

**LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE SUR
L'ASSURANCE QUALITE DES TESTS DE GENETIQUE
MOLECULAIRE**



Table des matières

Rappel des faits.....	3
Preface	5
1ère partie. Principes et pratiques exemplaires en matière d'assurance qualité des tests de génétique moléculaire	7
1. Champ d'application	8
2. Principes et pratiques exemplaires	8
<i>Principes généraux et pratiques exemplaires s'appliquant aux tests de génétique moléculaire.....</i>	<i>8</i>
<i>Systèmes d'assurance qualité s'appliquant aux tests de génétique moléculaire</i>	<i>9</i>
<i>Contrôle des compétences : surveillance de la qualité des performances des laboratoires</i>	<i>11</i>
<i>Qualité de la communication des résultats.....</i>	<i>12</i>
<i>Normes relatives à la formation théorique et pratique du personnel des laboratoires</i>	<i>13</i>
2ème partie. Notes	15
Introduction.....	16
Terminologie générale	16
<i>Pratiques et principes généraux s'appliquant aux tests de génétique moléculaire</i>	<i>18</i>
<i>Systèmes d'assurance qualité appliqués aux tests de génétique moléculaire</i>	<i>20</i>
<i>Contrôle des compétences : surveillance de la qualité des performances des laboratoires.....</i>	<i>22</i>
<i>Assurance qualité des comptes rendus de résultats des tests de génétique moléculaire.....</i>	<i>24</i>
<i>Normes relatives à la formation théorique et pratique du personnel des laboratoires</i>	<i>25</i>
Glossaire	27

Rappel des faits

Depuis les années 1980, il est de plus en plus souvent fait appel à des tests génétiques pour diagnostiquer des maladies ou prévoir les futurs risques de pathologie. Ces tests commencent également à être utilisés pour personnaliser la prescription de traitements médicamenteux en fonction des variations génétiques des individus (pharmacogénétique). En 2006, ils sont proposés dans le monde entier par des prestataires des secteurs aussi bien public que privé, et on constate que des échantillons humains et les données connexes font l'objet d'échanges transfrontières, alors que les réglementations et procédures de surveillance varient très largement d'une juridiction à une autre. La généralisation et « l'internationalisation » des tests génétiques soulèvent des questions nouvelles et remettent en cause les cadres réglementaires qui régissent actuellement les services génétiques¹.

En 2002, le Groupe de travail sur la biotechnologie de l'OCDE a décidé de réaliser une enquête à propos de la disponibilité et de la portée des tests de génétique moléculaire dans les pays membres de l'OCDE. Il s'agissait également d'obtenir des informations sur les pratiques d'assurance qualité en vigueur dans les laboratoires pratiquant des tests de génétique moléculaire et sur les mesures applicables à la manipulation des échantillons et au traitement des données génétiques, notamment dans un contexte transfrontière. Dix-huit pays de l'OCDE (Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Finlande, France, Irlande, Italie, Japon, Norvège, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse et Turquie) ont participé à cette enquête. Les résultats ont été publiés dans le document « Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries », OCDE (2005).

L'enquête a confirmé l'augmentation régulière du nombre de tests de génétique moléculaire pratiqués, ainsi que la généralisation de ces tests. Elle a également montré que les laboratoires de tous les pays recouraient à des réseaux professionnels d'orientation aussi bien formels qu'informels, nationaux ou étrangers, pour envoyer les échantillons par delà les frontières. Un certain nombre de mécanismes sont en place dans tous les pays Membres de l'OCDE pour réduire les préjudices que pourraient induire des analyses inexactes ou inadaptées, et pour garantir la qualité des procédures de test de génétique moléculaire. Certains pays disposent de procédures bien établies d'autorisation, d'accréditation et de certification permettant de réglementer et de superviser les activités et de promouvoir la qualité dans les laboratoires d'analyses médicales.

Cependant, l'application des procédures réglementaires et de surveillance dans les laboratoires qui effectuent des tests de génétique moléculaire à des fins diagnostiques dans les pays Membres n'est ni généralisée ni cohérente. L'une des raisons pourrait être que les réglementations que doivent respecter les laboratoires ne sont pas spécifiquement adaptées aux tests de génétique moléculaire. Des différences majeures existent au niveau de l'utilisation des procédures d'autorisation, d'accréditation et de certification, ce qui soulève un certain nombre de problèmes à propos des tests de génétique moléculaire, notamment en ce qui concerne les normes de réalisation des tests et de communication des résultats pour les applications cliniques, et la formation et les qualifications requises pour le personnel des laboratoires.

1. *Tests génétiques : Les enjeux du nouveau millénaire* (2000), OCDE.

En conséquence, il existe des incertitudes quant à la terminologie et au choix du système qualité le mieux adapté. De plus, les membres de la communauté internationale ne se sont pas mis d'accord sur le sens à donner à l'acceptabilité mutuelle des systèmes d'assurance qualité. Dans la mesure où, de plus en plus, les laboratoires proposent leurs services à des clients étrangers aussi bien qu'à leurs compatriotes, il est nécessaire de développer un consensus international et des pratiques optimales pour garantir la constance de la qualité des services disponibles.

La nécessité d'engager une action internationale pour résoudre ces questions a été reconnue par le Comité de la politique scientifique et technologique de l'OCDE à sa réunion ministérielle de janvier 2004 et par les ministres de la Santé de l'OCDE à leur réunion de mai 2004. Les pays Membres de l'OCDE ont donc décidé d'élaborer, en collaboration avec des experts et les parties intéressées, des lignes directrices qui établissent les principes et pratiques exemplaires d'assurance qualité des tests de génétique moléculaire réalisés à des fins cliniques. Ces travaux ont conduit à la Recommandation sur l'assurance qualité des tests de génétique adoptée par le Conseil de l'OCDE en date du 10 mai 2007 qui énoncent notamment un certain nombre de principes et pratiques exemplaires applicables dans ce champ d'activité. Les Principes sont des recommandations d'action qui s'adressent spécifiquement aux pouvoirs publics et aux responsables de la réglementation des services génétiques. Les Pratiques exemplaires sont des recommandations censées donner des orientations concrètes sur la mise en œuvre des Principes, qui s'adressent aux organismes professionnels et aux prestataires de services de tests de génétique moléculaire dans les économies développées ou en développement.

Preface

Les tests génétiques peuvent permettre de prévoir avec une grande précision l'évolution future de la santé d'un individu. Ils concernent aussi bien les personnes bien portantes que les patients présentant les symptômes d'une pathologie, et peuvent avoir de profondes répercussions pour les proches de la personne testée. En général, le test unique de laboratoire effectué pour établir un génotype n'est pas répété et ses résultats constituent une partie permanente du dossier médical. Il importe donc que les prestations dans le domaine génétique prévoient le niveau d'accompagnement voulu, à l'intention du patient et de sa famille, avant qu'un test génétique soit proposé et après l'obtention des résultats. Si le respect des bonnes pratiques de laboratoire et des normes de qualité incombe à tous les laboratoires d'analyses médicales, ces caractéristiques des tests de génétique moléculaire les placent face à des responsabilités supplémentaires en matière de qualité de leurs services. Les laboratoires de recherche jouent un rôle essentiel dans l'élaboration et la validation de nouveaux tests en particulier dans la fourniture de tests génétiques pour les maladies rares. Les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels doivent veiller à ce que tous ces services de tests génétiques soient assurés dans des conditions qui préservent la confiance du public.

Les Lignes directrices présentées ici énoncent les Principes et les pratiques exemplaires d'assurance qualité des tests de génétique moléculaire réalisés à des fins cliniques. Ces Lignes directrices ont pour objectif d'aider les pays Membres et non Membres de l'OCDE à concevoir et à mettre en place des procédures d'assurance qualité adéquates afin de :

- Promouvoir au plan international des normes minimums pour les systèmes d'assurance qualité et les pratiques des laboratoires d'analyses de génétique moléculaire.
- Faciliter la reconnaissance mutuelle des cadres réglementaires d'assurance qualité.
- Renforcer la coopération internationale et faciliter, le cas échéant, les flux transfrontières d'échantillons à des fins cliniques, conformément à des principes reconnus de manipulation, de stockage, de sécurité, de protection de la vie privée et de confidentialité.
- Renforcer la confiance du public dans la conduite des analyses de génétique moléculaire.

Les Principes s'adressent avant tout aux pouvoirs publics et aux responsables de la réglementation des services génétiques, tandis que les Pratiques exemplaires sont avant tout destinées à des associations professionnelles, aux directeurs de laboratoires d'analyses de génétique moléculaire et aux autres personnes impliquées dans la fourniture de tests de génétique moléculaire. Les principes éthiques et juridiques établis dans les déclarations et accords internationaux et la diversité des systèmes et des juridictions au plan national et international ont été pris en compte au cours de l'élaboration de ces Lignes directrices.

Ces Lignes directrices mettent l'accent sur certains aspects de la fourniture de services génétiques. Elles concernent les tests de génétique moléculaire proposés dans un contexte clinique et les pratiques d'assurance qualité des laboratoires qui effectuent ces tests. Elles ne concernent pas les tests réalisés uniquement à des fins de recherche.

Ces Lignes directrices visent les tests génétiques destinés à détecter les variations de séquences d'ADN de lignées germinales, ou les produits résultant directement de la modification de séquences génomiques

héréditaires, qui permettent de prédire des effets sur la santé d'un individu ou d'influer sur la gestion de sa santé. Elles couvrent principalement les tests de génétique moléculaire à visée diagnostique pour une maladie ou pathologie particulière, ainsi que les tests génétiques à caractère prédictif souvent réalisés avant l'apparition de signes cliniques de la maladie ou de la pathologie. Elles concernent également les tests destinés à détecter les variations héréditaires de séquences d'ADN permettant de prévoir le type de réaction d'un individu à un médicament ou à une thérapie, et ayant une incidence sur la susceptibilité à une maladie, le pronostic du patient, le conseil, le traitement et la planification familiale.

Les tests de génétique moléculaire exigent une attention particulière car ils sont susceptibles d'être réalisés sur des personnes asymptomatiques et leurs résultats peuvent nécessiter de prendre des décisions déterminantes pour les individus testés ainsi que pour leurs collatéraux et leurs enfants. Les Lignes directrices tiennent compte de cette implication particulière des tests de génétique moléculaire et prêtent spécialement attention à la précision de tous les aspects du processus de test et de compte rendu, notamment en les reliant au niveau de conseil approprié.

Ces Lignes directrices se rapportent et s'appliquent aussi en partie à certaines caractéristiques des tests de cytogénétique clinique et de génétique biochimique. En revanche, elles ne visent pas directement les tests de recherche de mutations somatiques, l'identification des variants importants pour la compatibilité des tissus, l'analyse génétique des organismes pathogènes et l'identification génétique, bien que ces domaines fassent tous appel à des technologies voisines.

Les présentes Lignes directrices sont appelées à évoluer et devront donc être mises à jour au cours des quatre années qui suivent leur adoption puis périodiquement, en fonction des nouvelles connaissances acquises dans le domaine de la génétique, des avancées technologiques, de l'évolution de la gestion de la qualité et des besoins de la société, afin de répondre aux objectifs visés.

La première partie de la publication contient la *Recommandation du Conseil sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire*, qui énonce les Principes applicables en matière d'assurance qualité des tests de génétique moléculaire et les pratiques exemplaires auxquelles ils renvoient. Les Principes établissent un cadre dans lequel doivent s'inscrire les mesures volontaires permettant d'assurer la qualité dans tous ses aspects, notamment l'aptitude à effectuer des tests de génétique moléculaire et à en rendre compte, ainsi qu'à assurer le cursus et la formation des personnels des laboratoires. Les Pratiques exemplaires offrent un moyen pratique de mettre en place ce cadre. La deuxième partie des Lignes directrices contient des notes explicatives qui apportent des précisions sur les Principes et pratiques exemplaires énoncés dans la première Partie. Un glossaire des termes utilisés est enfin proposé, ainsi qu'une liste des autres publications utiles.

1ère partie

***PRINCIPES ET PRATIQUES EXEMPLAIRES EN MATIERE
D'ASSURANCE QUALITE DES TESTS DE GENETIQUE
MOLECULAIRE***

1. Champ d'application

La présente Recommandation concerne l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire proposés dans un contexte clinique. Elle vise les tests génétiques destinés à détecter les variations de séquences d'ADN de lignées germinales, ou les produits résultant directement de la modification de séquences génomiques héréditaires, qui permettent de prédire des effets sur la santé d'un individu ou d'influer sur la gestion de sa santé.

Elle couvre principalement les tests de génétique moléculaire à visée diagnostique pour une maladie ou pathologie particulière, ainsi que les tests génétiques à caractère prédictif souvent réalisés avant l'apparition de signes cliniques de la maladie ou de la pathologie. Elle concerne également les tests destinés à détecter les variations héréditaires de séquences d'ADN permettant de prévoir le type de réaction d'un individu à un médicament ou à une thérapie, et ayant une incidence sur la susceptibilité à une maladie, le pronostic du patient, le conseil, le traitement et la planification familiale. Elle ne concerne pas les tests réalisés uniquement à des fins de recherche.

2. Principes et pratiques exemplaires

A. *Principes généraux et pratiques exemplaires s'appliquant aux tests de génétique moléculaire*

Principes

A.1 Les tests de génétique moléculaire devraient être réalisés dans le respect des normes juridiques, éthiques et professionnelles applicables.

A.2. Les tests de génétique moléculaire devraient être réalisés dans le cadre de soins de santé.

A.3 Tous les services de tests de génétique moléculaire devraient être fournis et effectués dans le cadre d'un dispositif d'encadrement de l'assurance qualité.

A.4 Le consentement éclairé préalable au test devrait être la norme, et devrait être obtenu dans le respect des normes juridiques, éthiques et professionnelles applicables.

A.5 Des services de conseil devraient être disponibles avant et après la conduite de l'examen. Ils devraient être proportionnés et adaptés aux caractéristiques du test, à ses limitations, aux risques encourus et à l'importance des résultats pour la personne testée et ses proches.

A.6 La protection de la confidentialité et la sécurité des informations génétiques personnelles devraient être assurées, conformément à la législation applicable.

A.7 Les avantages des échanges transfrontières d'échantillons humains et d'informations personnelles destinés aux tests de génétique moléculaire devraient être reconnus.

A.8 L'utilisation, le stockage, le transfert et la destruction d'échantillons humains collectés aux fins de tests de génétique moléculaire devraient obéir aux normes juridiques, éthiques et professionnelles applicables.

A.9 Les argumentaires publicitaires, promotionnels et techniques relatifs aux tests et instruments de génétique moléculaire devraient décrire avec précision les caractéristiques et limitations des tests proposés.

Pratiques exemplaires

A.i Les instances de réglementation et organismes professionnels devraient, s'il y a lieu, déterminer si les instruments disponibles pour gérer un dispositif d'encadrement de l'assurance qualité nécessitent d'être adaptés et interprétés dans le cas des laboratoires d'analyse de génétique moléculaire.

A.ii Les laboratoires devraient tenir les informations sur la validité analytique et clinique des tests à la disposition des utilisateurs.

A.iii Les résultats des tests de génétique moléculaire devraient être transmis au professionnel de santé référent de manière à ce qu'il soit possible d'assurer une prestation de conseil et de prendre des décisions de soins.

B. Systèmes d'assurance qualité s'appliquant aux tests de génétique moléculaire

Principes

B.1 Les pouvoirs publics et les instances de réglementation ne devraient pas perdre de vue que l'accréditation des laboratoires médicaux est une procédure efficace pour garantir l'assurance qualité.

B.2 Tous les résultats des tests de génétique moléculaire effectués à des fins de soins cliniques devraient être communiqués par des laboratoires compétents en vertu des procédures d'accréditation et autres procédures d'agrément équivalentes conformes aux présentes Lignes directrices.

B.3 L'accréditation et les autres procédures d'agrément équivalentes devraient reposer sur des normes et lignes directrices internationalement reconnues afin de faciliter la reconnaissance mutuelle des services de tests de génétique moléculaire.

B.4 Les organes juridiques, réglementaires et professionnels devraient faire en sorte que les critères que devraient respecter les laboratoires pour être reconnus compétents en vertu des procédures d'accréditation ou autres procédures d'agrément équivalentes soient accessibles, clairement énoncés et efficaces.

B.5 Une réglementation et des incitations devraient être mises en place dans le but de faciliter le développement et la mise en œuvre des procédures d'accréditation ou autres procédures d'agrément équivalentes.

B.6 Les obstacles qui empêchent de répondre aux critères d'accréditation ou d'agrément équivalent devraient être identifiés et surmontés.

B.7 Les pouvoirs publics et/ou les instances de réglementation devraient s'assurer que les systèmes nécessaires sont en place pour caractériser les cas dans lesquels les laboratoires ne sont pas en conformité avec les critères d'assurance qualité et pour y remédier.

B.8 Les pouvoirs publics devraient encourager la collaboration internationale en matière de développement, de vérification, de mise à disposition et d'utilisation des matériaux de référence pour les tests de génétique moléculaire.

B.9 Les pouvoirs publics devraient encourager la collaboration internationale en matière d'élaboration et de validation des tests de génétique moléculaire.

Pratiques exemplaires

B.i Tous les laboratoires qui communiquent des résultats de tests de génétique moléculaire à des fins de prise en charge clinique devraient être accrédités ou avoir reçu un agrément équivalent. Les laboratoires de recherche qui effectuent des tests de génétique moléculaire qui ne sont pas accrédités ou qui n'ont pas reçu d'agrément équivalent devraient prendre des dispositions pour que ces résultats soient vérifiés, et communiqués, par un laboratoire accrédité ou agréé.

B.ii En matière de systèmes d'assurance qualité, il convient d'adopter et d'utiliser systématiquement une terminologie et une nomenclature normalisées internationalement acceptées.

B.iii Les évaluateurs techniques agissant pour le compte des instances d'accréditation ou d'organes délivrant des agréments équivalents devraient posséder des qualifications, une formation et une expérience dans le domaine des tests de génétique moléculaire.

B.iv Les laboratoires devraient appliquer des mesures et des procédures visant à attester la validité analytique de tous les tests effectués.

B.v Les laboratoires devraient appliquer des mesures et des procédures pour évaluer régulièrement les mesures internes de contrôle de la qualité et justifier des résultats ou de toute mesure corrective prise pour remédier aux carences.

B.vi Les laboratoires devraient mettre à la disposition des utilisateurs faisant appel à leurs services des éléments récents attestant la validité et l'utilité cliniques des tests qu'ils proposent.

B.vii Les concepteurs, les fabricants, les professionnels de santé et les laboratoires, ainsi que les autres groupes concernés, devraient collaborer dans l'optique d'établir la validité et l'utilité cliniques des tests, en particulier pour les pathologies rares.

B.viii Les laboratoires devraient coopérer avec les institutions nationales et internationales concernées pour collecter, développer, vérifier et rendre accessibles les matériaux de référence relatifs aux tests de génétique moléculaire.

B.ix Les laboratoires devraient utiliser les matériaux de référence disponibles et/ou des recherches de mutations familiales (privées), s'il y a lieu et s'il en existe.

C. *Contrôle des compétences : surveillance de la qualité des performances des laboratoires*

Principes

C.1 Les performances des laboratoires proposant des tests cliniques de génétique moléculaire devraient être mesurées.

C.2 Les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels devraient encourager l'offre de dispositifs de contrôle des compétences et l'accès à ces dispositifs.

C.3 Les fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences devraient avoir la qualification voulue pour fournir de tels dispositifs, établie par l'accréditation ou l'agrément équivalent.

C.4 L'accréditation ou l'agrément équivalent devraient être à la base de la reconnaissance internationale des fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences.

C.5 Les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels devraient agir dans le but d'encourager les laboratoires à participer à des dispositifs accrédités de contrôle des compétences ou, lorsque ces derniers ne sont pas disponibles, à utiliser d'autres méthodes d'évaluation de la qualité des tests qu'ils réalisent.

C.6 Il convient d'assortir le contrôle des performances des laboratoires de systèmes permettant de remédier aux lacunes persistantes.

Pratiques exemplaires

C.i Les fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences et les organismes professionnels devraient collaborer à l'établissement de niveaux de performances acceptables pour les laboratoires proposant des tests de génétique moléculaire.

C.ii Les instances de réglementation et les organismes professionnels responsables de la surveillance des performances des laboratoires par rapport à des normes convenues devraient identifier les cas où les performances présentent des lacunes persistantes et s'assurer que des actions correctives sont prises rapidement et consignées.

C.iii Les dispositifs de contrôle des compétences devraient être structurés de manière à permettre l'évaluation de toutes les phases du travail du laboratoire, y compris le compte rendu des résultats.

C.iv Les fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences devraient développer et modifier leurs dispositifs afin de tenir compte de l'évolution des méthodes d'analyse.

C.v Les laboratoires devraient participer à un contrôle des compétences pour chacune des maladies sur lesquelles ils pratiquent des tests, lorsque le dispositif de contrôle des compétences en question existe. S'il n'existe pas, ils devraient recourir à d'autres méthodes spécifiques aux tests qu'ils effectuent.

C.vi Les laboratoires devraient porter à la connaissance du public le fait qu'ils participent à des contrôles des compétences.

C.vii Les résultats du contrôle des compétences d'un laboratoire peuvent être communiqués sur une base volontaire par le laboratoire concerné, mais ne devraient pas être rendus publics par les fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences sauf si la législation l'exige.

D. *Qualité de la communication des résultats*

Principes

D.1 Tous les laboratoires devraient transmettre les résultats des tests de génétique moléculaire, sous la forme d'un compte rendu écrit et/ou électronique, au professionnel de santé ou clinicien référent.

D.2 Dans les juridictions où les comptes rendus peuvent être remis directement aux patients, les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels devraient encourager tous les laboratoires réalisant des tests de génétique moléculaire à des fins cliniques à recommander que les patients consultent un clinicien ou professionnel de santé compétent, capable de les aider à comprendre les implications du résultat des analyses.

D.3 Les pouvoirs publics et les instances de réglementation devraient exiger que les laboratoires respectent la législation et la réglementation applicables à la communication et à l'archivage des comptes rendus, y compris celles qui concernent la confidentialité des informations.

D.4 L'interprétation des résultats des tests de génétique moléculaire devrait être adaptée à chaque patient et à chaque cas clinique et fondées sur des preuves objectives.

Pratiques exemplaires

D.i Les comptes rendus devraient communiquer efficacement les informations, sachant que le destinataire n'est pas forcément un professionnel de santé spécialiste en la matière.

D.ii Les comptes rendus devraient être transmis à temps, précis, concis et exhaustifs, et communiquer toutes les informations indispensables pour que patients et professionnels de santé soient à même de prendre des décisions efficacement.

D.iii Les comptes rendus devraient utiliser la terminologie et la nomenclature applicables internationalement acceptées, ainsi que des séquences de référence.

D.iv Les laboratoires devraient informer les utilisateurs faisant appel à leurs services des informations concernant le patient et sa famille dont ils ont besoin pour assurer la validité de la demande de test génétique et interpréter les résultats.

D.v Dans les juridictions où les laboratoires sont autorisés à enregistrer les comptes rendus dans les dossiers classiques ou électroniques des patients, tous les éléments essentiels et pertinents devraient être inclus.

D.vi Les comptes rendus devraient au minimum contenir les informations suivantes :

1. Identification reliant sans équivoque le compte rendu au patient.
2. Le nom et les coordonnées du professionnel de santé référent.
3. L'indication du test et les informations médicales spécifiques qui sont pertinentes pour l'interprétation du test.
4. Le test effectué et la méthodologie utilisée (y compris le champ d'application de l'analyse, les limitations du test, ainsi que la spécificité et la sensibilité analytiques).
5. Le type d'échantillon primaire lorsque cette information est nécessaire à l'interprétation.
6. La date de réception de l'échantillon.
7. Le nom et l'adresse du (des) laboratoire(s), sans oublier le (les) éventuel(s) laboratoire(s) sous-traitant(s), ayant effectivement analysé l'échantillon.
8. Le résultat du test.
9. Une interprétation du résultat dans le contexte de l'indication du test et toutes les autres informations fournies au laboratoire.
10. L'identité de la personne chargée d'approuver le compte rendu.
11. Les coordonnées du laboratoire.
12. La date d'émission du compte rendu.

D.vii S'il y a lieu, le compte rendu du test devrait aussi comprendre les informations suivantes :

1. Une recommandation de conseil génétique par un professionnel de santé qualifié.
2. Les implications pour les autres membres de la famille
3. Des recommandations concernant des tests ultérieurs.

D.viii Tous les éléments essentiels et pertinents des résultats et de l'interprétation d'un test communiqués par un laboratoire sous-traitant devraient être inclus dans le compte rendu transmis au professionnel de santé ayant prescrit le test.

E. Normes relatives à la formation théorique et pratique du personnel des laboratoires

Principes

E.1 Le personnel des laboratoires devrait avoir des qualifications professionnelles adéquates conformes aux normes reconnues, et assorties d'une formation théorique et pratique, afin de garantir l'aptitude du laboratoire à réaliser des tests de génétique moléculaire.

E.2 Les normes d'accréditation ou d'agrément équivalent des laboratoires devraient exiger que tous les membres du personnel des services de génétique moléculaire disposent à la fois d'une formation théorique et pratique, d'un savoir-faire et d'une expérience qui garantissent leurs compétences.

E.3 Les programmes existants de formation théorique et pratique spécialisée qui se rapportent aux tests de génétique moléculaire et qui sont conformes aux normes reconnues devraient être

officiellement adoptés par les pouvoirs publics, les instances de réglementation et/ou les organismes professionnels.

E4 Lorsqu'il n'existe pas de programmes de formation théorique et pratique, leur mise en place devrait être encouragée.

E.5 Les autorités administratives ou professionnelles compétentes devraient reconnaître la génétique médicale comme une discipline correspondant à une spécialité à la fois clinique et de laboratoire.

E.6 Là où les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels reconnaissent des diplômes médicaux et scientifiques attribués par des institutions étrangères, cette reconnaissance devrait s'étendre, s'il y a lieu, aux diplômes équivalents dans le domaine des tests de génétique moléculaire.

E.7 Tous les membres du personnel intervenant dans les tests de génétique moléculaire devraient exercer leur activité dans le respect du cadre fixé par les normes juridiques, éthiques et professionnelles applicables.

Pratiques exemplaires

E.i Des mesures de garantie de la compétence professionnelle devraient être établies. Elles devraient être comparables à celles qui s'appliquent dans d'autres domaines de la médecine de laboratoire. Elles devraient inclure des systèmes de validation des exigences en matière de formation théorique et pratique, de diplômes et de qualifications, spécifiques au domaine des tests de génétique moléculaire.

E.ii Il convient de normaliser les diplômes et le niveau de formation théorique et pratique spécialisés nécessaires pour diriger les laboratoires de génétique moléculaire. Le directeur d'un laboratoire devrait être titulaire, au minimum, d'un doctorat en médecine ou dans une autre discipline, ou d'un diplôme équivalent reconnu. Il devrait avoir reçu une formation structurée en génétique moléculaire et, le cas échéant, pouvoir attester d'une spécialisation en laboratoire de génétique moléculaire clinique, ou dans toute autre discipline pertinente.

E.iii Les directeurs de laboratoire devraient veiller à ce que tous les membres du personnel de laboratoire possèdent la formation voulue et que leurs compétences soient attestées par des documents, pour réaliser des tests de génétique moléculaire destinés à formuler des diagnostics à partir de prélèvements effectués sur des patients.

E.iv La formation théorique et pratique en génétique devrait être considérée par les instances réglementaires et/ou professionnelles comme un élément essentiel du renforcement des compétences professionnelles nécessaires pour réaliser des tests de génétique moléculaire.

E.v Les directeurs de laboratoire devraient veiller à ce que tous les membres du personnel intervenant dans les tests de génétique moléculaire participent à des programmes de formation continue théorique et pratique adaptés à leurs fonctions et conçus pour développer et actualiser leurs compétences.

E.vi La comparaison entre systèmes de formation théorique et pratique spécialisée des différentes juridictions devrait être facilitée dans la perspective d'établir des équivalences.

2ème partie

NOTES

Introduction

1. Les présentes notes ont pour objectif de fournir des informations complémentaires à propos des Principes et pratiques exemplaires décrits dans la partie I des Lignes directrices. Elles sont structurées de la même manière que les Principes et les pratiques exemplaires. Pour faciliter la lecture, les Principes ou les pratiques exemplaires visés par les notes sont indiqués à chaque fois entre parenthèses à la fin du paragraphe.

2. Les présentes Lignes directrices énoncent des principes et pratiques exemplaires d'assurance qualité s'appliquant aux tests de génétique moléculaire réalisés à des fins médicales. Elles sont destinées à toutes les personnes qui interviennent dans la réglementation et la réalisation des tests de génétique moléculaire. Elles ont été élaborées pour aider les pouvoirs publics des économies Membres et non Membres de l'OCDE à concevoir et à mettre en place des normes relatives aux systèmes d'assurance qualité et aux pratiques des laboratoires chargés d'effectuer des tests de génétique moléculaire. Les Lignes directrices reconnaissent l'existence des dispositifs régionaux, nationaux et internationaux qui encadrent l'assurance qualité et visent à faciliter leur reconnaissance mutuelle.

3. Les pays Membres de l'OCDE estiment qu'il est essentiel de mettre en place des systèmes d'assurance qualité internationalement et mutuellement reconnus pour obtenir et conserver la confiance du public, et pour faire en sorte que tous les services soient disponibles moyennant une collaboration internationale. Cette reconnaissance mutuelle ne peut naître que d'un consensus international sur des normes communes minimums garantissant une qualité constante dans les services de tests de génétique moléculaire.

4. Bien que la plupart des pays Membres de l'OCDE aient mis en place des mécanismes de réduction des risques liés à des tests de génétique moléculaire inexacts ou inadaptés, l'application des procédures réglementaires et de surveillance dans les laboratoires d'analyse de génétique moléculaire des pays membres n'est pas ni généralisée ni cohérente. Plusieurs facteurs ont été invoqués pour expliquer cet état de fait, parmi lesquels les incertitudes à propos de la terminologie et quant au système qualité à privilégier.

Terminologie générale

5. Les Lignes directrices s'appliquent aux tests de génétique moléculaire proposés dans un contexte clinique.

6. Pour les besoins des présentes Lignes directrices, l'assurance qualité désigne l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences données relatives à la qualité².

7. Les Lignes directrices prennent acte de l'existence de différents mécanismes ou procédures dans les pays Membres de l'OCDE pour promouvoir l'assurance qualité en médecine de laboratoire. Les instruments peuvent en l'occurrence être les suivants : l'accréditation, l'autorisation, la certification, le contrôle des compétences, les mesures de contrôle qualité en interne, l'établissement de politiques et de procédures et/ou l'assurance relative aux compétences du personnel pouvant inclure la certification ou l'inscription sur un registre public des membres du personnel des laboratoires.

2. [ISO 9000].

8. L'accréditation est une procédure par laquelle un organisme faisant autorité reconnaît formellement qu'un organisme est compétent pour effectuer des tâches spécifiques³. Il s'agit d'une reconnaissance publique de la compétence d'un laboratoire. Elle ne peut être attribuée qu'après une évaluation sur site approfondie de la gestion, de l'environnement, des politiques et des procédures du laboratoire, conduite par des évaluateurs techniques, et une évaluation de certaines compétences techniques/scientifiques à l'aune de normes externes. L'accréditation s'applique aussi aux organisations qui procèdent au contrôle des compétences. Les lignes directrices intègrent aussi le concept d'agrément équivalent (voir le paragraphe 24). En 2003, l'enquête de l'OCDE sur l'assurance qualité a apporté des éléments montrant que l'accréditation est le moyen le plus efficace pour améliorer l'assurance qualité, mais qu'elle n'est pas très répandue dans les laboratoires de diagnostic qui effectuent des tests de génétique moléculaire dans les pays membres de l'OCDE⁴.

9. Certaines normes internationales concernent la conception de systèmes d'accréditation spécifiques à une juridiction. La norme ISO 15189 concerne tous les laboratoires de médecine générale et n'est pas spécifique aux laboratoires d'analyse de génétique moléculaire. En relation avec elle, la norme ISO 17025 est conçue pour l'accréditation des laboratoires d'essais et d'étalonnages de tous types. Ces normes ne sont pas des systèmes d'accréditation en soi, mais peuvent servir de référence aux organismes faisant autorité qui délivrent les accréditations.

10. Les normes d'accréditation relatives aux laboratoires cliniques insistent sur la nécessité de mettre en place un système d'assurance qualité efficace, de s'engager à répondre aux besoins des patients et de leurs médecins en tant qu'utilisateurs des services des laboratoires, et de placer l'amélioration continue de la qualité au cœur de tous les processus stratégiques et de toutes les décisions opérationnelles.

11. La détermination de la compétence d'un laboratoire par une procédure d'accréditation comprend l'évaluation des infrastructures du laboratoire et de toutes les mesures internes d'évaluation et de contrôle de la qualité. Par exemple, pour obtenir une accréditation, un laboratoire doit, entre autres conditions, employer un personnel suffisamment qualifié et formé. Il doit conserver la documentation appropriée, y compris les procédures standard de réalisation des tests d'analyse. En outre, il doit avoir fait réaliser une évaluation externe de ses tests, de préférence en participant à un dispositif reconnu de contrôle des compétences des laboratoires. Il peut également avoir à prouver que ses performances sont satisfaisantes et qu'il met tout en œuvre pour remédier aux lacunes éventuellement mises en évidence par le contrôle des compétences ou par le contrôle qualité interne systématique.

12. L'autorisation est, quant à elle, un permis à caractère juridique ou officiel délivré par une autorité constituée ou un organisme gouvernemental pour l'exploitation d'un laboratoire. Elle peut nécessiter de fournir des documents attestant l'existence de l'établissement, sa responsabilité institutionnelle et, de manière générale, ses activités, par exemple les types de services fournis. En retour, le laboratoire est officiellement enregistré et peut être coté en bourse. Les pratiques des autorités délivrant cette forme d'autorisation varient. L'attribution d'une autorisation peut ou non requérir un audit officiel des politiques, procédures ou pratiques par l'autorité responsable. Dans certaines juridictions, les autorités délivrant les autorisations exigent une accréditation formelle (voir le paragraphe 8).

13. La certification est une procédure par laquelle une tierce partie donne l'assurance écrite qu'un produit, procédé ou service satisfait des exigences données⁵. La certification est un indicateur reconnu de la

3. [ISO/CEI 17000 :2004].

4. « Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries », OCDE (2005).

5. [ISO/CEI 17000 :2004].

gestion de la qualité dans une organisation, mais elle est moins stricte que l'accréditation. Elle nécessite une procédure par laquelle une tierce partie donne par écrit l'assurance qu'un produit, procédé ou service est conforme à des exigences données, mais ne requiert pas l'examen de compétences précises à l'aune de normes externes. La norme ISO 9001:2000 est un exemple de norme de certification pouvant s'appliquer à tout service ou processus de fabrication. En revanche, un programme de certification des personnes physiques ISO/CEI 17024 exige un examen des compétences.

14. Les dispositifs de contrôle des compétences sont des systèmes permettant de déterminer les performances d'un laboratoire dans des domaines d'analyse particuliers selon des méthodes prescrites admises⁶. Ils permettent à un laboratoire de comparer ses performances dans l'exécution d'une technique ou d'un test particulier avec celles d'autres laboratoires. En général, le dispositif de contrôle des compétences procure aux laboratoires participants plusieurs échantillons biologiques dont le génotype est connu et validé. Ces laboratoires doivent alors procéder au génotypage des échantillons et transmettre leurs comptes rendus à l'organisateur du dispositif de contrôle des compétences. L'exactitude du génotype est évaluée par un panel d'experts et des commentaires individualisés sont renvoyés aux laboratoires participants. Ces derniers sont invités à corriger leurs lacunes pour améliorer leurs performances. Les dispositifs de contrôle des compétences permettent également d'évaluer les pratiques de compte rendu des laboratoires participants : des simulations de scénarios cliniques accompagnent les échantillons fournis aux laboratoires et il est demandé à ceux-ci d'interpréter les résultats du génotypage à la lumière du scénario correspondant et de communiquer leurs conclusions au format qu'ils utilisent habituellement pour leurs comptes rendus.

1. Pratiques et principes généraux s'appliquant aux tests de génétique moléculaire

15. Les tests de génétique moléculaire visés par les présentes Lignes directrices peuvent avoir des répercussions importantes pour la santé et le bien-être d'une personne et de ses proches. Il importe donc d'apporter aux personnes concernées un soutien à la mesure des conséquences que peut avoir la réalisation du test. Le test peut être utilisé pour confirmer un diagnostic, ou pour prévoir, avec un degré variable de certitude, l'apparition ultérieure d'une maladie. Dans les juridictions qui l'autorisent, le test génétique peut également être réalisé pour déterminer si un sujet est porteur d'une mutation, ou s'inscrire dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire ou d'un test prénatal. (A.2)

16. Les Principes stipulent que tous les services de tests génétiques doivent être soumis à un dispositif d'encadrement de l'assurance qualité. Dans ce contexte, le dispositif en question est formé de l'ensemble des mécanismes qui influent directement ou indirectement sur la qualité des prestations d'un laboratoire. Il peut s'agir de mécanismes juridiques, non juridiques, réglementaires et/ou professionnels, tels que des codes de bonnes pratiques et des directives cliniques. (A.3)

17. Un processus aboutissant au consentement éclairé fait partie des étapes nécessaires pour les procédures médicales comportant la réalisation d'un test de génétique moléculaire et relève de la responsabilité des professionnels de santé. Des exceptions sont admises dans la réglementation, le droit et les directives professionnelles. Dans le cadre des présentes Lignes directrices, le consentement éclairé se définit comme un moyen de protection destiné à garantir l'autonomie du patient et à fournir à celui-ci l'opportunité de recevoir et de comprendre les informations relatives aux conséquences positives et négatives d'un test de génétique moléculaire. Il doit être considéré comme un processus, reposant sur un dialogue, et non comme un simple accord contractuel, et chercher à rendre la situation explicite et intelligible pour le patient. La nature et la durée du processus peuvent varier selon le patient, son âge et sa capacité à donner son consentement, et selon la nature du test de génétique moléculaire. Le processus

6. D'après UKAS Accreditation of Providers of Proficiency Testing Schemes for Laboratory Testing, 2005.

aboutissant au consentement éclairé doit respecter des règles établies ou des directives professionnelles. Dans le cas de certains tests, en particulier les tests prédictifs ou présymptomatiques, il peut prendre la forme d'une déclaration écrite décrivant les risques, avantages et limitations du test génétique, que le patient devra lire et signer avant la réalisation de l'évaluation et/ou du test. Des preuves attestant que le processus a bien eu lieu doivent être enregistrées dans le dossier du patient. Des indications peuvent être fournies sur la durée pendant laquelle l'échantillon sera conservé, la nécessité de reprendre contact au cas où les échantillons pourraient être à nouveau testés (suite à des découvertes scientifiques ou technologiques), les utilisations secondaires possibles, l'accès éventuel de tiers aux échantillons, ou encore les procédures de protection de la confidentialité (codage/désidentification). Les recommandations et déclarations internationales pertinentes sur le consentement éclairé sont la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (UNESCO, 1997) ; la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines (UNESCO, 2003) ; et la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (UNESCO, 2005). (A.4)

18. Lorsqu'un test génétique est proposé, l'opportunité d'un conseil avant et après le test génétique est à envisager par un professionnel de santé. Pour les besoins des présentes Lignes directrices, le conseil génétique est le processus consistant à aider les personnes concernées à saisir et à prendre en compte les prolongements médicaux, psychologiques et familiaux des facteurs génétiques en jeu dans la maladie. Ce processus comprend les éléments ci-dessous.

- Interprétation des antécédents familiaux et médicaux pour apprécier les possibilités d'apparition ou de réapparition de la maladie.
- Information sur la transmission, les tests, la prise en charge, la prévention, les ressources et la recherche.
- Conseil tendant à favoriser des choix éclairés et l'adaptation au risque ou à la pathologie⁷.

19. La nature et la durée du conseil doivent être fonction du type de test génétique, du contexte dans lequel il s'inscrit et de ses résultats possibles. Le conseil génétique fournit des informations précises, exhaustives et objectives aux personnes atteintes d'une maladie héréditaire et à leur famille, et apporte un soutien au cours du processus de prise de décision. Il peut s'agir d'un cheminement complexe. Il vise à aider les familles à faire face à un diagnostic de maladie héréditaire, à affronter les implications d'un tel diagnostic et à prendre des décisions en fonction des options médicales et non médicales. Il est particulièrement important dans le cas des tests prédictifs et présymptomatiques. Le conseil garantit l'exercice des facultés personnelles, comme le choix autonome de faire ou de ne pas faire le test, l'indépendance vis-à-vis des pressions exercées par un tiers et le respect de la confidentialité. (A.5)

20. Des milliers de tests de génétique moléculaire sont mis à la disposition des patients présentant un risque de maladie monogénique héréditaire. La plupart de ces pathologies sont très rares. Étant donné le grand nombre de maladies génétiques et la nécessité de concevoir et de valider un ensemble de méthodes diagnostiques spécifique à chacune d'entre elles, aucun pays ne peut proposer à lui seul tous les tests de génétique moléculaire existants. Il en résulte des échanges transfrontières d'échantillons de patients et de tests génétiques. En 2003, il est ressorti de l'enquête de l'OCDE sur l'assurance qualité qu'au moins 18 000 échantillons avaient traversé les frontières de 18 pays Membres. A l'évidence, les flux transfrontières permettent de compenser l'impossibilité, dans beaucoup de pays, de pratiquer de nombreux

7. [National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A New Definition of Genetic Counselling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.]

tests concernant des maladies rares. Les Principes prennent acte de la nécessité de permettre et de faciliter les échanges de ce type au moyen de procédures et normes clairement définies, transparentes et reconnues à l'échelle internationale. (A.7)

21. Les tests de génétique moléculaire nécessitent le traitement et l'échange – parfois transfrontières – d'échantillons biologiques et d'informations cliniques. Personnels, ces éléments peuvent être considérés comme sensibles. Les échanges doivent être facilités, le cas échéant, sauf lorsque les lignes directrices de l'OCDE sur la protection de la vie privée, notamment le principe des garanties de sécurité, sont insuffisamment respectées. Les *Lignes directrices de l'OCDE sur la protection de la vie privée et les flux transfrontières de données de caractère personnel* et les *Lignes directrices de l'OCDE régissant la sécurité des systèmes et réseaux d'information* établissent des normes minimums concernant la protection des données personnelles, ainsi que la sécurité des systèmes et réseaux utilisés pour leur traitement et leurs échanges. Ces lignes directrices de l'OCDE sur la protection de la vie privée stipulent que, en général, les pays Membres doivent s'abstenir de limiter les flux transfrontières de données personnelles dès lors que leurs dispositions sont respectées en substance. Elles prévoient également que des restrictions peuvent être imposées dans le cas de certaines catégories de données personnelles (données sensibles, par exemple) pour lesquelles il n'existe aucune protection équivalente dans l'autre pays. Le stockage, la conservation et l'utilisation d'échantillons, de dossiers et de comptes rendus obéissent en outre à des normes juridiques, éthiques et professionnelles. Citons à cet égard la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (UNESCO, 1997) ; la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines (UNESCO, 2003) ; et la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (UNESCO, 2005). (A.6 ; A.8)

22. Les Pratiques exemplaires partent du principe que les principaux instruments nécessaires à la gestion d'un dispositif d'encadrement de l'assurance qualité applicable aux laboratoires médicaux sont déjà disponibles et doivent être utilisés pour les tests de génétique moléculaire. Les Pratiques exemplaires indiquent que des adaptations ou interprétations peuvent cependant s'avérer nécessaires. Il peut s'agir de la formation des évaluateurs techniques, de la promotion des systèmes d'assurance qualité, de la disponibilité de matériaux de référence, de la promotion et du développement de dispositifs de contrôle des compétences et de la description des compétences spécifiques au personnel chargé de réaliser les tests de génétique moléculaire. (A.i)

23. Les Pratiques exemplaires indiquent qu'il appartient aux laboratoires de garantir l'adéquation des résultats des tests avec leur objectif clinique en définissant et en maintenant la qualité de leurs méthodes analytiques, ainsi que l'adéquation des méthodes utilisées pour une application clinique donnée. Elles attirent aussi particulièrement l'attention sur la communication entre les cliniciens et le laboratoire effectuant les tests. (A.ii ; A.iii)⁸

2. Systèmes d'assurance qualité appliqués aux tests de génétique moléculaire

24. Le Principe B.2 renvoie au concept d'« agrément équivalent ». Celui-ci suppose une évaluation des compétences, notamment techniques, pour les services offerts, ainsi qu'une formation théorique et pratique spécialisée adéquate ; et également le respect des normes juridiques, professionnelles et de gestion de la qualité applicables. (B.2)

25. Lorsque l'accréditation ou l'agrément équivalent sont fondés sur des normes identiques ou compatibles, comme les normes ISO 15189 et ISO/CEI 17025, il est possible de parvenir à des niveaux de

8. La Meilleure pratique s'inspire de la norme ISO 15189, 5.6.2, qui spécifie que « Le laboratoire doit déterminer l'incertitude des résultats, dans les cas où cela est pertinent et possible ».

compétence similaires à l'échelle internationale. L'arrangement de reconnaissance mutuelle (ARM), qu'envisage la Coopération internationale sur l'agrément des laboratoires d'essai (ILAC), fournit la base d'une équivalence des services de laboratoire entre pays, ainsi qu'un fondement à la réciprocité de l'accréditation des laboratoires entre les pays. La comparabilité des normes d'assurance qualité des tests génétiques à l'échelle internationale est essentielle au maintien de la confiance du public dans les tests de génétique moléculaire. (B.3)

26. Le type d'instrument appliqué dépendra de la nature et du champ d'application de la surveillance. La surveillance réglementaire et/ou professionnelle peut donner de bons résultats. L'intervention doit répondre aux besoins et être fonction du risque que présenterait un résultat de test génétique erroné. L'objectif, la signification et les procédures d'élaboration et de gestion de la réglementation doivent être transparents. Les instances concernées doivent pouvoir justifier leurs décisions et veiller à ce que la réglementation soit réaliste et facile à mettre en oeuvre. Par exemple, l'autorisation d'un laboratoire d'analyse de génétique moléculaire ne contribue pas directement à la qualité de ses résultats. Cependant, elle peut être utile aux autorités pour surveiller les prestataires de services. Elle peut indiquer que la surveillance doit faire l'objet d'un intérêt particulier, notamment lorsque sont proposés des tests prédictifs, tels que les diagnostics prénatals. Par opposition, l'accréditation est un outil puissant d'amélioration de l'assurance qualité. Elle nécessite l'évaluation du laboratoire par rapport à des normes externes dans le cadre d'un audit indépendant. (B.4)

27. La mise en oeuvre de la réglementation et des incitations adaptées peuvent se révéler très propices à l'amélioration de la qualité des tests de génétique moléculaire. Les Lignes directrices reconnaissent que le respect et le maintien de la conformité avec les normes d'accréditation ou d'agrément équivalent exigent des ressources de gestion pour atteindre cet objectif. Elles font également ressortir qu'il est nécessaire d'établir des systèmes structurés d'appréciation et d'évaluation comparative des processus, ainsi que des structures visant à encourager l'amélioration des performances. (B.5, B.6)

28. Les Principes encouragent la diffusion active des normes de qualité, moyennant la formation et des actions d'accompagnement. Une surveillance régulière et des actions spécifiques peuvent être nécessaires pour s'assurer que les normes sont respectées et que les performances continuent de s'améliorer. (B.6, B.7)

29. Dans le cas de la plupart des tests de génétique moléculaire actuellement utilisés, il n'existe pas de matériaux de référence. Les Principes ont pour objectif d'encourager la collaboration internationale et l'établissement de mécanismes ou programmes⁹ appropriés de collecte, de développement, de vérification et d'utilisation de matériaux de référence. Dans ce but, il faut également faciliter les flux transfrontières des échantillons lorsqu'ils sont nécessaires pour établir un diagnostic précis ou pour servir de matériaux de référence/contrôle de la qualité, comme le souligne le Principe A.7. (B.8)

30. La collaboration internationale est particulièrement importante pour certains tests, visant notamment les maladies rares, et pour les nouveaux tests, afin d'établir leur validité analytique et clinique (B.9 ; B.vii)

31. Les laboratoires de recherche jouent un rôle essentiel dans l'élaboration et la validation de nouveaux tests en particulier dans la fourniture de tests génétiques pour les maladies rares. La caractérisation des mutations associées à ces maladies ne peut pas toujours être réalisée dans les laboratoires chargés d'effectuer des tests de génétique moléculaire possédant une accréditation ou un

9. Par exemple: US Centers for Disease Control and Prevention Genetic Testing Quality Control Materials Program (GTQC), EUROgentest.

agrément équivalent pour plusieurs raisons, notamment du fait de la rareté de certaines pathologies qui rend cette activité prohibitive pour eux. En conséquence, la caractérisation de mutations associées à des maladies rares n'est souvent prise en charge que par un petit nombre de laboratoires de recherche dans le monde, qui étudient les gènes en cause et recensent les familles concernées pour faire avancer la recherche dans ce domaine. Les Pratiques exemplaires recommandent que les résultats présentant une importance clinique destinés à des soins de santé soient vérifiés et communiqués dans le cadre d'un dispositif d'assurance qualité acceptable. (B.i)

32. L'enquête réalisée par l'OCDE en 2003 sur les pratiques d'assurance qualité des laboratoires d'analyse de génétique moléculaire a révélé un manque de clarté et de cohérence dans l'adoption et l'utilisation de la terminologie existante relative à l'assurance qualité ; par exemple, les termes « accréditation », « certification » et « autorisation » ont souvent des sens différents. Les pouvoirs publics, les instances de réglementation et les organismes professionnels doivent encourager l'utilisation systématique d'une terminologie et d'une nomenclature convenues à l'échelle internationale. (B.ii)

33. Les mesures et procédures employées pour attester la validité analytique des tests doivent répondre de façon satisfaisante aux exigences d'une évaluation externe. (B.iv)

34. Les informations relatives à la validité et à l'utilité cliniques d'un test, dans la mesure où elles sont dignes d'intérêt pour les patients concernés, doivent être mises à la disposition des utilisateurs des services (professionnels de santé et patients). Elles doivent s'appuyer sur les lignes directrices médicales pertinentes et les travaux examinés par un comité de lecture ; peuvent être incluses ou ajoutées des études internes susceptibles de faire l'objet d'un examen par les pairs. Les sources des données doivent être citées. (B.vi)

35. La validation clinique d'un test génétique reflète sa capacité à permettre de classer les personnes en fonction du stade de développement de leur maladie ou du risque auquel elles sont exposées. Parmi les critères de validité figurent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative¹⁰. Les valeurs prédictives dépendent étroitement de la prévalence de la pathologie dans la population testée. En conséquence, un test peut être cliniquement valide lorsqu'il s'applique à des individus appartenant à une population à haut risque, mais non lorsqu'il s'applique à la population générale. Déterminer à qui le test doit être proposé fait donc partie de l'évaluation de la validité clinique. L'utilité clinique renvoie à l'effet (aux effets) escompté(s) de l'utilisation clinique du résultat du test, retombées en termes de santé comprises, étant entendu que divers facteurs influent sur ces retombées. (B.vi ; B.vii)

3. Contrôle des compétences : surveillance de la qualité des performances des laboratoires

36. Pour les besoins des présentes Lignes directrices, le contrôle des compétences, entendu au sens large, englobe l'évaluation de toutes les phases du processus d'analyse du laboratoire, y compris le compte rendu des résultats du test. Certains programmes de contrôle des compétences peuvent aussi parler d'« évaluation externe de la qualité ». Ici, les deux termes sont jugés équivalents.

10. Les limitations importantes des tests de génétique moléculaire sont les suivantes : 1) ils ne détectent pas nécessairement toutes les mutations associées à une pathologie, et 2) la présentation clinique ne peut pas toujours être prédite à partir des variantes détectées. Un même gène peut posséder de nombreuses mutations différentes et celles-ci peuvent se produire n'importe où le long du gène. De plus, la fréquence des mutations courantes peut varier d'un groupe de la population à un autre. Lorsqu'un résultat est négatif, il est souvent crucial de connaître le taux de détection du test correspondant au groupe de population du patient pour définir le risque résiduel.

37. Dans les pays Membres de l'OCDE, de nombreux tests de génétique moléculaire ne sont pas encore soumis à un contrôle régulier des compétences. Cette limitation est particulièrement évidente dans le cas des maladies rares et pour les tests de diagnostic réalisés dans un contexte de recherche. Compte tenu du grand nombre de tests de génétique moléculaire ciblant un gène spécifique, il n'est pas matériellement possible de prévoir un dispositif de contrôle des compétences pour chacun d'eux. De plus, étant donné la grande variabilité des méthodologies et des approches diagnostiques, il reste difficile de mettre en place un système complet de contrôle des compétences.

38. Les Lignes directrices recommandent de recourir à un processus d'évaluation externe, et de veiller à ce que les organismes fournissant des dispositifs de contrôle des compétences aient la qualification voulue pour ce faire, établie par un organisme d'accréditation ou d'agrément équivalent. Cette recommandation se fonde sur les exigences des directives de la Coopération internationale sur l'agrément des laboratoires (ILAC), Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing (ILAC-G13:2000), et sur le Guide ISO/CEI 43-1 :1997¹¹. Le guide ISO énonce des recommandations à propos de la conception et de la mise en œuvre des systèmes de contrôle des compétences et constitue une référence possible pour la reconnaissance de l'équivalence des dispositifs de Contrôle des compétences de différentes juridictions. (C.3, C.4)

39. Beaucoup de maladies génétiques sont rares, et il arrive que les tests soient effectués par un seul ou un petit nombre de laboratoires dans le monde, qui étudient les gènes en cause, recensent les familles concernées et développent des analyses en interne. La mise au point de dispositifs de contrôle des compétences relatifs à ces services est alors difficilement réalisable, puisque ces dispositifs reposent sur la possibilité de comparer les pratiques, sur la participation d'un nombre minimum de laboratoires aux échanges d'échantillons et sur l'existence d'un volume critique de tests. Les Principes prennent acte de ces problèmes et prévoient des dispositions relatives aux tests portant sur des maladies rares pour lesquels le contrôle des compétences est indisponible. Ainsi, le principe C.5 recommande que d'autres méthodes de mesure des performances des laboratoires soient proposées¹². Les pratiques exemplaires encouragent les laboratoires à utiliser ces autres méthodes, parmi lesquelles figurent l'échange d'échantillons en aveugle entre laboratoires et l'examen croisé des résultats, l'analyse de répétitions en aveugle, la réalisation de tests suivant différentes méthodes indépendantes et la corrélation des résultats avec les paramètres cliniques et de laboratoire. Lorsqu'elle est faisable, l'approche à privilégier est l'échange d'échantillons en aveugle entre laboratoires. Ces méthodes de substitution peuvent également inclure des dispositifs génériques conçus pour tester les performances des laboratoires au cours des différentes étapes du processus d'analyse (séquençage d'ADN, par exemple). (C.5, C.v)

40. La nécessité d'assortir le contrôle des compétences de systèmes permettant d'assurer un suivi et de remédier aux lacunes est posée comme principe. Dans le cadre des présentes Lignes directrices, les « systèmes de suivi du contrôle des compétences » renvoient aux procédures et aux techniques statistiques indispensables pour voir si chaque laboratoire participant atteint ou non un niveau de performance satisfaisant. Par exemple, le contrôle des compétences peut, d'emblée, faire intervenir des techniques statistiques pour suivre les performances d'un participant. Ces statistiques peuvent servir à déterminer la variabilité de ses performances, à dégager des tendances générales et à repérer des ruptures de continuité. Il faut que des procédures soient en place pour tenir les laboratoires dûment informés en retour. (C.6)

11. ISO/CASCO 322 : Guide ISO/CEI 43-1:1997, *Essais d'aptitude des laboratoires par intercomparaison -- Partie 1: Développement et mise en oeuvre de systèmes d'essais d'aptitude*.

12. Le principe se fonde sur le document CSLI GP29-A : « Validation of Laboratory Tests When Proficiency Testing is not available ».

41. Les Lignes directrices tiennent compte du fait que, pour établir des niveaux de performances acceptables, une collaboration est indispensable entre les fournisseurs de dispositifs de contrôle des compétences et les organismes professionnels. (C.i)

42. Afin de garantir que les normes sont respectées et de remédier efficacement aux lacunes persistantes, il convient d'assurer un suivi régulier des actions correctives et d'en conserver des traces écrites. Les instances de réglementation et les organismes professionnels doivent se demander quel organisme sera habilité à intervenir dans les cas où les normes ne sont pas respectées et quelle forme prendront ces interventions. (C.ii)

4. Assurance qualité des comptes rendus de résultats des tests de génétique moléculaire

43. Pour les besoins des présentes Lignes directrices, le compte rendu désigne la présentation factuelle des résultats de tests effectués dans un laboratoire à des fins de prise en charge et de conseil des patients.

44. Lorsqu'un test de génétique est prescrit pour déterminer un génotype associé à une maladie ou à une prédisposition à une maladie, ou pour prévoir la réaction d'un individu à un médicament, le génotype en lui-même peut ne rien apprendre ou être mal interprété si les informations voulues relatives au test, au patient ou à la famille ne sont pas prises en considération. Les résultats des tests génétiques peuvent entraîner des conséquences pour les autres membres de la famille, et il est important que le professionnel de santé recevant le compte rendu comprenne ces conséquences. Dans le cas des tests de dépistage, des tests présymptomatiques ou des tests de susceptibilité, le patient est souvent asymptomatique et le résultat peut s'avérer le seul indicateur d'un risque accru. Il est donc essentiel que le compte rendu du résultat du test indique le degré de certitude ou d'incertitude du résultat de l'analyse, ses limitations et, le cas échéant, les implications pour les patients testés et leur famille.

45. Les Principes recommandent que tous les laboratoires communiquant des résultats de tests cliniques de génétique moléculaire transmettent un compte rendu écrit et/ou électronique au professionnel de santé référent. Dans le contexte des présentes Lignes directrices, les professionnels de santé sont des personnes autorisées par les instances locales et/ou nationales à utiliser les tests de génétique moléculaire à des fins de conseil et/ou de prise en charge des patients. Les professionnels de santé sont, entre autres, les médecins, les infirmiers, les sages-femmes, les assistants médicaux et les conseillers en génétique. (D.1)

46. On s'accorde à reconnaître que la meilleure pratique consiste à faire en sorte que les résultats des tests génétiques soient communiqués aux patients par un professionnel de santé, mais cela n'est pas toujours le cas. Certaines juridictions permettent aux particuliers de demander directement des tests génétiques et de recevoir leurs résultats sans passer par un professionnel de santé. Les patients peuvent aussi recevoir, en copie, le compte rendu du test génétique adressé au professionnel de santé qui s'occupe d'eux. Ce Principe vise à assurer que tous les patients qui reçoivent directement des comptes rendus d'un laboratoire sont également invités à consulter un professionnel de santé sur les résultats et leurs éventuelles implications. (D.2)

47. Le compte rendu doit être clair et complet, afin de garantir à la fois la bonne compréhension du résultat du test par les professionnels de santé (qui peuvent ne pas être familiarisés avec les technologies utilisées) et l'efficacité de la communication ultérieure avec le patient. Les Lignes directrices recommandent aux laboratoires de faire figurer dans les comptes rendus des tests de génétique moléculaire le résultat du test, des informations sur la méthode employée pour y parvenir, ainsi que l'interprétation génétique du résultat. Les résultats des tests peuvent être lourds de conséquences pour le patient et sa famille, en particulier dans le cas d'une pathologie à forte pénétrance. (D.i, D.ii)

48. Pour des raisons historiques, un certain nombre de mutations communes ont des noms qui ne suivent pas les règles de la nomenclature normalisée. Pour éviter toute confusion, les Pratiques exemplaires recommandent de continuer à utiliser la désignation usuelle de ces mutations en sus de la désignation conforme à la nomenclature normalisée. Les comptes rendus doivent indiquer le système de normalisation utilisé. (D.iii)

49. L'utilité d'un compte rendu de test de génétique moléculaire dépend souvent de l'exactitude et de la précision des informations fournies au laboratoire. Les Pratiques exemplaires recommandent que tous les éléments essentiels et pertinents nécessaires au laboratoire pour effectuer les tests adaptés accompagnent le prélèvement tout au long du processus d'analyse, y compris lors du transfert d'un prélèvement à un laboratoire sous-traitant. (D.iv, D.viii)

50. Un laboratoire sous-traitant est un laboratoire externe auquel est soumis un échantillon pour faire l'objet d'une procédure d'examen et d'une analyse spécialisées, supplémentaires ou complémentaires. Il importe que l'intégrité du compte rendu émanant du laboratoire sous-traitant soit maintenue dans le compte rendu transmis au professionnel de santé. (D.viii)

51. Les informations fournies par le professionnel de santé référent et utilisées au cours de l'interprétation du génotype peuvent comprendre : des informations démographiques pertinentes, des données cliniques et des informations sur les antécédents familiaux, y compris la sensibilité et la spécificité cliniques. L'interprétation doit être formulée de manière à ce que le destinataire du compte rendu puisse comprendre l'utilité clinique et les limitations du résultat du test. Là où la quantité, la qualité ou la conformité de l'échantillon reçu peuvent affecter le résultat, il convient de le noter dans le compte rendu. L'identification doit relier sans équivoque le compte rendu au patient. (D.vi)

5. Normes relatives à la formation théorique et pratique du personnel des laboratoires

52. Le personnel doit avoir reçu une formation théorique et pratique lui permettant de disposer d'une excellente maîtrise des principes de la génétique, des technologies employées et des limitations des tests utilisés, ainsi que d'une connaissance appropriée des implications cliniques du résultat des tests et de la façon de communiquer ces informations. (E.1)

53. Les normes d'accréditation ou autres normes d'agrément équivalentes des laboratoires doivent exiger que tous les membres du personnel chargés d'effectuer et d'interpréter des tests cliniques de génétique moléculaire possèdent la formation théorique et pratique et l'expérience nécessaires à l'exercice de leur fonction au sein d'un laboratoire de diagnostic génétique. (E.2)

54. Dans de nombreuses juridictions, il existe des réglementations et des lignes directrices relatives à la formation théorique et pratique et aux diplômes des spécialistes en médecine de laboratoire. Les pouvoirs publics et les organismes professionnels sont encouragés à établir des réglementations et des lignes directrices applicables à la pratique de la génétique moléculaire à visée diagnostique lorsqu'elles n'existent pas déjà. Les Lignes directrices partent aussi du principe qu'il est important d'établir un lien entre la pratique des tests de génétique moléculaire et une spécialité clinique appropriée pour promouvoir la compétence professionnelle. De plus, il est possible de renforcer les programmes de formation théorique et pratique et les exigences qui conduisent à l'acquisition d'une compétence spécialisée dans le domaine des tests de génétique moléculaire en les soumettant à la supervision d'un organisme faisant autorité dans le domaine de la génétique médicale ou dans une autre discipline professionnelle. (E.3, E.5)

55. Le nombre de professionnels compétents peut être insuffisant en raison d'un manque de programmes de formation spécialisés en génétique moléculaire, ce qui a des conséquences pour l'assurance qualité. Des programmes de formation théorique et pratique pourraient être nécessaires pour répondre aux

besoins croissants des laboratoires d'analyses de génétique moléculaire en personnel. Les juridictions dans lesquelles ces programmes font défaut sont encouragées à envisager d'adopter ou de développer de tels programmes. (E.4)

56. La définition des compétences que doit impérativement posséder le personnel des laboratoires d'analyses de génétique moléculaire à tous les niveaux peut varier d'une juridiction à une autre et même à l'intérieur d'un même pays. Les Lignes directrices stipulent qu'il faut faciliter la reconnaissance mutuelle des diplômes équivalents et établir des mécanismes de comparaison des programmes spécialisés de formation théorique et pratique entre juridictions. (E.6, E.vi)

57. Toutes les personnes qui prennent part au processus d'analyse d'un test de génétique moléculaire doivent posséder une solide connaissance des principes éthiques et juridiques encadrant leur profession. (E.7)

58. Un directeur de laboratoire ayant reçu la formation théorique et pratique voulue joue un rôle essentiel dans la qualité des tests de diagnostic par génétique moléculaire. Dans plusieurs juridictions, la réglementation impose aux directeurs de laboratoire de posséder certains diplômes et certificats, mais elle se contente souvent d'un diplôme de docteur en médecine sans exiger de diplôme ou certificat particulier de spécialiste. Les pouvoirs publics et/ou les organismes professionnels, selon le cas, doivent établir un processus suivant lequel un doctorat en médecine ou dans une autre discipline, ou un équivalent reconnu, ainsi que le fait d'avoir suivi une formation structurée en génétique moléculaire, constituent des qualifications importantes pour un directeur de laboratoire de génétique moléculaire. Les équivalents reconnus peuvent être définis par les pouvoirs publics et/ou les organismes professionnels au sein de chaque juridiction. La formation reçue par un directeur de laboratoire de diagnostic par génétique moléculaire doit être adaptée à sa fonction et, au minimum, fournir les connaissances et les compétences requises pour 1) contrôler la justesse des demandes de tests, 2) valider et réaliser les tests, 3) identifier et interpréter les anomalies moléculaires, 4) communiquer ces informations aux référents, qu'il s'agisse ou non de spécialistes, 5) assumer quotidiennement la responsabilité du fonctionnement d'un laboratoire de génétique moléculaire et 6) mettre en place et assurer la maintenance d'un système de gestion de la qualité. (E.ii)

GLOSSAIRE

Les définitions ci-après visent à faciliter la lecture. Elles s'inspirent des définitions communément utilisées dans les instruments internationaux ; l'OCDE n'a pas cherché à trouver un terrain d'entente sur l'interprétation de ces définitions, ni à en élaborer de nouvelles. Les sources auxquelles elles se réfèrent sont indiquées entre crochets.

Accréditation – procédure par laquelle un organisme faisant autorité reconnaît formellement qu'un organisme est compétent pour effectuer des tâches spécifiques. [ISO/CEI 2 17000 :2004]

Assurance qualité - ensemble des activités coordonnées mises en oeuvre dans le cadre d'un système qualité et dont la nécessité a été démontrée pour donner suffisamment confiance qu'un organisme pourra satisfaire des exigences en matière de qualité. [ISO 9000:2000]

Audit – processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits. [Série ISO 9000:2000 Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire]

Compétence – acquis d'une formation universitaire de premier cycle, de deuxième cycle et d'une formation continue, ainsi que d'une formation pratique et d'une expérience de plusieurs années dans un laboratoire médical. [Série ISO 15189:2003]

Consentement éclairé – processus par lequel un sujet donne librement son accord pour la réalisation d'un test, après avoir reçu des informations sur tous les aspects à prendre en compte dans sa décision de prendre part à cet acte. Le consentement éclairé est un processus, reposant sur un dialogue, et non un simple accord contractuel, qui doit chercher à rendre la situation explicite et intelligible pour le patient, dans le respect des règles établies ou des directives professionnelles. [d'après ICH Good Clinical Practice Guidelines E6]

Directeur de laboratoire – personne compétente assumant la responsabilité et l'autorité au sein d'un laboratoire. [ISO 15189 :2003].

Dispositif de contrôle des compétences – processus formel par lequel un laboratoire mesure son aptitude par rapport à ses pairs à l'aide de matériaux validés à l'extérieur [ISO/CEI 17000:2004]

Evaluateur technique – personne qui procède à l'évaluation de la compétence technique du laboratoire ou de l'organisme d'inspection pour un (des) domaine(s) spécifiques du champ d'accréditation demandé. [ILAC G11:07/2006, ILAC Guidelines on Qualification and Competence of Assessors and Technical experts.]

Laboratoire sous-traitant – laboratoire externe auquel est soumis un échantillon biologique pour une analyse supplémentaire ou une confirmation et un compte rendu. [ISO/WD 15189 v1.05]

Matériau de référence – matériau dont une ou plusieurs propriétés spécifiées sont suffisamment homogènes et stables, jugé adéquat pour l'utilisation prévue dans un processus de mesure. [ISO Guide 35:2006]

Note 1 : « matériau de référence » est un terme générique.

Note 2 : les propriétés peuvent être quantitatives ou qualitatives – identité de substances ou espèces, par exemple.

Note 3 : les utilisations peuvent englober l'étalonnage d'un système de mesure, l'évaluation d'une procédure de mesure, l'attribution de valeurs à d'autres matériaux et le contrôle de la qualité.

Note 4 : un matériau de référence ne peut être utilisé qu'à une seule fin dans une mesure donnée.

Preuve tangible – données démontrant l'existence ou la véracité de quelque chose. La preuve tangible est obtenue par observation, mesure, essai ou autre moyen. [ISO 9000:2000]

Validation – confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites. [ISO 8402 :1994, Management de la qualité et assurance de la qualité – Vocabulaire]