



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'inspection et des établissements
Département de l'inspection en contrôle du marché

Cellule dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Dossier suivi par : Dominique ABOUTH

Tél. +33 (0)1 55 87 40 55

Fax. +33 (0)1 55 87 40 52

e-mail : dominique.abouth@afssaps.sante.fr

N/Réf. : NT-Synthèse.CQI-160609-09DIV136

Inspections des fabricants et distributeurs de contrôles de qualité internes (CQI)

I. Rappel

Le contrôle de qualité interne

Il s'agit de l'ensemble des procédures mises en œuvre dans un laboratoire en vue de permettre un contrôle de la qualité des résultats des analyses au fur et à mesure de leur exécution.

Le contrôle de qualité interne est organisé par le biologiste et comporte toutes les mesures destinées à vérifier les différentes phases de l'activité permettant l'obtention des résultats, et notamment l'analyse d'échantillons de contrôle effectuée dans les mêmes conditions que celles appliquées aux échantillons biologiques de patients. Ces échantillons de contrôle dits "CQI" sont des échantillons de contrôle spécialisés pour différents paramètres, ils permettent de valider les résultats de chaque analyse.

La réglementation

Conformément à l'article L.6213-2 du code de la santé publique, les modalités de contrôle relatives à la bonne exécution des analyses de biologie médicale sont définies par décret et sont énoncées dans le guide de bonne exécution des analyses de laboratoire prévu par l'article R.6211-13 du code de la santé publique. La mise en œuvre d'un contrôle de qualité interne pour les laboratoires est une des exigences réglementaires de ce guide.

Les contrôles de qualité internes sont soumis à la réglementation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro au titre de la directive 98/79/CE. En particulier, le fabricant, responsable de la mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, doit apposer le marquage CE de conformité à la suite de l'accomplissement des procédures d'évaluation de la conformité applicables. Notamment :

- les procédures d'autocertification par le fabricant pour les dispositifs n'appartenant ni à la liste A ni à la liste B de l'annexe II de la directive 98/79/CE,
- les procédures comportant l'intervention d'un organisme notifié pour les dispositifs relevant de la liste B annexe II tels que le contrôle qualité pour la détermination du marqueur tumoral PSA et du marqueur prédictif du risque de trisomie 21.

II. Contexte

Les contrôles de qualité internes sont proposés aux laboratoires d'analyse de biologie médicale soit par des industriels qui mettent sur le marché des CQI, soit par des associations de biologistes. Ces associations proposent des programmes de contrôle qualité qui ont la particularité d'inclure, en plus des échantillons CQI, un traitement statistique et personnalisé des résultats avec comparaison par technique et rapport de synthèse des résultats annuels par laboratoire.

Des inspections ont été menées auprès des associations de biologistes proposant des CQI afin de vérifier le respect des exigences réglementaires applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qu'elles mettent sur le marché en leur nom ou distribuent.

En France, de nombreuses associations de biologistes existent au niveau régional, elles ne sont pas toutes impliquées dans la commercialisation de CQI. En 2007 et 2008, 5 associations de biologistes impliquées dans la commercialisation de CQI et un laboratoire sous traitant de fabrication pour une de ces associations ont été inspectés par l'Afssaps. Ces associations ont été sélectionnées parce qu'elles sont représentatives de l'exercice de leur profession soit de part leur ancienneté, soit de part leur nombre d'adhérents, la gamme

étendue ou au contraire la spécificité des CQI proposés (cas des CQI pour la détermination des marqueurs prédictifs du risque de trisomie 21).

III. Activités des associations de biologistes

Les associations proposent des contrôles qualité internes pour les analyses dans le domaine :

- des marqueurs biochimiques,
- des marqueurs cardiaques,
- des marqueurs tumoraux (dont PSA),
- de l'hémostase,
- des protéines pathologiques,
- de l'hémoglobine glyquée,
- des marqueurs prédictifs du risque de trisomie 21.

Les associations commercialisent les CQI en tant que fabricant et/ou distributeur de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro tels que défini à l'article R.5221-5 du code de la santé publique.

Parmi les associations de biologistes inspectées :

- Quatre associations ont un statut de fabricant et mettent sur le marché en leur nom des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Trois d'entre elles sont également distributeurs de dispositifs de leur propre marque ou de dispositifs de négoce. Une de ces associations n'a un statut que de fabricant.
- Une association à un statut uniquement de distributeur.

L'association a le statut de fabricant lorsqu'elle met sur le marché en son nom les CQI. Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant figurent sur l'étiquetage des dispositifs,

L'association a le statut de distributeur lorsque l'étiquetage des dispositifs est réalisé au nom du fabricant responsable de la mise sur le marché. Diverses firmes internationales proposent des dispositifs étiquetés en leur nom.

Les CQI mis sur le marché par les associations sont fabriqués à façon par diverses firmes internationales, ou par des petits laboratoires hospitaliers, selon un cahier des charges prédéfinis par les associations. Les associations effectuent une commande pour couvrir les besoins de leur clientèle sous forme d'abonnement pour un à deux ans.

Les CQI distribués par les associations sont achetés aux diverses firmes internationales et revendus aux clients en l'état.

IV. Constats relevés lors des inspections

Les points forts

Les associations de biologistes sont fortement impliquées dans la qualité des dispositifs de contrôle qualité qu'elles proposent et dans l'exploitation des résultats d'analyses de chaque laboratoire et contribuent de manière constructive dans le développement d'un partenariat entre biologistes pour garantir la fiabilité des résultats d'analyse.

Les associations de biologistes ont développé un système de management de la qualité finalisé ou en cours d'élaboration qui contribue à structurer, organiser et garantir la traçabilité de leurs activités, en définir les responsabilités et garantir la formation des intervenants.

Les non-conformités réglementaires relatives au statut des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro :

Il a été constaté que :

- Les contrôles qualité internes relevant des procédures d'autocertification et mis sur le marché par les associations en leurs noms ne revêtent pas le marquage CE de conformité. (40% des associations concernées) et/ou n'ont pas fait l'objet des procédures d'évaluation de la conformité qui leur sont applicables au titre de la directive 98/79/CE (75% des cas).
- Les contrôles qualité internes relevant de la liste B annexe II de la directive 98/79/CE tels que le contrôle qualité pour la détermination du marqueur tumoral PSA et du marqueur prédictif du risque de

trisomie 21, mis sur le marché par les associations en leurs noms n'ont pas fait l'objet des procédures d'évaluation de la conformité qui leur sont applicables au titre de la directive 98/79/CE (100% des cas).

- La conformité aux exigences réglementaires applicables concernant notamment la déclaration CE de conformité et le respect des exigences relatives à l'étiquetage et à la notice n'a pas été vérifiée par les associations pour les contrôles qualité internes pour lesquels elles sont distributeurs.

Les non-conformités de production/distribution :

Ces non-conformités ne concernent qu'un laboratoire inspecté dans le cadre de ses activités de fabrication pour un CQI destiné à la détermination du marqueur prédictif du risque de trisomie 21. Il a été constaté que :

- Aucun dossier de lot n'est constitué pour garantir la traçabilité des opérations de fabrication et de contrôle ;
- Les conditions de collecte des sérums entrant dans la composition des dispositifs ne sont pas conformes à la réglementation (recueil du consentement des patientes) ;
- Les contrôles réglementaires de séronégativité pour les marqueurs d'infectiosité ne sont pas pratiqués sur chacun des sérums entrant dans la composition des dispositifs ;
- Les conditions de stockage et d'expédition des dispositifs ne sont pas maîtrisées et conformes aux exigences applicables.

V. Les actions correctives engagées

Les associations se sont engagées à mettre en œuvre diverses mesures correctives afin de garantir le respect des exigences réglementaires relatives à la mise sur le marché en leur nom ou à leur activité de distributeur de dispositifs de contrôles de qualité internes. En particulier :

- Certaines associations conservent leur statut de fabricant responsable de la mise sur le marché et s'engagent à accomplir les procédures d'évaluation de la conformité en vigueur, constitution de la documentation technique et mise en conformité de l'étiquetage et notice
- D'autres associations renoncent à leur statut de fabricant au profit de celui de distributeur et s'engagent à vérifier la conformité des dispositifs qu'elles distribuent et, le cas échéant, à signaler au fabricant toute non-conformité détectée pour action corrective avant d'en assurer la distribution.
- Une association mettant sur le marché en son nom le dispositif CQI destiné à la détermination du marqueur prédictif du risque de trisomie 21 s'engage à revoir l'étiquetage et toute la documentation associée à ce contrôle afin de positionner celui-ci en tant que contrôle de qualité externe et non contrôle de qualité interne, le dispensant ainsi des procédures d'évaluation de la conformité applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Les mesures correctives relatives aux pratiques de fabrication concernant ce produit seront également mises en œuvre.

VI. Conclusion

Les inspections menées auprès des fabricants et distributeurs de CQI ont permis de constater des non-conformités réglementaires relatives à leur statut de dispositif médical de diagnostic in vitro, de faire évoluer les intervenants sur le respect des exigences réglementaires applicables, afin de les conduire à mettre en œuvre un plan d'actions correctives pour rendre leurs activités et les produits conformes à la réglementation en vigueur.