

[filigrane :] EN VIGUEUR

DAIDS
Bethesda, MD, États-Unis

Manuel

Directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire de la DAIDS

Date d'entrée en vigueur :
08/16/2021

N° du document : **MAN-A-OD-001.01**

[logo :]
DÉPARTEMENT DE LA SANTÉ ET DES
SERVICES SOCIAUX (*DEPARTMENT OF
HEALTH & HUMAN SERVICES*) *
ÉTATS-UNIS

[logo :]
NIH
Institut national des allergies et des
maladies infectieuses (*National
Institute of Allergy and Infectious
Diseases*)

DAIDS

Directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire

Déclaration du promoteur

La Division d'AIDS (*Division of AIDS, DAIDS*) de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID*) soutient un portefeuille de recherche mondial pour faire progresser les connaissances biologiques sur le VIH/SIDA, ses co-infections et ses comorbidités associées. Avec pour objectif ultime de créer une « Génération sans SIDA », la DAIDS développe et soutient les infrastructures et la recherche biomédicale nécessaires pour : 1) réduire l'incidence du VIH par le développement d'un vaccin efficace et de stratégies biomédicales de prévention qui soient sûres et souhaitables ; 2) élaborer de nouvelles approches pour le traitement et la guérison de l'infection par le VIH ; 3) élaborer des interventions visant à traiter et/ou prévenir les co-infections et les comorbidités les plus significatives du VIH ; et 4) encourager les partenariats avec des intervenants scientifiques et communautaires afin d'élaborer et de mettre en œuvre des interventions efficaces.

Dans ses essais cliniques, la DAIDS vise à assurer la sécurité et la prise en charge optimale des participants, à obtenir des données de laboratoire fiables essentielles pour l'interprétation judicieuse des résultats d'essai, à veiller à la sécurité des personnes qui effectuent les analyses de laboratoire et à parvenir à la reconstruction exacte d'un essai pour permettre sa soumission à un organisme de réglementation tel que l'Agence des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration, FDA*), l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency, EMA*) ou l'autorité réglementaire des produits de santé en Afrique du Sud (*South African Health Products Regulatory Authority, SAHPRA*). Pour atteindre ces objectifs et permettre le regroupement et/ou la comparaison de données, indépendamment de l'endroit où elles sont générées, la DAIDS a élaboré les directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) de la DAIDS.

Ces directives de BPCL comprennent les parties applicables du Code des réglementations fédérales (*Code of Federal Regulations, CFR*), notamment la partie 58 du CFR 21 (Bonnes pratiques de laboratoire [BPL]), la partie 493 du CFR 42 (Exigences relatives aux amendements pour l'amélioration des laboratoires cliniques [*Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA*]), la partie 11 du CFR 21 (Dossiers électroniques ; signatures électroniques), la partie 1910.1200 du CFR 29 (Normes relatives à la sécurité et à la santé au travail – communication des dangers) et la partie 172 du CFR 49 (Transport de matières dangereuses). Les directives de BPCL comprennent également des recommandations émanant d'organisations et d'organismes d'accréditation, tels que le Collège des pathologistes américains (*College of American Pathologists, CAP*), la FDA, l'Institut national de normalisation américain (*American National Standards Institute, ANSI*) et l'Institut des normes cliniques et de laboratoire (*Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI*). Les exigences de la CLIA se recoupent dans une large mesure avec les BPCL ; par conséquent, les directives de BPCL de la DAIDS ne s'appliquent pas aux laboratoires situés aux États-Unis conformes aux CLIA. En outre, selon les activités du laboratoire, certaines exigences des BPCL peuvent ne pas s'appliquer. Le terme « doit » est utilisé tout au long des directives de BPCL pour indiquer les politiques et pratiques obligatoires, tandis que le terme « il convient de » indique les directives recommandées, mais non requises.

Les directives de BPCL et les documents connexes sont accessibles à l'adresse <https://www.niaid.nih.gov/research/daids-clinical-research-laboratory-specimens-management>. La section Directives de BPCL et références comporte des liens Internet pour accéder aux ressources susceptibles d'être utilisées par le personnel du laboratoire. **Si elles sont utilisées, il convient de les interpréter de manière à refléter avec exactitude les processus spécifiques et/ou les exigences de protocole du laboratoire.**

Nous remercions le personnel de laboratoire pour son soutien aux essais cliniques de la DAIDS et pour ses efforts de respect des BPCL de la DAIDS. Si vous avez des questions sur le contenu de ce document, veuillez contacter l'équipe de supervision des laboratoires cliniques de la DAIDS à l'adresse NIAIDCLOT@niaid.nih.gov.

Directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire de la DAIDS

L'élaboration des directives de BPCL constitue un effort de collaboration entre la DAIDS et PPD. Les auteurs qui ont contribué à ce document sont énumérés ci-dessous :

DAIDS :

Équipe de supervision du laboratoire clinique de la DAIDS (*DAIDS Clinical Laboratory Oversight Team, DCLOT*)

PPD, Inc. :

Direction mondiale et Services de santé publique, Laboratoire

Les auteurs souhaiteraient également remercier les groupes suivants pour leur examen et leurs commentaires :

Centres de laboratoire en réseau

Suivi de la sécurité des patients dans les laboratoires internationaux (*patient Safety Monitoring in International Laboratories, pSMILE*)

Personnel de centre de recherche clinique

L'élaboration de ce document a été financée par le Programme de recherche clinique sur le VIH (*HIV Clinical Research Support*)
Numéro de contrat HHSN272201700078C

[logo :]

DÉPARTEMENT DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX * ÉTATS-UNIS

[logo :]

NIH

Institut national des allergies et des maladies infectieuses

Table des matières

Déclaration du promoteur	2
1. Organisation et personnel	7
<i>Normes pour l'organisation et le personnel</i>	7
a. Directives de documentation	7
b. Études et évaluations du personnel.....	8
c. Formation, études et évaluations spécifiques au poste.....	8
d. Formation aux BPCL	10
e. Identification du personnel.....	11
2. Équipement	11
<i>Normes concernant l'équipement</i>	11
a. Directives de documentation	11
b. Directives générales	12
c. Contrôle de la température	13
d. Instruments de secours/Analyse de corrélation.....	14
e. Directives concernant l'entretien.....	14
3. Fonctionnement de l'installation d'analyses	17
<i>Normes pour l'exploitation d'une installation d'analyses</i>	17
a. Diffusion des POS	18
b. Plan de contrôle documentaire	18
c. Catégories de POS.....	19
4. Analyse et contrôle	20
<i>Normes concernant l'analyse et le contrôle qualité</i>	20
a. Programme de contrôle qualité.....	20
b. Critères d'évaluation	21
c. Fréquence de l'analyse de contrôle qualité et types de matériels de contrôle	21
d. Examen des données de contrôle qualité.....	22
e. Registres de contrôle qualité	22
f. Registres de mesures correctives	23
g. Examen par le superviseur des documents de contrôle qualité	23
h. Conservation des documents de contrôle qualité.....	23
i. Étiquetage et stockage des matériels de contrôle qualité et des réactifs	24
j. Contrôle de stocks	25
k. Analyses en parallèle, libération de lot et équivalence de réactif	25
l. Analyse de la qualité de l'eau	26
m. CQ des milieux	27
5. Validation et vérification de méthode d'analyse	27
<i>Normes pour les spécifications d'exécution</i>	29
6. Dossiers et rapports	34
<i>Normes pour les dossiers et rapports</i>	35
a. Traçabilité des dossiers et rapports.....	35

b.	Intégrité des données	35
c.	Format de rapport	37
d.	Intervalles de référence pertinents	37
e.	Analyses de laboratoire et spécifications de performance	38
f.	Résultats d'analyse.....	38
g.	Registre de modifications de résultats et erreurs dans les résultats d'analyse	39
h.	Archivage et conservation des rapports ou dossiers	40
7.	Installations physiques	41
	<i>Normes pour les installations physiques.....</i>	<i>42</i>
a.	Espace général.....	42
b.	Contrôles de la température et de l'humidité	42
c.	Surveillance environnementale de l'azote liquide.....	42
d.	Propreté des installations	43
e.	Espaces d'archivage et de stockage	43
f.	Espaces de travail sur l'amplification moléculaire	43
g.	Alimentation électrique de secours.....	43
8.	Transport et gestion des prélèvements.....	43
	<i>Normes pour le transport et la gestion des prélèvements</i>	<i>43</i>
a.	Procédure opérationnelle standard.....	43
b.	Étiquetage des échantillons.....	44
c.	Formulaire de demande d'analyse de laboratoire (demande).....	44
d.	Critères d'acceptation/de rejet des échantillons	44
e.	Pistes d'audit et chaîne de responsabilité	44
f.	Transport et expédition des échantillons	45
g.	Préparation, analyse et conservation des échantillons.....	46
9.	Sécurité du personnel.....	46
	<i>Normes pour la sécurité du personnel</i>	<i>47</i>
a.	Équipement de sécurité	47
b.	Documents	48
c.	Politique/Plan d'évacuation.....	48
d.	Équipement de protection individuelle (EPI).....	48
e.	Responsabilité du personnel	48
f.	Fiches de données de sécurité (FDS)	49
g.	Stockage de bouteilles de gaz.....	49
h.	Politiques de sécurité.....	50
i.	Examen de pratiques de travail sécuritaire.....	52
j.	Formation sur la sécurité	52
k.	Rapport des incidents de sécurité	53
10.	Systèmes informatiques du laboratoire	54
	<i>Normes concernant les systèmes informatiques de laboratoire</i>	<i>54</i>
a.	Validation du système informatique de laboratoire.....	54
b.	Génération de rapports.....	55
c.	Pistes d'audit	55
d.	Accès et sécurité	55

e.	Directives de documentation	56
f.	Support technique et préparation	56
11.	Gestion de la qualité	57
	<i>Normes de gestion de la qualité</i>	<i>57</i>
a.	Plan de gestion de la qualité.....	57
b.	Gestion des événements de non-conformité (ENC)	59
c.	Audits internes	60
d.	Évaluations externes	60
e.	Délai de traitement de l'analyse.....	61
f.	Plan de communication du laboratoire	61
g.	Normes concernant l'assurance qualité externe.....	61
	Historique des versions	65
	Glossaire	75
	Références	77

1. Organisation et personnel

La direction et le personnel du laboratoire partagent la responsabilité de la documentation minutieuse de la structure de l'organisation, des fiches de postes et des qualifications respectives et d'une documentation continue sur l'expérience professionnelle, la formation et l'évaluation des compétences d'une personne. Cela garantit qu'un employé est en mesure d'accomplir son travail correctement et en toute sécurité. La direction du laboratoire doit également veiller à ce que l'organisation se conforme à toutes les exigences d'homologation, de certification ou d'inscription du personnel applicables au personnel qu'elle emploie.

Le laboratoire doit employer un nombre adéquat de membres du personnel qualifiés pour exécuter toutes les fonctions associées au volume et à la complexité des tâches et des analyses réalisées.

Normes pour l'organisation et le personnel

a. Directives de documentation

Il convient de conserver les documents suivants dans le laboratoire ou dans un lieu facilement accessible au personnel autorisé, comme approprié :

- **Des politiques de personnel** doivent être disponibles pour traiter des sujets comme l'orientation, la formation, les exigences de formation continue, les évaluations de performance, le code vestimentaire et la sécurité. Ces politiques détaillent les responsabilités de l'employeur et de l'employé.
- **Les politiques d'organisation et/ou de service** doivent être disponibles et décrire comment le personnel peut faire part de problèmes susceptibles d'affecter l'intégrité de l'étude, la qualité des analyses et des données ou la sécurité du personnel. Les politiques doivent veiller à un environnement sans mesures de rétorsion qui encourage la communication essentielle à l'intégrité de l'étude et de l'établissement.
- **Les descriptions et les profils de poste** qui définissent les qualifications et la délégation des tâches pour tous les postes au sein du laboratoire doivent être accessibles au personnel et aux autres personnes concernées (comme défini ci-dessous). Pour être aussi efficaces que possible, la description et le profil de poste doivent intégrer des informations standards (selon le cas) comme :
 - Qualifications professionnelles (études, obligation de licence ou d'inscription nationale, régionale ou locale, compétences techniques et toutes qualifications ou certifications professionnelles nécessaires).
 - Années et types d'expérience.
 - Structure de rapports.
- **Les fichiers du personnel** doivent comprendre les dossiers suivants (au format électronique ou papier), le cas échéant :
 - Dates d'embauche
 - Expérience

- Formation
- Curriculum vitae (CV)
- Homologation/certification applicable (si nécessaire)
- Orientation, formation, présence aux ateliers et séminaires liés au poste (consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCCL dans la liste de référence pour un exemple de registre de présence à une formation)
- Formation sur la sécurité
- Évaluations de compétences
- Dossiers de formation continue
- Dossiers liés aux incidents et/ou accidents liés au travail

Lorsque des dossiers papier du personnel sont conservés, ils doivent être gardés dans un environnement sécurisé et protégé tels qu'un meuble ou un local verrouillés. Lorsque des dossiers électroniques sont conservés, le système doit inclure des mesures de sécurité comme : identification d'utilisateur et mots de passe pour l'accès au système informatique, documents protégés par mot de passe et systèmes informatiques de sauvegarde. Le laboratoire doit établir et définir un processus d'audit des dossiers du personnel, y compris la fréquence et les critères d'examen des dossiers.

- **Un ou des organigrammes** qui représentent les relations hiérarchiques et de communication qui existent au sein du personnel et de la direction et entre l'unité du laboratoire principal et les unités satellites, le cas échéant, doivent être disponibles. Ces organigrammes décrivent la structure de communication actuelle au sein du laboratoire et aident à veiller à ce que le personnel comprenne les options et exigences du circuit de communication.

b. Études et évaluations du personnel

Le personnel d'encadrement et les techniciens engagés dans la conduite des analyses de laboratoire liées à la recherche clinique doivent avoir suivi les études, avoir la formation et disposer de l'expérience correspondant aux fonctions qui leur sont attribuées. Toutes les exigences de formation et d'évaluation du personnel de laboratoire doivent être conformes aux législations et réglementations locales en vigueur.

c. Formation, études et évaluations spécifiques au poste

- Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation directe détaillée sur l'exécution de toutes les missions et les tâches qu'ils effectuent.
- La formation doit avoir lieu aux moments suivants :
 - Avant que le travail ne soit effectué de manière indépendante
 - Lorsque des modifications des processus de travail ou des procédures surviennent
 - Après des problèmes répétés de performance ou lorsque la compétence est remise en question
- Il est recommandé que les dossiers de formation incluent les

informations suivantes :

- Titre de l'activité de formation
- Identité du ou des formateurs
- Éléments couverts pendant la formation
- Dates de formation
- Nom(s) de la ou des personnes formées
- Attestation comportant la signature de la personne formée et indiquant son engagement à respecter les procédures selon la formation
- Bien qu'il n'y ait pas d'exigences spécifiques de formation nouvelle pour le personnel de retour après une absence prolongée, il est recommandé au laboratoire de déterminer les besoins de formation ou remise à niveau de façon individuelle.
- Le laboratoire doit avoir une politique qui fasse référence au programme et aux processus utilisés pour l'évaluation des compétences du personnel.
- Des évaluations des compétences doivent être réalisées et enregistrées pour toutes les tâches aux moments suivants :
 - À la fin de la formation initiale d'un employé
 - En cas de nouvelles méthodes ou de nouveaux instruments, avant de commencer les analyses et avant de rapporter les résultats de participants
 - En cas de processus et procédures nouveaux ou modifiés
 - Lorsque les responsabilités du personnel évoluent
- Il convient que les évaluations des compétences veillent à ce que le personnel entretienne ses compétences pour la réalisation rapide, exacte et maîtrisée des procédures d'analyse et pour le rapport des résultats.
- Les évaluations des compétences doivent comparer la performance de l'employé par rapport à une norme documentée et vérifier précisément la compétence ou le manque de compétence pour chaque tâche affectée évaluée.
- Les dossiers de compétences doivent identifier ce qui a été examiné ou observé, quand l'examen ou l'observation a eu lieu, qui a réalisé l'examen ou l'observation et le résultat. Il est recommandé que les personnes responsables des évaluations des compétences aient suivi les études et disposent de l'expérience nécessaires pour évaluer la complexité des analyses à évaluer. La direction du laboratoire doit s'assurer que le personnel n'effectue pas de procédures pour lesquelles il n'a pas démontré sa compétence. Tous les dossiers créés pour de nouvelles formations et réévaluations doivent inclure le résultat, être signés par la personne concernée et la direction du laboratoire et être conservés dans le dossier de la personne concernée.
- Il est recommandé que les évaluations des compétences pour les analyses non dispensées incluent au minimum les éléments suivants :

- L'observation directe de l'exécution d'analyses de routine, y compris la préparation du participant (le cas échéant), la manipulation des échantillons, le traitement et l'analyse.
- La surveillance des dossiers et des rapports sur les résultats d'analyse.
- L'examen des résultats d'analyse intermédiaires ou des fiches de travail, les dossiers de contrôle qualité, les résultats aux tests d'aptitude et les dossiers de maintenance préventive.
- L'observation directe de l'exécution de la maintenance des instruments et des vérifications de fonctionnement.
- L'évaluation de l'exécution d'analyses au moyen de l'analyse d'échantillons précédemment analysés, d'échantillons d'analyse en aveugle en interne ou d'échantillons de tests d'aptitude en externe.

La compétence pour les analyses non dispensées doit être évaluée initialement, tous les six mois pendant la première année d'embauche, annuellement par la suite ou plus fréquemment si la direction du laboratoire l'estime nécessaire.

- Il convient d'évaluer la compétence pour les analyses dispensées en utilisant les méthodes suivantes :
 - Réalisation d'une analyse sur un prélèvement en aveugle (p. ex., échantillon d'assurance qualité externe [AQE]).
 - Observation périodique du travail de routine à une fréquence prédéfinie, y compris la pertinence de la documentation.
 - Surveillance de l'exécution du contrôle qualité par chaque utilisateur.
 - Utilisation d'un test écrit spécifique à l'analyse évaluée.
- Il convient d'évaluer la compétence concernant les analyses dispensées conformément à la politique de l'établissement à intervalles définis, mais au moins au moment de l'orientation et annuellement par la suite.
- Le daltonisme et/ou les déficiences visuelles des couleurs doivent être testés auprès du personnel effectuant des tâches qui nécessitent une interprétation de la couleur (p. ex., dosages colorimétriques). Les évaluations de distinction des couleurs doivent inclure des éléments de couleur pertinents pour le poste.

d. Formation aux BPCL

Les exigences de la CLIA se recoupent dans une large mesure avec les BPCL ; par conséquent, la formation aux BPCL de la DAIDS n'est pas requise pour le personnel de laboratoire clinique qui travaille dans des laboratoires situés aux États-Unis conformes aux CLIA. Pour les laboratoires américains qui traitent des échantillons et les laboratoires qui analysent des critères d'évaluation, la formation aux BPCL est fortement

recommandée. Pour les laboratoires hors des États-Unis qui ne sont pas couverts par la CLIA, tout le personnel du laboratoire clinique impliqué dans le traitement et l'analyse des prélèvements doit suivre une formation aux BPCL, disponible sur le portail d'enseignement de la DAIDS (<https://daidslearningportal.niaid.nih.gov/>). La formation aux BPCL du personnel infirmier de l'étude et de tout autre membre du personnel hors laboratoire prenant en charge le traitement et/ou l'analyse des prélèvements à l'hôpital ou au laboratoire clinique dépend de la direction du laboratoire.

Il est recommandé que la direction du laboratoire s'assure d'une fréquence de formation suffisante pour garantir que le personnel reste au fait des exigences des BPCL en vigueur pour lui.

e. Identification du personnel

Si des signatures, des initiales ou des codes sont utilisés comme identifiants du personnel sur tout document de laboratoire, une liste documentée permettant de relier ces identifiants à un nom imprimé doit être en place. Les modifications des signatures, initiales, codes et identifiants pour le nouveau personnel doivent être mises à jour en temps opportun dans la liste documentée. La documentation d'identification du personnel doit être archivée comme défini dans la Section 6, *Dossiers et rapports*.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de fiche de signature.

2. Équipement

Le personnel du laboratoire doit avoir un accès régulier à tous les équipements nécessaires pour réaliser toutes les analyses dans le cadre du laboratoire. Des procédures opérationnelles standard (POS) et la documentation justificative comme les registres de maintenance doivent exister pour démontrer et fournir la preuve que tous les instruments et que tous les équipements sont validés, utilisés, inspectés, nettoyés, maintenus, testés et standardisés de façon adéquate afin de garantir la qualité optimale des données. Toutes les maintenances préventives et tous les étalonnages doivent être programmés et réalisés au moins aussi souvent que le suggèrent les fabricants d'équipements afin d'assurer en permanence l'exactitude, la précision et la durée de vie utile prolongée de l'équipement. La performance de tous les instruments et de tous les équipements doit être vérifiée avant la première utilisation, après une maintenance ou un entretien majeur, et après un transfert afin de garantir qu'ils fonctionnent conformément aux attentes.

Normes concernant l'équipement

a. Directives de documentation

Le laboratoire doit conserver toute la documentation de la maintenance préventive programmée, la maintenance non programmée, les dossiers

d'entretien et les étalonnages pour tous les équipements utilisés, comme défini par le laboratoire ou l'établissement. Cette documentation doit être facilement accessible. Conserver les registres de maintenance préventive et d'entretien comme indiqué dans la section 6, Dossiers et rapports, ou jusqu'à réception d'instructions contraires.

- Au minimum, les dossiers de maintenance et d'étalonnage doivent inclure les informations suivantes :
 - Identification de l'instrument ou de l'équipement
 - Date d'exécution de la maintenance/de l'étalonnage
 - Activités de maintenance effectuées
 - Résultats de l'étalonnage
 - Statut d'acceptabilité de l'étalonnage (Réussite/Échec)
 - Identité du personnel effectuant l'activité de maintenance
 - Toute mesure nécessaire prise pour le suivi de la maintenance/de l'étalonnage
 - Examen et approbation
- La direction du laboratoire doit examiner, signer et dater toute la documentation de la maintenance des équipements au moins mensuellement.
- Tous les équipements utilisés pour les activités de laboratoire liées à un protocole de la DAIDS doivent être répertoriés sur un document d'inventaire.

b. Directives générales

Le personnel doit effectuer toutes les maintenances préventives et programmer les entretiens des équipements liés à un protocole selon les spécifications du fabricant en suivant ces directives. Les exigences suivantes s'appliquent aux équipements utilisés pour les activités de laboratoire liées à un protocole de la DAIDS :

- Le personnel doit garder les équipements propres, en évitant toute accumulation de poussière, de saleté et de déversements qui peuvent avoir une incidence négative sur la sécurité du personnel ou la performance des équipements.
- Le laboratoire doit employer et respecter les plans documentés de maintenance de routine quotidienne, hebdomadaire et/ou mensuelle et enregistrer en temps voulu l'exécution de ces tâches sur les registres appropriés.
- Tout équipement qui est hors service ou qui n'est pas utilisé pour quelque raison que ce soit doit être clairement identifié comme tel.

- Pour les équipements pour lesquels il n'existe aucune fréquence ou exigence standard de maintenance et de vérification de fonctionnement, chaque laboratoire doit établir un calendrier et une procédure qui reflète raisonnablement la charge de travail et les spécifications de ses équipements.

c. Contrôle de la température

- Les températures doivent être vérifiées à l'aide d'un thermomètre étalonné (le cas échéant) et enregistrées chaque jour d'utilisation pour tous les équipements et environnements sensibles à la température.
- S'il existe des intervalles de température ambiante spécifiés pour des instruments, des équipements, des kits ou des fournitures spécifiques pour un fonctionnement, un stockage ou une utilisation corrects, des dossiers doivent indiquer que la température ambiante spécifiée est maintenue et que des mesures correctives sont prises lorsque les limites de tolérance sont dépassées.
- Les températures peuvent être enregistrées manuellement ou à l'aide d'un dispositif ou d'un système d'enregistrement :
1) en enregistrant la valeur numérique de la température, ou
2) en plaçant une marque sur un graphique, correspondant à une température numérique. Si des températures sont enregistrées manuellement, l'identité de la personne relevant la ou les températures doit être consignée.
- Si un système automatisé de surveillance de la température (y compris à distance) est utilisé au lieu d'une surveillance manuelle de la température, le personnel du laboratoire doit avoir un accès immédiat et en continu aux données de température afin que les mesures correctives appropriées puissent être prises si une température est en dehors de l'intervalle acceptable. Les dossiers du système doivent démontrer la fonctionnalité quotidienne du système.
- Si un thermomètre minimum/maximum est utilisé pour effectuer une surveillance continue des températures entre les mesures de la température quotidienne ou à la suite d'un temps d'arrêt du laboratoire (p. ex., la fermeture du laboratoire pour le week-end ou un jour férié), les températures basses et hautes doivent être enregistrées, de même que la température réelle. Pour garantir des mesures correctes des températures, le dispositif de thermomètre minimum/maximum doit être réinitialisé avant la période de surveillance.
- Une politique/procédure écrite doit être en place, expliquant comment les températures sont surveillées pendant l'absence du personnel du laboratoire. Cette politique doit inclure des informations concernant les mesures correctives associées à des écarts par rapport aux intervalles de températures autorisés (minimum et maximum, le cas échéant).

- Il convient de documenter l'examen mensuel des dossiers de surveillance manuelle et électronique de la température par le superviseur.

d. Instruments de secours/Analyse de corrélation

- Si un laboratoire utilise plus d'un instrument pour effectuer la même analyse, l'instrument principal et les autres doivent être comparés entre eux pour déterminer la cohérence des résultats.
- Pour les analyses quantitatives, il est recommandé d'effectuer l'analyse de corrélation sur une base semi-annuelle au minimum, le cas échéant.
- Pour les analyses qualitatives, la vérification de l'exécution réussie de l'AQE ou l'utilisation d'échantillons de participants pour le laboratoire/les instruments de secours devrait suffire.
- Des critères d'acceptabilité doivent être définis pour la comparabilité des instruments et des méthodes, le cas échéant, et les mesures correctives doivent être enregistrées lorsque les critères ne sont pas remplis.
- Des limites d'acceptabilité statistiquement définies doivent être utilisées pour les dosages quantitatifs.
- Il est recommandé de restreindre l'utilisation d'échantillons de participants aux études aux dosages requis par les protocoles d'essais cliniques applicables. Cette utilisation peut nécessiter l'approbation du Comité de protection des personnes (CPP) ou du comité d'éthique indépendant (CEI) compétent.

e. Directives concernant l'entretien

En plus des directives générales ci-dessus, le laboratoire doit avoir mis en place des pratiques et des politiques pour l'équipement et l'instrumentation utilisés couramment, y compris celles décrites ci-dessous. Il est recommandé que le personnel du laboratoire formé ou des sous-traitants agréés effectuent les entretiens suivants :

Autoclaves

- Vérifier le traitement du contenu à l'aide d'un ruban sensible à la chaleur avec chaque lot de l'autoclave.
- Vérifier périodiquement l'efficacité de la stérilisation à l'aide d'un indicateur biologique approprié, tel que déterminé par la direction du laboratoire. La DAIDS recommande vivement une analyse hebdomadaire par indicateur biologique.
- Réaliser la maintenance de l'autoclave chaque année, ou selon les recommandations du fabricant, y compris la vérification de la pression et l'étalonnage du dispositif de température.
- Vérifier périodiquement le dispositif mécanique de chronométrage de l'autoclave.
- Conserver les dossiers du fonctionnement et de la maintenance de l'autoclave dans le registre des équipements.

Balances

- Vérifier l'exactitude, comme décrit par le fabricant avec des poids standards de la classe appropriée de l'Institut national de normalisation américain/la société américaine pour les essais et les matériaux (ANSI/ASTM [*American Society for Testing and Materials*]) ou équivalent à une fréquence prédéterminée (en fonction des suggestions du fabricant). Documenter les résultats avec une évaluation de leur acceptabilité.
- Entretien et étalonner périodiquement en utilisant du personnel qualifié (selon les instructions du fabricant). Conserver les dossiers d'entretien et d'étalonnages.
- Positionner la balance analytique dans un lieu où les vibrations n'affectent pas les lectures.

Armoires de biosécurité/hottes à flux d'air laminaire

- Vérifier que les grilles d'entrée d'air ne sont pas obstruées.
- Faire certifier les armoires/hottes chaque année par un technicien d'entretien formé, une entreprise ou un service de maintenance certifié.
- Vérifier quotidiennement le flux d'air selon les instructions du fabricant et documenter les résultats afin de vérifier l'efficacité des fonctions de protection du personnel et de l'environnement. Par exemple, une armoire de biosécurité de classe 2 aura probablement un lecteur de vitesse de flux entrant. Le fabricant de l'armoire peut indiquer que l'armoire doit maintenir une vitesse de flux entrant minimal de 75 pieds (23 mètres) par minute (PPM). Le flux d'air réel obtenu sur une base quotidienne doit être documenté et comparé à cette limite, avec prise de mesures correctives comme requis.
- Nettoyer les surfaces de travail après chaque utilisation avec de l'éthanol à 70 % ou un autre désinfectant comme recommandé par le fabricant.
- Nettoyer la lampe à ultraviolets (UV), en cas d'utilisation, chaque semaine avec de l'alcool à 70 %.
- L'utilisation des UV est recommandée uniquement lorsque le personnel est absent de la pièce.
- Documenter le nettoyage quotidien et hebdomadaire.

Centrifugeuses

- Vérifier les vitesses de fonctionnement chaque année au minimum (la DAIDS recommande tous les six mois) en utilisant une méthode comparable à celle de l'Institut national des normes et de la technologie (*National Institute of Standards and Technology, NIST*).
 - La centrifugeuse doit être vérifiée aux vitesses utilisées par le laboratoire pour ses procédures.

Équipement d'alimentation électrique de secours

- Le laboratoire doit disposer de POS décrivant les ressources

d'alimentation électrique de secours ; l'équipement d'alimentation électrique de secours peut inclure des groupes électrogènes ou des alimentations sans interruption (ASI).

- Cette documentation peut être incluse dans une POS du plan de continuité d'activité.
- Les ASI utilisées pour l'alimentation électrique de secours des congélateurs de stockage de prélèvements doivent pouvoir fournir une alimentation électrique pendant au moins 8 heures.
- Il est recommandé au laboratoire de conserver la documentation relative à la maintenance de l'équipement d'alimentation électrique de secours (qui peut inclure des registres ou des POS qui détaillent la fréquence de la maintenance).

Incubateurs et bains-marie

- Établir les limites de tolérance pour les températures, le niveau de dioxyde de carbone et l'humidité, le cas échéant.
- Conserver les dossiers de température quotidienne (ou « dates d'utilisation »).
 - Conserver les documents appropriés de mesures correctives pour les températures hors limites.

Microscopes

S'assurer que les microscopes sont propres, adéquats (p. ex., lentilles à faible ou fort grossissement, sèches et à huile d'immersion appropriées pour l'utilisation prévue), alignés sur le plan optique et correctement maintenus, avec des dossiers de maintenance préventive au moins annuellement. S'assurer que les microscopes utilisés pour des analyses de fluorescence sont surveillés pour une intensité de source lumineuse suffisante.

Pipeteurs

- Vérifier l'exactitude et la reproductibilité volumétriques et réétalonner en fonction des besoins avant la mise en service initiale et à intervalles définis spécifiques. Pour les nouveaux pipeteurs, les certificats du fabricant peuvent être utilisés.
- La DAIDS requiert que l'exactitude et la reproductibilité des pipeteurs soient vérifiées et qu'ils soient réétalonnés au moins une fois tous les six mois.

Un dysfonctionnement de pipeteur est l'une des principales sources d'erreur en laboratoire. La DAIDS recommande vivement que les laboratoires effectuent les vérifications d'exactitude, de reproductibilité et les réétalonnages quatre fois par an.

Réfrigérateurs et congélateurs

- Établir les limites de tolérance pour les températures et/ou pour le niveau de l'azote liquide, selon le cas. Par exemple, les limites de tolérance de la température d'un réfrigérateur donné doivent refléter les besoins les plus stricts de tous les réactifs, de toutes

les fournitures et de tous les échantillons qui y sont stockés. Si l'intervalle de température de stockage acceptable du réactif A est compris entre 2 °C et 8 °C et que l'intervalle de température de stockage acceptable du réactif B est compris entre 3 °C et 10 °C, la limite de tolérance pour le réfrigérateur doit être de 3 °C à 8 °C.

- Placer les congélateurs d'azote liquide dans des locaux bien ventilés et dont la teneur en oxygène est surveillée.
- Maintenir quotidiennement (au minimum) les niveaux d'azote liquide comme il convient.
- Conserver les documents appropriés de mesure corrective pour les températures et les niveaux d'azote liquide hors limites.

Thermomètres

- Tous les thermomètres non certifiés en utilisation doivent être vérifiés par rapport à un dispositif standard thermométrique approprié (p. ex., dispositif thermométrique certifié NIST ou équivalent) avant l'utilisation initiale et périodiquement comme défini par la politique propre au laboratoire. Pour les thermomètres certifiés NIST (ou équivalent), suivre les recommandations du fabricant pour l'étalonnage et la date de péremption. Si des écrans numériques ou d'autres affichages de températures sur les équipements sont utilisés pour la surveillance quotidienne, le laboratoire doit vérifier que l'affichage est exact. L'affichage doit être vérifié initialement et périodiquement, comme défini par la politique propre au laboratoire.

Chronomètres

- Vérifier l'exactitude en procédant à une comparaison à un standard connu (p. ex., chronomètre traçable NIST) tous les six mois. Pour les chronomètres certifiés NIST, suivre les recommandations du fabricant pour l'étalonnage et la date de péremption.

3. Fonctionnement de l'installation d'analyses

Une installation d'analyses doit disposer de POS écrites pour assurer la cohérence, la qualité et l'intégrité des données générées par le laboratoire. Les politiques prévoient une déclaration d'intention selon laquelle une organisation suivra un plan d'action particulier, tandis que les POS détaillent les moyens pratiques par lesquels les politiques sont traduites en actions. Il convient que ces POS soient de format uniforme comme déterminé par la direction du laboratoire et incluent des éléments tels que les principes d'analyse et la signification clinique. Un plan de contrôle documentaire doit exister pour faciliter l'examen de l'exactitude et de la pertinence de toutes les POS. Seules les versions papier ou les documents électroniques approuvés doivent être disponibles pour utilisation par le personnel dans tous les emplacements, où ils sont nécessaires.

Normes pour l'exploitation d'une installation d'analyses

Le laboratoire doit rédiger les POS (notamment les politiques applicables et les instructions de travail) d'une façon et dans une langue qui soient appropriées

pour le personnel du laboratoire appliquant les procédures s'y rapportant.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de format de POS.

a. Diffusion des POS

Le laboratoire doit diffuser toutes les POS nouvelles et révisées au personnel de laboratoire approprié responsable de l'exécution des tâches de routine, conformément au contenu de ces POS.

- Le personnel du laboratoire doit documenter le fait qu'il a examiné et compris toutes les POS nouvelles et révisées, par exemple, en signant et en datant les POS après lecture. De plus, des moyens électroniques d'attestation sont acceptables.
- Le laboratoire doit conserver cette documentation dans un système qui permet de vérifier facilement que le personnel est bien informé des POS nouvelles ou révisées.

b. Plan de contrôle documentaire

Le laboratoire doit tenir à jour un plan de contrôle documentaire actualisé qui traite des éléments suivants :

- Conserver une liste principale des POS actuellement utilisées dans le laboratoire, avec les noms de tous les documents (ceux sous format électronique et papier), la version à utiliser, les dates d'entrée en vigueur et les emplacements des exemplaires contrôlés. S'assurer que les POS sont exactes et pertinentes sur le plan procédural.
- Tenir le processus d'autorisation standardisé/cohérent, en limitant les approbations à la direction du laboratoire.
- Examiner les POS tous les deux ans et documenter l'examen. Il est vivement recommandé que les POS soient examinées chaque année.
- Établir un système de suivi de toutes les modifications apportées à un document actuellement approuvé (avec la personne qui a apporté la modification et la raison pour laquelle elle a été faite).
- Conserver l'intégrité des versions précédentes du document ; pour cela, il est possible d'enregistrer la date ou le niveau de révision (chiffre ou lettre), qui identifie la version actuelle du document.
- Retirer de la circulation les POS imprimées abandonnées, remplacées ou obsolètes, et les identifier comme étant abandonnées, remplacées ou obsolètes.
- Archiver les POS abandonnées, remplacées ou obsolètes pendant une période définie par le laboratoire ou l'établissement. Les périodes de rétentions établies par le laboratoire ou l'établissement doivent atteindre ou dépasser les exigences énoncées par le promoteur et/ou les organismes réglementaires applicables, comme la FDA américaine.
- Dans un environnement de gestion des documents électroniques, s'assurer que seules des versions contrôlées, approuvées et en lecture seule sont accessibles sur les terminaux d'ordinateurs. Pour

réduire la probabilité de modifications non autorisées, il est recommandé de distribuer les documents par voie électronique en format PDF ou « lecture seule ». Lorsqu'une personne imprime une copie d'un document, cette copie n'est plus contrôlée et doit être désignée comme telle.

- Établir un processus pour identifier quand un document de référence a été mis à jour, p. ex., surveiller les mises à jour dans les documents ressources, les annonces de l'organisation et les communications du fabricant.

c. Catégories de POS

Le laboratoire doit disposer de POS pour les activités de laboratoire liées à un protocole de la DAIDS. Les catégories générales de POS au sein du service peuvent inclure :

- Contrôle documentaire : définit un plan qui assure la pertinence de toutes les POS, comme décrit précédemment dans la section 3, *Fonctionnement de l'installation d'analyses*.
- Organisation et personnel : détaille les procédures qui régissent les éléments de communication et d'administration de tout le personnel dans l'organisation, comme décrit dans la Section 1, *Organisation et personnel*.
- Formation du personnel : explique la formation requise et les pièces justificatives, comme détaillé dans la Section 1, *Organisation et personnel*.
- Étalonnage et maintenance de l'équipement : régit la maintenance physique et l'étalonnage des biens du laboratoire, comme décrit dans la Section 2, *Équipement*.
- Gestion et chaîne de responsabilité des prélèvements : caractérise les étapes du transport et de la manipulation des prélèvements requises pour maintenir l'intégrité des prélèvements, une identification positive des prélèvements et les pistes d'audits du point de prélèvement à la livraison des résultats, comme détaillé dans la Section 8, *Transport et gestion des prélèvements*.
- Procédures d'analyse : inclut les étapes décrivant la réalisation de tâches, processus et dosages (sécurité, diagnostic et critère d'évaluation), comme traité dans la section 3, *Fonctionnement de l'installation d'analyses*.
- Contrôle qualité (CQ) : exprime les composants de création, d'exécution, d'évaluation, de résolution de problèmes et la documentation des processus de CQ, comme décrit dans la Section 4, *Analyse et contrôle*.
- Assurance qualité (AQ) : explique l'approche systématique pour garantir l'amélioration continue des opérations au sein du laboratoire, comme détaillé dans la Section 11, *Gestion de la qualité*.
- Gestion des rapports et dossiers d'analyse : supervise le format, la reproduction et la remise des informations finales générées par les

dosages de laboratoire aux personnes appropriées ; régit également l'archivage des documents sources, comme indiqué dans la Section 6, *Dossiers et rapports*.

- Sécurité : décrit les contrôles d'ingénierie, l'équipement de protection individuelle (EPI) et les processus pour réduire les risques de sécurité personnelle au sein de l'environnement du laboratoire, comme détaillé à la Section 9, *Sécurité du personnel*.
- Communications du laboratoire : détaillent les mesures à prendre si une personne a des inquiétudes concernant la façon dont les membres du personnel peuvent communiquer les problèmes existants qui peuvent affecter la qualité des analyses ou la sécurité du personnel, comme abordé dans la Section 11, *Gestion de la qualité*.
- Fonctionnement du système informatique du laboratoire (SIL) : décrit les détails par étapes procédurales de l'exploitation de routine, comme défini dans la Section 10, *Systèmes informatiques du laboratoire*.
- Installations : décrit les procédures de maintien des installations pour optimiser la qualité du travail et la sécurité du personnel et des participants, comme abordé dans la Section 7, *Installations physiques*.
- Écarts et mesures correctives : décrit comment les écarts et les mesures correctives sont documentés et comment prévenir la survenue future d'incidents, comme abordé dans la Section 11, *Gestion de la qualité*.

4. Analyse et contrôle

La gestion du Contrôle qualité (CQ) doit inclure un processus d'identification et de documentation des problèmes analytiques, au fur et à mesure qu'ils se produisent, avec pour objectif final d'évaluer l'exactitude et la fiabilité des processus de tests analytiques. Le laboratoire doit établir et suivre des procédures écrites de CQ pour chaque système d'essai pour détecter à la fois les erreurs immédiates et les changements qui surviennent au fil du temps. La fréquence d'exécution, le nombre d'échantillons ou prélèvements à utiliser et le type de matériel de CQ doivent être déterminés par le laboratoire. Tous les résultats d'échec de CQ doivent être examinés et traités conformément à un programme de CQ documenté.

Normes concernant l'analyse et le contrôle qualité

a. Programme de contrôle qualité

Le laboratoire doit disposer d'un programme de CQ écrit et spécifique au site qui définit clairement les procédures pour la surveillance de la performance analytique ; ce programme permet de garantir la cohérence de l'identification, de la documentation et de la résolution des problèmes de CQ.

La direction du laboratoire doit être activement impliquée dans la conception, la mise en œuvre et la supervision.

b. Critères d'évaluation

Les limites ou les intervalles de tolérance des fabricants ont tendance à être définies de façon large pour englober les divers systèmes d'exploitation présents dans différents environnements de laboratoire. Il est recommandé au laboratoire d'établir et de documenter les limites de tolérance pour l'acceptation des résultats de contrôle. Par exemple, un laboratoire peut choisir d'utiliser les procédures de CQ multi-règles de Westgard pour apprécier l'acceptabilité d'une série analytique. Il est recommandé à ce laboratoire d'établir les moyennes des nouveaux numéros de lot de matériel de CQ sur une période de 5 à 21 jours, en utilisant le nouveau lot parallèlement aux lots en cours d'utilisation. Une fois acquis un minimum de 20 répliques de chaque niveau de nouveau matériel de CQ, le laboratoire peut alors calculer la nouvelle moyenne et utiliser le coefficient de variation (CV) historique de la méthode pour calculer le nouvel écart-type. Il est recommandé au laboratoire d'établir des moyennes locales et des intervalles de CQ basés sur les CV historiques de la méthode.

c. Fréquence de l'analyse de contrôle qualité et types de matériels de contrôle

Les échantillons de CQ doivent être analysés de la même façon que les prélèvements des participants aux études et par le personnel qui effectue régulièrement les analyses des participants aux études. La direction du laboratoire doit déterminer le nombre et la fréquence appropriés des analyses de CQ en utilisant les directives suivantes :

- Pour les analyses quantitatives, utiliser le matériel de contrôle à plus d'un niveau, comme un contrôle « élevé » ou « bas ». *Remarque* : les contrôles doivent vérifier la performance des dosages aux niveaux de résultats où sont prises les décisions cliniques ou relatives à une étude. Par exemple, des décisions médicales peuvent être prises concernant les taux de glucose d'un participant à une étude à 45 mg/dl et 180 mg/dl ; deux niveaux de matériels de contrôle devraient être représentatifs de ces résultats.
- Pour les analyses qualitatives, inclure des contrôles positifs et négatifs avec chaque série de contrôle.
- Pour les procédures de coloration, les colorations de Gram nécessitent l'utilisation d'organismes de contrôle à Gram positif et à Gram négatif une fois par semaine et à chaque changement de numéro de lot de tout composant de la procédure de coloration. D'autres procédures de coloration nécessitent un contrôle quotidien ou un contrôle chaque jour d'utilisation du CQ, en utilisant un organisme à réaction positive et un à réaction négative, ce qui peut inclure un échantillon de participant.
- Pour les analyses approuvées par la FDA, dispensées de la CLIA, il convient de suivre les instructions de la notice du fabricant. En outre, il est recommandé que les centres effectuent des CQ externes chaque semaine pendant toute semaine où des échantillons de participants sont analysés.

Par ailleurs, un CQ quotidien est vivement encouragé dans les situations suivantes :

- Si les résultats sont utilisés pour le critère d'évaluation principal ou les déterminations de sécurité critiques.
- Si des modifications sont apportées aux réactifs du dispositif, aux populations de l'étude et/ou aux analytes.
- Lorsque de nouveaux opérateurs réalisent les analyses sur des prélèvements de participants.
- Pour toutes les analyses qui ne sont pas approuvées par la FDA, même si elles ressemblent étroitement à une analyse actuellement dispensée de la CLIA ou approuvée.
- Pour chaque nouveau lot de kit.
- À la réception de chaque nouvelle expédition de kits d'analyse.
- Si la température de la zone de stockage des kits d'analyse est en dehors de l'intervalle recommandé du fabricant.
- Si la température de la zone d'analyse est en dehors de l'intervalle recommandé du fabricant.

d. Examen des données de contrôle qualité

Un CQ doit être utilisé et examiné pour déterminer son acceptabilité avant les rapports de résultats de participants aux études et après un changement de réactifs analytiquement essentiels, une maintenance préventive ou un entretien majeur ou la modification d'un composant essentiel d'un instrument.

Le personnel du laboratoire réalisant les analyses doit déterminer les mesures correctives appropriées à prendre concernant les données du CQ qui sont en dehors des limites de tolérance établies, en se guidant sur le programme de CQ. Les mesures correctives doivent être documentées avec les initiales du technicien et la date.

Au cas où les données de CQ sont jugées inacceptables, le laboratoire doit réévaluer tous les résultats d'analyse des participants aux études depuis la dernière série d'analyse acceptable. Le laboratoire doit évaluer les résultats des participants aux études pour déterminer si une différence clinique significative s'est produite, auquel cas le dosage ou l'instrument doit être dépanné et les résultats modifiés doivent être rapportés le cas échéant.

e. Registres de contrôle qualité

- Des registres de CQ doivent être présents et doivent documenter les résultats de contrôle dosés avec chaque analyse liée au protocole, comme décrit dans chaque procédure d'analyse liée au protocole spécifique.
 - Les dossiers de contrôle doivent être facilement accessibles au personnel réalisant l'analyse.
 - Les résultats de contrôle doivent être enregistrés ou tracés pour détecter aisément un dysfonctionnement de

l'instrument ou dans le système analytique.

- Des graphiques appropriés (p. ex., courbes de Levey-Jennings [L-J] ou graphiques de contrôle) doivent être utilisés par le personnel pour documenter les données quantitatives de CQ afin de permettre la détermination de l'acceptabilité de la série de CQ et d'aider à la détection des évolutions et des tendances dans les données de contrôle.
- Les membres du personnel du laboratoire réalisant les séries de CQ, l'enregistrement de résultats et le report de données sur les graphiques doivent enregistrer leurs initiales, la date, et l'heure (le cas échéant), pendant la réalisation de l'analyse. Par exemple, si le technicien ABC effectue une série de CQ pour une charge virale VIH un matin donné, le technicien ABC doit indiquer ses initiales, la date et l'heure sur tous les dossiers concernés de CQ.
- Si des matériels de CQ sont aliquotés, ils doivent alors être étiquetés (applicable aux informations enregistrées sur papier ou dans un registre électronique) de telle sorte qu'ils puissent être traçables jusqu'au nom du matériel et au lot, à la date de leur préparation, à la date de péremption et au technicien.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour des exemples de courbe de L-J et de registre de CQ.

f. Registres de mesures correctives

Le laboratoire doit s'assurer qu'un registre des mesures correctives, ou un dossier électronique équivalent, est en place pour faciliter la documentation et la résolution des échecs de CQ.

g. Examen par le superviseur des documents de contrôle qualité

La direction appropriée du laboratoire doit examiner régulièrement, signer et dater les dossiers de CQ et les registres de mesures correctives conformément aux directives suivantes :

- La direction du laboratoire doit examiner, signer et dater les données de CQ et le registre de mesures correctives au moins chaque mois.
- Une liste de tous les titres de poste de représentants doit être incluse dans le plan de CQ en vigueur.

h. Conservation des documents de contrôle qualité

Les dossiers suivants doivent être conservés par le laboratoire dans une zone/installation de stockage sécurisée à l'épreuve du feu (préférence), résistante au feu ou protégée du feu (moindre préférence ; p. ex., stockés dans une zone avec système d'arrosage automatique opérationnel) pendant une période de temps qui a été définie par le laboratoire ou l'établissement :

- Impressions concernant les instruments

- Tous les dossiers de CQ, y compris les fiches de travail si les CQ sont enregistrés manuellement
- Notices de produit
- Certificats d'analyse

i. Étiquetage et stockage des matériels de contrôle qualité et des réactifs

Tous les réactifs, étalons, contrôles, colorants, produits chimiques et solutions doivent être correctement étiquetés et stockés, le cas échéant, et comme il convient, avec les indications suivantes :

- Contenu et quantité, concentration ou titre
- Date et initiales du membre du personnel ayant préparé, filtré et reconstitué les réactifs et date de péremption.
- Les kits, réactifs, contrôles de qualité et étalons endommagés ou périmés (expirés) ne doivent pas être utilisés. Une date de péremption doit être attribuée aux matériels de CQ qui n'ont pas de date de péremption fournie par le fabricant ou dont la date de péremption change après reconstitution ou utilisation.
- L'étiquetage de réactifs peut être enregistré sur un registre (papier ou électronique), plutôt que sur les conteneurs eux-mêmes, à condition que tous les conteneurs soient identifiés afin qu'ils soient traçables jusqu'aux données appropriées dans le registre.
- Si un kit de réactifs contient plusieurs composants, il est recommandé que le laboratoire utilise les composants des kits de réactifs au sein du lot de kits uniquement, sauf indication contraire du fabricant.
- Exigences de stockage :
 - Tous les matériels de CQ, réactifs et matériaux actuellement utilisés doivent être préparés et stockés comme requis par le fabricant.
Si une température ambiante de stockage est indiquée, il doit y avoir une documentation indiquant que la température définie est maintenue et que des mesures correctives sont prises lorsque les limites de tolérance sont dépassées. Il est recommandé d'utiliser des registres de température pour documenter l'intervalle de température ambiante acceptable, enregistrer quotidiennement les températures réelles et permettre la documentation de mesures correctives prises au cas où les intervalles de températures acceptables seraient dépassés. Les limites de tolérance de la température doivent refléter les besoins les plus stricts de tous les réactifs, des fournitures et des prélèvements stockés à température ambiante. Par exemple, si l'intervalle de température de stockage acceptable du réactif A est compris entre 20 °C et 28 °C et que l'intervalle de température de stockage acceptable du réactif B est de 23 °C à 30 °C, la limite de tolérance pour la pièce doit être de 23 °C à 28 °C.

j. Contrôle de stocks

Le laboratoire doit disposer d'un système établi de contrôle de stocks documenté et fonctionnel.

- La preuve doit exister qu'un système est en place, qui souligne la nécessité de passer les commandes de fournitures, qui reçoit et suit les commandes et qui définit des plans alternatifs pour les livraisons de fournitures retardées et des procédures de récupération pour les situations de « ruptures de stock » (un système qui détaille des mesures pour garantir un délai minimal dans la capacité à réaliser les analyses).
- La zone de stockage du laboratoire doit être suffisante pour l'entreposage d'une quantité appropriée de fournitures et de réactifs « de travail ». Les niveaux appropriés de fournitures et de réactifs de travail sont définis comme le volume qui est adéquat pour gérer la charge de travail des demandes en cours jusqu'à ce que de nouvelles commandes puissent être passées et reçues pour utilisation.
- Toutes les zones de stockage doivent être sous température contrôlée, bien organisées, libres de tout encombrement et permettre de déterminer facilement les niveaux de fournitures.
- Si les réactifs et les fournitures sont stockés dans une zone centralisée en dehors du laboratoire, ils doivent être stockés et manipulés conformément aux instructions du fabricant et les températures doivent être vérifiées et enregistrées chaque jour à l'aide d'un thermomètre étalonné.

k. Analyses en parallèle, libération de lot et équivalence de réactif

Le but des analyses en parallèle, de la libération de lot et de l'équivalence des réactifs est de proposer une approche pour la vérification et la libération de lots pour leur utilisation. Ces processus sont utilisés pour démontrer l'équivalence des matériels d'analyse avec des lots antérieurs ou en cours d'utilisation, afin de garantir que la qualité est maintenue tout au long du processus de distribution.

Pour chaque nouveau lot de réactifs, le laboratoire doit documenter que les échantillons sont analysés en parallèle avec chaque lot actuel et que des résultats comparables sont obtenus avant ou en même temps que leur utilisation, le cas échéant.

- Pour les analyses *qualitatives* non dispensées, la vérification croisée inclut au minimum la répétition de l'analyse d'au moins un échantillon positif et un négatif. Un échantillon faiblement positif est recommandé dans les systèmes où les résultats d'analyse du participant sont rapportés de cette façon. Des exemples de documents de référence appropriés pour les analyses qualitatives comprennent :
 - Les échantillons positifs et négatifs analysés sur un lot précédent.
 - Les matériels de tests d'aptitude précédemment analysés.

- Les matériels de CQ externe analysés sur le lot précédent.
- Les souches de contrôle d'organismes ou organismes précédemment identifiés pour les réactifs de microbiologie utilisés pour détecter ou évaluer les micro-organismes cultivés.

Si aucune des options ci-dessus n'est disponible, le matériel de contrôle fourni par le fabricant du dosage avec le nouveau kit d'analyse peut être utilisé.

- Pour les analyses *quantitatives* non dispensées, il convient d'utiliser des prélèvements de participants pour comparer un nouveau lot par rapport au lot précédent, lorsque cela est possible. Les articles manufacturés, comme les matériels AQE ou CQ peuvent être affectés par l'interférence de matrice entre différents lots de réactifs, même si les résultats ne montrent aucune modification après un changement de lot de réactif. L'utilisation des échantillons de participants confirme l'absence d'interférence de matrice. Les matériels de CQ doivent également être utilisés lors de la comparaison d'anciens et de nouveaux lots. Les matériels suivants peuvent être utilisés :
 - Échantillons de participants analysés sur un lot précédent.
 - Matériels de référence ou produits de CQ fournis par un fabricant avec des valeurs cibles spécifiques à la méthode et au lot de réactifs.
 - Matériels AQE avec les moyennes établies de groupes homologues.
 - Matériels de CQ avec moyennes établies de groupes homologues basées sur la comparaison inter-laboratoire qui est une méthode spécifique comprenant des données d'au moins 10 laboratoires.
 - Matériels de référence tiers à usage général si le matériel est indiqué dans la notice ou par le fabricant de la méthode comme pouvant être interchangeable avec les prélèvements de participants pour la méthode.

Le matériel de CQ pour le lot actuel peut être utilisé pour vérifier une nouvelle expédition du même lot de réactif, dans la mesure où il ne devrait pas y avoir de modification dans les interactions potentielles de matrice entre le matériel de CQ et les différentes expéditions du même numéro de lot de réactifs.

I. Analyse de la qualité de l'eau

Si des types spécifiques d'eau sont nécessaires selon le fabricant pour certaines procédures d'analyse, le laboratoire doit disposer d'une politique documentée qui définit les normes et la fréquence d'analyse de l'eau. Chaque type d'eau a des spécifications différentes pour le contenu maximal en microbes, la résistivité électrique et le carbone organique total.

- Il convient de vérifier la qualité de l'eau provenant du système de purification du laboratoire au moins une fois par mois pour des

paramètres tels que la conductivité/résistivité électrique, le pH, la température, etc. Le cas échéant, une analyse microbiologique doit être effectuée périodiquement. La fréquence et l'étendue des vérifications peuvent varier, en fonction de la source de l'eau et des besoins spécifiques du laboratoire.

- Le laboratoire doit veiller à ce que les dossiers d'analyse de la qualité de l'eau soient complets et/ou indiquent que les normes requises pour la qualité de l'eau (p. ex., pH, résistivité et, le cas échéant, teneur microbienne) sont toujours satisfaites.
- Le laboratoire doit documenter la preuve de mesures correctives prises lorsque les analyses de l'eau ne remplissent pas les limites de tolérance définies.
- Lors de la décontamination des réservoirs d'eau de l'analyseur clinique et des conteneurs de stockage d'eau, les recommandations du fabricant doivent être suivies pour éviter les problèmes liés à une mauvaise qualité de l'eau et dus à des contaminants.
- Les certificats d'analyse doivent être conservés pour attester que l'eau purifiée embouteillée commercialement répond aux spécifications requises pour son utilisation prévue.

m. CQ des milieux

Il est recommandé d'inclure des vérifications visuelles et de contamination dans un contrôle qualité complet réalisé par l'utilisateur, afin de vérifier les propriétés de croissance et/ou d'inhibition acceptables, avec des organismes bactériens ou fongiques de contrôle appropriés. Les laboratoires sont vivement encouragés, indépendamment du statut d'exemption des milieux, à confirmer la capacité d'encourager la croissance de tous les milieux utilisés pour la récupération des micro-organismes. Pour surveiller la performance des tests de sensibilité *in vitro*, il est nécessaire de connaître la variabilité acceptable des résultats attendus en utilisant des souches de CQ appropriées. Documenter toutes les activités de CQ des milieux et les mesures correctives. Identifier et/ou corriger la cause de toute défaillance des milieux.

5. Validation et vérification de méthode d'analyse

La vérification analytique est le processus par lequel un laboratoire détermine qu'une analyse non modifiée avalidée/approuvée par la FDA s'effectue conformément aux spécifications définies par le fabricant.

La validation analytique est le processus utilisé pour confirmer avec preuve objective qu'une méthode d'analyse ou un système d'instrument élaboré ou modifié par le laboratoire et avalidé/approuvé par la FDA fournit des résultats fiables pour l'application envisagée.

La qualification (à l'aide d'une POS standardisée) est un processus par lequel des expériences sont menées pour identifier la performance du dosage par

rapport à chacun des paramètres de qualification/validation. Les expériences de qualification fournissent les connaissances nécessaires pour définir des critères d'acceptation pour chaque paramètre qui seront appliqués au cours des expériences de validation formelles.

Les laboratoires doivent réaliser la qualification, la validation analytique ou la vérification de chaque analyse, méthode ou système d'instrument non dispensé avant l'utilisation pour les analyses de participants, indépendamment du moment où il a été introduit par le laboratoire pour la première fois, y compris les instruments de même marque et modèle et les instruments de remplacement temporaire (en prêt). Les spécifications de performance de la méthode (c.-à-d., les caractéristiques applicables de performance analytique du test, comme l'exactitude, la précision, etc.) doivent être validées ou vérifiées à l'emplacement où les analyses de participants seront réalisées.

Pour les analyses utilisées pour le diagnostic, l'admissibilité, la sécurité d'emploi, les décisions de prise en charge clinique et pour la plupart des critères d'évaluation principaux et des produits de l'étude en vue d'une approbation réglementaire, la DAIDS exige que les laboratoires effectuent la qualification, la vérification ou la validation, le cas échéant. En outre, cette exigence s'applique lors de la mise en place d'une nouvelle méthode ou d'un nouvel instrument pour une utilisation courante, lorsque les conditions pour lesquelles la méthode a été validée changent (si la modification sort du champ d'application d'origine de la méthode), après une maintenance ou un entretien majeur de l'équipement utilisé ou après le déplacement de l'équipement.

Les méthodes qui sont définies comme **dispensées** par les CLIA ne nécessitent pas de validation de méthode.

Toutes les spécifications de performance de méthode ne s'appliquent pas aux analyses qualitatives. Pour les analyses qualitatives, le laboratoire doit vérifier ou établir les spécifications de performance de la méthode qui sont applicables et cliniquement pertinentes.

- Pour les systèmes d'analyse **non modifiés approuvés par la FDA**, les expériences suivantes doivent être réalisées :
 - Intervalle communicable de résultats d'analyse
 - Linéarité (doit être vérifiée en même temps que l'intervalle communicable)
 - Précision
 - Exactitude
 - Vérification que les intervalles de référence du fabricant ou d'autres intervalles de référence (valeurs normales) adoptés sont appropriés pour la population de participants aux études du laboratoire

Les données de sensibilité analytique et de spécificité analytique (substance interférente) fournies par le fabricant peuvent être utilisées et n'ont pas besoin d'être vérifiées.

- Pour les systèmes d'analyse **modifiés approuvés par la FDA** et/ou **non approuvés par la FDA**, les expériences suivantes doivent être réalisées :
 - Intervalle communicable de résultats d'analyse
 - Sensibilité analytique
 - Spécificité analytique
 - Précision
 - Exactitude
 - Établissement d'intervalles de référence appropriés pour la population de participants aux études du laboratoire, le cas échéant

Si les résultats des expériences de validation ne remplissent pas les spécifications du fabricant, la direction du laboratoire doit travailler avec le fabricant pour déterminer les sources de résultats disparates. Une démarche de mesure corrective doit alors être mise en place pour résoudre les problèmes qui peuvent inclure des réparations au centre, des mises à niveau ou le remplacement de la méthode.

Un résumé écrit de la validation, y compris l'évaluation de chaque composante de la validation avec les critères d'acceptabilité, doit être disponible avec l'approbation signée par la direction du laboratoire.

Normes pour les spécifications d'exécution

La vérification et la documentation de réponses normales pour chaque système d'analyse, y compris l'intervalle communicable et les intervalles normaux, doivent être établis pour déterminer un intervalle utilisable et fiable des résultats produits par ce système.

Intervalle communicable : intervalle analytique utile d'une méthode de laboratoire (c.-à-d., résultats d'analyse les plus bas et les plus élevés qui sont fiables et peuvent être rapportés).

Intervalle de mesure analytique (IMA) : résultats d'analyse les plus bas et les plus élevés qui peuvent être rapportés de façon fiable par un dosage sans étapes supplémentaires au-delà de la procédure de routine, comme les dilutions ou les concentrations.

Intervalle cliniquement communicable (ICC) : intervalle de valeurs d'analyte qu'une méthode peut mesurer avec un prétraitement supplémentaire du prélèvement d'origine et qui de ce fait étend l'intervalle communicable d'un dosage/d'une méthodologie.

La vérification et la documentation de l'IMA et de l'ICC doivent être réalisées lors de l'établissement de l'intervalle communicable.

Les directives suivantes doivent être utilisées lors de la sélection des matériels pour la validation de l'IMA et lors de la réalisation de l'expérience de validation :

- En cas d'utilisation de matériels achetés pour les expériences de validation de l'IMA, la matrice de ces matériels ne devrait pas interférer ou autrement biaiser les résultats de la méthode.
- La validation des matériels doit avoir des valeurs d'analyte qui couvrent l'intervalle de l'IMA (c.-à-d. proche des valeurs basses, intermédiaires et élevées de l'IMA indiquée).
- Chaque laboratoire doit définir les limites d'acceptation ou de rejet des analyses de validation de l'IMA.

Remarque : souvent, le fabricant spécifiera l'IMA et les procédures sous la forme « si le résultat est supérieur (ou inférieur) à X, diluer (ou concentrer) le prélèvement ». En cas d'impossibilité à discerner les indications du fabricant pour l'IMA à partir d'informations publiées, contacter le fabricant.

L'ICC prend en compte le besoin de dilutions ou de modifications dans les concentrations, associées aux décisions cliniques prises par un directeur médical ou l'investigateur principal, concernant la signification clinique des résultats obtenus par ces dilutions ou concentrations.

- Les directives et considérations suivantes doivent être utilisées lors de l'expérience de validation de l'ICC :
 - L'ICC doit être déterminée au cours de la vérification initiale d'une méthode et non révisée/mise à jour jusqu'à ce que la méthode change.
 - Les valeurs inférieures à l'ICC doivent être signalées comme étant « inférieures à » la limite.
 - La limite supérieure de l'ICC ne sera généralement pas indiquée, sauf s'il y a une limite à la méthode ou l'analyte d'un protocole de dilution. Sinon, ce sera considéré comme une bonne pratique clinique de laboratoire de diluer jusqu'à obtenir une valeur dans l'IMA.
 - Le diluant doit être spécifié pour chaque analyte qui peut être correctement dilué pour amener sa quantité dans l'IMA.
 - La limite inférieure de l'ICC sera souvent représentée par la limite inférieure de l'IMA comme décrit précédemment. Par exemple, un dosage quantitatif de gonadotrophine chorionique humaine (*human chorionic gonadotropin*, hCG) indique une limite inférieure d'IMA de 3 mUI/ml ; le directeur médical du laboratoire décide que la limite inférieure de 3 mUI/ml est acceptable pour les causes de diagnostic et de pronostic et qu'il n'est pas nécessaire de l'étendre à une valeur inférieure. Dans ce cas, le directeur médical a efficacement défini la limite inférieure de l'ICC à la valeur inférieure de l'IMA de 3 mUI/ml.
- Le laboratoire peut effectuer la vérification de l'intervalle communicable en utilisant les matériels et les méthodes suivants :
 - Le laboratoire peut doser des matériels d'étalon bas et

élevé ou des matériels de contrôle.

- Le laboratoire peut évaluer les échantillons connus de valeurs anormales élevées et basses.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de résultats d'expérience d'intervalle communicable.

Sensibilité analytique : estimation de la concentration la plus faible d'un analyte qui peut être mesurée.

La sensibilité analytique (limite de détection inférieure) estime la concentration la plus faible d'un analyte qui est fiable et reproductible. La sensibilité analytique de chaque dosage doit être vérifiée ou établie et documentée conformément aux directives suivantes :

- Pour les analyses avalisées/approuvées par la FDA, la documentation peut être constituée de données provenant des fabricants ou de la littérature publiée.
- Si des méthodes non approuvées par la FDA sont utilisées, le laboratoire doit établir et documenter les sensibilités analytiques.
- La sensibilité analytique peut être vérifiée par le laboratoire en préparant des dilutions de contrôles, étalons ou prélèvements et identifier la concentration la plus faible qui peut être déterminée de manière fiable. Les valeurs de la sensibilité analytique qui sont plus petites que l'écart-type applicable de la méthode sont généralement des indicateurs non fiables de la limite inférieure de détection de la méthode.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de résultats d'expérience de sensibilité analytique.

Précision : mesure de la diffusion ou erreur aléatoire entre des mesures répétées.

La précision de chaque analyse doit être établie en effectuant une mesure répétée d'échantillons de concentrations ou activités différentes (comme on le ferait pour mesurer des réactions enzymatiques) en utilisant les directives suivantes :

- Le laboratoire doit vérifier la précision de chaque analyse en évaluant la variation d'un jour à l'autre, d'une série à l'autre et dans une même série.
- La vérification de la précision peut être accomplie par une méthode ou une combinaison des méthodes suivantes :
 - Le laboratoire peut répéter l'analyse d'échantillons connus de participants aux études sur une période de temps.
Remarque : l'utilisation des participants aux études pour des pratiques internes d'AQ, comme la validation de méthode, peut nécessiter une approbation du CPP ou du CEI

compétent.

- Le laboratoire peut analyser les matériels de CQ en double et au fil du temps.
- Le laboratoire peut répéter l'analyse des matériels d'étalonnage au fil du temps.
- Validation de la précision pour les analyses qualitatives :
 - Il est recommandé de valider la précision d'une analyse si la notice du fabricant mentionne une analyse de précision ET si cette analyse apporte une valeur ajoutée.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de résultats d'expérience de précision.

Spécificité analytique (Interférences analytiques) : L'expérience de spécificité analytique est réalisée afin d'estimer l'erreur systématique provoquée par des substances non analytes (comme l'hémolyse, l'ictère, la lipémie ou des médicaments) qui peuvent être présentes dans l'échantillon en cours d'analyse.

Les interférences analytiques dans chaque analyse doivent être vérifiées ou établies et documentées conformément aux directives suivantes :

- Pour les analyses avalisées/approuvées par la FDA, la documentation du laboratoire peut être constituée de données provenant de fabricants ou de la littérature publiée.
- Si des méthodes non approuvées par la FDA sont utilisées, le laboratoire doit établir et documenter les substances interférentes.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de résultats d'expérience de spécificité analytique.

Exactitude : mesure pour déterminer à quel point une valeur mesurée est proche de la valeur réelle.

Lorsque la technologie actuelle le permet (c.-à-d., s'il existe des méthodes de comparaison ou de référence), le laboratoire doit établir l'exactitude du système d'analyse.

- Le laboratoire peut utiliser des matériels de référence avec des concentrations ou des activités connues (comme on le ferait pour mesurer des réactions enzymatiques).
- Le laboratoire peut comparer les résultats des analyses réalisées par le laboratoire aux résultats d'une méthode de référence ou comparer les résultats d'un échantillon fractionné aux résultats obtenus à partir d'une méthode dont il est démontré qu'elle fournit des résultats valides sur le plan clinique.

Remarque : pour les méthodes qualitatives, le laboratoire doit vérifier qu'une méthode identifiera la présence ou l'absence de l'analyte.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de résultats d'expérience d'exactitude.

Intervalles (normaux) de référence : intervalle spécifié, encadré par deux valeurs limites contenant 95 % des valeurs trouvées chez des personnes en bonne santé.

Si le système d'analyse à vérifier est une méthode non modifiée approuvée par la FDA, l'intervalle de référence du fabricant doit être vérifié. Si l'analyse est modifiée ou non approuvée par la FDA, l'intervalle de référence doit être établi, le cas échéant. Il convient de noter que toutes les analyses de laboratoire, notamment les analyses spécialisées, n'ont pas des intervalles de référence définis.

- L'intervalle de référence doit être établi ou vérifié pour chaque analyte et type/source de prélèvement (p. ex., sang, urine, liquide céphalorachidien), s'il y a lieu.
- Le laboratoire peut utiliser l'intervalle de référence du fabricant quand les prélèvements appropriés sont difficiles à obtenir (p. ex., urine sur 24 heures, selles sur 72 heures, prélèvements pour la toxicologie urinaire), à condition que l'intervalle soit approprié pour la population de participants aux études du laboratoire.
- Dans les cas où les prélèvements appropriés sont difficiles à obtenir et où le fabricant n'a pas fourni d'intervalles de référence appropriés pour la population de participants aux études du laboratoire, le laboratoire peut utiliser les intervalles de référence publiés actuels.
- Il convient d'évaluer un nombre approprié de prélèvements afin de vérifier les indications du fabricant pour les valeurs normales ou, le cas échéant, les intervalles de référence publiés. En général, le nombre minimal de prélèvements requis pour vérifier les intervalles du fabricant ou publiés est de 20 prélèvements. Ces prélèvements doivent être frais, correctement recueillis et prédéterminés comme étant « normaux » par les critères d'inclusion/exclusion établis (p. ex., négatif pour le VIH, négatif pour l'AgHBs). Les prélèvements doivent être représentatifs de la population (âge, sexe, etc.).
- Il convient d'évaluer un nombre approprié de prélèvements pour établir les intervalles de référence. En général, le nombre optimal de prélèvements requis pour établir les intervalles de référence est de 120 prélèvements par groupe démographique, le cas échéant.
- Les intervalles de référence doivent être évalués aux moments suivants :
 - Lorsqu'un laboratoire introduit un nouvel analyte à son offre d'analyse (p. ex., un laboratoire qui utilise un FACSCalibur pour réaliser l'analyse des CD4 prévoit d'ajouter également l'analyse des CD8 à son menu)
 - En cas de modification de la méthodologie analytique (p. ex., le remplacement de l'analyse des CD4 réalisée sur

FACSCCount par une analyse réalisée sur FACSCalibur).

- En cas de changement dans la population de participants aux études (p. ex., une méthode généralement utilisée pour déterminer les résultats d'analyse chez les adultes doit être utilisée dans une population principalement pédiatrique).

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de détermination des intervalles de référence.

Facteurs de correction : si le laboratoire a déterminé la nécessité de facteurs de correction d'après des activités de validation, ceux-ci doivent être incorporés dans la procédure d'analyse pertinente et reflétés dans les POS appropriées.

Les facteurs de correction représentent des ajustements effectués pour compenser une erreur constante et proportionnelle (ou biais) et sont souvent rédigés sous forme d'équation de régression linéaire. Par exemple, deux dosages similaires, « A » et « B », sont utilisés de manière interchangeable dans un laboratoire pour réaliser l'analyse quantitative de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) Le dosage B s'est avéré présenter un biais proportionnel de 2 % et un biais constant de 3 mUI/ml par rapport au dosage A. Afin de garantir l'interchangeabilité des résultats obtenus à partir de l'un ou l'autre dosage, le laboratoire applique l'équation, « $A = 1,02 (B) + 3$ » à tout résultat brut produit par le dosage B avant de rapporter le résultat final calculé.

Pour les analyses effectuées en dehors de la production pendant une certaine période (p. ex., des analyses saisonnières pour la grippe), le laboratoire doit répondre aux exigences suivantes avant de reprendre les analyses :

- Effectuer l'évaluation d'AQE ou une alternative dans les 30 jours précédant la reprise des analyses.
- Vérifier les spécifications de performance de la méthode selon le cas, dans les 30 jours précédant la reprise des analyses.
- Évaluer la compétence des analystes dans les 12 mois précédant la reprise des analyses.

Une analyse est considérée comme devant être retirée de la production lorsque : (1) l'analyse n'est pas proposée ; et (2) l'évaluation d'AQE ou une alternative, le cas échéant, est suspendue.

6. Dossiers et rapports

Toutes les informations et tous les documents complémentaires générés par le laboratoire, comme le traçage des prélèvements, la chaîne de responsabilité, la disponibilité des intervalles normaux dans les rapports et l'identité des laboratoires en charge, sont essentiels pour la résolution de problèmes et pour confirmer la crédibilité des résultats d'analyse. Ces documents sont également nécessaires à la reconstruction complète de l'étude et à d'autres fins d'audit similaires. Pour ces raisons, les laboratoires impliqués dans des analyses sur

des prélèvements qui appuient un essai clinique doivent conserver tous les dossiers et rapports concernés, en suivant les normes ci-dessous.

Des réglementations sont en place, comme le titre 21 du Code des réglementations fédérales (CFR), partie 312.62, et les bonnes pratiques cliniques de la conférence internationale sur l'harmonisation (BPC de la CIH) 4.9.5, qui traitent des durées de conservation des dossiers. La politique de la DAIDS concernant le stockage et la conservation des dossiers de recherche clinique (https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/Record_Retention_policyVersion2%20Final.pdf) indique que les dossiers d'essais cliniques appartiennent à l'établissement qui mène l'essai sponsorisé et/ou financé par la DAIDS.

Normes pour les dossiers et rapports

a. Traçabilité des dossiers et rapports

Le laboratoire doit tenir à jour un système pour fournir et conserver les dossiers et rapports des données d'essais cliniques. Ces dossiers et rapports peuvent inclure :

- Formulaires de traçabilité de prélèvement/demandes d'analyse de laboratoire.
- Documents sur la chaîne de responsabilité.
- Résultats des analyses de laboratoire.
- Données d'AQE et de CQ (y compris tous les dossiers se rapportant aux mesures correctives et aux mesures préventives).
- Registres d'entretien et de maintenance des équipements (tous les dossiers relatifs à la maintenance, la réparation, la surveillance de la température, la validation et toute autre documentation pertinente liée à la performance des instruments).
- Résultats d'analyse des analytes avec des intervalles de référence (le cas échéant).
- Données brutes et documentation source (fiches de laboratoire, dossiers, mémorandums, notes ou copies exactes de ceux-ci) qui sont le résultat des observations originales et des activités d'une étude de laboratoire non clinique et sont nécessaires pour la reconstruction et l'évaluation du rapport de cette étude.
- Autres documents opérationnels (toutes les politiques et procédures se rapportant à la conduite de l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, les procédures opérationnelles standards, politiques de sécurité, rapports d'incidents de sécurité, protocoles/manuels, système informatique du laboratoire (SIL), outils pour faciliter la qualité, la gestion et la transmission des données d'analyse de critères d'évaluation aux centres de gestion des données et documentation de gestion des prélèvements).

b. Intégrité des données

Des procédures et systèmes manuels ou électroniques adéquats doivent être en place pour garantir que les résultats d'analyse et les autres

données spécifiques aux participants des études (p. ex., les identifiants du participant) soient envoyés de façon exacte et fiable depuis le point de saisie des données (qu'elles soient saisies par l'intermédiaire d'une interface d'analyseur ou manuellement) jusqu'à la destination du rapport final, de manière exacte et en temps voulu, ou conformément aux spécifications détaillées dans des protocoles spécifiques et/ou dans le plan d'étude/analytique. Ces données comprennent :

- Les résultats rapportés à partir de données calculées.
- Les résultats et données spécifiques aux participants aux études (p. ex., identifiant du participant) rapportés par voie électronique au centre de gestion des données ou par l'intermédiaire de systèmes d'interface.
- Les résultats transcrits manuellement ou transmis électroniquement et les informations spécifiques aux participants aux études rapportés directement (ou à réception) depuis les laboratoires de référence externes, les satellites ou l'emplacement des analyses réalisées sur le lieu de soins.
- Les informations de rapport d'analyse conservées dans le cadre d'un dossier de participant aux études ou d'un dossier médical. Le laboratoire doit s'assurer que le stockage interne et externe et le transfert des données maintiennent la confidentialité et la sécurité du patient. Les procédures écrites doivent traiter de la confidentialité du patient pendant le transfert de données vers des laboratoires de référence ou d'autres prestataires de service externes.

La vérification doit être effectuée avant la mise en place d'une interface (c.-à-d., avant le démarrage) et chaque fois qu'une modification est apportée à une interface existante susceptible d'affecter l'exactitude de la transmission des résultats de participants. En outre, il doit être révérifié au moins tous les deux ans. Cela comprend l'évaluation des données transmises à partir du SIL vers d'autres systèmes informatiques et leurs dispositifs de sortie.

Les valeurs calculées rapportées à partir des résultats de participants doivent être examinées tous les deux ans ou quand une modification de système susceptible d'affecter les calculs est apportée. Cette exigence s'applique uniquement aux calculs basés sur les formules modifiables par l'utilisateur.

Des erreurs peuvent être par inadvertance introduites dans des programmes informatiques établis. Les calculs impliquant des résultats de participants communicables doivent être révérifiés afin de garantir leur exactitude et celle des dossiers conservés. Cette exigence s'applique aux systèmes informatiques du laboratoire, aux interlogiciels et aux analyseurs. Des vérifications plus fréquentes peuvent être nécessaires pour certains calculs spécifiques (p. ex., rapport normalisé international [RNI]).

c. Format de rapport

Le rapport d'analyse du laboratoire doit indiquer les éléments suivants :

- Le nom du participant à l'étude et/ou un identifiant unique au participant à l'étude.
- La date de recueil du prélèvement, et le cas échéant, l'heure du recueil.
- La source du prélèvement (p. ex., sang, liquide céphalorachidien, urine).
- La date et l'heure de réception du prélèvement au laboratoire.
- Toute information concernant la condition et l'élimination des prélèvements qui ne remplissent pas les critères du laboratoire en matière d'acceptabilité.
- Le nom de l'analyse réalisée.
- Le nom et l'adresse du lieu du laboratoire où l'analyse a été effectuée.
- L'identité du personnel ayant réalisé les analyses.
- Le résultat de l'analyse et, le cas échéant, les unités de mesure, l'interprétation ou les deux.
- Les intervalles de référence, ainsi que l'âge et le sexe des participants à l'étude, s'ils affectent l'intervalle de référence.
- La date du rapport d'analyse.
- L'heure de remise du rapport, le cas échéant (si elle n'apparaît pas sur le rapport, cette information doit être facilement accessible).
- Le nom du médecin du dossier ou de la personne légalement autorisée à prescrire les analyses, comme il convient.

La direction du laboratoire doit examiner et approuver le contenu et le format des rapports sous forme papier et électronique au moins tous les deux ans. Les rapports pour les analyses développées en laboratoire (ADL) cliniquement pertinentes, y compris celles réalisées à l'aide de réactifs spécifiques à l'analyte (RSA) de classe I, doivent contenir les éléments suivants (le cas échéant) :

- Une déclaration indiquant que le dosage a été élaboré par le laboratoire.
- Une brève description de la méthode et des caractéristiques de performance nécessaires à l'utilisation clinique, sauf si ces informations sont facilement accessibles au clinicien dans un format équivalent (p. ex., catalogue d'analyses).
- L'avis de non-responsabilité suivant : « Cette analyse a été développée et ses caractéristiques de performance ont été déterminées par <insérer le nom du laboratoire/de l'entreprise>. Elle n'a pas été avalisée ou approuvée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ». Les laboratoires non soumis à la réglementation américaine doivent inclure une déclaration équivalente.

d. Intervalles de référence pertinents

Les intervalles de référence pertinents (pertinents ou applicables à la population locale ou à la population de l'étude, comme défini à la

Section 5, *Validation et vérification de méthode d'analyse*), comme déterminé par le laboratoire effectuant les analyses, doivent être mises à la disposition de la personne autorisée qui a prescrit les analyses et, le cas échéant, à la personne responsable de l'utilisation des résultats d'analyse.

e. Analyses de laboratoire et spécifications de performance

Le laboratoire devra, sur demande, mettre à disposition une liste des dosages employés par le laboratoire et, le cas échéant, les spécifications de performance établies ou vérifiées. Cette liste peut également contenir le délai prévu de rendu des résultats (délai de traitement) pour chaque dosage.

Le laboratoire doit également conserver une liste des analyses développées par le laboratoire (ADL) et des analyses modifiées avalisées/approuvées par la FDA mises en œuvre par le laboratoire.

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de liste de méthodes d'analyse du laboratoire.

f. Résultats d'analyse

- Les résultats et les rapports doivent être transmis de façon efficace et efficiente et en toute sécurité. Le laboratoire doit identifier la voie de communication utilisée pour chaque type de rapport. Le laboratoire doit disposer d'une politique concernant la communication en temps voulu des diagnostics de maladies infectieuses de signification particulière (p. ex., le VIH et la tuberculose [TB]) ainsi que la documentation s'y rapportant.
- Les informations qui pourraient affecter l'interprétation des résultats de dosage (c.-à-d., interférences d'analyse) doivent être fournies sur demande.
- Les résultats d'analyse doivent être remis uniquement aux personnes autorisées et, le cas échéant, à la personne responsable de la demande d'analyses.
- Valeurs d'alerte et critiques :
 - La direction du laboratoire doit définir des valeurs d'alerte ou critiques en concertation avec les cliniciens servis.
Remarque : les valeurs d'alerte ou critiques représentent des résultats qui nécessitent une attention clinique rapide pour éviter une morbidité significative ou la mortalité d'un participant à une étude.
 - Des procédures complètes doivent être en place pour avertir immédiatement les principaux membres du personnel de l'étude/responsables du personnel clinique lorsque des résultats de dosage se situent dans les intervalles établis de valeurs d'alerte ou critiques.
 - Des registres de communication doivent être conservés et indiquer l'avertissement rapide du personnel clinique approprié après l'obtention de résultats d'analyse qui se

situent dans un intervalle de valeurs critiques. La documentation sur ces registres doit inclure :

- La date et l'heure d'avertissement.
- Le nom de la personne responsable du laboratoire qui envoie l'avertissement.
- Le nom et les qualifications de la personne avertie à l'hôpital et les résultats d'analyse transmis.
- Tout problème rencontré dans l'accomplissement de cette tâche.
- Lorsque des résultats critiques sont communiqués verbalement, la « relecture » des résultats est demandée et enregistrée.
- La transmission des résultats critiques par moyen électronique (p. ex., fax ou ordinateur) est acceptable. Si des résultats critiques sont transmis par voie électronique, le laboratoire doit confirmer la réception du résultat par le destinataire prévu (p. ex., par un appel téléphonique) ; toutefois, aucune relecture n'est nécessaire.
- Lorsque le laboratoire ne peut pas rapporter les résultats d'analyse d'un participant à une étude dans les délais établis par le laboratoire ou l'établissement, le laboratoire doit avertir les personnes appropriées du retard dans les analyses.
- Si un laboratoire transmet des prélèvements d'un participant à une étude pour analyse à un autre laboratoire :
 - Le laboratoire référent ne doit pas revoir les résultats ou les informations directement liés à l'interprétation des résultats fournis par le laboratoire d'analyse.
 - Le laboratoire référent peut permettre à chaque laboratoire d'analyse d'envoyer le résultat d'analyse directement à la personne autorisée qui a initialement demandé l'analyse.
 - Le laboratoire référent doit conserver, ou être en mesure de produire, un duplicata exact de chaque rapport du laboratoire d'analyse pendant la période de temps définie par le laboratoire ou l'établissement.
 - La personne autorisée qui prescrit une analyse doit être avertie par le laboratoire référent du nom et de l'adresse de chaque emplacement de laboratoire où l'analyse a été effectuée.
- Tous les rapports et dossiers d'analyse doivent être conservés par le laboratoire d'une façon qui permet l'identification facile et l'accessibilité en temps voulu.

g. Registre de modifications de résultats et erreurs dans les résultats d'analyse

Le laboratoire doit suivre une politique/procédure écrite pour la détection, la gestion et la correction des erreurs administratives et analytiques significatives, ainsi que des résultats de laboratoire inhabituels, en temps voulu, y compris les données de contrôle qualité et les résultats d'analyse intermédiaires ou les fiches de travail.

Les décisions cliniques ou d'essai ou les mesures sont souvent basées sur les résultats obtenus par des analyses de laboratoire. Si un résultat erroné est rapporté, puis corrigé, il est important de reproduire toutes les informations précédentes (résultats d'analyse, interprétations, intervalles de référence) afin de les comparer aux informations révisées et d'indiquer clairement que le résultat a été corrigé.

- Un registre ou autre dossier approprié doit être conservé pour les modifications de résultat.
Remarque : la modification de résultat est définie comme des rapports contenant une modification apportée aux résultats d'un participant à une étude, aux intervalles de référence et aux interprétations connexes ou aux identifiants du participant à une étude, mais non pas des erreurs typographiques mineures n'ayant aucune conséquence clinique.
- Le laboratoire doit veiller à ce que tous les formulaires de rapports de participants aux études (papier, affichage sur ordinateur, etc.) qui montrent des résultats révisés indiquent clairement que le nouveau résultat est une modification d'un résultat rapporté précédemment.
- Le laboratoire doit disposer d'un système qui fournira toujours l'identification du membre du personnel réalisant et remplissant la modification du résultat d'analyse, avec la date et l'heure ainsi que le motif du changement, sans oblitérer la saisie précédente.
 - Lorsqu'il y a plusieurs corrections séquentielles d'un résultat unique d'analyse, toutes les corrections doivent être référencées par ordre séquentiel dans les rapports ultérieurs.
 - Toutes les corrections doivent être référencées dans le rapport du participant à une étude.
 - La direction du laboratoire doit examiner, signer et dater les registres de modifications de résultat/mesures correctives au moins chaque mois. *Remarque* : un laboratoire peut effectuer un examen plus fréquent à des intervalles qu'il estime appropriés.
- Lorsque des erreurs dans les résultats d'analyse rapportés de participants aux études sont détectées, le laboratoire doit procéder comme suit :
 - Avertir rapidement le clinicien approprié et/ou le membre du personnel clinique.
 - Émettre rapidement des rapports corrigés à la personne autorisée qui a prescrit l'analyse et, le cas échéant, à la personne utilisant les résultats d'analyse.
 - Conserver des copies du rapport initial et du rapport corrigé.

h. Archivage et conservation des rapports ou dossiers

Le laboratoire peut archiver les rapports ou dossiers d'analyse, mais ces documents doivent rester facilement accessibles (ils doivent pouvoir être produits pour examen dans les 24 heures) pendant la durée définie par la politique de la DAIDS concernant le stockage et la conservation des

dossiers de recherche clinique

(https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/Record_Retention_policyVersion2%20Final.pdf). Ces documents peuvent être archivés soit sur site, soit hors site, à la discrétion du laboratoire. Un service d'archivage commercial peut être engagé si nécessaire.

- Ces dossiers doivent être conservés de façon sûre et en toute sécurité pour des raisons de confidentialité et pour assurer la capacité à pleinement reproduire l'étude si nécessaire.
- L'accès aux dossiers archivés doit être limité au personnel autorisé.
- L'utilisation de liquide correcteur, bandes ou d'autres méthodes pour oblitérer les résultats doit être interdite pour tous les documents cliniques de laboratoire et liés à la recherche.
- Des techniques de correction d'erreurs adéquates (p. ex., ligne unique par erreur, signature et date) doivent être utilisées à tout moment par le laboratoire.
- Les conditions de stockage doivent assurer la préservation des documents pendant la durée de conservation spécifiée afin de maintenir l'intégrité des données et des informations ; le laboratoire doit mettre en œuvre des solutions appropriées pour atténuer le risque de dommages physiques. Des copies uniques des documents de recherche, définies comme des documents n'ayant pas de copie de sauvegarde, doivent être conservées par le laboratoire de façon à les protéger contre les dommages dus aux éléments (incendie, eau, vent, humidité, etc.).
- Les dispositifs de stockage électronique doivent être protégés contre la dégradation, l'effacement, la suppression ou la corruption.
- Les dossiers peuvent être conservés soit comme dossiers originaux, soit comme copies authentiques certifiées comme des photocopies, microfilms, microfiches ou autres reproductions exactes des dossiers originaux.
- Pour déterminer la période de conservation des dossiers du laboratoire, consulter la politique de la DAIDS concernant le stockage et la conservation des dossiers de recherche clinique (https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/Record_Retention_policyVersion2%20Final.pdf). La conservation de dossiers est régie par plusieurs autorités compétentes, que ce soit aux États-Unis et hors États-Unis. Les politiques, réglementations et lois des CPP/CEI locaux doivent être suivies si des directives de conservation plus strictes s'appliquent.

7. Installations physiques

L'installation de laboratoire doit être conçue de façon à ce que la sécurité du personnel, les services liés au laboratoire apportés aux participants et la qualité du travail ne soient pas compromis. Un espace adéquat pour le positionnement des instruments, l'éclairage, la ventilation, le contrôle de la température et le fonctionnement doit être disponible. L'environnement de travail doit

comprendre des robinets, des éviers, des évacuations, des prises de courant, ainsi que du gaz et une aspiration adéquats, le cas échéant. Le mouvement des prélèvements et le flux de travail dans le laboratoire doivent être tels que les risques de perte et de mélange de prélèvement et ceux d'exposition du personnel de laboratoire aux risques biologiques soient réduits au minimum.

Normes pour les installations physiques

a. Espace général

- Les zones de travail du laboratoire doivent disposer d'un espace suffisant pour que les travaux de laboratoire ne soient pas gênés, selon la direction du laboratoire.
- Les allées du laboratoire ne doivent pas être obstruées.
- Des aménagements raisonnables doivent être pris pour les personnes handicapées.
- Le laboratoire doit disposer d'une politique écrite pour restreindre l'accès au laboratoire aux personnes autorisées. Cela peut être accompli par l'utilisation de codes d'accès (codes de sécurité, codes d'utilisateur), de verrous ou d'autres processus (p. ex., politiques et procédures) limitant l'accès au personnel autorisé.
- L'autorisation d'accès doit être maintenue et actualisée (p. ex., désactivée lorsque l'emploi d'une personne autorisée se termine). La politique écrite doit inclure :
 - Une liste du personnel autorisé à pénétrer dans le laboratoire de façon régulière.
 - Comment le personnel hors laboratoire (p. ex., les visiteurs, fournisseurs, sous-traitants) peut obtenir l'accès de façon temporaire.

b. Contrôles de la température et de l'humidité

- La température et l'humidité (ambiante) de la salle de laboratoire doivent être contrôlées (le cas échéant) de façon à ce que l'équipement et les analyses restent dans les limites de tolérance définies par le fabricant.
- Dans certaines régions climatiques, l'humidité peut devoir être contrôlée dans l'intervalle de tolérance spécifié par le fabricant pour maintenir la performance optimale de l'équipement et des dosages. Si nécessaire, un système supplémentaire de refroidissement de l'air, un humidificateur ou un déshumidificateur peut être utilisé pour contrôler l'humidité.

c. Surveillance environnementale de l'azote liquide

Dans les zones où l'azote liquide est utilisé, des capteurs d'oxygène munis d'un avertisseur de faible teneur en oxygène doivent être installés à un endroit approprié et la circulation d'air doit être suffisante pour empêcher l'asphyxie.

d. Propreté des installations

Tous les sols, les murs, les plafonds, les paillasses, les armoires, les tiroirs et les éviers de laboratoire doivent être propres et bien entretenus.

e. Espaces d'archivage et de stockage

- Un espace doit être attribué à l'archivage des données dans un environnement sécurisé à l'épreuve du feu (préférence), résistant au feu ou protégé du feu (préférence moindre ; p. ex., stockage dans une zone avec système d'arrosage automatique opérationnel) qui soit accessible uniquement au personnel autorisé. Ces documents peuvent être archivés soit sur site, soit hors site, à la discrétion du laboratoire.
- Des espaces de stockage au laboratoire doivent être attribués pour préserver de façon adéquate l'identité, la pureté et la stabilité des réactifs de laboratoire, des matériels de contrôle, des étalons et des autres matériels de laboratoire.

f. Espaces de travail sur l'amplification moléculaire

Les procédures d'amplification moléculaire au sein du laboratoire qui ne sont pas contenues dans des systèmes fermés doivent disposer d'un flux de travail unidirectionnel. Des zones distinctes doivent être prévues pour la préparation du prélèvement, l'amplification, la détection et le cas échéant, la préparation du réactif.

g. Alimentation électrique de secours

L'alimentation électrique doit être adéquate pour les réfrigérateurs, les congélateurs, les incubateurs, etc., pour assurer la préservation des prélèvements des patients.

Selon le type d'analyses effectuées au laboratoire, une alimentation de secours peut également être requise pour la préservation des réactifs, le fonctionnement des instruments de laboratoire et le fonctionnement du système de traitement de données.

8. Transport et gestion des prélèvements

Normes pour le transport et la gestion des prélèvements

L'exactitude de tous les résultats d'analyse de laboratoire dépend de la qualité de l'échantillon soumis. Le laboratoire peut garantir l'intégrité de l'échantillon lorsque des procédures appropriées de gestion et de transport des prélèvements sont suivies. La mise en place d'une solide chaîne de traçabilité des échantillons est primordiale pour garantir le bon déroulement des procédures mentionnées ci-dessus.

a. Procédure opérationnelle standard

Le laboratoire doit disposer d'une procédure documentée décrivant les méthodes pour les tâches suivantes associées aux échantillons :

- Prélèvement des échantillons
- Traçabilité

- Étiquetage
- Préservation
- Conditions de transport
- Conservation
- Destruction des échantillons

b. Étiquetage des échantillons

Le laboratoire doit disposer de pratiques d'étiquetage standard documentées et démontrer la preuve de leur respect.

- Tous les récipients pour échantillons doivent être correctement identifiés avec les identifiants uniques d'un participant.

c. Formulaire de demande d'analyse de laboratoire (demande)

Un formulaire/registre de demande dûment rempli, ou son équivalent, doit accompagner chaque échantillon de participants à une étude vers le laboratoire ; cette documentation sert de lien intégral entre un prélèvement, le participant à l'étude sur lequel il a été recueilli et les analyses demandées.

- Le formulaire de demande doit documenter les identifiants uniques des participants à l'étude, la date et l'heure de recueil du prélèvement, les données démographiques des participants à l'étude, le type de prélèvement et l'identité de la personne procédant au recueil (phlébotomiste).
- Toute incohérence ou information manquante doit être vérifiée rapidement, avant que les échantillons ne soient traités ou stockés par le personnel du laboratoire.

d. Critères d'acceptation/de rejet des échantillons

Le laboratoire doit disposer d'instructions documentées pour la réception et l'inspection des échantillons (y compris les critères de rejet) et démontrer la preuve du respect afin de garantir l'identification positive du participant à l'étude/du prélèvement, son adéquation et son intégrité.

- Le processus d'inspection des échantillons doit impliquer la vérification des informations de l'étiquette du récipient contenant les échantillons avec le formulaire de demande ou la feuille de registre.
- L'évaluation des échantillons doit également impliquer la vérification du volume et de la qualité des échantillons (comme influencé par des facteurs comme l'hémolyse, la lipémie et l'ictère).

e. Pistes d'audit et chaîne de responsabilité

Le laboratoire doit maintenir une piste d'audit complète pour chaque échantillon du prélèvement à l'élimination ou au stockage. Les pistes d'audit doivent vérifier la date et l'heure (le cas échéant) où une activité a été effectuée et le personnel responsable de cette activité. Des procédures doivent être disponibles pour documenter la chaîne de responsabilité pour tous les échantillons. Les formulaires de chaîne de responsabilité et/ou les documents de traçabilité internes au laboratoire

doivent être conservés et inclure les informations suivantes :

- Centre de prélèvement, date et heure de prélèvement de l'échantillon et de l'expédition.
- Nom, date et signature du phlébotomiste ou de la personne ayant prélevé l'échantillon auprès du volontaire de l'essai.
- Nom, date, heure et signature de la personne qui transporte l'échantillon.
- Type d'échantillon.
- Types d'analyses demandées par le clinicien ou selon les exigences de la visite de l'étude, comme défini par le protocole et le plan de l'étude/analytique.
- Noms du projet et du site de recueil.
- Identité du destinataire et de l'inspecteur des prélèvements (dès l'arrivée à l'établissement d'analyse ou de stockage).
- Date et heure de réception de l'échantillon.
- État observé de l'échantillon et documentation d'autres facteurs susceptibles d'affecter l'intégrité de l'échantillon, notés au moment de la réception.
- Températures de l'échantillon et/ou de la glacière au moment de la réception.

f. Transport et expédition des échantillons

- Le transport des échantillons doit être surveillé pour maintenir l'intégrité de l'échantillon. Cela garantit qu'ils ont été expédiés :
 - Dans le délai imparti approprié pour la nature de l'échantillon et l'analyse à réaliser.
 - Dans l'intervalle de température spécifié.
 - Dans les conservateurs désignés (p. ex., anticoagulants).
 - D'une façon qui garantit la sécurité pour le laboratoire, le transporteur et le public.
- Une procédure d'expédition doit être documentée pour traiter les problèmes de sécurité et de logistique lors du transport des échantillons. Cette procédure doit être facilement accessible et détailler les éléments suivants :
 - Organisation appropriée, étiquetage (c.-à-d. risque biologique), conditionnement, expédition et manipulation des échantillons pour assurer l'intégrité des échantillons tout en garantissant leur expédition en temps voulu et en toute sécurité.
 - Des processus de préparation des expéditions conformes à toutes les réglementations fédérales et locales en matière de transport de marchandises dangereuses (p. ex., Association internationale du transport aérien [*International Air Transport Association, IATA*])
- Le personnel de laboratoire qui expédie les échantillons doit être formé et certifié à la réglementation de la sécurité du transport des matériels dangereux/marchandises dangereuses.
 - La formation à la réglementation doit être renouvelée tous

les deux ans ou plus souvent en cas d'exigence de la législation et de la réglementation nationales, d'état, provinciales ou locales.

- Le cours de formation à la réglementation doit inclure l'expédition de matières infectieuses, de glace carbonique et d'azote liquide, selon le cas.
- L'attestation de formation à la réglementation doit être archivée et facilement accessible.

g. Préparation, analyse et conservation des échantillons

- Des procédures documentées spécifiques au protocole pour la préparation et l'analyse des échantillons doivent être disponibles et doivent traiter (le cas échéant) les éléments suivants :
 - Tous les échantillons qui doivent être conservés pour une réanalyse potentielle, y compris la durée de conservation et les conditions de stockage appropriées au type d'échantillon et d'analyse.

Exemple : Les échantillons EDTA peuvent être conservés jusqu'à 7 jours à 4 °C pour les tests CBC ; toutefois, si l'EDTA était destiné au test CD4/CD8, l'échantillon doit être conservé à température ambiante et uniquement pendant 24 heures.
- Une surveillance des conditions de stockage 24 heures sur 24 (par le personnel et/ou par surveillance électronique avec des systèmes d'alerte) et des POS pour la réponse aux alertes doivent être en place pour garantir le maintien de l'intégrité des échantillons.
- Une procédure documentée de récupération après sinistre doit être disponible pour garantir l'intégrité continue des échantillons.

9. Sécurité du personnel

La sécurité du personnel du laboratoire doit être une priorité absolue pour toute installation de laboratoire. Des contrôles d'ingénierie (p. ex., écrans et hottes de sécurité biologique), l'équipement de protection individuelle (EPI) (p. ex., gants, blouses de laboratoire) et une formation adéquate à l'utilisation de ces éléments sont essentiels pour garantir la sécurité de l'environnement de travail à tout le personnel de laboratoire. Le programme et la formation sur la sécurité du laboratoire doivent traiter de sujets comme les agents pathogènes à diffusion hématogène, l'hygiène chimique et la sécurité incendie, d'autant plus que ces sujets ont trait à des caractéristiques spécifiques au site, comme l'analyse sur des produits sanguins ou l'exposition potentielle à un agent pathogène spécifique. Le programme et la formation sur la sécurité au laboratoire doivent également aborder la disponibilité de mesures prophylactiques, comme les vaccins contre l'hépatite B et les options post-exposition à un pathogène.

Normes pour la sécurité du personnel

a. Équipement de sécurité

- L'équipement de sécurité suivant doit être présent au laboratoire, le cas échéant et conformément aux réglementations locales de l'établissement en matière de sécurité, pour assurer en permanence la sécurité du personnel de laboratoire et de toute personne autorisée pouvant pénétrer dans le laboratoire :
 - Installation de lavage oculaire qui peut être raccordée ou autonome
 - Douche d'urgence/tuyau d'arrosage
 - Extincteurs
 - Récipients pour objets tranchants
 - Kit en cas de déversement
 - Système automatique de détection d'incendie (p. ex., détecteurs de fumée) ou d'alarme
 - Poste d'alarme incendie dans ou à proximité du laboratoire
 - Évier pouvant être utilisé pour se laver les mains
 - Trousse de premiers soins de base qui doit être réapprovisionnée périodiquement et qui est accessible

- Le laboratoire doit analyser et/ou inspecter l'équipement de sécurité selon un calendrier qu'il a défini. Un calendrier recommandé est décrit ci-dessous :
 - L'installation de lavage oculaire raccordée (fixée sur un évier ou installée de manière « autonome ») doit être rincée chaque semaine.
 - Les unités de lavage oculaire autonomes doivent être examinées visuellement chaque semaine.
 - Les flacons scellés de bains oculaires portables doivent être inspectés tous les mois pour détecter tout signe de contamination et remplacés avant la péremption ou à la demande du fabricant.
 - Les flacons rechargeables de bains oculaires portables doivent être nettoyés et remplis chaque semaine ou comme requis par le fabricant.
 - Les douches d'urgence/tuyaux d'arrosage doivent être rincés chaque semaine (préférence), mais pas moins d'une fois par mois, le cas échéant.
 - Les extincteurs doivent être inspectés tous les mois pour s'assurer qu'ils sont chargés correctement et rechargés conformément aux normes locales ou aux exigences du fabricant, le cas échéant. En outre, les laboratoires doivent s'assurer que l'accès aux extincteurs n'est pas bloqué, que les extincteurs ne sont pas endommagés, que les sceaux sont en place, que les plaques signalétiques sont lisibles et que les dates d'inspection sont documentées.
 - Les conteneurs pour objets tranchants doivent être inspectés quotidiennement et remplacés lorsqu'ils sont remplis au trois quarts.
 - L'inspection des détecteurs de fumée doit suivre les

b. Documents

- Le laboratoire doit documenter l'analyse et/ou l'inspection des équipements de sécurité (le laboratoire peut se dispenser de la documentation concernant l'inspection et le remplacement du conteneur pour objets tranchants).
- Les documents enregistrant l'analyse et/ou l'inspection des équipements de sécurité doivent être signés et datés par le personnel exécutant la tâche. Les dossiers relatifs aux inspections doivent être facilement accessibles.

c. Politique/Plan d'évacuation

Le laboratoire doit disposer d'un plan d'évacuation complet, documenté et réalisable, accessible à l'ensemble du personnel et des visiteurs du laboratoire. Le personnel du laboratoire doit être adéquatement formé au plan/à la politique d'évacuation. Les voies d'évacuation doivent être clairement indiquées et l'éclairage de secours doit permettre une évacuation en toute sécurité du laboratoire. La DAIDS recommande vivement des exercices annuels d'évacuation. Tous les membres du personnel doivent y participer au moins une fois par an.

d. Équipement de protection individuelle (EPI)

- Le laboratoire employeur doit évaluer le lieu de travail afin de déterminer si des dangers présents ou susceptibles d'être présents nécessitent l'utilisation d'EPI. Un EPI doit être fourni à tous les membres du personnel de laboratoire et maintenu dans un état salubre et fiable. L'EPI comprend, mais n'est pas limité à :
 - Des gants (en latex et sans latex).
 - Des tabliers ou des blouses de laboratoire (doivent résister aux fluides).
 - Une protection oculaire (lunettes de protection, écran facial, mesures d'ingénierie comme des hottes à flux laminaire et des écrans anti-éclaboussures).
 - Des masques (requis lors de l'utilisation de lunettes).
- Tous les membres du personnel de laboratoire doivent utiliser un EPI s'il existe un risque d'exposition à du sang ou à d'autres matières potentiellement infectieuses, par toute voie (p. ex., peau, yeux ou autres muqueuses).
- Le personnel doit utiliser les dispositifs de protection individuelle appropriés lors de la manipulation de substances corrosives, inflammables, biologiques dangereuses et cancérigènes.
- Un EPI doit être mis à la disposition des visiteurs au laboratoire, le cas échéant.

e. Responsabilité du personnel

Les dispositifs électroniques personnels ne doivent pas être utilisés dans la zone de travail technique dans les circonstances suivantes :

- Lors du travail avec des matières dangereuses.

- Lors du port de gants ou d'autres EPI.
- Lors de l'exécution de tâches sur des prélèvements de laboratoire, des données ou tout processus qui pourrait affecter les résultats d'analyse.
- Dans une zone où ils pourraient distraire ou interrompre les autres.
- Dans une zone où la divulgation accidentelle de données médicales protégées pourrait se produire.
- S'ils ne peuvent pas être portés sans fils ou autres accessoires suspendus qui pourraient poser un risque pour la sécurité.
- S'ils interfèrent avec la capacité du personnel à détecter des dangers potentiels, comme entendre une alarme ou s'approcher d'un obstacle.

f. Fiches de données de sécurité (FDS)

Pour garantir une manipulation et un stockage corrects, le laboratoire doit disposer d'une FDS ou d'un équivalent sur le lieu de travail pour chaque produit chimique dangereux qu'il utilise (la FDS n'est requise que pour les produits chimiques dangereux définis par l'Administration en charge de la santé et de la sécurité au travail [*Occupational Safety and Health Administration, OSHA*] tels que les produits chimiques qui représentent un danger pour la santé ou un danger physique).

- La FDS doit inclure des informations sur les produits chimiques utilisés pour l'analyse (p. ex., Ficoll-Hypaque) et de manière générale (eau de Javel, désinfectants, etc.).
- Le laboratoire doit conserver chaque FDS dans la langue comprise par le personnel.
- Le personnel du laboratoire doit être formé à la lecture des FDS. Il n'existe pas de format ni d'ordre d'information standard sur une FDS ; cette formation est nécessaire pour s'assurer que le personnel peut identifier et localiser les différents types d'informations contenues dans une FDS, comme l'identification des dangers, les mesures de premiers secours, la manipulation et le stockage.
- Les FDS doivent être facilement accessibles au personnel pendant chaque journée de travail et au personnel présent à son poste de travail.
- Les FDS peuvent être conservées par voie électronique dès lors que ces options ne créent pas d'obstacles à l'accès immédiat des employés à chaque poste de travail.
- Il est recommandé de maintenir un index des FDS imprimées et de toutes les mettre à jour périodiquement sur une période de deux ans afin de garantir que le personnel dispose des informations les plus récentes sur les dangers et les premiers secours.

g. Stockage de bouteilles de gaz

Les bouteilles de gaz comprimé doivent être sécurisées pour éviter les chutes accidentelles et les dommages à la vanne ou au régulateur. Les

bouteilles de gaz inflammables, si elles se trouvent à l'intérieur d'un établissement de santé, doivent être stockées correctement. Les pratiques de stockage approprié comprennent :

- Utilisation de pièces ou d'enceintes séparées et ventilées.
- Positionnement des bouteilles à distance des flammes nues ou d'autres sources de chaleur.
- Interdiction de stockage des bouteilles dans les couloirs et dans les auvents d'échappement.

h. Politiques de sécurité

Les politiques de sécurité définies par des organismes de réglementation comme l'OSHA ou l'Organisation internationale de normalisation (*International Organization for Standardization, ISO*) et conformes à tous les codes et à toutes les réglementations de sécurité applicables doivent être en vigueur dans le laboratoire. Les politiques de sécurité suivantes doivent être en place pour assurer en permanence la sécurité du personnel du laboratoire et de toute personne autorisée pouvant pénétrer dans le laboratoire :

- *Politique de précautions standard/précautions universelles* : cette politique ou ce groupe de politiques définit tous les prélèvements biologiques humains comme potentiellement infectieux et aborde les sujets à prendre en compte lors de la manipulation de prélèvements potentiellement infectieux, comme le soin des mains, l'EPI, le travail en présence de lésions ouvertes, la manipulation d'aiguilles contaminées et d'autres objets coupants, la mise en autoclave et l'élimination des matériels.
- *Politique d'exposition virale* : une politique de suivi après une exposition possible et connue d'une muqueuse par voie percutanée ou d'une peau abrasée au VIH, au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC), doit être en place et comprendre les éléments suivants :
 - Analyse VIH, VHB et VHC du participant source après obtention de son consentement.
 - Évaluation clinique et sérologique appropriée du personnel potentiellement exposé.
 - Prise en compte d'une prophylaxie appropriée pour le personnel fortement exposé au VIH, au VHB ou au VHC, selon les indications médicales, le statut sérologique et le consentement éclairé de la personne.
 - Rapport de l'exposition comme requis par la loi.
- *Politique de communication sur l'hygiène/les dangers chimiques* : cette politique ou ce groupe de politiques traite des aspects sur la manipulation de produits chimiques en toute sécurité. Les politiques d'hygiène chimique concernent généralement le stockage, l'utilisation et l'élimination des produits chimiques, dans le but de minimiser les expositions et les risques associés à ces produits chimiques. Les politiques de communication sur les dangers fournissent généralement des informations sur l'identité et

les dangers des produits chimiques, l'étiquetage approprié requis, les FDS, les premiers secours en cas d'exposition, etc.

- *Politique de gestion des déchets* : cette politique détaille les mesures appropriées à prendre lors de l'élimination des déchets pour assurer en permanence la santé humaine et environnementale, en conformité avec les directives des autorités nationales et locales.
- *Politiques générales en matière de sécurité* : ces politiques traitent de sujets moins spécifiques liés à la sécurité des laboratoires, comme la sécurité incendie.
- *Politiques concernant l'équipement de sécurité* : ces politiques détaillent généralement tous les équipements de sécurité disponibles, leurs objectifs et leur utilisation correcte.
- *Politique de préparation aux situations d'urgence* : des politiques et procédures écrites doivent être en place, définissant le rôle et les responsabilités du laboratoire en matière de préparation aux situations d'urgence en cas d'événement préjudiciable ou destructeur ou de catastrophes. Les éléments spécifiques à inclure dans le plan de préparation aux situations d'urgence doivent se baser sur une évaluation des risques utilisant une approche « tous risques » pour évaluer les types de dangers les plus susceptibles de se produire et de perturber les services. Des politiques et procédures écrites doivent être élaborées pour soutenir l'exécution du plan d'intervention d'urgence du laboratoire et le cheminement du flux de travail, y compris un plan de communication.

Remarque : les laboratoires situés dans un établissement de santé ou au sein d'un système de santé intégré peuvent participer à l'élaboration d'un plan de préparation aux situations d'urgence à l'échelle de l'établissement ou du système plutôt qu'au niveau du laboratoire individuel, mais ils doivent veiller à ce que les politiques et les procédures du plan soient clairement définies et prennent en compte les risques pertinents spécifiques au site. Les exemples d'événements pouvant être traités dans le plan de préparation aux situations d'urgence incluent des situations telles que des défaillances imprévues de systèmes (p. ex., chauffage, ventilation, climatisation [CVC], eau, communication, système informatique), pannes de courant, catastrophes naturelles (p. ex., tornade, ouragan, tremblement de terre, incendie, inondation), menaces émergentes pour la santé publique, cyber-attaques, événements terroristes ou violences sur le lieu de travail.

- *Politique d'exposition aux rayons UV* : des politiques et des procédures écrites doivent être en place pour prévenir ou réduire l'exposition aux rayons ultraviolets provenant de sources d'instruments. La lumière des UV peut provoquer des brûlures de la cornée ou de la peau causées par des sources lumineuses directes ou déviées. Partout où des sources de lumière UV sont utilisées, un équipement de protection individuelle approprié et

adéquat doit être fourni et une signalisation appropriée approuvée doit être affichée. Les laboratoires peuvent obtenir des informations sur la sécurité auprès des fabricants d'appareils émettant de la lumière UV.

- *Politique de sécurité relative au mercure* : une politique de sécurité relative au mercure et une FDS sont requises dans les laboratoires utilisant des thermomètres remplis de mercure.
- *Programme sur les allergies au latex* : l'établissement ou le laboratoire doit disposer d'un programme écrit pour protéger le personnel et les participants contre les réactions allergiques dues à l'exposition au latex de caoutchouc naturel contenu dans les gants et d'autres produits. Pour les laboratoires qui font partie des systèmes de santé, il peut être approprié de faire référence à des politiques institutionnelles ou s'appliquant à l'ensemble du système de santé.

i. Examen de pratiques de travail sécuritaire

Il doit y avoir des dossiers d'examen périodique (au moins une fois par an) des pratiques de travail sûres visant à réduire les dangers. Si l'examen identifie un problème, le laboratoire doit en rechercher la cause et déterminer s'il est nécessaire de modifier les politiques et les procédures de sécurité pour éviter que le problème ne se reproduise ou pour atténuer les risques potentiels.

j. Formation sur la sécurité

Tout le personnel du laboratoire doit recevoir une formation à la sécurité. Au minimum, la formation à la sécurité doit inclure :

- Les pathogènes à diffusion hémotogène (contient des informations sur les précautions standards, les risques et les types de maladies infectieuses contractées par exposition, les mesures de protection appropriées et les méthodes de manipulation des contaminants potentiels).
- EPI : tout le personnel de laboratoire doit être formé à la bonne utilisation des EPI avant de commencer à travailler dans le laboratoire (c.-à-d., à l'embauche) et périodiquement par la suite. Cette formation doit inclure/décrire :
 - Quand l'EPI est nécessaire.
 - Quel EPI est nécessaire.
 - Comment porter correctement l'EPI.
 - Quelles sont les limites de l'EPI.
 - L'entretien adéquat, la maintenance, la durée de vie utile et l'élimination de l'EPI.
- Communication sur l'hygiène/les dangers chimiques (comment manipuler correctement les produits chimiques et que faire pour éviter une exposition et en cas d'exposition).
- Utilisation des équipements de sécurité en laboratoire (bain oculaire, douche d'urgence, extincteur, etc.).
- Utilisation de produits chimiques cryogéniques (neige carbonique et azote liquide), en cas de manipulation par le laboratoire pour

l'expédition, la réception et/ou le stockage de prélèvements, de fournitures et de réactifs.

- Transport de matériel potentiellement infectieux (conditionnement et étiquetage appropriés du matériel expédié selon l'IATA).
- Gestion des déchets/confinement des risques biologiques (élimination appropriée des risques biologiques).
- Sécurité générale/Lois locales relatives à la sécurité.
- Rapports d'accident.
- Préparation et gestion des situations d'urgence.
- Sécurité incendie (emplacements des issues de secours, des itinéraires d'évacuation, des postes d'alarme incendie manuelle et des extincteurs ; emplacement à l'extérieur de l'installation où le personnel doit se rendre en cas d'évacuation d'urgence ; procédure à suivre pour avertir les autorités compétentes en cas d'incendie).
- Procédures de décontamination (emplacement des matériels de décontamination, procédure de décontamination et de nettoyage des déversements, qui informer en cas de déversement).

La documentation de l'achèvement de la formation à la sécurité doit être conservée. Les dossiers de formation à la sécurité doivent inclure le titre de la formation, une brève description des sujets abordés, l'identité des formateurs, le nom des personnes formées et la date de la formation.

La formation à la sécurité traitant au minimum les sujets ci-dessus doit être achevée avant que tout employé commence à travailler dans le laboratoire et régulièrement par la suite (à déterminer par la direction du laboratoire).

k. Rapport des incidents de sécurité

- Les incidents liés à la sécurité doivent être documentés et soumis à la direction du laboratoire. Des exemples d'incidents liés à la sécurité comprennent, mais ne se limitent pas à :
 - Blessures (piqûre d'aiguille, blessure par objet tranchant, chutes, brûlures, etc.).
 - Exposition chimique.
 - Dysfonctionnement d'un équipement posant un risque pour la sécurité (p. ex., possibilité de choc électrique).
 - Accidents généraux
- Les rapports d'incidents de sécurité soumis doivent être régulièrement examinés et signés par la direction du laboratoire, cet examen ne doit toutefois pas se dérouler au-delà d'un mois à compter de la date de soumission. La soumission en temps voulu des rapports d'incident permettra de corriger rapidement un problème afin d'éviter sa répétition.
 - Les rapports de sécurité doivent être incorporés au programme de gestion de la qualité (GQ). Cela permet au laboratoire de noter les tendances et de corriger les

problèmes pour éviter leur répétition.

- Pour préserver la confidentialité des employés, tous les identifiants personnels doivent être supprimés des rapports de sécurité avant d'être soumis à l'équipe de GQ.

10. Systèmes informatiques du laboratoire

Les laboratoires cliniques effectuent les analyses de laboratoire à la demande des médecins ou selon les protocoles des essais cliniques. Ces laboratoires doivent souvent générer des données (souvent sous la forme d'un rapport) sur un participant donné à une étude et livrer ou transmettre le rapport vers un lieu ou à une personne prédéterminé(e), comme un investigateur principal, dans un délai cliniquement utile.

Un ordinateur seul ne constitue pas un système informatique de laboratoire (SIL). Un SIL se compose de matériel informatique, de logiciels et de données; il exécute ou aide aux fonctions de prescription d'analyse, de remise des prélèvements nécessaires au laboratoire, de tâches administratives de réception de prélèvements, ainsi que de génération d'identifiants uniques, d'aliquotage, de génération de fiches de travail, de transmission des informations de prescription aux analyseurs, de transposition des résultats d'instrument en résultats utilisables, de stockage des données, de transfert des données par l'intermédiaire de dossiers sécurisés vers un centre de données, de génération de rapports et de fonctions de CQ. Les rapports générés par le SIL doivent être concis, lisibles, en format standard et chronologique.

Normes concernant les systèmes informatiques de laboratoire

a. Validation du système informatique de laboratoire

Le laboratoire doit conserver des données de validation documentées pour le SIL. Toutes les étapes et les résultats de validation doivent être disponibles pour examen :

- Installation de nouveaux programmes informatiques.
- Toute modification apportée au système.
Remarque : la direction du laboratoire doit approuver toutes les modifications avant qu'elles ne puissent être diffusées pour utilisation.
- Analyse de toutes les permutations possibles attendues des processus (p. ex., saisie de résultats normaux, anormalement bas, anormalement élevés, critiques et absurdes).
- Analyse et validation de tous les calculs effectués par un SIL.
- Validation de toutes les données transmises depuis le SIL vers d'autres systèmes informatiques et leurs dispositifs de sortie.
- Vérification des intervalles de référence et des commentaires, ainsi que des résultats d'analyse réels.
- Validation du système de préparation aux situations d'urgence.

b. Génération de rapports

- Le SIL doit être capable de générer des exemplaires exacts et complets des résultats des participants aux études.
- Le laboratoire doit être capable de réimprimer un exemplaire complet des résultats d'analyse archivés de participants aux études.
 - Les résultats doivent inclure les intervalles de référence d'origine et les commentaires d'interprétation.
 - Les résultats doivent inclure toutes les alertes ou notes de bas de page présentes dans le rapport initial.
 - Les résultats doivent inclure la date du rapport initial.
- Les données de résultats des participants aux études et les informations d'archivage stockées doivent être facilement et rapidement récupérables dans un délai de temps conforme aux besoins de l'étude/de l'essai (p. ex., dans les 24 heures).

c. Pistes d'audit

- Des pistes d'audit horodatées par ordinateur doivent être utilisées par le SIL.
- Le laboratoire doit s'assurer que, lorsque les analyses individuelles issues d'une seule prescription d'analyse (p. ex., plusieurs analyses portant le même numéro d'enregistrement) sont effectuées par des personnes distinctes et que les résultats d'analyse sont saisis dans le SIL, le système doit fournir une piste d'audit pour documenter chaque personne impliquée (comprend les corrections séquentielles apportées à un résultat d'analyse donné).
- Si la vérification automatique est utilisée, la piste d'audit doit indiquer que le résultat a été vérifié automatiquement à une date et une heure données.
- Lorsque plusieurs analyseurs identiques sont utilisés, ils sont identifiés de manière unique, de sorte qu'un résultat d'analyse puisse être retracé de manière appropriée jusqu'à l'instrument utilisé pour effectuer l'analyse.

d. Accès et sécurité

- Le laboratoire doit s'assurer que l'accès au SIL est limité aux personnes autorisées.
- Une documentation doit être conservée indiquant que tous les utilisateurs du système informatique reçoivent une formation adéquate, à la fois initiale et après la modification du système.
- Les politiques du laboratoire en matière de SIL doivent définir les utilisateurs qui ne peuvent accéder qu'aux données des participants à l'étude et les utilisateurs autorisés à saisir les résultats des participants à l'étude ou à les modifier.
- Le laboratoire doit établir des codes utilisateur permettant aux seules personnes spécifiquement autorisées d'accéder aux données des participants aux études ou de modifier les programmes.
 - Un code utilisateur est généralement attribué à chaque

employé au moment du recrutement ou de l'achèvement de la formation.

- Tout le personnel qui utilisera le système doit avoir un code utilisateur associé à un niveau d'accès approprié, comme défini par les exigences de son poste.
- Le système conserve généralement les codes d'accès du personnel actif sous forme de base de données à partir de laquelle des rapports sur support papier peuvent être créés.
- Les codes utilisateurs ne doivent pas être partagés.
- Les codes d'accès utilisateur doivent être désactivés au départ d'un employé. Le code utilisateur, une fois désactivé, ne doit pas être utilisé pour un autre employé.
- La sécurité du système doit être suffisante pour empêcher le personnel non autorisé d'installer des logiciels. L'installation non autorisée de logiciels peut exposer le système à une faille de sécurité, à un virus, à un ver ou à un logiciel espion.
- Les politiques de contrôle d'accès doivent inclure l'entrée physique dans les centres de données hébergeant le SIL, la connexion au système d'exploitation du serveur hébergeant le SIL, ainsi que les systèmes logiciels comprenant le SIL.

e. Directives de documentation

Le laboratoire doit maintenir une POS écrite pour le fonctionnement du SIL et doit suivre les directives suivantes :

- Les procédures doivent être appropriées et spécifiques aux activités quotidiennes du personnel du laboratoire, ainsi qu'aux activités quotidiennes du personnel du service informatique. L'utilisation actuelle du SIL doit correspondre aux documents de politique et de procédure.
- Le but du programme informatique, son fonctionnement et ses interactions avec d'autres programmes doivent être clairement définis.

f. Support technique et préparation

Le laboratoire doit disposer d'un système de sauvegarde documenté et d'une procédure d'accompagnement du SIL basé sur les directives suivantes afin de préserver l'intégrité des données et de réduire l'impact et la sévérité des temps d'arrêt non programmés et des événements destructeurs :

- Le laboratoire doit avoir une procédure décrivant le personnel de support technique et/ou le fournisseur du système, y compris les coordonnées en cas d'urgence.
- Des procédures documentées et un plan de préparation aux catastrophes doivent être en place pour la préservation des données et de l'équipement en cas d'événement destructeur inattendu (p. ex., incendie, inondation) ou en cas de défaillance de logiciel et/ou du matériel, permettant de rétablir rapidement le service.
- Des procédures documentées doivent exister pour garantir que

les résultats des participants aux études soient rapportés de façon rapide et utile pendant une période d'arrêt partiel ou complet du SIL, y compris :

- Mesures visant à prévenir la corruption et/ou la perte de données actives
- Procédures de sauvegarde et de stockage périodiques des informations
- Procédures de stockage hors site des données de sauvegarde
- Procédures de restauration des informations à partir de supports de sauvegarde
- Les procédures doivent spécifiquement traiter de la possibilité de récupération des informations des participants aux études, de l'environnement physique et de l'équipement et elles doivent être analysées périodiquement pour en vérifier l'efficacité.
- Le SIL doit fonctionner dans un environnement fermé, dans la mesure du possible, afin de protéger la confidentialité des participants.
- Si l'installation utilise un réseau public, comme Internet comme support d'échange de données, des mesures de sécurité du réseau doivent être en place pour garantir la confidentialité des données des participants.

11. Gestion de la qualité

La gestion de la qualité (GQ) est composée d'activités coordonnées pour diriger et contrôler une organisation en matière de qualité ; c'est une approche systématique pour atteindre les objectifs de qualité. Un plan (ou programme) de GQ identifie les mesures spécifiques qu'un laboratoire prend pour s'assurer que la qualité des données et la sécurité des participants aux études sont maintenues.

L'assurance qualité externe (AQE) fait partie intégrante d'un programme complet de GQ. Les prélèvements d'AQE doivent être analysés et rapportés tout comme les prélèvements des participants aux études sont analysés en laboratoire. L'AQE offre l'occasion pour un laboratoire de comparer les résultats et/ou les interprétations obtenus sur un ensemble de prélèvements, de lames photographiées, et/ou d'études de cas avec ceux d'un groupe de pairs (un groupe de laboratoires réalisant les mêmes analyses avec des méthodologies similaires). Si elle est disponible, cette évaluation externe des performances analytiques du laboratoire est primordiale pour une évaluation complète de la qualité des opérations du laboratoire.

Normes de gestion de la qualité

a. Plan de gestion de la qualité

- Le laboratoire doit disposer d'un plan d'assurance qualité/programme de gestion de la qualité documenté. Ce programme doit :
 - Être élaboré et maintenu par une personne ou un groupe de

personnes séparées et distinctes du personnel d'analyse du laboratoire, dans la limite du possible.

- Être intégré au programme d'assurance qualité/de gestion de la qualité de l'établissement, s'il y a lieu.
- Détailler un plan opérationnel qui décrit les buts et les objectifs du programme de GQ.
- Être accessible à tout le personnel.
- Être conçu pour surveiller, évaluer et (le cas échéant) corriger les problèmes identifiés dans les systèmes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques et dans les systèmes généraux.
- Traiter la surveillance pour inclure les plaintes et les incidents.
- Inclure tous les aspects du cadre des soins du laboratoire.
- Traiter tout problème susceptible d'interférer avec les soins ou la sécurité des participants aux études tout en abordant l'évaluation des risques.
- Inclure des informations sur le recueil et la communication des informations sur la qualité et la sécurité.
- Inclure des activités de contrôle (p. ex., CQ et AQE).
- Inclure tous les indicateurs clés de qualité mesurables liés aux opérations de laboratoire qui sont explicitement ciblées pour amélioration :
 - Les indicateurs clés doivent refléter les activités critiques et/ou ayant un impact significatif sur les participants aux études ou les résultats des études. Des exemples d'indicateurs clés incluent le délai de traitement de l'analyse, l'acceptabilité de l'échantillon, l'exactitude de la prescription d'analyse, les événements de sécurité.
 - Le nombre d'indicateurs clés surveillés par un laboratoire doit être proportionnel au cadre des services du laboratoire. Il est recommandé de ne pas surveiller activement plus de cinq indicateurs clés à un moment donné.
 - Le laboratoire doit enregistrer les investigations sur les indicateurs clés et les mesures correctives et/ou préventives prises.
 - Il doit y avoir des preuves que des mesures de suivi appropriées ont été prises à la suite de la surveillance, ainsi qu'une évaluation de l'efficacité des mesures correctives entreprises par rapport à ces indicateurs clés.
- Inclure les résultats des activités de mesure en cours de ces indicateurs clés par rapport aux points de repère internes ou externes et aux tendances au fil du temps (p. ex., les indicateurs de qualité doivent être mesurés et comparés aux objectifs de qualité définis).

Consulter le lien de ressource documentaire sur les BPCL dans la liste de référence pour un exemple de plan de gestion de la qualité.

- Le laboratoire doit pouvoir utiliser ce document de GQ comme recommandation lors de ses évaluations annuelles de l'efficacité. La documentation du programme de GQ doit faire l'objet d'un examen régulier (au moins annuel) par la direction du laboratoire. Cet examen doit s'assurer que les problèmes récurrents ont été abordés et que les activités nouvelles ou redéfinies ont été évaluées. Le laboratoire doit être en mesure de fournir des preuves de l'évaluation de son plan de GQ, y compris :
 - Rapports annuels écrits de GQ.
 - Révisions des politiques et procédures de laboratoire et du plan de GQ.
- Le laboratoire doit fournir la preuve de la mise en œuvre de ce plan de GQ, y compris :
 - Procès-verbaux de réunions du comité.
 - Résultats de mesures en cours.
 - Enquête sur plainte liée à la documentation.

b. Gestion des événements de non-conformité (ENC)

- Un programme de gestion des ENC est basé sur les principes de la gestion de la qualité, de la gestion des risques et de la sécurité des participants aux études. Il peut être mis en œuvre par des moyens manuels comme des formulaires papier et des registres de suivi ou en utilisant une technologie de base de données électronique.
- Le programme doit être structuré, organisé et utilisé de façon constante dans tout le laboratoire pour :
 - Rapporter les non-conformités.
 - Enquêter sur les causes de non-conformités.
 - Déterminer si une mesure quelconque est nécessaire et, si oui, prendre les mesures nécessaires.
 - Suivre et déterminer la tendance de toutes les non-conformités.
 - Identifier les opportunités d'amélioration de l'efficacité et de l'efficacité des processus de travail.
 - Identifier les opportunités de réduction ou d'élimination des risques et d'amélioration de la sécurité des participants aux études.
- Le rapport des problèmes au fur et à mesure qu'ils sont découverts est essentiel dans un programme de gestion des ENC, dans la mesure où les problèmes non rapportés sont susceptibles de se reproduire et de rester non résolus, ce qui peut être préjudiciable aux participants aux études.
- Les ENC se produisent tout au long du flux de travail des

activités pré-analytiques et analytiques aux activités post-analytiques.

- L'investigation d'un ENC doit être initiée rapidement (p. ex., dans un délai de 48 heures) afin de faciliter le recueil d'informations exactes.
- Un examen de tous les ENC doit avoir lieu à intervalles réguliers pour rechercher des schémas ou tendances potentiels.
- Une fois l'analyse des ENC rassemblés terminée, un rapport doit être préparé pour examen par la direction du laboratoire.

c. Audits internes

La surveillance du programme de GQ par le laboratoire doit inclure un programme d'audit interne. Les audits internes impliquent une personne ou un groupe de personnel de laboratoire effectuant une auto-évaluation comprenant une comparaison complète des pratiques en vigueur dans le laboratoire par rapport aux politiques et procédures du laboratoire (p. ex., dossiers du personnel, documentation de formation, performance du CQ, examen des POS). Ces audits peuvent également comparer les pratiques du laboratoire à un ensemble standard de directives et/ou de normes. Toutes les constatations (à la fois de conformité et de non-conformité) qui résultent de l'audit interne doivent être documentées dans un format organisé permettant des mesures correctives appropriées et un suivi jusqu'aux résolutions.

Les examens périodiques du programme d'audit interne et de ses processus inhérents peuvent inclure :

- Tendance et analyse des informations provenant de tous les audits.
- Commentaires des audités et du personnel du laboratoire sur le processus d'audit.
- Préparation d'un rapport sur les constatations de l'audit pour la période de rapport (p. ex., tous les trimestres, tous les ans) pour un rapport de qualité et l'examen par la direction du laboratoire.
- Examen et évaluation de l'efficacité du programme d'audit par la direction du laboratoire.

Le rapport final des constatations de l'audit aide la direction du laboratoire à identifier les possibilités d'amélioration et fournit des informations utiles à la planification de la qualité.

d. Évaluations externes

Les évaluations externes fournissent des commentaires objectifs sur la bonne performance du laboratoire en termes de qualité, sur le fonctionnement de ses processus de qualité et opérationnels, et si le laboratoire répond ou non aux besoins de ses clients.

Les évaluations externes se réfèrent à un audit, une inspection, une visite sur site ou une enquête réalisée par un organisme externe au laboratoire, comme celles réalisées par des organisations gouvernementales et d'accréditation, afin d'évaluer l'efficacité du système de gestion de la qualité du laboratoire.

Les laboratoires sont vivement encouragés à participer dans la mesure du possible aux programmes d'accréditation de laboratoires nationaux ou régionaux ; les laboratoires doivent participer à ces programmes, le cas échéant. Le laboratoire doit disposer d'un processus documenté pour la gestion des évaluations externes menées par les organismes gouvernementaux et d'accréditation.

Le processus du laboratoire pour la gestion des évaluations/inspections externes doit inclure les responsabilités et activités pour :

- la programmation
- les formalités administratives d'évaluation préalable
- la réception des évaluateurs
- l'accès à l'installation
- l'accessibilité aux dossiers et aux matériels
- l'espace de travail de l'évaluateur
- la conduite de l'évaluation
- le résumé de synthèse
- la réponse de suivi
- la mise en œuvre de toutes les mesures correctives nécessaires
- la vérification de l'efficacité des mesures prises.

e. Délai de traitement de l'analyse

Il est recommandé que le laboratoire dispose d'une liste des délais de traitement des dosages, le cas échéant. Ces délais de traitement doivent être accessibles à tout le personnel du laboratoire ainsi qu'aux clients du laboratoire.

f. Plan de communication du laboratoire

L'établissement ou le laboratoire doit disposer d'une politique sans mesures de rétorsion à l'intention du personnel et des participants aux études pour faire part à la direction du laboratoire de préoccupations concernant la qualité des analyses et/ou la sécurité du laboratoire. Pour les laboratoires qui font partie des systèmes de santé, il peut être approprié de faire référence à des politiques institutionnelles ou relatives à l'ensemble du système de santé.

Communication de transmission : le laboratoire doit mettre en place une procédure permettant une communication efficace de la « transmission » qui inclut des informations sur les prélèvements en attente, les analyses et les problèmes de laboratoire liés aux participants lorsque la responsabilité est « transmise » d'une personne à une autre, par exemple lors d'un changement d'équipe ou lorsque la responsabilité d'un cas est transférée d'un pathologiste à un autre, le cas échéant. La procédure doit inclure des dispositions pour poser des questions et y répondre.

g. Normes concernant l'assurance qualité externe

Pour tous les laboratoires participant à un programme AQE, les normes suivantes s'appliquent :

- Les laboratoires doivent s'inscrire dans les programmes AQE qui couvrent tous les analytes liés aux protocoles de la DAIDS, le cas échéant.

- Les programmes AQE pour les analytes de protocoles d'études doivent être approuvés par la DAIDS.
- La performance des laboratoires dans les programmes de tests d'aptitude approuvés par la DAIDS sera surveillée par la DAIDS ou ses représentants afin de garantir la réussite de la performance.
- Des programmes d'AQE commerciaux peuvent ne pas être disponibles pour les dosages spécialisés des analytes spécifiques au protocole. Dans ces cas, le laboratoire doit prévoir une autre évaluation de la performance du dosage qui soit approuvée par la direction du laboratoire. Les autres évaluations doivent être approuvées par la DAIDS.
- L'analyse des échantillons d'AQE doit être traitée de la même façon que les échantillons des participants.
- Les échantillons d'AQE doivent être analysés selon les mêmes méthodes que celles habituellement utilisées pour les échantillons des participants.
- L'analyse des échantillons d'AQE doit faire l'objet d'une rotation parmi le personnel qui analyse régulièrement les échantillons des participants.
- Le laboratoire doit disposer de procédures écrites pour la manipulation, l'analyse, l'examen et le rapport appropriés des matériels d'AQE. Il doit exister des procédures écrites pour l'investigation à mener sur chaque résultat d'AQE inacceptable afin d'évaluer l'impact sur les résultats des échantillons de participants et de corriger les problèmes identifiés en temps voulu.
- La date de réception des échantillons d'AQE au laboratoire et l'état des échantillons doivent être enregistrés. Lorsque des échantillons sont manquants ou endommagés, le laboratoire doit avertir le fournisseur de produits d'AQE afin d'obtenir des produits de remplacement.
- Chaque étape du processus d'AQE, depuis l'arrivée de l'échantillon jusqu'à la réception du rapport et toute mesure de suivi, doit être traçable avec une documentation bien préparée.
- Le laboratoire doit avoir une procédure pour évaluer sa performance en matière d'AQE.
- Des politiques d'AQE écrites doivent strictement interdire les communications inter-laboratoires sur les échantillons d'AQE ou les résultats jusqu'à la date limite de soumission des données au fournisseur d'AQE. Les dossiers d'AQE ne doivent pas être partagés et doivent être inaccessibles au personnel des autres laboratoires, y compris les laboratoires affiliés, jusqu'à ce que la date limite de soumission des résultats soit dépassée. Les laboratoires partageant le même système informatique ou le même personnel doivent avoir des politiques et des procédures strictes garantissant que le personnel n'accède pas aux dossiers d'AQE d'autres laboratoires.
- Des politiques écrites relatives à l'analyse d'AQE doivent

strictement interdire le renvoi ou l'acceptation de prélèvements issus d'autres laboratoires pour analyse dans le cadre des tests d'aptitude.

- Lorsque les résultats de l'AQE sont soumis électroniquement au fournisseur, l'attestation doit être imprimée et signée par la direction du laboratoire et conservée pendant le temps de conservation spécifié pour les dossiers d'AQE.
- Le laboratoire doit conserver les échantillons d'AQE dans des conditions appropriées jusqu'à ce que le rapport de l'événement spécifique soit reçu et que les résultats soient évalués par le personnel de laboratoire concerné.
- Tous les résultats d'AQE doivent être rapidement examinés par le personnel approprié, comme défini par le plan d'AQE du laboratoire. Ce personnel peut comprendre l'analyste des données, les superviseurs, les responsables, les spécialistes de la qualité et la direction du laboratoire.
- L'examen régulier de supervision des résultats du programme d'AQE doit être démontré par :
 - La signature et la date d'examen de *tous les* résultats.
 - La documentation des mesures correctives prises et des mesures préventives appropriées en réponse à des résultats inacceptables.
- Les résultats de la performance AQE doivent être communiqués au personnel, car ils fournissent des informations précieuses sur la performance du laboratoire.
- Outre l'examen de la performance des événements AQE, le laboratoire doit envisager d'examiner l'ensemble du processus AQE au fil du temps. Les tendances des causes des échecs de l'AQE dans les disciplines et les sections du laboratoire peuvent identifier des schémas et des tendances qui ne sont pas visibles dans l'évaluation de chaque événement.
- Assurance qualité externe alternative (AQE Alternative)
 - Si des enquêtes AQE existantes ne sont pas disponibles, une forme alternative appropriée d'évaluations des compétences doit être conçue et proposée à la DAIDS pour approbation. Ces évaluations de la performance comprennent :
 - Fractionnement d'échantillons inclus dans un kit disponible dans le commerce entre deux laboratoires ou plus.
 - Fractionnement de prélèvements de participants aux études analysés par un laboratoire de référence ou un autre laboratoire.
 - Examens périodiques sur des aliquotes stables stockées avec des valeurs connues, en aveugle pour les laboratoires d'analyse.
 - Analyse de la corrélation d'une méthode de secours avec une méthode principale interne dont la qualité a été établie à l'aide d'une source

[filigrane :] EN VIGUEUR

externe.

- Une AQE alternative doit être effectuée au moins deux fois par an, le cas échéant.
- L'utilisation d'échantillons de participants aux études doit être restreinte aux analyses qui sont requises par les protocoles d'essais cliniques applicables et peut nécessiter l'approbation du CPP ou du CEI compétent.

Historique des versions

Des modifications sont apportées aux directives de la DAIDS concernant les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) par le biais de lettres d'amendement.

Le tableau ci-dessous décrit l'historique des versions et les modifications apportées aux directives de la DAIDS concernant les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) en raison de la Lettre d'amendement 1 en date du 10 juin 2011.

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
21 juillet 2011	2.0	Lettre d'amendement 1 (10 juin 2011)	Point 1	Page de couverture : liste corrigée des auteurs
			Point 2	Section 1., Déclaration du promoteur – section Introduction, Formulaire 1572 de l'Agence des produits alimentaires et médicamenteux : terminologie révisée, clarification des exigences spécifiques dans la Section 4
			Point 3	Section 4., Équipement – Sous-section B., Normes concernant l'équipement, Directives concernant les documents : terminologie ajoutée, clarification indiquant que tous les équipements de laboratoire doivent être indiqués sur un document d'inventaire
			Point 4	Section 4., Équipement – Sous-section B., Normes concernant l'équipement, Directives générales : terminologie ajoutée, clarification de la politique/procédure de surveillance de la température en l'absence du personnel

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
			Point 5	Section 4., Équipement – Sous-section B., Pipeteurs automatiques à volume ajustable et fixe : terminologie révisée, clarification des exigences de vérification de l'exactitude et de la reproductibilité volumétrique, et recalibrage
			Point 6	Section 4., Équipement – Sous-section B., Thermomètres : terminologie ajoutée pour indiquer que les thermomètres certifiés NIST (ou équivalent) suivent les recommandations du fabricant pour le calibrage et la date de péremption
			Point 7	Section 6., Analyse et contrôle – Sous-section B., Fréquence de l'analyse de contrôle qualité et Types de matériel de contrôle : terminologie ajoutée, clarification de la fréquence pour les analyses approuvées par la FDA et dispensées de la CLIA et pour les analyses non approuvées par la FDA

			Point 8	Section 6., Vérification des spécifications de performances – Sous-section B., Normes pour les spécifications de performance : terminologie ajoutée, clarification concernant la validation de la précision des analyses qualitatives
			Point 9	Section 8., Dossiers et rapports – Sous-section B., Normes concernant les dossiers et les rapports, Résultats d'analyse : terminologie ajoutée, clarification du processus pour indiquer que les laboratoires doivent maintenir une liste de sites auxquels les résultats sont rapportés
			Point 10	Section 13., Gestion de la qualité – Sous-section C., Normes pour l'assurance qualité externe : terminologie ajoutée, clarification de la rotation de l'analyse des échantillons d'AQE parmi les membres du personnel des laboratoires

Le tableau ci-dessous décrit l'historique des versions et les modifications apportées aux directives de la DAIDS concernant les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) en raison de la Lettre d'amendement 2 en date du 9 juillet 2013.

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
9 juillet 2013	3.0	Lettre d'amendement 2 (9 juillet 2013)	Point 1	Page de garde : déclaration de contrat retirée, logos des NIH/NIAID et du Département de la santé et des services sociaux (<i>Department of</i>

				<i>Health and Human Services, DHHS) mis à jour</i>
			Point 2	Section 1., Déclaration du promoteur : terminologie révisée de la déclaration de mission de la DAIDS et des exigences du réseau.
			Point 3	Section 3., Organisation et personnel – Sous-section B., Normes concernant l'Organisation et le Personnel : exigences d'évaluations de compétences
			Point 4	Section 4., Équipement – Sous-section B., Normes concernant l'équipement : terminologie ajoutée pour les instruments de secours/l'analyse de corrélation, les exigences de vérification de la performance des minuteurs de centrifugeuse
			Point 5	Section 8., Dossiers et rapports – Sous-section B., Normes concernant les Dossiers et rapports : terminologie révisée, se référer à la Politique de la DAIDS concernant le stockage et la Conservation des Dossiers d'essais cliniques
			Point 6	Section 11., Sécurité du personnel – Sous-section B., Normes concernant la sécurité du personnel : terminologie ajoutée, clarification sur la politique/les plans d'évacuation

			Point 7	Section 13., Gestion de la qualité – Sous-section C., Normes concernant l'assurance qualité externe : terminologie ajoutée, clarification sur l'assurance qualité externe alternative
--	--	--	---------	---

Le tableau ci-dessous décrit l'historique des versions et les modifications apportées aux directives de la DAIDS concernant les bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) en raison de la Lettre d'amendement 3 en date du 27 juin 2019. Les directives de la DAIDS pour les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) version 4.0 sont équivalentes aux directives de la DAIDS pour les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire N° de document : MAN-A-OD-001.00.

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
27 juin 2019	4.0	Lettre d'amendement 3 (27 juin 2019)	Point 1	Section 1., Déclaration du promoteur : terminologie ajoutée, clarification de l'approche des BPCL et du concept de qualité unique, terminologie élargie pour la validation des méthodes d'analyse
			Point 2	Section 2 précédente., Introduction : supprimée, texte déplacé à la section 1. Déclaration du promoteur. Les sections qui suivent sont déplacées vers le haut
			Point 3	Section 2., Organisation et personnel – Sous-section A., Introduction à l'Organisation et le Personnel : terminologie ajoutée

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
			Point 4	Section 2., Organisation et personnel – Sous-section B., Normes concernant le Personnel de l'organisation ; terminologie ajoutée pour les informations standards de la fiche de poste, Programme d'introduction à l'emploi et formation, études et évaluations spécifiques à un emploi, clarification de la formation BPCL
			Point 5	Section 3., Équipement – Sous-section B., Normes concernant l'équipement : terminologie ajoutée, surveillance de la température, volume de contrôle clarifié pour les pipettes réglables
			Point 6	Section 4., Fonctionnement de l'installation d'analyse : terminologie ajoutée; exigence révisée pour l'examen des POS passant de tous les ans à tous les deux ans
			Point 7	Section 5., Analyse et contrôle : terminologie ajoutée, clarification des analyses qualitatives et quantitatives non dispensées, CQ de milieu
			Point 8	Section 6., Validation et vérification de la méthode d'analyse : terminologie ajoutée, clarification de la validation d'analyse non dispensée ou processus et calendrier de la vérification

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
			Point 9	Section 6., Validation et vérification de la méthode d'analyse : ajout de terminologie sur les exigences relatives à la reprise de l'analyse pour les analyses sorties de production et à la validation et la vérification des conteneurs de recueil de prélèvement
			Point 10	Section 6., Dossiers et rapports : terminologie ajoutée, accent sur la confidentialité et la sécurité des données du participant, clarification sur les analyses développées en laboratoire (ADL)
			Point 11	Section 8., Installations physiques : terminologie ajoutée, sécurité de l'espace laboratoire, surveillance de l'azote liquide
			Point 12	Section 10., Sécurité du personnel : terminologie ajoutée, responsabilité du personnel, mise à la terre électrique, stockage de bouteilles de gaz, politique de préparation aux urgences, politique sur l'exposition à la lumière UV, examen des pratiques de travail sûres
			Point 13	Section 11., Système informatique du laboratoire : terminologie ajoutée pour pistes d'audit, l'accès et la sécurité

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
			Point 14	Section 12., Gestion de la qualité : terminologie ajoutée, gestion des événements de non-conformité, Évaluations internes et externes, Communication de transmission

Le tableau ci-dessous décrit l'historique des versions et les modifications apportées aux directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) de la DAIDS en raison de la Lettre d'amendement 4 en date du [édité].

Les directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) de la DAIDS version 4.1 sont équivalentes aux directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire (BPCL) de la DAIDS N° de document : MAN-A-OD-001.01

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
[édité]	4.1	Lettre d'amendement ([édité])	Point 1	Titre et numéro du document : « Directives de la DAIDS pour les normes de bonnes pratiques cliniques de laboratoire » modifié en « Directives de bonnes pratiques cliniques de laboratoire de la DAIDS » ; n° de document mis à jour en MAN-A-OD-001.01
			Point 2	Lettre du Dr Carl Dieffenbach - Supprimée
			Point 3	Déclaration du promoteur - Mise à jour pour refléter les éléments de la lettre du Dr Carl Dieffenbach
			Point 4	Section 1., Organisation et personnel, b. Études et évaluations du personnel, terminologie supprimée dans le programme de présentation du poste

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
			Point 5	Section 1., Organisation et personnel, c. Formation, études et évaluations spécifiques au poste, mise à jour de la terminologie sur les exigences de formation et de compétences du personnel
			Point 6	Section 1., Organisation et personnel, d. Formation aux BPCL, clarification des exigences de formation pour le traitement des prélèvements aux États-Unis, pour les laboratoires qui analysent les critères d'évaluation et pour le personnel hors États-Unis effectuant le traitement et/ou l'analyse des échantillons à l'hôpital ou en laboratoire clinique.
			Point 7	« Section 2., Équipement – Sous-section B., Normes pour l'équipement : terminologie mise à jour pour vérifier le volume des pipettes ajustables et pour les options de l'équipement d'alimentation électrique de secours »
			Point 8	Section 3., Analyse et contrôle, B. Normes pour l'analyse et le contrôle qualité, Fréquence de l'analyse de contrôle qualité et Types de matériels de contrôle, terminologie mise à jour à hebdomadaire pour la fréquence du CQ externe
			Point 9	Section 9., Sécurité du personnel, B. Normes de sécurité du personnel, terminologie supprimée sur la

Historique des documents et date de modifications	Version	Modification	Numéro du point	Commentaire
				mise à la terre électrique
			Point 10	Divers remplacements de « il convient de/que » par « doit » et, à l'inverse, de « doit » par « il convient de/que » dans tout le document
			Point 11	Glossaire – suppression des termes fréquemment utilisés ainsi que des mots et abréviations déjà définis dans le texte des directives
			Point 12	Descriptions d'annexes – Suppression
			Point 13	Annexes – Suppression

Glossaire

Amendements pour l'amélioration des laboratoires cliniques (CLIA) de 1988 :

Normes fédérales applicables à l'ensemble des installations ou centres américains qui analysent des échantillons humains pour l'évaluation de la santé ou pour diagnostiquer, prévenir ou traiter une maladie.

Analyse dispensée (ou dispensée de la CLIA) : Analyses simples avec un faible risque de résultats incorrects. Elles comprennent : certaines analyses énumérées dans les réglementations CLIA, des analyses approuvées par la FDA pour une utilisation à domicile, des analyses que le fabricant dépose à la FDA pour obtenir le statut dispensé en fournissant des données scientifiques qui confirment que les critères de dispensation CLIA ont été satisfaits.

Analyse modifiée approuvée par la FDA : Dosage, procédure ou système qui ne suit pas la procédure du fabricant sans écart ou qui est utilisé(e) pour des indications cliniques qui ne sont pas approuvées par le fabricant.

Analyse non modifiée approuvée par la FDA : Dosage, procédure ou système approuvé par la FDA et qui suit la procédure du fabricant sans écart ou qui est utilisé uniquement pour des indications cliniques approuvées par le fabricant.

Analyse non dispensée : Analyses de laboratoire qui ne sont pas classées comme dispensées de la CLIA ; souvent appelées analyses de complexité moyenne ou élevée (p. ex., une numération formule sanguine avec un différentiel manuel est considérée comme une analyse de complexité élevée).

Analyse parallèle : Comparaison juxtaposée des lots de produits existants et nouveaux pour démontrer la reproductibilité du nouveau lot de produits dans les critères d'acceptation définis.

Analyse de sécurité : Analyse qui est réalisée à la fois pour surveiller les événements indésirables potentiels et pour vérifier que les participants aux études remplissent toujours les critères d'inclusion/d'exclusion des études, le cas échéant, pour chaque protocole.

Chaîne de responsabilité : Procédures permettant de rendre compte de l'intégrité de chaque échantillon en suivant sa manipulation et son stockage depuis le point de prélèvement jusqu'à l'élimination finale de l'échantillon.

Direction du laboratoire : Personnel exerçant des fonctions de supervision et/ou de direction au sein du laboratoire.

Dosage de critère d'évaluation : Analyse effectuée pour aider à surveiller l'efficacité d'un essai en matière de traitements, de prophylaxie/prévention.

Événement de non-conformité : Événement dans lequel des politiques, processus ou procédures établis ne sont pas respectés.

Institut national de normalisation américain (ANSI) : Organisation qui supervise la création, la diffusion et l'utilisation de milliers de règles et directives qui concernent un large éventail d'entreprises ; également engagé dans des programmes d'accréditation évaluant la conformité aux normes, comme les systèmes de gestion ISO 9000 (<http://www.ansi.org>).

Laboratoire central : Laboratoire (ou groupe de laboratoires) utilisé par tous les centres participant à un essai clinique pour la réalisation de certaines analyses, résultant généralement d'une standardisation souhaitée des résultats et/ou un dosage de la complexité des analyses.

Laboratoires de référence : Laboratoire qui effectue des analyses pour d'autres laboratoires ; les laboratoires de référence sont généralement de grande taille et peuvent être indépendants ou basés à l'hôpital.

Laboratoire sous contrat : Laboratoire utilisé sur une base contractuelle pour effectuer une liste limitée de dosages associés à un essai clinique.

Laboratoire de traitement : Laboratoire qui sert à effectuer principalement les tâches pré-analytiques associées aux échantillons des participants aux études, comme le recueil, la centrifugation, l'aliquotage et le stockage.

Matrice : Tous les composants physiques et chimiques du matériel ou de l'échantillon, à l'exception de l'analyte.

Objets coupants : Tout objet qui peut pénétrer la peau, y compris, mais sans s'y limiter, les aiguilles, les scalpels et les tubes capillaires cassés.

Personnes/personnel autorisé(es) : Le personnel désigné responsable des objectifs techniques et administratifs d'une activité par un organisme d'autorisation.

Pré-analytique : Se rapportant à des étapes du processus avant la phase analytique de l'analyse et commençant par l'ordonnance du médecin.

Précautions standards : Approche de contrôle des infections dans laquelle tous les prélèvements contenant ou contaminés par du sang humain ou des liquides corporels sont traités comme s'ils étaient infectieux ; anciennement connu sous le nom de précautions universelles.

Post-analytique : Se rapportant à des étapes du processus global de laboratoire entre l'achèvement de la phase analytique de l'analyse et la réception des résultats par le médecin demandeur.

Relecture : Répétition d'un message que l'on a reçu, afin d'en accuser réception.

Série analytique : Intervalle, période de temps ou nombre de prélèvements pour lequel la précision et l'exactitude de la méthode doivent rester stables.

Société américaine pour les essais et les matériaux (ASTM) : Organisation qui élabore et génère des normes volontaires qui sont utilisées dans le monde entier (<http://www.astm.org>).

Valeurs d'alerte : voir Valeurs critiques.

Vérification automatique : Processus par lequel le SIL ou le système d'instrument effectue la vérification des données de résultats conformément aux règles et à la logique définies par le laboratoire.

Références

American National Standards Institute, Inc. (2014). *ANSI/ISEA Z358.1-2014. American National Standard for Emergency Eyewash and Shower Equipment*. Arlington, VA: International Safety Equipment Association.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) consensus standards and guidelines: QMS01-A4 (2011); QMS15-A1 (2013); GP17-A3 (2012); QMS12-A2 (2010); EP05-A3 (2014); EP06-A (2003); QMS17-A1 (2017); QMS16-A1 (2015); QMS22-A1 (2018); EP09-A3 (2013); QMS11-A2 (2015); GP40-A4-AMD (2012); QMS06-A3 (2011); QMS02-A6 (2013); QMS13-A1 (2011); QMS03-A4 (2016); QMS24-A3 (2016); GP34-A (2010). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Code of Federal Regulations, Title 21- Food and Drugs. (2018). *21 CFR, Part 11, Electronic Records; Electronic Signature*. Issu de : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>

Code of Federal Regulations, Title 21- Food and Drugs. (2018). *21 CFR, Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies*. Issu de : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58>

Code of Federal Regulations, Title 29- Labor. (2012). *29 CFR, Part 1910,1200, Occupational Safety and Health Standards - Toxic and Hazardous Substances - Hazard Communication*. Issu de : <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1200>

Code of Federal Regulations, Title 42- Public Health. (2011). *42 CFR, Part 493, Laboratory Requirements*. Issu de : <https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2011-title42-vol5/CFR-2011-title42-vol5-part493/summary>

Code of Federal Regulations, Title 49- Transportation. (2011). *49 CFR, Part 172, Hazardous Materials Table, Special Provisions, Hazardous Materials Communications, Emergency Response Information, Training Requirements, and Security Plans*. Issu de : <https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2011-title49-vol2/CFR-2011-title49-vol2-part172>

College of American Pathologists (CAP), CAP Standards for Laboratory Accreditation and checklists. Northfield, IL: College of American Pathologists.

pSMILE – GCLP Related Documents Resource: <https://resources.psmile.org/resources/gclp-documents>

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, May 2018 Issu de : <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>