

Michael Morris¹

Particularités de l'assurance qualité en diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire (l'analyse diagnostique des acides nucléiques) prend une place de plus en plus importante dans la médecine de laboratoire et en 2012 a représenté environ 11% du marché global de diagnostic in vitro. L'assurance qualité en médecine de laboratoire est réglée par de nombreuses recommandations ainsi que les normes d'accréditation (principalement ISO 15189); toutes ces obligations s'appliquent au diagnostic moléculaire comme à toute autre discipline de médecine de laboratoire.

Initialement restreintes à l'analyse de maladies génétiques plutôt rares, le diagnostic moléculaire aujourd'hui contient un large éventail d'applications, dont le dépistage anténatal, la

cytogénétique, l'oncogénétique somatique ainsi que constitutionnelle, l'oncohématologie, et la microbiologie. Une sous-branche spécifique, les analyses génétiques humaines, engendre des exigences qualitatives particulières pour deux raisons principales:

1. Les analyses génétiques sont typiquement effectuées une seule fois dans la vie (vu que le génome reste essentiellement constant le long de la vie);
2. Les résultats de tests génétiques concernent non seulement la per-

sonne qui est testée mais aussi ses apparentés.

Pour ces raisons, un résultat génétique erroné peut être fixé et avoir des conséquences à court et à long terme dans un ou même plusieurs dossiers médicaux. En conséquence, la Suisse a fixé trois exigences spécifiques dans le domaine.

1. Autorisation

Selon les exigences de la Loi sur les analyses génétiques humaines (LAGH) de 2004, le laboratoire (ainsi que les

... comme tout autre test de laboratoire ils ne sont pas infailibles et les erreurs peuvent avoir des conséquences considérables.



AUTOMATISIERTE URINANALYTIK FÜR ALLE FÄLLE

*Möchten Sie mehr wissen, z.B. über den direkten Nachweis von Stäbchenbakterien?
Senden Sie uns eine E-Mail-Anfrage an: info@sysmex.ch*



éventuels laboratoires sous-traités) doit être en possession d'une autorisation de l'OFSP pour pouvoir effectuer de telles analyses. Les critères d'autorisation exigent notamment des formations spécifiques des chefs ainsi que du personnel, et un système de gestion de qualité qui tient compte des normes ISO 15189 ou ISO 17025. Une accréditation SAS est la meilleure manière de remplir cette exigence.

2. Evaluation externe de la qualité, EEQ

Pour toutes les analyses soumises à la LAGH, l'EEQ est sous le contrôle direct de l'OFSP (et non pas la QUALAB comme les autres spécialités). Leurs recommandations se basent largement sur ISO 15189 et se résument :

- Le laboratoire doit effectuer un contrôle externe **au moins une fois par an, pour toutes les analyses proposées.**
- La participation est obligatoire tant que les centres de contrôle en Suisse ou à l'étranger offrent un contrôle interlaboratoire.
- Si possible, le laboratoire doit participer à des programmes qui évaluent **l'interprétation** ainsi que l'analyse technique.

Les fournisseurs principaux de contrôle en génétique sont CSCQ et MQ (suisses); EMQN, CF Network, UK-NEQAS, CEQAS, DGKL (internationaux). Au cas où aucun contrôle n'est organisé, le laboratoire est responsable de trouver une solution. L'échange interlaboratoire est la solution de préférence, mais en cas de besoin un contrôle de la technique employée, ou l'utilisation de matériaux de références certifiés, pourraient être acceptables.

3. Rapport et audit

Tout laboratoire autorisé doit soumettre à l'OFSP un rapport annuel détaillant son activité et sa participation aux EEQ; et en absence d'une accréditation SAS, le laboratoire devra se soumettre à des inspections annuelles.

Validation

Les tests génétiques sont souvent considérés comme infaillibles mais ceci est loin d'être le cas. Il n'est plus acceptable de prétendre que « parce que c'est du séquençage (ou PCR), c'est 100% sensible »; ce propos a été prouvé faux à de nombreuses reprises. Le laboratoire a le devoir d'aborder la validation de tous ses tests, en accord avec les exigences d'ISO 15189 (chapitre 5.6). L'exactitude doit être évaluée, en employant des mesures adaptées à la nature du test (qualitatif, quantitatif, semi-quantitatif etc); et la performance doit être décrite de manière juste. En matière de validation, les tests génétiques présentent aussi leurs particularités :

- Peu de tests et encore moins d'instruments sont certifiés CE (directive 98/79/EC « dispositifs médicaux de diagnostic in vitro »); en conséquence, chaque laboratoire a l'obligation de valider les tests (rappel: la performance des tests CE doit de toute façon être vérifiée avant implémentation);
- Très peu de matériaux de référence certifiés sont disponibles; les contrôles positifs pour différentes variantes sont rares et il y a des contraintes légales sur la réutilisation des échantillons de patients;
- La variation entre individus du génome pose des risques de résultats faux-positifs et faux-négatifs difficiles à contrôler.
- Les analyses génétiques ont souvent un composant qualitatif important qui nécessite des approches différentes à la détermination de l'exactitude.

N'oublions jamais: « A bad test is as dangerous to a patient as a bad drug » (R. Schilsky, President de l'American Society of Clinical Oncologists).

Résumé: Comment s'en sortir ?

Le diagnostic moléculaire et les analyses génétiques sont aujourd'hui des outils incontournables en médecine de laboratoire. Cependant, comme tout autre test de laboratoire ils ne sont pas infaillibles et les erreurs peuvent avoir des conséquences considérables. Les laboratoires doivent respecter les règles d'assurance qualité en vigueur, en prêtant attention aux particulari-

Besonderheiten der Qualitätssicherung in der Molekulardiagnostik

Molekulardiagnostik und Genanalysen sind aus der Labormedizin heutzutage nicht mehr wegzudenken. Sie nehmen einen immer wichtigeren Stellenwert ein, im Jahr 2012 betrug ihr Anteil am gesamten In-vitro-Diagnostik-Markt bereits ca. 11%. Wie jede andere Laboranalyse sind auch diese beiden Testverfahren nicht unfehlbar und Fehler können verheerende Folgen haben. Die Qualitätssicherung in der Labormedizin wird durch zahlreiche Richtlinien und Akkreditierungsnormen (insbesondere ISO-Norm 15189) gewährleistet. Die Labore müssen die geltenden Bestimmungen zur Qualitätssicherung einhalten und dabei die Besonderheiten der gesetzlichen Anerkennung durch das BAG, die Zulassung von Testverfahren vor der Anwendung an Patienten sowie die externe Qualitätsevaluation aller angebotenen Analysen beachten.

tés en ce qui concerne **l'autorisation légale** livrée par l'OFSP; **la validation des tests** avant leur application aux patients; **et l'évaluation externe** de la qualité, pour toutes les analyses proposées.

Correspondance:
Michael.Morris@synlab.com

Références suggérées

- LAGH : RS 810.12 Loi fédérale du 8 octobre 2004 sur l'analyse génétique humaine (LAGH).
- OAGH : RS 810.122.1 Ordonnance du 14 février 2007 sur l'analyse génétique humaine (OAGH).
- OFSP : Recommandation 9/2011 de la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine (CEAGH) sur la réglementation des contrôles de qualité externes.
- ISO 15189 : Laboratoires d'analyses de biologie médicale — Exigences particulières concernant la qualité et la compétence (et notamment le chapitre 5.6).
- Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G, et al « A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests ». Eur J Hum Genet. 2010 Dec;18(12):1276–88.