

Table de matières

I.	Objet et champ d'application	2
II.	Explications générales concernant le régime de l'autorisation selon l'art. 16 LEp	2
III.	Prescriptions de l'OLab en rapport direct ou indirect avec les procédures d'analyse développées en interne ou les systèmes d'analyse fondés sur des DIV dotés d'un marquage CE qui sont modifiés par les laboratoires	3
A	Responsabilités du chef de laboratoire de microbiologie (responsable technique)	3
B	Kits, appareils et réactifs utilisés	4
C	Validation d'une analyse développée en interne ou modifiée	4
D	Étapes de la fabrication au laboratoire de composants d'une analyse développée en interne ou modifiée	5
E	Implémentation (libération pour l'utilisation en routine) d'une analyse développée en interne ou modifiée	6
F	Mesures pour assurer la qualité de la phase analytique correspondante	8
G	Information du prescripteur concernant l'analyse réalisé	10
IV.	Déclarations relatives aux dispositifs fabriqués et utilisés dans des établissements de santé	11

I. Objet et champ d'application

Le présent document résume et explique les principales prescriptions de l'ordonnance sur les laboratoires de microbiologie (OLab, RS 818.101.32 ; état le 1er septembre 2023) en rapport avec les procédures d'analyse développées en interne ou les systèmes d'analyse fondés sur des dispositifs de diagnostic in vitro (DIV) marqués CE qui sont modifiés par les laboratoires.

Les attentes et exigences qui en découlent correspondent aux points de contrôle essentiels qui sont vérifiés dans le cadre des inspections prévues par l'OLab et sont susceptibles d'être examinés en relation de telles procédures d'analyse. Le présent document est destiné à servir d'orientation aux laboratoires de microbiologie autorisés.

II. Explications générales concernant le régime de l'autorisation selon l'art. 16 LEp

Selon la loi sur les épidémies (LEp, RS 818.101), les établissements qui effectuent ou souhaitent effectuer des analyses microbiologiques en vue de détecter ou d'exclure des maladies transmissibles doivent être titulaires d'une autorisation d'exploitation (art. 16 LEp). L'octroi de l'autorisation relève de la compétence de Swissmedic (art. 2 OLab). Sont concernés les établissements :

- qui procèdent à des analyses diagnostiques ou épidémiologiques (diagnostic des patients) [art. 1, al. 1, let. a OLab] ;
- qui réalisent des analyses microbiologiques du sang, des produits sanguins ou des transplants afin d'exclure la présence de maladies transmissibles (art. 1, al. 1, let. b OLab) ;
- qui procèdent à des analyses visant à mettre en évidence un agent pathogène dans des échantillons prélevés dans l'environnement à la suite d'un événement Biologique (art. 1, al. 1, let. c OLab).

Les conditions fixées par l'OLab doivent être remplies pour obtenir une autorisation (art. 12 OLab). Les laboratoires autorisés doivent ensuite respecter les prescriptions de l'OLab, qui est en vigueur depuis le 1er janvier 2016, pour conserver leur autorisation (art. 15 de l'OLab). Le contenu de l'OLab et de ses annexes constitue la base des exigences que l'unité « Inspection Management and Blood Surveillance » (IMBS) des services d'inspection de Swissmedic applique, lors des contrôles et inspections menés (art. 11, al. 3 et art. 13, al. 1 OLab), pour contrôler le respect des conditions légales d'autorisation et des obligations incombant aux laboratoires (sections 2 et 4 de l'OLab). L'annexe 1 de l'OLab fixe les bonnes pratiques qui permettent aux laboratoires de travailler selon des règles de base et des normes comparables. L'annexe 2 fait référence aux normes ISO 17025 et 15189, dont les laboratoires doivent tenir compte, suivant les activités autorisées, lorsqu'ils élaborent leurs systèmes de gestion de la qualité.

III. Prescriptions de l'OLab en rapport direct ou indirect avec les procédures d'analyse développées en interne ou les systèmes d'analyse fondés sur des DIV dotés d'un marquage CE qui sont modifiés par les laboratoires

A Responsabilités du chef de laboratoire de microbiologie (responsable technique)

Annexe 1 OLab :

Ch. 2.2.1 : Le chef de laboratoire est responsable du personnel, de la conformité et de la validité des procédures d'analyse, ainsi que de la conformité de l'équipement, des appareils et des réactifs.

Ch. 4.3.1 : Le choix des systèmes et procédures d'analyse, des méthodes, des instruments, des réactifs et du matériel consommable est déterminé par les exigences cliniques, notamment en ce qui concerne la sensibilité analytique et diagnostique, la spécificité, l'exactitude, la répétabilité, la reproductibilité, y compris les interférences connues et les seuils de détection ainsi que la durée d'exécution.

Ch. 7.1 : Le chef du laboratoire est responsable de la qualité des prestations.

Points de contrôle fondés sur l'OLab¹ :

Le laboratoire doit disposer de processus et de procédures établis et contrôlés qui démontrent que le chef ou la cheffe de laboratoire, responsable technique selon l'OLab (ci-après RT) assume la responsabilité générale de l'introduction d'un test marqué CE, d'une procédure d'analyse développée en interne ou d'un système d'analyse fondé sur un DIV avec un marquage CE qui a été modifié et qu'il a contrôlé et validé les documentations pertinentes (p. ex. plan de vérification ou de validation, rapport de vérification ou de validation, liste de contrôle pour la mise en place, etc.) avant de libérer une analyse en vue de son utilisation et du traitement d'échantillons de patients.

La planification et la décision d'introduire une analyse incombent au/à la RT du laboratoire et il est attendu qu'au cours de ces processus, elle/il prenne aussi position sur les résultats obtenus par le laboratoire lors des vérifications/validations et sur les exigences cliniques en considération de la finalité d'utilisation prévue.

¹ Remarque : Une inspection est un contrôle par sondage. Tous les points de contrôle mentionnés dans le présent document ne seront donc pas forcément tous abordés pendant une inspection donnée. De plus, les points de contrôle consignés dans ce document ne sont pas à considérer comme liste exhaustive.

² Remarque : Certaines exigences s'appliquent indépendamment du fait qu'il s'agisse d'un procédé d'analyse commercial ou d'une procédure développée en interne ou modifiée.

B Kits, appareils et réactifs utilisés

Annexe 1 OLab :

Ch. 5.8.1 : Seuls peuvent être utilisés des trousse d'analyse, des appareils et des réactifs conformes à l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les dispositifs médicaux (ODim ; RS 812.213). Cela comprend aussi les produits fabriqués dans le laboratoire.

Remarque : Depuis le 26 mai 2022 l'Ordonnance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (ODiv) est en vigueur (RS 812.219).

Ch. 5.9.6 : Les instructions du fabricant doivent être respectées lors de l'utilisation de systèmes dont la conformité a été établie. Les exigences fixées par le laboratoire s'appliquent aux systèmes qu'il a modifiés ou développés.

Points de contrôle fondés sur l'OLab¹ :

Le laboratoire doit être en mesure de montrer que les DIV avec un marquage CE sont utilisés dans le cadre de la finalité prescrite par le fabricant et conformément aux instructions de ce dernier (p. ex. mode d'emploi). Pour les analyses développées en interne ou modifiées, il est attendu que le laboratoire définisse la finalité et rédige des consignes d'utilisation (voir aussi les points C à G ci-dessous).

(Remarque : les prescriptions de l'OLab et de ses annexes n'ont pas été formulées ni prévues pour couvrir ou garantir un contrôle complet des dispositions légales de l'ODiv.)

C Validation d'une analyse développée en interne ou modifiée

Annexe 1 OLab :

Ch. 4.3.1 : Le choix des systèmes et procédures d'analyse, des méthodes, des instruments, des réactifs et du matériel consommable est déterminé par les exigences cliniques, notamment en ce qui concerne la sensibilité analytique et diagnostique, la spécificité, l'exactitude, la répétabilité, la reproductibilité, y compris les interférences connues et les seuils de détection ainsi que la durée d'exécution.

Ch. 5.9.2 : Si un système d'analyse est modifié ou que le laboratoire développe une procédure propre, les prestations du système d'analyse (sensibilité analytique, sensibilité diagnostique, spécificité analytique, spécificité diagnostique, exactitude, répétabilité, reproductibilité, y compris interférences et seuil de détection connus ainsi que temps de traitement) sont établies et documentées avant tout traitement d'échantillons de patients.

Points de contrôle fondés sur l'OLab¹ :

Dans le cadre de son système de gestion de la qualité, le laboratoire doit disposer de prescriptions concernant les procédures de validation qui standardisent dans une large mesure la façon dont le laboratoire procède pour la validation.

Sur demande des services d'inspection, le laboratoire doit présenter la documentation des validations (planification des projets, planification des validations, rapports, évaluations, prises de position et décisions, etc.) avec des données sur les performances de l'analyse (y compris les données brutes correspondant aux analyses réalisées). À cette fin, le laboratoire doit avoir établi des processus pour élaborer des procédures de validation et les documenter en garantissant la possibilité de retrouver la documentation et les données brutes correspondantes. La durée d'archivage de cette documentation, y compris des données brutes, est de cinq ans après la mise hors service d'une analyse. Les paramètres de performances doivent être établis de sorte que, même en cas de modifications, l'adéquation des performances avec la finalité prévue, en tenant compte de l'état de la technique et des exigences cliniques, puisse être démontrée.

(Remarques concernant l'archivage : les centres de transfusion sanguine sont tenus, par des contrats de coopération, de respecter les prescriptions de Transfusion CRS Suisse (T-CH). Les prescriptions actuellement en vigueur du chapitre 14 « Traçabilité et archivage » [version 5, valable à partir du 01.07.2023] et de l'article 15 « Documentation et gestion des données » (version 1, valable à partir du 01.07.2024), prévoient une durée d'archivage de 10 ans après la mise hors service pour les documentations des validations et des qualifications. S'agissant de l'autorisation d'exploitation délivrée aux laboratoires, cela concerne les analyses réalisées dans le cadre du dépistage des donneurs [analyse des marqueurs infectieux]. Si un centre de transfusion sanguine sous-traite ces analyses à un laboratoire de microbiologie qui n'est pas lié à T-CH, il doit s'assurer que i) le laboratoire sous-traitant est titulaire d'une autorisation selon l'art. 1, al. 1, let. b OLab pour ces analyses [p. ex. SE2.1 Sérologie, SE2.2 Test d'amplification des acides nucléiques] et que ii) les analyses/procédures utilisées et l'archivage y afférent sont conformes aux prescriptions de T-CH.)

D Étapes de la fabrication au laboratoire de composants d'une analyse développée en interne ou modifiée

Annexe 1 OLab :

Ch. 5.8.4.2 : Pour les milieux de culture, réactifs, colorants, solutions et matériels auxiliaires fabriqués au laboratoire, chaque lot doit être enregistré séparément. Il y a lieu de veiller aux éventuelles sources d'erreur, telles que qualité de l'eau, pesage imprécis, erreur d'annotation du volume,

surchauffe, pH incorrect, récipients souillés, etc. La documentation comprend les indications suivantes : nom, date de fabrication, numéro du lot, résultats du contrôle interne de qualité, date de l'autorisation pour l'utilisation en routine et date de péremption. Un protocole est tenu pour chaque système et procédure d'analyse, avec indication de ces données.

- Ch. 5.8.4.4 :** La durée de conservation des milieux de culture et des milieux de transport doit être précisée.
- Ch. 5.8.4.6 :** Le contrôle est effectué à l'aide d'organismes tests appropriés avant la première utilisation suivant l'achat ou la production dans le laboratoire.
- Ch. 2.2.1 :** Le chef de laboratoire est responsable du personnel, de la conformité et de la validité des procédures d'analyse, ainsi que de la conformité de l'équipement, des appareils et des réactifs.

Points de contrôle fondés sur l'OLab¹ :

Dans le cadre de son système de gestion de la qualité, le laboratoire doit disposer de prescriptions concernant le procédé de fabrication des composants fabriqués en interne pour une analyse afin de standardiser ce processus et de garantir la qualité. La traçabilité de chaque composant fabriqué doit être assurée au moyen d'un numéro de lot (et en précisant la durée de conservation et d'utilisation). De même, les matériaux utilisés, la date de fabrication et les étapes du procédé de fabrication doivent être consignés de manière à garantir une traçabilité. Ces enregistrements, qui doivent être traçables et conservés pendant cinq ans (pour les centres de transfusion sanguine, voir les remarques concernant l'archivage au point C), doivent aussi comprendre une libération de lots en vue d'une utilisation en routine et une date de péremption. Il peut être démontré que cette libération de lots, qui atteste de l'adéquation du matériel fabriqué, est assurée par la/le RT.

E Implémentation (libération pour l'utilisation en routine) d'une analyse développée en interne ou modifiée

Annexe 1 OLab :

- Ch. 4.3.3 :** Chaque instrument doit comporter un mode d'emploi (standard operating procedure, SOP).
- Ch. 5.7.5 :** Lorsque des appareils et des automates d'analyse sont intégrés dans le système d'information du laboratoire, le transfert et le traitement des données sont validés et contrôlés.
- Ch. 5.9.3 :** La formation des utilisateurs est documentée.

- Ch. 5.9.6 :** Les instructions du fabricant doivent être respectées lors de l'utilisation de systèmes dont la conformité a été établie. Les exigences fixées par le laboratoire s'appliquent aux systèmes qu'il a modifiés ou développés.
- Ch. 5.10.1 :** La calibration et son contrôle sont effectués selon les instructions du fabricant ou, en cas de procédures propres ou de procédures modifiées par le laboratoire, selon les instructions de celui-ci.
- Ch. 5.12.1 :** Le personnel travaille selon des méthodes fixées par écrit qui sont rassemblées dans un manuel technique disponible en tout temps.
- Ch. 5.16.1, let. a :** Le laboratoire fournit aux prescripteurs les informations suivantes : une liste des prestations, l'indication des analyses confiées en sous-traitance et le nom du sous-traitant ;
- Ch. 2.2.1 :** Le chef de laboratoire est responsable du personnel, de la conformité et de la validité des procédures d'analyse, ainsi que de la conformité de l'équipement, des appareils et des réactifs.

Points de contrôle fondés sur l'OLab^{1 et 2} :

Dans le cadre de son système de gestion de la qualité, le laboratoire doit disposer de prescriptions et de procédures pour l'implémentation et la libération d'une analyse en vue d'une utilisation en routine. Avant toute libération pour une utilisation en routine, il est notamment attendu que la/le RT vérifie et documente que (liste non exhaustive) les prescriptions sont établies dans le manuel technique (voir annexe 1, ch. 5.12.2 OLab) et que les SOP correspondantes sont valides, que les collaboratrices et collaborateurs ont été formés et connaissent les SOP applicables, que les interfaces nécessaires à la connexion d'éventuels automates ou les paramétrages au niveau du système d'information du laboratoire ont été validés et que des mesures ont été mises en place pour assurer la qualité (voir ci-après).

La documentation de l'implémentation ou les enregistrements relatifs aux étapes susmentionnées doivent pouvoir être consultés lors de l'inspection et être archivés pendant jusqu'à cinq ans après la mise hors service en garantissant la traçabilité (pour les centres de transfusion sanguine, voir les remarques concernant l'archivage au point C). Pour que l'analyse puisse être libérée pour utilisation et que des échantillons de patients puissent être traités, il est attendu que la/le RT ait contrôlé la réalisation des différentes étapes d'implémentation et ait attesté de ce contrôle en apposant la date et son visa ou sa signature à cette fin.

F Mesures pour assurer la qualité de la phase analytique correspondante

Contrôle de qualité interne (CQI)

Annexe 1 OLab :

- Ch. 4.3.2 :** Le respect des paramètres de prestations doit être garanti en tout temps. Leur adéquation doit faire l'objet d'un contrôle et ces derniers doivent être conformes à l'état de la science et de la technique.
- Ch. 5.9.5 :** L'utilisation correcte, la manipulation dans les règles de l'art, le nettoyage régulier, la maintenance et les contrôles réguliers des prestations et de la sécurité doivent garantir le bon fonctionnement des systèmes d'analyse, des appareils et des moyens auxiliaires (accessoires).
- Ch. 5.14 :** Contrôle de qualité analytique (voir les points complémentaires du ch. 5.14 OLab)
- Ch. 5.15.1 :** Pour assurer la continuité des prestations, des instructions détaillées et une liste des mesures à prendre doivent être établies lorsque :
- le système d'analyse s'écarte de ses spécifications ;
 - les résultats du contrôle de qualité ou de la vérification de la calibration exigent l'annulation des résultats d'une série d'analyses ;

Contrôle de qualité externe (CQE)

OLab :

- Art. 17, al. 3 :** Les laboratoires doivent se soumettre régulièrement à un contrôle de qualité externe.
- Art. 15, al. c :** L'Institut suisse des produits thérapeutiques peut retirer, suspendre ou restreindre l'autorisation lorsque les résultats du contrôle de qualité externe donnent lieu à des contestations répétées.

Annexe 1 OLab :

- Ch. 6 :** Contrôle externe de qualité
- Ch. 6.1 :** Le laboratoire se soumet à un contrôle externe de qualité pour son domaine d'activité.
- Ch. 6.2 :** Les analyses du contrôle externe de qualité sont effectuées de la même manière que les analyses des échantillons de patients.

Gestion des erreurs

Annexe 1 OLab :

- Ch. 5.11.1 :** Pour chaque système d'analyse, il existe des instructions relatives aux mesures à prendre en cas de mauvais fonctionnement. Les problèmes et les mesures de correction prises sont documentés par écrit.
- Ch. 5.11.2 :** Les critères concernant les mesures de correction doivent être précisés.
- Ch. 5.15.3 :** Un protocole des mesures de correction doit être tenu pour chaque système d'analyse.
- Ch. 5.15.4 :** Des critères concernant les mesures de correction et la preuve de leur efficacité doivent être fixés.

Audits internes / gestion des erreurs et responsabilité de la/du RT

Annexe 1 OLab :

- Ch. 7.2 :** Le chef du laboratoire s'assure du respect permanent des instructions du manuel d'assurance qualité et du caractère systématique des contrôles en la matière. Il soutient le personnel dans l'accomplissement de ses tâches. Il porte une attention particulière à l'adéquation des mesures de correction, au traitement des plaintes et doléances ainsi qu'à l'enregistrement, daté et signé, de tout événement influençant la qualité des prestations.

Points de contrôle fondés sur l'OLab^{1 et 2} :

Dans le cadre de son système de gestion de la qualité, le laboratoire doit avoir défini des processus et procédures permettant d'assurer la qualité et couvrant tous les paramètres d'analyses proposés. Cela implique notamment i) que le laboratoire fixe la manière de réaliser et d'évaluer les contrôles de qualité internes (CQI) pour chaque analyse, ii) qu'il définisse la procédure à appliquer (y compris les circonstances dans lesquelles la/le RT doit être impliqué) en cas d'obtention de résultats de CQI en dehors des spécifications, iii) qu'il vérifie régulièrement l'exactitude de tous les paramètres des analyses dans le cadre de CQE (si aucun programme de CQE n'est proposé par un organisateur d'essais interlaboratoires, le laboratoire doit appliquer des procédures alternatives [et peut se fonder pour cela sur la norme ISO 15189]), iv) qu'il dispose d'un système de gestion des erreurs qui garantit le traitement des erreurs, une documentation claire des erreurs, des dysfonctionnements des appareils et de tout autre incident, une reprise de la réalisation de l'analyse uniquement après l'identification et la résolution de la cause des erreurs/dysfonctionnements ou l'exclusion d'un impact négatif sur la qualité des résultats, y compris, le cas échéant, s'agissant des échantillons déjà analysés, et une nouvelle libération du système, et v) qu'il réalise régulièrement des auto-inspections (audits internes).

Les enregistrements concernant les points susmentionnés doivent être archivés pendant cinq ans en garantissant la traçabilité (pour les centres de transfusion sanguine, voir les remarques concernant l'archivage au point C). La/le RT du laboratoire doit fixer les processus d'assurance qualité et surveiller continuellement ces derniers. Le laboratoire doit pouvoir démontrer que sa/son RT exerce cette surveillance.

G Information du prescripteur concernant l'analyse réalisée

Annexe 1 OLab :

- Ch. 4.3.1 :** Le choix des systèmes et procédures d'analyse, des méthodes, des instruments, des réactifs et du matériel consommable est déterminé par les exigences cliniques, notamment en ce qui concerne la sensibilité analytique et diagnostique, la spécificité, l'exactitude, la répétabilité, la reproductibilité, y compris les interférences connues et les seuils de détection ainsi que la durée d'exécution.
- Ch. 5.12.2, let. I. :** la rédaction du rapport et le contenu de celui-ci (résultat des mesures, interprétation, valeurs limites, remarques, sous-traitant, etc.) ;
- Ch. 5.16.1 :** Le laboratoire fournit aux prescripteurs les informations suivantes :
- a. une liste des prestations, l'indication des analyses confiées en sous-traitance et le nom du sous-traitant ;
- Ch. 5.18.2 :** En tant que prescripteur (si le laboratoire travaille avec d'autres laboratoires), le laboratoire se porte garant de l'assurance qualité du mandataire, si nécessaire par une expertise technique sur place. Il indique dans son rapport d'analyse le nom du mandataire et celui du système d'analyse utilisé

Points de contrôle fondés sur l'OLab^{1 et 2} :

Le laboratoire divulgue au prescripteur les informations concernant les analyses réalisées et les procédures d'analyse utilisées et lui précise si l'analyse est confiée à un sous-traitant et à qui (en donnant, p. ex., accès aux clients à son catalogue d'analyses). Les renseignements divulgués doivent en particulier comprendre le procédé et le système d'analyse utilisés, les valeurs limites, les limitations du procédé, y compris les limites de détection et le temps de traitement. En cas de sous-traitance des analyses, le laboratoire doit également disposer de ces informations et être en mesure de les communiquer au prescripteur. Les analyses réalisées en externe doivent être reconnaissables en tant que telles dans le rapport. Il est attendu que la procédure destinée à garantir une qualité appropriée des analyses confiées à un prestataire externe soit établie et documentée.

IV. Déclarations relatives aux dispositifs fabriqués et utilisés dans des établissements de santé

L'OLab et l'ODiv sont des législations différentes. Chacune de ces deux ordonnances légales fixe des exigences spécifiques dont l'application est de la compétence de secteurs différents de Swissmedic. L'OLab définit les conditions et les obligations à respecter pour obtenir et conserver l'autorisation d'exploitation nécessaire à l'exécution d'analyses microbiologiques. L'ODiv est l'ordonnance qui régit les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Les exigences de l'ODiv s'appliquent à tous les laboratoires, indépendamment du fait qu'ils aient déposé une demande d'autorisation d'exploitation en vertu de l'OLab ou qu'ils soient déjà titulaires d'une telle autorisation.

L'ODiv fixe notamment les exigences applicables aux dispositifs fabriqués et utilisés dans des établissements de santé (art. 9 ODiv en relation avec l'art. 5, par. 5 RDIV-UE). Conformément à l'art. 10 ODiv, ces dispositifs doivent être déclarés à Swissmedic avant leur mise en service. L'ODiv définit d'autres obligations pour les établissements de santé, notamment concernant la déclaration des incidents graves (vigilance), la maintenance ou la cybersécurité.

Les liens suivants vous permettront d'obtenir des informations spécifiques sur l'ODiv : Questions fréquentes dispositifs médicaux ([Questions fréquentes dispositifs médicaux \[swissmedic.ch\]](#)) et déclaration des DIV ([Déclaration des DIV \[swissmedic.ch\]](#)). Pour tout renseignement complémentaire concernant l'ODiv : questions.devices@swissmedic.ch.