaine	<b>3</b>	Le moyen de détection n'est pas fiable
<b>4</b>	plus d'une fois par semaine	<b>4</b>	Il n'y a aucun moyen de détection

**G = Gravité** = on cote la gravité de l'effet

<b>1</b>	Pas d'effet sur le client, ni sur la réalisation de l'analyse (exemple : analyse bloquée au début du processus, patient non repéré)
<b>2</b>	Pas d'effet sur le client, mais perturbation du processus de réalisation de l'analyse (exemple : analyse bloquée en cours de processus, patient non repéré)
<b>3</b>	Effet sur le client, mais pas de perturbation du processus de réalisation de l'analyse (exemple : analyse bloquée au début du processus, patient repéré)
<b>4</b>	Effet sur le client, et perturbation du processus de réalisation de l'analyse (exemple : analyse bloquée en cours de processus, patient repéré)
<b>5</b>	Résultat erroné

# EXEMPLE

Etape du processus	Mode de défaillance	Effet	G	Causes: origines de la défaillance	O	Moyens de prévention, de détection actuels	D	C
Réalisation de l'analyse	Présence d'interférence dans l'échantillon	Résultat erroné	5	Contamination de l'échantillon	2	Respect des consignes de nettoyage, des procédures de décantation des plasmas et habilitation du personnel	2	20
				Présence d'un variant <i>RHD</i> maternel	3	Vérification sur Buffy coat pour les Ct > 35	1	15
Saisie des résultats manuelle	La saisie des informations est erronée	Résultats saisis sont erronés	5	Qualification du personnel insuffisant	1	Formation et certification du personnel	1	5
				Erreur humaine	1	Vérification par les biologistes lors de la validation	2	10
Validation biologique	Validation d'un résultat erroné	Rendu d'un résultat erroné	5	Qualification du personnel insuffisant	1	Formation et qualification du personnel, agrément des biologistes	1	5
				Erreur humaine	1	Procédures de validation biologique et validation du biologiste en binôme avec le technicien	2	10
Edition des résultats	Présentation des résultats non conforme	Retard dans le rendu de résultat	2	Détérioration du matériel informatique et bureautique	3	Vérification du résultat papier par le biologiste, service informatique d'urgence	2	12
Rédaction des comptes-rendus	Erreur dans le tri entre patientes en prévention et immunisée	Envoi des résultats sans conseil de suivi clinico-biologique	5	Qualification du personnel insuffisant	1	Formation et qualification du personnel	1	5
				Erreur humaine	2	Lors de la validation, le biologiste fait la liste des patientes immunisées	3	30
Transmission des résultats	Résultats non transmis	Retard pour rendre le résultat	2	Fax: identité réceptionnaire erroné	3		4	24
				Courrier : délai de transmission inadapté	3	Questionnaire de satisfaction annuel	4	24

CRITICITE	ETAPE CONCERNEES	MOYENS DE PREVENTIONS ACTUELS
C=30	Erreur humaine lors de l'aiguillage du résultat des femmes immunisées, entraînant un départ du résultat sans conseil médical sur le suivi de la grossesse	Lors de la validation, le biologiste fait la liste des patientes immunisées
C<30	On considère que les étapes pour lesquelles la criticité des modes de défaillances a été cotée à moins de 30 sont maîtrisées	

# ECART TECHNIQUE N°1

**Constat(s) :** Pour le génotypage foetal sur sang maternel, le laboratoire accepte des prélèvements réalisés avant le terme recommandé par le fournisseur (12SA). Il a vérifié la performance de la méthode dans ses conditions mais n'a pas formalisé ses résultats dans le dossier de validation de méthode (CN-ANA-D1)

**Conséquence avérée :** Dossier de validation de méthode incomplet

**Risque induit :** Risque faible car l'antériorité du laboratoire sur des prélèvements de 11SA montre que les résultats sont bien corrélés avec le phénotype des nouveaux nés et un second prélèvement est demandé systématiquement en cas des résultat Rhésus négatif.

## ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART

Les données concernant la performance du test à 11 SA, existaient dans les rapports annuels d'activité, mais n'avaient pas été intégrées dans les rapports de validation.

Désormais tout nouveau rapport de validation en portée B inclura toutes les données pertinentes y compris celles obtenues en routine.

### ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE

Intégration dans le rapport de validation des résultats de performance du test pour les prélèvements de 11 SA obtenus chez les patientes en 2010 et 2011.

Rapport (CN-ANA-D1) ci joint : pages 26 à 29

Délai(s) de mise en œuvre :

FAIT

# ECART TECHNIQUE N°2

**Constat(s)** Pour le génotypage RHD fœtal sur sang maternel la CN-ANA-P16 décrit les précautions à prendre . Néanmoins le seuil CT de positivité n'est pas toujours défini de façon précise (CT<45 ou CT>35 selon la CN-ANA-D1,  $35 < CT < 45$  selon la CN-ANA-F61).

De plus, le critère d'interprétation « aspect de la courbe » utilisé en pratique pour l'interprétation n'est pas intégré dans la documentation comme critère d'interprétation.

**Conséquence avérée** : Manque de précision sur les critères d'interprétation.

**Risque induit** : Risque non avéré d'interprétation erronée d'un résultat. En pratique, cela n'a pas été observé car les biologistes sont compétents et interprètent correctement les résultats..

## ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART

Le manque de précision dans les CT seuils concerne uniquement le rapport de validation, toutefois ceux ci sont bien définis dans la fiche technique CN-ANA-F61

D'autre part il n'a pas semblé nécessaire de donner la définition d'une amplification d'une PCR en temps réel (aspect de la courbe) car ce n'est pas directement lié à la portée d'accréditation, mais au principe même de la technique.

### ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE

Correction des CT seuils dans le rapport de validation CN-ANA-D1 pages 44, 45 et 46  
Intégration du critère d'interprétation aspect de la courbe dans CN-ANA-F61 (ci joint) et CN-ANA-D1 page 44

Délai(s) de mise en œuvre :

FAIT  
FAIT

# Gestion des CQI, des CIL et des EEQ

# GESTION DES CQI

## Périodicité de passage

Dans chaque série de patients

Contrôle fabricant et contrôle maison .

Pour chaque nouveau lot de réactif :

Pour chaque nouvelle livraison de réactif

sur les feuilles imprimées des données brutes,  
« **vérifié** » est noté suivi des **initiales du**  
**technicien** et de la **date** face au **nouveau lot de**  
**réactif testé**

# APPROCHE QUANTITATIVE DANS LE SUIVI DES CQI

## Pour un examen qualitatif

Mise en place d'un suivi quotidien et mensuel du signal d'amplification

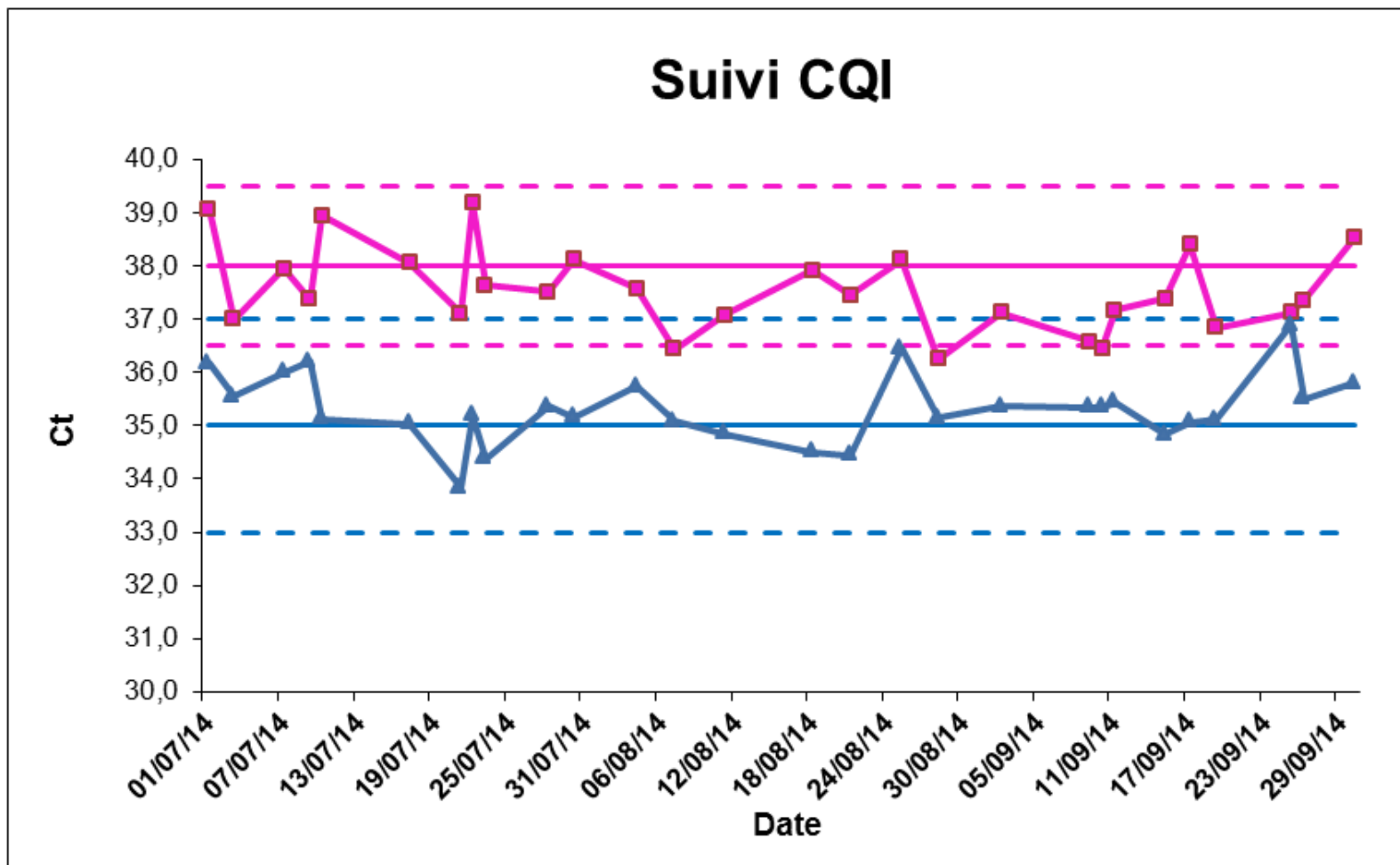
### Avantage

Détection de problèmes non vus lors d'une simple validation qualitative du contrôle

Permet suivi longitudinal pour l'étude de performance des méthodes et de l'instrument

Fiche mensuelle de suivi de CQI remplie pour analyse de l'intensité du signal (suivi de tendance) puis validée par les biologistes.

# Exemple de Fiche mensuelle de suivi de CQI



## EXON 7

# Mise en place d'un programme d'évaluation externe de la qualité avec un contrôle de qualité externe (CQE) au CNRHP en 2010

1- perspective prochaine d'une diffusion large du génotypage *RHD* foetal non invasif

2- un des objectifs de l'étude multicentrique GENIFERH évaluant l'impact médico-économique du génotypage *RHD* foetal non invasif systématique dans le suivi des femmes enceintes RH1-négatif

## **CQE IDEAL :**

Plasma maternel issu d'une grossesse mono-foetale et contenant une quantité prédéfinie d'ADN foetal d'origine placentaire.

**COLLECTE IMPOSSIBLE**

## **CQE EN PRATIQUE :**

Mimer l'amplification d'ADN foetal RH1 positif minoritaire dans un environnement maternel RH1 négatif

1-Mélange de plasmas de donneurs RH:-1 et RH:1 à des concentrations différentes

2-Distribution sous forme de plasmas congelés

# 1- FABRICATION

## 1- Tests génétiques des poches

Le plasma RH:-1 correspond moléculairement à une délétion du gène *RHD*  
Les plasmas RH:1 ne possèdent pas d'allèle *RHD* silencieux de type *Dpsi*.

## 2- Calcul du facteur de dilution avec le Ct moyen de l'exon 7 (E=1)

# 2- VERIFICATION

## 2 protocoles différents

Extraction automatisée (EasyMag), amplification ABI7300

Extraction manuelle (QIAmp MinElut®Virus), amplification LightCycler 1.0

Sur les deux techniques, les différences entre les Ct attendus et les Ct mesurés pour chaque CQE sont inférieure à 5%. CQE OK

# 3- VALIDATION

## 2 protocoles différents

Méthode PCR classique avec électrophorèse (CNRHP)

Méthode FRET Exon 10 (EFS Lille)

# 4- REDACTION DES DOCUMENTS

## Rédaction des fiches d'envoi

## Rédaction des fiches de rendu des résultats

## Codification de l'ensemble des méthodes et matériels

TABLE DE CODAGE DES TECHNIQUES  
EXERCICE 10-06/01

### Extraction

Extraction manuelle		Code	Mode d'utilisation du Kit
Code	Kit	Fournisseur	
EM01	QIAamp DSP Virus Kit	QIAGEN	EMU1 Centrifugation
EM02	QIAamp MinElute Virus Vaccum kit	QIAGEN	EMU2 Vaccum
EM03	QIAamp MinElute Spin Kit	QIAGEN	EMU3 QIAcube (QIAGEN)
EM04	QIAamp Blood Midi Kit	QIAGEN	EMU4 miniMAG (BIOMERIEUX)
EM05	QIAamp Blood Mini Kit	QIAGEN	EMU5 Autre
EM06	Ultrasens Virus Kit	QIAGEN	
EM07	Nuclisens Magnetic Extraction	BIOMERIEUX	
EM07	High Pure PCR Template Préparation Kit	ROCHE	
EM08	CST genomic DNA purification kit	INVITROGEN	
EM09	Autre		

Extraction automate			
Code	Automate	Protocol/Kit	
EAEZ1	BioRobot EZ1 Qiagen	EZ1 DNA Forensic Card	EZ1 DNA Tissue Kit
EAEZ2	BioRobot EZ1 Qiagen	EZ1 DNA Investigator Card	EZ1 DNA Investigator Kit
EAEZ3	BioRobot EZ1 Qiagen	EZ1 Virus Card v2.0	EZ1 Virus Mini Kit
EAEM1	EasyMag, Biomerieux	Generique	Silice pure
EAEM2	EasyMag, Biomerieux	Generique	Silice diluée
EAEM3	EasyMag, Biomerieux	Specific	Silice pure
EAEM4	EasyMag, Biomerieux	Specific	Silice diluée
EAMN1	MagNA Pure Compact, Roche	MagNA Pure Nucleic Acide Isolation Kit	
EAMN2	MagNA Pure LC, Roche	MagNA Pure Nucleic Acide Isolation Kit-large volume	
EAQS1	QIAasymphony, Qiagen	QIAasymphony Virus/Bacteria Kit	
EAQS2	QIAasymphony, Qiagen	QIAasymphony DNA kit	
EARM1	BioRobot M48, Qiagen	MagAttract Virus M48 kit	
EAMD1	BioRobot MDx, Qiagen	QIAamp Virus MDx	
EAMW1	Maxwell 16, Promega		
EAAT1	Autre		

### Amplification

Automate d'amplification en temps réel			
Code	Automate	Code	Automate
AL1	LighCycler 1.0, Roche	AB4	ABI 7300, Applied Biosystems
AL2	LighCycler 2.0, Roche	AB5	ABI 7000, Applied Biosystems
AL3	LighCycle 480, Roche	AM1	MX-4000, Stratagen
AB1	ABI 7900, Applied	AM2	MX-3000, Stratagen
AB2	ABI 7700, Applied	AR1	Rotor Gene Corbett
AB3	ABI 7500, Applied	AC1	CFX96, Biorad

0 0 0 5

### FORMULAIRE DE RESULTAT 2/3 EXERCICE 10-06/01

Date limite d'envoi des résultats 16/07/2010

#### Résultats :

Pour chaque échantillon, inscrire dans les tableaux ci-dessous les résultats (+ ou-) et les Ct obtenus pour chaque exon.  
Si les PCR sont réalisées en duplicate ou triplicate, inscrire les Ct pour les puits 2 et 3.  
Si une cible n'est pas utilisée écrire NA (Non Applicable) dans les cases correspondantes.  
Si une cible non mentionnée est amplifiée, écrire les résultats et la cible utilisée dans la case « Autre ».

Dates d'analyse :

#### 10P1

Cibles	Puits1		Puits2		Puits3	
	Résultat (+ou-)	Ct	Résultat (+ou-)	Ct	Résultat (+ou-)	Ct
Exon 10						
Exon 7						
Exon 5						
Mais						
Autre						

Interprétation  
(positif/négatif/ininterprétable)

#### 10P2

Cibles	Puits1		Puits2		Puits3	
	Résultat (+ou-)	Ct	Résultat (+ou-)	Ct	Résultat (+ou-)	Ct
Exon 10						
Exon 7						
Exon 5						
Mais						
Autre						

Interprétation  
(positif/négatif/ininterprétable)

### CONTROLE QUALITE EXTERNE POUR LE GENOTYPAGE RHD FŒTAL SUR SANG MATERNEL EXERCICE 10-06/01

Date limite d'envoi des résultats 16/07/2010

#### Contenu de l'envoi :

- Echantillons 10P1, 10P2, 10P3 : 3 plasmas congelés dans de la carboglace pour analyse de génotypage RHD fœtal sur plasma maternel (2 aliquots de chaque échantillon)
- 1 formulaire de réponse

#### Recommandations :

- Dès réception, les échantillons doivent être congelés à -20°C.

- Malgré tout le soin apporté à leur sélection (plasmas testés de donneurs prélevés par l'Etablissement Français du Sang), les échantillons sont des produits biologiques humains et doivent être maniés avec le même soin que les échantillons provenant de patients pour tout ce qui concerne les risques de maladies transmissibles.

- Même si les analyses demandées n'ont pas été effectuées, quelle qu'en soit la cause, il est impératif de nous retourner le bordereau-réponse identifié au nom du laboratoire. Veuillez préciser sur ce même bordereau pour quelle raison les résultats n'ont pas été rendus.

- Pour tout échantillon manquant dans votre colis, n'hésitez pas à nous contacter par téléphone.

- Les tables de codage des réactifs et appareils figurent sur une feuille jointe à cet envoi. En cas d'absence de code correspondant, indiquez en clair les informations sur le réactif utilisé (distributeur, dénomination, référence(s), marquage CE), ou le nom de l'automate et celui de son distributeur. Si possible, joindre la fiche technique (notice) du réactif.

- Afin de mimer l'amplification d'ADN fœtal RH1 positif minoritaire dans un environnement d'ADN maternel RH1 négatif majoritaire, ces CQEs sont fabriqués en mélangeant des plasmas non filtrés (filtration de déleucocytation) de donneurs, prélevés par l'Etablissement Français du Sang, RH1 négatif et RH1 positif à des concentrations différentes. Toutefois, ce type de CQE est impropre à la recherche de modifications épigénétiques de l'ADN fœtal placentaire ou à la mise en évidence de polymorphisme ADN d'origine paternel. Ces recherches sont parfois utilisées pour attester de la présence d'ADN fœtal mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic de génotypage RHD fœtal.

#### Envoi des Résultats :

Agnès MAILLOUX  
CNRHP  
Hôpital St Antoine  
184, Rue du Faubourg St Antoine  
75571 PARIS CEDEX 12  
Tel : 01-71-97-03-24  
Fax : 01-71-97-03-29

Toute transmission par télécopie du bordereau de résultat devra être confirmée par un envoi courrier.

## 6- CONSEILS CLINICO-BIOLOGIQUES

Envoi des échantillons avec un contexte clinique : femme enceinte immunisée ou non avec date de grossesse.

Conseils sous forme d'un QCM à compléter en fonction du résultat du génotypage

Conseils clinico-biologiques (cocher la ou les cases correspondantes)

- Résultat à contrôler sur un nouveau prélèvement
- Résultat à contrôler sur un échantillon de liquide amniotique dans les 72h suivant l'amniocentèse
- Patiente sans risque d'allo-immunisation anti-RH1 pour la grossesse en cours
- Patiente sans risque d'incompatibilité foeto-maternelle RH1 pour la grossesse en cours
- Patiente avec risque d'allo-immunisation anti-RH1 pour la grossesse en cours
- Patiente à traiter par IgRH dans les 72h suivant l'amniocentèse
- Incompatibilité foeto-maternelle RH1 pour la grossesse en cours, risque d'anémie fœtale sévère nécessitant une surveillance clinico-biologique appropriée.
- Autre :

# 7- ANALYSE INTER-LABORATOIRE

	10P1 Ct=36	10P2 Ct=38	10P3 Ct=0
Positif	5	5	-
Négatif	-	-	5
Ininterprétable	-	-	-
Ct exon10	Moyenne=36.7 CV%=2.8 Effectif : 5	Moyenne=38.1 CV%=6.6 Effectif : 5	Moyenne=0 CV%=0 Effectif : 5
Ct exon7	Moyenne=36.7 CV%=2.4 Effectif : 5	Moyenne=38.4 CV%=2.9 Effectif : 5	Moyenne=0 CV%=0 Effectif : 5
Ct exon5	Moyenne=35.9 CV%=4.4 Effectif : 2	Moyenne=36.7 CV%=2.1 Effectif : 2	Moyenne=0 CV%=0 Effectif : 2
Ct maïs	Moyenne=34.3 CV%=3.6 Effectif : 5	Moyenne=34.3 CV%=3.8 Effectif : 5	Moyenne=33.9 CV%=4.1 Effectif : 5
Evaluation	5 A	5 A	5 A

# BILAN 2010-2011

ANNEE	2010	2011	
EXERCICE	10-06/01	11-02/01	11-12/02
DATE	16/06/2010	24/02/2011	01/12/2011
NOMBRE DE LABORTATOIRES	5	7	6
ECHANTILLON	10P1 : <i>RHD</i> positif (28SA) 10P2 : <i>RHD</i> positif (18SA) 10P3 : <i>RHD</i> négatif	11P1 : <i>RHD</i> positif (18SA) 11P2 : <i>RHD</i> négatif	11P3 : négatif ou ininterprétable (24SA) 11P4 : négatif ou ininterprétable (26SA)
RESULTAT CORRECT	5/5	7/7	6/6
CONSEIL CLINICO-BIOLOGIQUE CORRECT	-	11P1 : 7/7 11P2 : 5/7	11P3 : 5/6 11P4 : 5/6

# BILAN 2012-2013

ANNEE	2012	2013	
EXERCICE	12-06/01	13-01/01	13-06/02
DATE	19/06/2012	09/01/2013	25/06/2013
NOMBRE DE LABORTATOIRES	6	7	8
ECHANTILLON	12P1 : <i>RHD</i> positif (12SA) 12P2 : <i>RHD</i> positif	13P1 : <i>RHD</i> positif	13 P2 : indéterminé 13 P3 : <i>RHD</i> Positif 13 P4 : <i>RHD</i> négatif
RESULTAT CORRECT	12P1 : 4/6 12P2 : 4/6	13P1 : 7/7	13P2 : 7/8 13P3 : 6/8 13P4 : 8/8
CONSEIL CLINICO-BIOLOGIQUE CORRECT	12P1 : 2/6 12P2 : 3/6	4/7	13P2 : 7/8 13P3 : 6/8 13P4 : 8/8

**2015 : Transfert de l'organisation du CQE génotypage *RHD* fœtal à ASQUALAB**

# RESULTATS

# VISITE INITIALE 2012

Visite des évaluateurs COFRAC en avril 2012

4 écarts techniques non critiques relevés :

- dossier de validation
- précautions à prendre pour éviter les risques de contamination
- comptes rendus de résultat
- Règles d'interprétations

2 écarts qualité non critiques

- Procédure d'habilitation
- Métrologie

# ECART TECHNIQUE N°3

**Constat(s)** Pour le génotypage RHD foetal sur sang maternel la CN-ANA-P16 décrit les précautions à prendre pour éviter les risques de contamination interéchantillon et par l'ADN du manipulateur.

Néanmoins

- certaines précautions ne sont pas appliquées par tous les manipulateurs (EX : changement de cône au moment de l'ajout de la silice).
- les précautions à mettre en œuvre au moment du transfert manuel des ADN extraits dans les barrettes ne sont pas formalisées.

**Risque induit :** Risque non avéré de contamination interéchantillon. Risque faible car les manipulateurs sont très sensibilisés au problème.

## **ANALYSE DE L'ETENDUE DE L'ECART ( antériorité - prestations et clients -...)**

Ecart limité à toute technique utilisant l'extracteur automatisé Nuclisens easyMag Biomérieux. Actuellement cet automate n'est utilisé que pour le génotypage RHD foetal non invasif

## **ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART**

Précautions données lors de la formation initiale à la technique et précisées dans la procédure générale du génotypage foetal CN-ANA-P16, mais non reprises dans la fiche technique CN-ANA-F57, ce qui a entraîné une dérive

## **ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE**

Mise à jour de la fiche technique CN-ANA-F57 (ci jointe) pour l'harmoniser avec la procédure générale CN-ANA-P16 et ajout dans la fiche technique des précautions à mettre en œuvre au moment du transfert des ADN extraits

Délai(s) de mise en œuvre :

FAIT

# ECART QUALITE N°2

## **Constat(s) :**

Gestion des températures :

- Automate ABI 17300 (thermocycleur) : le LBM ne s'est pas assuré que le prestataire extérieur a utilisé des sondes raccordées au SI
- Le LBM dispose de sondes pour la surveillance des enceintes climatiques. Il n'a pas été défini de critère d'acceptation en retour d'étalonnage

**Conséquence avérée** : pratiques à parfaire

**Risque induit** : 1) il n'existe pas à ce jour de prestataire accrédité pour le thermocycleur. Pour autant la recommandation du SH-GTA-01 (page 50) n'est pas satisfaite pour un équipement considéré comme critique par le LBM

2) sur les exemples examinés les erreurs des sondes sont faibles

## **ANALYSE DE L'ETENDUE DE L'ECART ( antériorité - prestations et clients -...)**

1. Cet écart peut s'étendre à tous les automates pour lesquels la température est un paramètre critique
2. Les critères d'acceptation en retour d'étalonnage n'ont pas été définis pour les sondes des enceintes climatiques

## **ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART**

1. Il n'existe pas de prestataire accrédité par le Cofrac pour la maintenance des thermocycleurs, toutefois selon les recommandations du SH GTA 01, il est préconisé que les sondes utilisées pour la vérification de la température à l'intérieur du thermocycleur, soient raccordées au SI. Le prestataire responsable de la maintenance ne faisait pas figurer sur son rapport le type de sonde utilisée.
2. Les sondes étant neuves, il n'y a eu aucune dérive par rapport aux spécifications que nous avons demandées au fournisseur

# ECART QUALITE N°2

ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE	Délai(s) de mise en œuvre :
<p>Obtention du certificat d'étalonnage (accréditation ISO 17025 par RvA K 158 : document joint) de la chaîne de mesure utilisée lors de la maintenance et la vérification de l'automate d'amplification ABI7300. Cependant, ce certificat ne remplissant pas les obligations de traçabilité car son numéro de série n'apparaît pas sur le rapport de service de maintenance, nous avons obtenu une attestation du prestataire (document joint).</p> <p>Pour les prochaines maintenances des appareils pour lesquels la température est critique, nous veillerons à avoir les certificats et leur notification dans le rapport de service</p> <p>Les critères d'acceptation ont été définis selon l'application de la règle du quart en accord avec le SH GTA 01 page 45==&gt;rédaction d'une procédure précisant ces critères pour l'ensemble des enceintes climatiques</p>	<p>FAIT</p> <p>Jun 2012</p>

Depuis juin 2012, CNRHP accrédité pour la famille GENMOLBM

# VISITE DE SURVEILLANCE S1 2013

Rendu sous accréditation du génotypage  
KEL1 foetal non invasif dans le cadre de  
l'application de la portée flexible : 2013

Visite de suivi des évaluateurs COFRAC en  
septembre 2013

-Ensemble des écarts soldés

Un nouvel écart : non critique

Trois dossiers personnels ont été examinés : un technicien, un ingénieur en Biologie, et un biologiste.

Vérification des contenus des dossiers : fiches de poste, des grilles de formation/habilitation (tracé des formations et grilles d'habilitation complétées), formations, entretiens annuels, courriers RH, et renseignements administratifs (CV, Diplôme).

Vérification agrément du responsable du laboratoire est également présent dans son dossier (n°AG08-0384-DPN) avec l'autorisation de la structure (n°7-396).

**Examens des grilles d'habilitation pour les diverses activités ont permis de solder l'écart de l'évaluation précédente.**

- **FICHE D'ECART NON CRITIQUE**
- **DOMAINE(S) : GENMOLBM**
- **ECART AUX EXIGENCES DE : SH-REF-02**
- **PARAGRAPHE(S) DU REFERENTIEL : 4.1**
- **CONCERNE : L'APPLICATION**
- **Constat(s) :** Trois biologistes sont signataires des résultats d'analyse (RHD et Kell foetal). De juillet à octobre 2013, un seul biologiste signataire des résultats est présent sur le site, les deux autres sont en congé maternité. Un remplacement pour 4 mois n'a pas pu être mis en place du fait de l'activité très spécialisée et de référence.
- **Conséquence avérée :** Aucune constatée à ce jour car le biologiste a toujours été présent et joignable
- **Risque induit :** Risque de ne pas pouvoir rendre de résultat en cas d'absence de ce seul biologiste pendant cette période

## **ANALYSE DES CAUSES ET DE LA NECESSITE DE METTRE EN PLACE DES ACTIONS POUR EVITER LA REPRODUCTION DE L'ECART**

Les 2 biologistes habilitées à signer les examens de génétique avec la responsable de l'unité sont en congé de maternité et absentes du service en même temps pendant 4 mois.

## **ACTIONS DECIDEES POUR MAITRISER LA SITUATION CONSTATEE**

Délai(s) de mise en oeuvre :

Une biologiste revient de congé maternité le 4 novembre 2013 et l'autre le 2 décembre 2013.

En cas d'absence de la troisième biologiste pendant la période restante et dans le cas très improbable où cette situation se reproduise, les examens seraient externalisés.

# **2014 : PAS DE VISITE DE SURVEILLANCE**

# VISITE DE RENOUVELLEMENT DU 3 FEVRIER AU 6 FEVRIER 2015

## 2 nouveaux écarts

FICHE D'ECART N°

18

CRITIQUE

NON CRITIQUE

N° d'accréditation ou de projet : 8-2542

DOMAINE(S) : GENMOLBM

LIEU(X) DE CONSTAT (si évaluation multi sites) : Site SAINT-ANTOINE

ECART AUX EXIGENCES DE <sup>(1)</sup> : NF EN ISO 15189

PARAGRAPHE(S) DU REFERENTIEL : 5.3.1.5

<sup>(1)</sup> Indiquer au regard de quel référentiel (norme, programme, etc.) porte l'écart

CONCERNE : LES DISPOSITIONS

L'APPLICATION

CONCERNE UNE DEMANDE D'EXTENSION

**Constat(s) : Au CRNHP, des maintenances du congélateur BML B02 (stockage d'échantillons patients avant analyse) sont tracées sur un formulaire affiché sur l'appareil. La dernière maintenance tracée est datée du 29/08/2013.**

**Aucune maintenance n'est tracée en 2014. Une maintenance effectuée il y a 15 jours n'est pas tracée sur le formulaire affiché. La procédure EP-HUEP-HAS-HIG-PT-001 « entretien des équipements du laboratoire » indique une fréquence de 12 mois pour les maintenances des enceintes froides négatives.**

**En cytogénétique onco-hématologique, le microscope du chercheur de métaphase n'a pas bénéficié d'une maintenance préventive depuis 18 mois alors que la procédure prévoit une maintenance tous les 12 mois.**

**Conséquence avérée : Non-respect du programme de maintenance préventive mis en place par le laboratoire.**

**Risque induit : Risque de dérive des performances attendues des équipements.**

C  
O  
F  
R  
A  
C

N° d'accréditation ou de projet : 8-2542

DOMAINE(S) : VIROH, HEMOSTASE, GENMOLBM

LIEU(X) DE CONSTAT (si évaluation multi sites): SAINT-ANTOINE et TROUSSEAU

ECART AUX EXIGENCES DE <sup>(1)</sup> : NF EN ISO 15189 (2012) / SH REF 02

PARAGRAPHE(S) DU REFERENTIEL : 5.3.2 &amp; 5.5.3

<sup>(1)</sup> Indiquer au regard de quel référentiel (norme, programme, etc.) porte l'écartCONCERNE : LES DISPOSITIONS L'APPLICATION CONCERNE UNE DEMANDE D'EXTENSION 

**Constat(s) : Saint-Antoine : le suivi de version des fiches réactifs n'est pas assuré (Fiche Cobas HIV1 version 10). Si le changement de version n'est pas accompagné d'un courrier du fournisseur, aucune action n'est engagée, le laboratoire se contentant de gérer les alertes du fournisseur dans un classeur d'enregistrement.**

**Saint-Antoine : les fiches réactifs fournisseurs sont suivis dans un classeur. Les nouvelles versions font l'objet d'un signalement au biologiste, non tracé. L'étude d'impact et la prise de connaissance des modifications éventuelles à prendre en compte ne sont pas tracées (CNRPH).**

**Trousseau : ISCN 2013 (nomenclature de cytogénétique) et le guide de bonnes pratiques de cytogénétique de l'ACLF ne sont pas enregistrés et suivis dans la documentation externe. Il persiste deux versions 2009 de l'ISCN disponibles pour les collaborateurs sans mention de la péremption.**

**Trousseau : la fiche « notices de réactifs hémostase » réf. EP-TR-HE-HEMOS-ANA-DE-004, qui permet de lister les versions à jour des notices réactifs, n'est pas tenue à jour (plusieurs erreurs de dates de dernières révisions). Le laboratoire ne trace pas l'analyse d'impact lors de l'évolution d'une fiche technique.**

**Conséquence avérée : Ne pas assurer une veille documentaire externe complète.**

**Risque induit : Faible dans la mesure ou le fournisseur Roche aide activement le laboratoire en cas de changement dans la méthode.**

C  
O  
F  
R  
A  
C

# **2016 : PAS DE VISITE DE SURVEILLANCE**

# CONCLUSIONS

- Difficultés et spécificités liées à la maîtrise d'un examen de biologie médicale de génétique moléculaire de référence sont ici cumulées et notamment :
  - nombre important de correspondants distants avec des difficultés pour maîtriser les phases pré et post-analytiques
  - évaluation et maintien des compétences pour un examen critique, urgent et complexe de réalisation et d'interprétation
  - faible nombre de laboratoires de comparaison pour assurer la qualité du processus analytique.
- Malgré ces écueils il est possible de respecter les exigences de la norme, y compris dans cette configuration.