

## Recommandations : La biologie délocalisée en Recherche Clinique

Ces Recommandations ont pour objet de mieux définir les responsabilités et expertises dans l'utilisation des appareils d'analyses de biologie médicale au lit du malade dans le cadre des études de recherche clinique. Ces recommandations sont le résultat d'une réflexion d'un groupe de travail expert biologie/recherche clinique validée par la Conférence des Chefs de Pôle de biologie – Pathologie.

Rédacteurs GT-Nat-RC Biologie ACP : Elsa Pflimlin (HCL) - Dr Nicolas Pezzoli (AP-HM)

### 1. Textes règlementaires

Au regard des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), la responsabilité de l'utilisation d'automates de biologie dans le cadre de la recherche clinique est assumée par le promoteur et l'investigateur.

Néanmoins, selon le point 5.6.4 des Bonnes Pratiques Cliniques (voir Annexe 1), lorsque des analyses de biologie médicale sont prévues dans le cadre d'une recherche clinique, les éléments du protocole relatifs à ces analyses sont établis conformément aux dispositions législatives et réglementaires, et en particulier conformément au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) (voir Annexe 1).

Le GBEA (selon le point IV. - Cas particulier) mentionne qu'il est de la responsabilité du biologiste de valider les résultats des examens de laboratoire destinés aux recherches biomédicales (voir Annexe 1).

La Norme NF EN ISO 22870 (Examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) — Exigences concernant la qualité et la compétence) mentionne que le biologiste est responsable de la biologie délocalisée (selon les point 4.1.2.2, 4.1.2.4 et 4.2.2.1 voir Annexe 1).

### 2. Situations en recherche clinique

Deux situations peuvent être identifiées :

#### 2.1 Situation n°1

**Le protocole de recherche clinique inclut l'utilisation d'un automate de biologie délocalisée dont les résultats vont être utilisés par le clinicien pour modifier la prise en charge du patient**

L'utilisation de l'automate dans cette situation constitue un acte de biologie délocalisée.

Recommandation pour les acteurs de la RC :

Il est dans l'intérêt des directions de la recherche, des promoteurs et des investigateurs d'associer les biologistes:

- Pour respecter la réglementation en vigueur : l'utilisation de l'automate sans prévenir le biologiste constitue un exercice illégal de la biologie. La responsabilité médicale du biologiste est engagée si et seulement s'il est au courant de l'étude.
- Pour s'assurer que l'utilisation spécifique de l'automate de biologie délocalisée dans la recherche clinique est conforme aux préconisations techniques de l'appareil en intégrant tous les contrôles et les maintenances sous son contrôle.
- Pour une utilisation et une interprétation des résultats plus expertes au travers d'une collaboration clinicien/chercheur/biologiste.

## Exigences de qualité :

L'accréditation n'est pas imposable mais le biologiste doit effectuer le travail de vérification des performances de l'automate ainsi que de sa bonne utilisation conformément à la norme EN ISO NF22870 (Voir Annexe 1).

- Si l'appareil est déjà utilisé dans le service de soin, il est déjà sous la responsabilité du biologiste dans le cadre du soin
- Si l'appareil est fourni par le promoteur dans le cadre de la recherche, l'accréditation n'est pas obligatoire mais la responsabilité du biologiste ne peut être engagée sans son évaluation au préalable

## 2.2 Situation n°2

**Le protocole de recherche clinique inclut l'utilisation d'un automate de biologie délocalisée dont les résultats ne seront pas utilisés par le clinicien pour modifier la prise en charge du patient**

L'utilisation de l'automate dans cette situation ne constitue pas un acte de biologie délocalisée.

## Recommandation pour les acteurs de la RC :

Il est dans l'intérêt des directions de la recherche, des promoteurs et des investigateurs d'associer les biologistes, car ces derniers peuvent assurer une prestation de conseil même si en terme réglementaire, l'intervention d'un biologiste ne s'impose pas, (Voir Annexe 1, Norme NF EN ISO 15189).

- Si l'automate passe en routine, l'implication du biologiste permet d'éviter une utilisation d'automates de biologie sans que le laboratoire ne soit informé de leur existence (exercice illégal de la biologie)
- Pour prévenir les dérives d'utilisation de l'automate (mauvais échantillons...)
- Pour apporter une expertise sur l'utilisation de l'appareil, sa plus-value médicale et dans la maîtrise des conservations des réactifs (métrologie), etc....
- Pour participer à la décision de l'achat ou d'implantation d'un automate (obligation normative)
- Pour une utilisation et une interprétation des résultats plus expertes au travers d'une collaboration clinicien/chercheur/biologiste.

## Exigences de qualité :

L'accréditation n'est pas imposable, notamment si l'objet de la recherche porte sur :

- la validation d'un nouvel automate de biologie délocalisée
- une utilisation des résultats de l'automate de biologie délocalisée uniquement pour la recherche et non pour la prise en charge du patient

## 3. Publications

Le biologiste n'a pas à être forcément associé à la publication. Les résultats de biologie n'appartenant pas aux biologistes, les cliniciens peuvent en disposer pour leurs publications médicales.

Le biologiste peut être associé s'il y joue un rôle de chercheur :

- Collecte et comparaison des données biologiques
- Vérification des performances de l'automate si c'est l'objectif de la recherche
- ...

## 4. Conclusion

La collaboration pluridisciplinaire clinicien/chercheur/biologiste dans le cadre des études de recherche clinique faisant intervenir des appareils de biologie délocalisée apporte une plus-value en termes de qualité de résultat à l'origine d'une utilisation de l'automate plus adaptée à la recherche et au soin du patient, plus pertinente et plus experte.

## ANNEXE 1 : EXTRAITS REGLEMENTAIRES

### Bonnes Pratiques Cliniques

Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

**5.6.4.** Lorsque des analyses de biologie médicale sont prévues dans le cadre d'une recherche biomédicale, les éléments du protocole relatifs à ces analyses sont établis conformément aux dispositions législatives et réglementaires et en particulier **l'arrêté du 26 novembre 1999 modifié relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.**

### Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale

Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale

#### IV. - Cas particuliers

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

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

- Soit à mettre en évidence une propriété pharmacologique ou thérapeutique d'un ensemble de molécules médicamenteuses se traduisant par une modification qualitative ou quantitative d'un constituant biologique ;
- Soit à révéler une toxicité susceptible d'induire une altération métabolique générale ou une insuffisance organique ou fonctionnelle.

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

##### 1. Etablissement du protocole expérimental

C'est un temps capital : de sa rigueur dépendra en grande partie la qualité de l'essai clinique. Le protocole expérimental est établi, en tenant compte des exigences législatives et réglementaires, **par concertation entre les différentes parties intéressées : le promoteur de l'essai clinique, le médecin investigateur, le biologiste et le statisticien.**

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

- Le médicament administré ou ses métabolites est (sont) susceptible(s) de fausser certains résultats analytiques ;
- L'heure des prélèvements et son rapport avec celui de l'administration médicamenteuse ;
- Les conditions de prélèvement, d'étiquetage, de transport au laboratoire, du traitement préalable, ainsi que la température et la durée de conservation en cas d'analyse différée ;
- L'incidence des jours fériés.

Des procédures opératoires claires et détaillées doivent être établies à l'usage du personnel chargé du prélèvement, de l'identification, du traitement préalable, du transport et de l'exécution des analyses.

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

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

L'exécution immédiate ou différée des analyses doit faire l'objet d'une concertation. En cas d'exécution différée, les conditions de conservation et d'exécution des analyses doivent être précisées.

La suspicion d'une toxicité du produit administré rend dangereuse l'exécution différée des analyses et nécessite l'envoi immédiat des résultats au médecin investigateur.

Les comptes rendus, outre les résultats des analyses biologiques, doivent mentionner ceux des contrôles ; les résultats doivent être transmis au médecin investigateur.

**Au cours de ces expertises, l'interprétation des résultats biologiques met en œuvre des méthodes statistiques sur lesquelles le biologiste doit donner son avis pour éviter de fausser les conclusions de l'essai clinique.**

## IV. - Cas particuliers

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

#### 2. Réalisation du protocole

Le biologiste responsable de son exécution doit veiller :

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

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

#### 3. Comptes rendus

Outre les comptes rendus concernant chaque échantillon établis conformément aux prescriptions figurant au chapitre III-4 ci-dessus, il est conseillé au biologiste d'établir :

- Avant le début de l'essai clinique, un document général concernant l'ensemble de la méthode analytique, des modalités du contrôle de qualité, celles de l'expression et de la transmission des résultats. Ce document général doit être rédigé et communiqué au promoteur de l'essai clinique et au médecin investigateur ;
- Un document récapitulatif par personne impliquée dans l'expertise indiquant : les différents résultats avec la date et l'heure de prélèvement et celle de l'exécution des analyses ; les résultats des échantillons

### Norme NF EN ISO 15189

Laboratoires de biologie médicale — Exigences concernant la qualité et la compétence

## 4. Exigences relatives au management

### 4.7 Prestation de conseils

Le laboratoire doit établir des dispositions pour communiquer avec les utilisateurs sur ce qui suit:

- a) conseils sur le choix des examens et l'utilisation des prestations, y compris le type requis d'échantillon (voir également 5.4), les indications et limitations cliniques des procédures analytiques et la fréquence de prescription de l'examen;
- b) conseils sur les cas cliniques individuels;
- c) avis professionnels sur l'interprétation des résultats des examens (voir 5.1.2 et 5.1.6);
- d) promotion de l'utilisation efficace des prestations du laboratoire;
- e) consultation dans les domaines scientifiques et logistiques, par exemple au cas où les des échantillons ne satisfont pas aux critères d'acceptation.

### Norme NF EN ISO 22870

Examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) — Exigences concernant la qualité et la compétence

### 3. Termes et définitions

#### 3.1 Examen de biologie médicale délocalisée EBMD

##### Examen à proximité du patient

Examen réalisé à proximité du patient ou à l'endroit où il se trouve, dont le résultat peut entraîner une éventuelle modification des soins prodigués au patient

### 4 Exigences relatives au management

#### 4.1 Organisation et management

##### 4.1.2 L'ISO 15189:2012, 4.1.2.2 et les paragraphes suivants s'appliquent.

4.1.2.2 Le directeur du laboratoire ou une personne désignée doit charger un groupe multidisciplinaire d'encadrement des EBMD incluant des représentants du laboratoire, de l'administration et des équipes cliniques, y compris le personnel infirmier, afin de recommander des dispositions propres aux EBMD.

4.1.2.4 Le groupe d'encadrement doit aider à évaluer et à choisir les dispositifs et systèmes d'EBMD. Dans les critères de performance des dispositifs d'EBMD, il convient de prendre en compte la justesse, la fidélité, les limites de détection, les limites d'utilisation et les interférences. Il convient d'examiner également la praticabilité.

#### 4.2 Système de management de la qualité

4.2.2 La direction du laboratoire doit établir, documenter, mettre en œuvre et tenir à jour un système de management de la qualité et améliorer constamment son efficacité.

##### 4.2.2.1 La direction du laboratoire doit:

- a) identifier les processus que requiert le système de management de la qualité pour les EBMD dans tout l'organisme;
- b) déterminer la succession et l'interaction de ces processus;
- c) déterminer les critères et les méthodes nécessaires pour garantir que le fonctionnement et la maîtrise de ces processus sont effectifs;
- d) garantir la disponibilité des ressources et des informations nécessaires pour contribuer au bon fonctionnement et à la surveillance de ces processus,
- e) surveiller, mesurer et analyser ces processus;
- f) mettre en place les actions nécessaires pour obtenir les résultats prévus et assurer l'amélioration continue de ces processus; et
- g) nommer une personne ayant la formation et l'expérience requises en tant que responsable qualité pour les EBMD, ce qui comprend la revue des exigences liées aux EBMD. L'organisme doit gérer ces processus conformément aux exigences du présent document. Il convient que les processus que requiert le système de management de la qualité ci-dessus mentionné comportent des processus pour les activités de management, la fourniture de ressources et de services ainsi que des dispositions en matière de mesures.