

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 et le CNCR.

Rédacteurs GTN Biologie-ACP Recherche Clinique : Elsa Pflimlin (HCL) - Dr Nicolas Pezzoli (AP-HM)
Contact : Nicolas.PEZZOLI@ap-hm.fr

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 ([lien Annexe 1](#)).

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 ([lien 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 ([lien Annexe 1](#)). Ce texte a été abrogé au profit de la norme ISO 15189.

L'ICH E6 (R3) renvoie à l'accréditation des laboratoires de biologie médicale qui doivent respecter la norme ISO 15189:2022 ([lien Annexe 1](#)) :

- Mise à disposition des valeurs biologiques de références et du certificat d'accréditation
- Étude de la faisabilité et analyses de biologie médicale assurées par du personnel qualifié. Le promoteur doit faire appel à des personnes dûment qualifiées pour les activités qui leurs sont assignées.

La Norme EN ISO 15189:2022 (Laboratoires de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence) mentionne que le biologiste est responsable de la biologie délocalisée ([lien 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 15189:2022 (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 EN ISO 15189:2022).

- 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 (BPC)

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 (GBEA)

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

ICH E6 (R3)

Essential records table

If these trial records are produced, they are considered essential and should be retained.

Note: An asterisk (*) identifies those essential records that should generally be in place prior to the start of the trial.

Normal value(s)/range(s) for medical/laboratory/technical procedure(s) and/or test(s) included in the protocol*
Certification or accreditation or other documentation including of validation (where required) to confirm the suitability of medical/laboratory/technical procedures/tests used during the trial conduct*

3.4 Qualification and training

The sponsor should utilise appropriately qualified individuals for the activities to which they are assigned (e.g., biostatisticians, clinical pharmacologists, physicians, data scientists/data managers, auditors and monitors) throughout the trial process.

3.11.4.5.2 Investigator Site Selection, Initiation, Management and Close-out

(a) Selecting the site and confirming that the investigator and individuals or parties involved in the trial conduct have adequate qualifications, resources (see sections 2.1, 2.2 and 3.7) and facilities, including laboratories, equipment and investigator site staff, to conduct the trial safely and properly.

Norme EN ISO 15189:2022

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

Introduction

Le présent document rassemble également les exigences relatives aux examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) et remplace l'ISO 22870, qui sera retirée à la publication du présent document.

1 Domaine d'application

Le présent document est applicable aux examens de biologie médicale délocalisée (EBMD).

3 Termes et définitions

3.22 Examen de biologie médicale délocalisée EBMD

Examen (3.8) réalisé à proximité du patient (3.21) ou à l'endroit où il se trouve.

5. Exigences structurelles de gouvernance

5.2 Directeur de laboratoire

5.2.2 Responsabilités du directeur de laboratoire

Le directeur de laboratoire est responsable de la mise en œuvre du système de management, notamment de l'application de la gestion des risques à tous les aspects des activités du laboratoire afin que les risques liés à la prise en charge des patients et les opportunités d'amélioration soient systématiquement identifiés et traités.

5.3 Activités du laboratoire

5.3.1 Généralités

Le laboratoire doit spécifier et documenter le champ des activités de laboratoire, y compris celles réalisées sur des sites autres que le site principal (par exemple examens de biologie médicale délocalisée, prélèvement d'échantillons), pour lesquelles il se conforme au présent document.

5.3.2 Conformité aux exigences

Les activités de laboratoire doivent être exécutées de façon à satisfaire aux exigences du présent document, des utilisateurs, des autorités réglementaires et des organisations fournissant la reconnaissance. Cela s'applique au champ complet des activités spécifiées et documentées du laboratoire, quel que soit l'endroit où la prestation est délivrée.

5.3.3 Prestations de conseils

La direction du laboratoire doit assurer que les prestations de conseils et les interprétations appropriées sont mises à disposition et répondent aux besoins des patients et utilisateurs.

Le laboratoire doit établir des dispositions pour communiquer avec les utilisateurs du laboratoire sur ce qui suit, s'il y a lieu :

- a) conseiller sur le choix et l'utilisation des examens, y compris le type d'échantillon requis, les indications et limitations cliniques des méthodes d'analyse, et la fréquence des demandes d'examen(s);
- b) fournir des avis professionnels sur l'interprétation des résultats des examens ;
- c) faciliter l'utilisation efficace des examens du laboratoire ;
- d) conseiller dans les domaines scientifiques et logistiques, par exemple dans le cas où un ou plusieurs échantillons ne satisfont pas aux critères d'acceptabilité.

6. Exigences relatives aux ressources

6.3 Installations et conditions environnementales

6.3.1 Généralités

Les installations et les conditions environnementales doivent être adaptées aux activités de laboratoire et ne doivent pas compromettre la validité des résultats ou la sécurité des patients, des visiteurs, des utilisateurs du laboratoire et du personnel. Ces exigences doivent s'appliquer également aux installations associées aux processus préanalytiques et aux sites autres que les locaux principaux du laboratoire où des analyses sont réalisées, ainsi qu'aux examen(s) de biologie médicale délocalisée (EBMD) sous la direction du laboratoire. Les exigences relatives aux installations et aux conditions environnementales nécessaires à la réalisation des activités de laboratoire doivent être spécifiées, surveillées et enregistrées.

6.4 Équipements

6.4.1 Généralités

Le laboratoire doit disposer de processus pour la sélection, l'acquisition, l'installation, les essais d'acceptation (y compris les critères d'acceptabilité), la manutention, le transport, le stockage, l'utilisation, la maintenance et la mise hors service des équipements afin d'en assurer le fonctionnement correct et de prévenir toute contamination ou détérioration.

6.4.2 Exigences relatives aux équipements

a) Le laboratoire doit avoir accès aux équipements nécessaires pour la réalisation correcte des activités de laboratoire.
b) Lorsque les équipements ne sont pas utilisés sous le contrôle permanent du laboratoire ou lorsque les équipements ne sont pas utilisés conformément aux spécifications fonctionnelles du fabricant, la direction du laboratoire doit assurer que les exigences du présent document sont satisfaites.
c) Chaque élément de l'équipement qui peut avoir une incidence sur les activités du laboratoire doit être étiqueté, port d)
d) Le laboratoire doit entretenir les équipements et les remplacer si nécessaire pour assurer la qualité des résultats d'examen.

6.4.3 Procédure d'acceptation des équipements

Le laboratoire doit vérifier que les équipements sont conformes aux critères d'acceptabilité spécifiés avant leur mise ou remise en service.

NOTE 1 : Cela inclut les équipements utilisés dans le laboratoire, les équipements de prêt ou les équipements utilisés pour les examens de biologie médicale délocalisée, ou dans des installations associées ou mobiles, autorisés par le laboratoire.

6.6 Réactifs et consommables

6.6.1 Généralités

Le laboratoire doit disposer de processus pour la sélection, l'approvisionnement, la réception, le stockage, les essais d'acceptation et la gestion des stocks des réactifs et consommables.

NOTE : Le terme « réactifs » englobe les substances disponibles dans le commerce ou préparées en interne, les matériaux de référence (étalons et matériaux de CQ), les milieux de culture, les consommables, y compris les embouts de pipette, les lames de verre, les fournitures nécessaires aux examens de biologie médicale délocalisée, etc.

6.7 Contrats de prestations

6.7.1 Contrats avec les utilisateurs du laboratoire

Le laboratoire doit disposer d'une procédure pour établir et revoir régulièrement les contrats concernant ses prestations d'activités de laboratoire.

6.7.2 Contrats avec les opérateurs d'EBMD

Les contrats de prestations entre le laboratoire et d'autres parties de l'organisation utilisant des examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) encadrés par le laboratoire doivent assurer que les responsabilités et autorités respectives sont spécifiées et communiquées.

NOTE : Des comités d'EBMD multidisciplinaires établis peuvent être sollicités pour gérer ces contrats de prestations, comme décrit dans l'Annexe A.