

ENSP

ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien inspecteur de santé publique

Date du Jury : 10 avril 2001

CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ : RAPPORTS AVEC L'INSPECTION

Sylvie DUCHAMP

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES.....	5
NOTE À L'ATTENTION DU LECTEUR.....	5
INTRODUCTION	6
DÉFINITIONS	7
1 - FONDEMENTS JURIDIQUES DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ ET DES INSPECTIONS DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE	9
1.1 Fondements juridiques du contrôle national de qualité	9
1.2 Fondements juridiques des inspections dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale	9
2 - ORGANISATION DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ ET ARTICULATION AVEC L'INSPECTION DES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE.....	11
2.1 Évolution historique	11
2.2 Organisation actuelle	11
2.2.1 Fichier des laboratoires	11
2.2.2 Les différentes étapes de l'évaluation externe de la qualité	13
2.2.2.1 Les échantillons	13
2.2.2.2 Les bordereaux-réponses	14
2.2.2.3 Expédition	14
2.2.2.4 Réception des bordereaux	14
2.2.2.5 Traitements statistiques	14
2.2.2.6 Résultats individuels.....	14
2.2.2.7 Les annales du contrôle de qualité.....	14
2.2.2.8 Consultants de l'AFSSAPS pour le contrôle national de qualité.....	15
2.2.3 Redevance forfaitaire annuelle	15
2.3 Articulation du contrôle national de qualité et inspection des laboratoires d'analyses de biologie médicale	16
2.3.1 Les différents intervenants et leurs rôles respectifs	16
2.3.1.1 L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	16
2.3.1.2 La commission du contrôle de qualité	16
2.3.1.3 La Direction Générale de la Santé.....	18

2.3.2 Articulation avec l'inspection des laboratoires : une mission de santé publique 19

3 - BILAN QUANTITATIF DES INSPECTIONS DEMANDÉES PAR LA DGS ET/OU DES SIGNALEMENTS EFFECTUÉS PAR L'AFSSAPS A LA SUITE DES CONTRÔLES DE QUALITÉ DE 1997, 1998, 1999. CONSÉQUENCES DES INSPECTIONS	21
3.1 Bilan quantitatif des inspections demandées au niveau national a la suite des contrôles de qualité de 1997, 1998, 1999	21
3.1.1 Bilan de la non participation au contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale	21
3.1.1.1 Absence totale de participation	21
3.1.1.2 Participation inférieure à 50% des contrôles.....	21
3.1.2 Bilan quantitatif des inspections demandées par la DGS.....	22
3.1.2.1 Suite au CNQ de 1997	22
3.1.2.2 Suite au CNQ de 1998	22
3.1.3 Bilan quantitatif des signalements de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé suite au contrôle national de qualité de 1999.....	24
3.2 Cas particulier du problème de dépistage des anticorps anti-VIH.....	25
3.2.1 Problématique	25
3.2.1.1 Procédure mise en place.....	25
3.2.1.2 Bilan au niveau national	26
3.3 Conséquences des inspections dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale : les différents types de suites	27
3.3.1 Suites administratives.....	27
3.3.1.1 Suites administratives après un contrôle à caractère général.....	27
3.3.1.2 Suites administratives après un contrôle de bonne exécution	28
3.3.2 Suites disciplinaires	31
3.3.2.1 Cas des laboratoires d'analyses de biologie médicale privés	31
3.3.2.2 Cas des laboratoires hospitaliers publics.....	31
3.3.3 Suites judiciaires	32
3.3.4 Exemples pratiques.....	33
4 - PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ..	34
4.1 Implication de la réglementation des réactifs sur le CNQ.....	34
4.2 Évolution possible du contrôle national de qualité.....	35
CONCLUSION GÉNÉRALE	36
ANNEXE 1	37
Opérations de contrôle organisées au cours des années 1998 et 1999	37
ANNEXE 2	38

Information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus, en cas de poursuite d'activité de ce laboratoire	38
ANNEXE 3	39
Information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus, en cas de fermeture du laboratoire pour raisons de santé publique	39
NOTE DE SYNTHÈSE RELATIVE AUX RAPPORTS DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ AVEC L'INSPECTION	40
TEXTES LÉGISLATIFS ET RÉGLEMENTAIRES.....	42
BIBLIOGRAPHIE	45
PERSONNES RESSOURCES RENCONTRÉES.....	46

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ARN : Acide Ribonucléique

CCER : Commission Consultative d'Enregistrement des Réactifs

CD34 : Cluster of differentiation 34

CNQ : Contrôle National de Qualité

CQI : Contrôle de Qualité Interne

CSP : Code de la Santé Publique

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DEDIM : Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux

DLC : Direction des Laboratoires et des Contrôles

EEQ : Évaluation Externe de la Qualité

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

ETS : Établissement de Transfusion Sanguine

GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses

HLA : Human Leucocyte Antigene

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IRP : Inspection Régionale de la Pharmacie

JOCE : Journal Officiel des Communautés Européennes

LABM : Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale

LNS : Laboratoire National de la Santé

MISP : Médecin Inspecteur de Santé Publique

PhISP : Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

TGI : Tribunal de Grande Instance

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

NOTE À L'ATTENTION DU LECTEUR

Les numéros des articles du code de la santé publique ayant été modifiés par l'ordonnance n°2000-548 du 15 juin 2000 relative à la partie législative du code de la santé publique, nous avons indiqué entre parenthèses l'ancienne numérotation.

INTRODUCTION

La qualité des analyses de biologie médicale représente un enjeu important de santé publique, ces dernières prenant une part active dans la prévention ou le diagnostic de maladies.

Un Contrôle National de Qualité (CNQ), qui est une évaluation externe de la qualité, a été instauré afin de contribuer à assurer une qualité de ces analyses de biologie médicale. Il est obligatoire depuis la loi du 11 juillet 1975 (3).

Ce rapport concerne le contrôle national de qualité et ses implications vis à vis des services de l'inspection, sans développer les particularités liées aux départements, collectivités territoriales et territoires d'outre-mer ; il est divisé en quatre parties :

- les fondements juridiques du CNQ et des inspections dans les Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale (LABM) ;
- l'organisation du CNQ, son articulation avec l'inspection des LABM ;
- le bilan quantitatif des inspections demandées par la Direction Générale de la Santé (DGS) et/ou des signalements de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et les conséquences des inspections ;
- les perspectives d'évolution du CNQ.

DÉFINITIONS

Laboratoire réalisant des analyses de biologie médicale : c'est le site où sont effectués les actes d'analyses de biologie médicale par des personnels, dans des locaux et avec un matériel répondant aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Analyses de biologie médicale : ce sont les examens biologiques qui concourent au diagnostic, au traitement ou à la prévention des maladies humaines ou qui font apparaître toute autre modification de l'état physiologique, à l'exclusion des actes d'anatomie et de cytologie pathologiques exécutés par les médecins spécialistes de cette discipline (art. L.6211-1 (L.753) du code de la santé publique (CSP)).

Qualité : c'est l'aptitude d'un produit, d'un procédé ou d'un service rendu à satisfaire les besoins exprimés et implicites de l'utilisateur. Dans le domaine de la biologie médicale, c'est l'adéquation entre les moyens mis en œuvre et les informations attendues par le médecin prescripteur, ainsi que la réponse aux attentes du patient.

Maîtrise de la qualité : ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour qu'un produit ou un service satisfasse aux exigences de qualité. Dans le domaine de la biologie médicale, l'assurance de qualité permet de maîtriser l'organisation des tâches conduisant à la qualité et couvre notamment les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques.

Evaluation externe de la qualité ou EEQ : antérieurement connue sous le nom de contrôle externe de qualité. Elle correspond au contrôle, par un organisme extérieur, de la qualité des résultats fournis par un laboratoire. Ce contrôle rétrospectif permet une confrontation interlaboratoires en vue d'améliorer la qualité du travail de l'ensemble des participants. L'organisme extérieur adresse les mêmes échantillons aux différents laboratoires, collationne les résultats obtenus, les analyse et les transmet avec commentaires aux laboratoires participants.

Contrôle de qualité interne ou CQI : 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.

Contrôle des laboratoires : ce contrôle a un caractère général, c'est-à-dire administratif et technique, et correspond aux contrôles que peuvent exercer les services déconcentrés de l'Etat sur les établissements à caractère sanitaire. Il est assuré par les médecins et les

pharmaciens inspecteurs de santé publique, et par l'inspection générale des affaires sociales (art. L.6213-1 (L.761-13) du CSP).

Contrôle de bonne exécution des analyses de biologie médicale : c'est un contrôle purement technique, obéissant à des règles précises. Le décret du 15 février 1983 prévoit que ce contrôle est assuré à la demande du préfet du département notamment dans les laboratoires qui ne participent pas aux contrôles de qualité, par les médecins et les pharmaciens inspecteurs de santé publique, avec le concours d'experts et de praticiens conseils.

1 - FONDEMENTS JURIDIQUES DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ ET DES INSPECTIONS DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

1.1 FONDEMENTS JURIDIQUES DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ

Le contrôle national de qualité est prévu à l'article L.6213-3 (L.761-14) du CSP, qui dispose que "le contrôle de qualité des analyses est exécuté, selon des modalités fixées par décret, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé". Il s'agit du décret du 2 décembre 1994 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale, qui a remplacé le décret du 7 décembre 1978. L'article 1 de ce décret précise les objectifs du CNQ, à savoir qu'il "tend, d'une part, à assurer la fiabilité des analyses de biologie médicale dans l'intérêt général de la santé publique et, d'autre part, à permettre à chaque laboratoire de vérifier la valeur de ses techniques et son bon fonctionnement".

L'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (guide de bonne exécution des analyses : GBEA) qui a remplacé l'arrêté du 2 novembre 1994, rappelle quant à lui que "la participation au programme d'évaluation externe de la qualité est obligatoire. Tout refus de participation, ou toute insuffisance de participation, est susceptible de déclencher des sanctions pénales prévues par l'article L.6214-6 (L.761-18) du CSP".

1.2 FONDEMENTS JURIDIQUES DES INSPECTIONS DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

L'article L. 6213-1 du CSP (L.761-13) précise que "le contrôle des laboratoires est assuré par les médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique et par l'inspection générale des affaires sociales". Les laboratoires d'analyses de biologie médicale font donc partie du champ de compétence du pharmacien inspecteur de santé publique.

Les articles L.1421-1, L.1421-2, L.1421-3 (L.795-1,I,II,III) précisent les missions des pharmaciens inspecteurs de santé publique dans le cadre général de la santé publique, l'article L.1421-1 évoquant en particulier que "les pharmaciens inspecteurs de santé publique, les médecins inspecteurs de santé publique, ..., contrôlent, dans le cadre de leurs compétences respectives, l'application des règles générales d'hygiène et des lois et

règlements relatifs à ..., aux produits de santé, ainsi qu'aux établissements de santé, laboratoires d'analyses de biologie médicale et autres services de santé." Ce même article permet au pharmacien ou au médecin inspecteur d'agir seuls ou avec des experts.

L'article L.5411-1 (L.564,I) précise quant à lui que "...les pharmaciens inspecteurs de santé publique habilités et assermentés dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux lois et règlements relatifs à l'exercice de la pharmacie et de la biologie médicale..."

L'article L.6214-5 (L.761-20) dispose que "est puni de six mois d'emprisonnement et de 40000 F d'amende le fait de ne pas se soumettre au contrôle institué par l'article L.6213-3 (L.761-14) ou de faire obstacle aux fonctions des inspecteurs mentionnés à l'article L.6213-1 (L.761-13).

2 - ORGANISATION DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ ET ARTICULATION AVEC L'INSPECTION DES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

2.1 ÉVOLUTION HISTORIQUE

Les organisations professionnelles de la biologie médicale ont découvert à la fin des années 60 l'intérêt d'un contrôle de qualité. C'est ainsi qu'elles ont organisé par le biais d'associations de professionnels un tel contrôle en biochimie, en hématologie, puis en bactériologie et en parasitologie. En 1975, près de la moitié des laboratoires privés participait volontairement à ce contrôle (3). Lorsque le législateur l'a rendu obligatoire par la loi du 11 juillet 1975, il s'est imposé sous le nom de contrôle national de qualité. Un décret d'application de cette loi (décret du 7 décembre 1978 remplacé par celui du 2 décembre 1994) prévoit dans son article 2 que "le contrôle de qualité est organisé, sous l'autorité du ministre chargé de la santé publique, par le directeur général du Laboratoire National de la Santé (LNS)". Sur le plan technique, il a été assuré depuis 1979 par des organismes publics ou privés agréés par le ministre chargé de la santé publique. En 1995, l'Agence du médicament créée par la loi du 4 janvier 1993 et qui a englobé le LNS a repris la totalité des opérations du CNQ organisées précédemment par le LNS ou pour son compte, la loi du 18 janvier 1994 ayant prévu cette reprise de l'ensemble des opérations du CNQ.

2.2 ORGANISATION ACTUELLE

La loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998, article 8, a confié à l'AFSSAPS l'exécution du contrôle de qualité des analyses selon des modalités fixées par décret. Actuellement, le CNQ est assuré par l'Unité du contrôle national de qualité du Département diagnostic in vitro, qui fait lui-même partie de la Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM), de l'AFSSAPS.

2.2.1 Fichier des laboratoires

L'organisation du CNQ nécessite, conformément à l'article 4 du décret du 2 décembre 1994 (tableau 1), la constitution et la mise à jour du fichier des laboratoires publics ou privés. Pour lui permettre cela, l'AFSSAPS reçoit en particulier les arrêtés préfectoraux de création, de modification, de suspension ou de fermeture des LABM privés, que lui transmettent les différentes Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS). Si le nombre de laboratoires reste stable (5362 fin 1997, 5361 fin 1998, 5358 fin 1999 selon les rapports d'activité de l'AFSSAPS), les laboratoires privés et hospitaliers peuvent écrire également à l'AFSSAPS en lui indiquant les modifications réalisées (4, 5). C'est ainsi que 1080 modifications d'activité ont été réalisées en 1998 (5).

Tableau 1 : Fichier des laboratoires d'analyses de biologie médicale au 31/12/1999

	Nombre	Biochimie	Hématologie	Bactériologie	Parasitologie
Laboratoires privés ou assimilés	4221	3781	3965	3916	3883
Laboratoires hospitaliers	952	523	491	464	438
Laboratoires E.T.S.	123	15	65	0	0
Laboratoires de centres anti-cancéreux	37	20	20	10	5
Laboratoires des armées	25	13	14	12	12
TOTAL	5358	4352	4555	4402	4338

Pour organiser le CNQ, l'AFSSAPS doit surtout connaître les catégories d'analyses susceptibles d'être contrôlées que réalisent sur place les différents laboratoires. L'unité du CNQ envoie à cet effet un questionnaire à chaque laboratoire tous les deux à trois ans. A titre d'exemple, pour le questionnaire envoyé durant l'été 1999, l'unité du CNQ avait 80% des réponses en décembre 1999 et 97% des réponses l'été 2000.

2.2.2 Les différentes étapes de l'évaluation externe de la qualité

2.2.2.1 Les échantillons

La quantité d'échantillons nécessaires au CNQ est conditionnée par le fichier des laboratoires. Plus de 200000 échantillons sont fabriqués par an pour les différentes opérations du CNQ (une "opération" du CNQ étant matérialisée par un "envoi" aux laboratoires concernés). Dans 90% des cas, les échantillons sont artificiels, se rapprochant le plus possible de la réalité. Ils sont préparés par des industriels, des hôpitaux, ou par l'AFSSAPS.

La préparation des échantillons par les industriels constitue le cas général. L'AFSSAPS établit un cahier des charges et procède à un appel d'offres ouvert européen (le budget sur trois ans est d'environ trois millions de francs, ce qui nécessite le passage par les marchés publics). Les échantillons fournis sont dits "à façon", c'est-à-dire qu'ils sont faits "sur mesure". En réalité, l'AFSSAPS ne demande pas la réalisation d'échantillons avec une valeur exacte de ce qui y sera recherché, mais seulement une fourchette de valeurs. Malgré cela, il peut n'y avoir qu'une dizaine de prestataires au niveau européen. L'industriel est tenu d'expédier des fiches de contrôle garantissant que les échantillons ne peuvent pas permettre la transmission de certaines maladies.

La préparation des échantillons par les hôpitaux est possible lorsque l'industriel n'est pas intéressé par une fabrication (en trop petite quantité par exemple), alors que les hôpitaux peuvent avoir sur place la "matière première".

La préparation des échantillons par l'AFSSAPS est réalisée en particulier pour le contrôle en bactériologie, l'AFSSAPS pouvant acheter une souche, la multiplier, la lyophiliser. Toutes ces opérations ont lieu à l'unité de production des échantillons de l'AFSSAPS. Un cas clinique peut ainsi être simulé.

Les difficultés par rapport aux échantillons sont représentées par les volumes importants de "matières premières" nécessaires, les prestataires à trouver, et le fait que les échantillons soient artificiels, des résultats pouvant être ininterprétables. Par mesure de précaution, les échantillons sont inactivés, sauf dans le cas de certains examens de virologie. Le délai de fabrication et de contrôle, avant expédition aux laboratoires, est de trois à six mois selon le type d'échantillons.

2.2.2.2 Les bordereaux-réponses

Ils sont accompagnés d'une lettre explicative avec d'éventuelles consignes de reconstitution et, selon les opérations, une table de codage des différents réactifs. Sur le bordereau-réponse, le laboratoire notera son code d'anonymat, le code de l'appareil utilisé, des réactifs et des résultats.

2.2.2.3 Expédition

Depuis mai 2000, elle se fait par système "Dilipack", ce qui permet d'avoir une traçabilité des colis et une livraison dans les 48 heures. Avec ce système, c'est le prestataire industriel qui prépare les colis à l'aide d'un dispositif d'édition d'étiquettes à l'adresse des destinataires, et possédant un code à barres. Le flux logistique est important, puisque 75000 colis sont envoyés par an dans le cadre des quelques 45 opérations du CNQ organisées par l'AFSSAPS (annexe 1).

2.2.2.4 Réception des bordereaux

L'agence vérifie la présence des codes et notamment le code d'anonymat, puis la saisie des données est effectuée par des prestataires extérieurs.

2.2.2.5 Traitements statistiques

Selon les analyses, le traitement statistique peut être différent, les données pouvant être qualitatives et/ou quantitatives. L'AFSSAPS donne des éléments de base : moyenne, écart-type, coefficient de variation.

2.2.2.6 Résultats individuels

Chaque laboratoire reçoit après le traitement statistique un compte-rendu individuel qui lui permet de confirmer ses résultats et de se comparer aux autres laboratoires en terme de techniques utilisées.

2.2.2.7 Les annales du contrôle de qualité

Elles vont donner, pour chaque opération, l'ensemble des résultats obtenus par les laboratoires participants (article 3 du décret du 2 décembre 1994). Envoyées à chaque participant au CNQ, elles contiennent notamment des recommandations permettant

d'améliorer la qualité des analyses. Cependant, actuellement, le délai de publication des annales est d'environ vingt mois.

2.2.2.8 Consultants de l'AFSSAPS pour le contrôle national de qualité

L'organisation du contrôle de qualité s'appuie, en outre, sur un certain nombre de consultants. Ils assistent la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) dans la préparation des opérations de contrôle, et la validation des échantillons. Ils ont de plus la responsabilité de rédiger, pour les annales du contrôle de qualité, une synthèse des résultats de chacune des opérations de contrôle qui les concernent.

2.2.3 Redevance forfaitaire annuelle

Les LABM publics ou privés doivent une redevance à l'AFSSAPS pour l'exécution du CNQ, prévue par l'article 109 de la loi de finances pour 1979 (loi n° 78-1239 du 29 décembre 1978). Cette redevance est due dès qu'une au moins des catégories d'analyses effectuées par le laboratoire donne lieu à un contrôle obligatoire. Son montant est basé sur l'activité annuelle du laboratoire. Actuellement :

* les laboratoires ayant une activité annuelle d'au moins 150 000 B au sens de l'article 2 du décret n° 76-1004 du 4 novembre 1976 payent un montant de $1140 \times 1,74 = 1984$ francs (la valeur conventionnelle de la lettre-clé B = 1,74 francs, depuis le 1^{er} août 2000)

* les laboratoires ayant une activité annuelle de moins de 150 000 B payent la moitié de cette somme, soit $570 \times 1,74 = 992$ francs.

Le coefficient 1040 (article 109 précité) peut être modifié par décret (le décret n°92-252 du 17 mars 1992 porte le coefficient à 1140), dans la limite d'un coefficient maximum fixé à 1300. Le versement de la redevance doit être effectué avant le 31 mars de l'année à laquelle elle se rapporte.

2.3 ARTICULATION DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ ET INSPECTION DES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

2.3.1 Les différents intervenants et leurs rôles respectifs

2.3.1.1 L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Elle est chargée d'organiser les 45 opérations du contrôle de qualité sur le plan technique comme vu précédemment.

En outre, elle peut être amenée à procéder à des réévaluations de certaines classes de réactifs, notamment en sérologie virale.

2.3.1.2 La commission du contrôle de qualité

2.3.1.2.1 Composition

Instituée auprès du ministre chargé de la santé selon l'article 5 du décret du 2 décembre 1994, cette commission comprend, conformément à l'article 7 de ce même décret :

- un président ;
- cinq membres de droit : le directeur général de la santé ou son représentant, le directeur général de l'AFSSAPS ou son représentant, le directeur de la caisse nationale d'assurance maladie ou son représentant, le directeur de la caisse centrale de mutualité sociale agricole ou son représentant, le directeur de la caisse autonome nationale d'assurance maladie des professions indépendantes ou son représentant ;
- huit membres représentants les organisations syndicales et professionnelles de biologie médicale nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans renouvelable une fois ;
- huit personnalités compétentes en matière de biologie médicale désignées par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans renouvelable une fois.

2.3.1.2.2 Rôle de la commission de contrôle de qualité

Avant le décret du 2 décembre 1994, la commission du contrôle de qualité telle qu'instituée par le décret du 7 décembre 1978 se réunissait de manière irrégulière. Elle émettait des avis sur les problèmes scientifiques, techniques, administratifs et financiers que posait l'organisation du contrôle, conformément à l'article 5 du décret suscité. C'est ainsi qu'elle proposait les paramètres biologiques à effectuer au niveau du contrôle de qualité, essentiellement en biochimie, en hématologie, en bactériologie et en parasitologie. Le CNQ se faisait alors sous l'égide du Laboratoire National de la Santé. L'article 7 de ce même décret prévoyait que lorsque les résultats d'un laboratoire présentaient des anomalies répétées et importantes au regard de leur utilisation médicale, le cas de ce laboratoire était soumis anonymement à la commission du contrôle de qualité, dont l'avis était transmis au ministre chargé de la santé publique. En fait, cet article 7 n'avait pas été appliqué, gardant au dispositif un rôle essentiellement informatif et éducatif.

La loi du 4 janvier 1993 a créé l'Agence du Médicament, qui a englobé le LNS. En juillet 1993, un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur le fonctionnement du Département de biologie médicale du LNS soulignait un fonctionnement en contradiction avec les textes (1). L'IGAS proposait notamment dans son rapport certaines modifications de l'organisation de ce contrôle qui ont été prises en compte dans le décret du 2 décembre 1994 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par le code de la santé publique et qui a abrogé le décret du 7 décembre 1978.

A partir du décret du 2 décembre 1994, la commission du contrôle de qualité s'est réunie de manière régulière depuis juin 1995. Depuis le renouvellement des membres de la commission par l'arrêté du 17 juin 1999, elle se réunit tous les deux mois. Une exploitation qualitative des résultats du contrôle national de qualité est faite : depuis avril et mai 1998, elle se prononce sur le caractère de gravité des anomalies répétées ou importantes au regard de leur utilisation médicale. Les cas de ces laboratoires lui sont signalés et soumis anonymement, conformément à l'article 9 du décret suscité.

2.3.1.2.3 Travaux de la commission du contrôle de qualité

A la suite des réunions du 10 mars et du 24 avril 1998 de la commission, six paramètres ont été retenus pour les anomalies répétées ou importantes avec des critères de gravité (tableau 2) :

Tableau 2 : Critères de gravité d'anomalies répétées ou importantes établis par la commission du contrôle de qualité

Anomalies	Critères de gravité
Sérologie virale VIH	1- Non respect des précautions techniques prévues à la nomenclature des actes de biologie médicale selon l'arrêté du 27/09/96. 2- Mauvais résultats : résultats faussement négatifs.
Groupes sanguins ABO-Rhésus (D)	Mauvais résultats : erreurs de groupe ABO, erreur de rhésus D.
Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)	Mauvais résultats : résultats faussement négatifs et erreurs d'identification.
Paludisme	Erreur grave : réponse "absence de parasite" sur un frottis sanguin contenant du <i>Plasmodium falciparum</i> .
Sérologie de la toxoplasmose	Mauvais résultats : résultats faussement négatifs et résultats faussement positifs.
Typage HLA	Mauvais résultat : une erreur répétée sur deux opérations différentes dans l'année.

2.3.1.3 La Direction Générale de la Santé

Elle assure le secrétariat de la commission du contrôle de qualité, conformément à l'article 6 du décret du 2 décembre 1994.

En application de l'article 10 du décret précité, la DGS demande aux services déconcentrés de contrôler les LABM qui lui sont signalés par l'AFSSAPS pour non participation au contrôle de qualité. Elle signale également les laboratoires qui ont une participation "insuffisante" à ce contrôle (participation inférieure à 50%).

En application de l'article 9 du même décret, et après avis de la commission qui se prononce sur le caractère de gravité des anomalies répétées ou importantes, la DGS demande aux services déconcentrés de contrôler les LABM conformément à l'article L.6213-1 (L.761-13) du code de la santé publique.

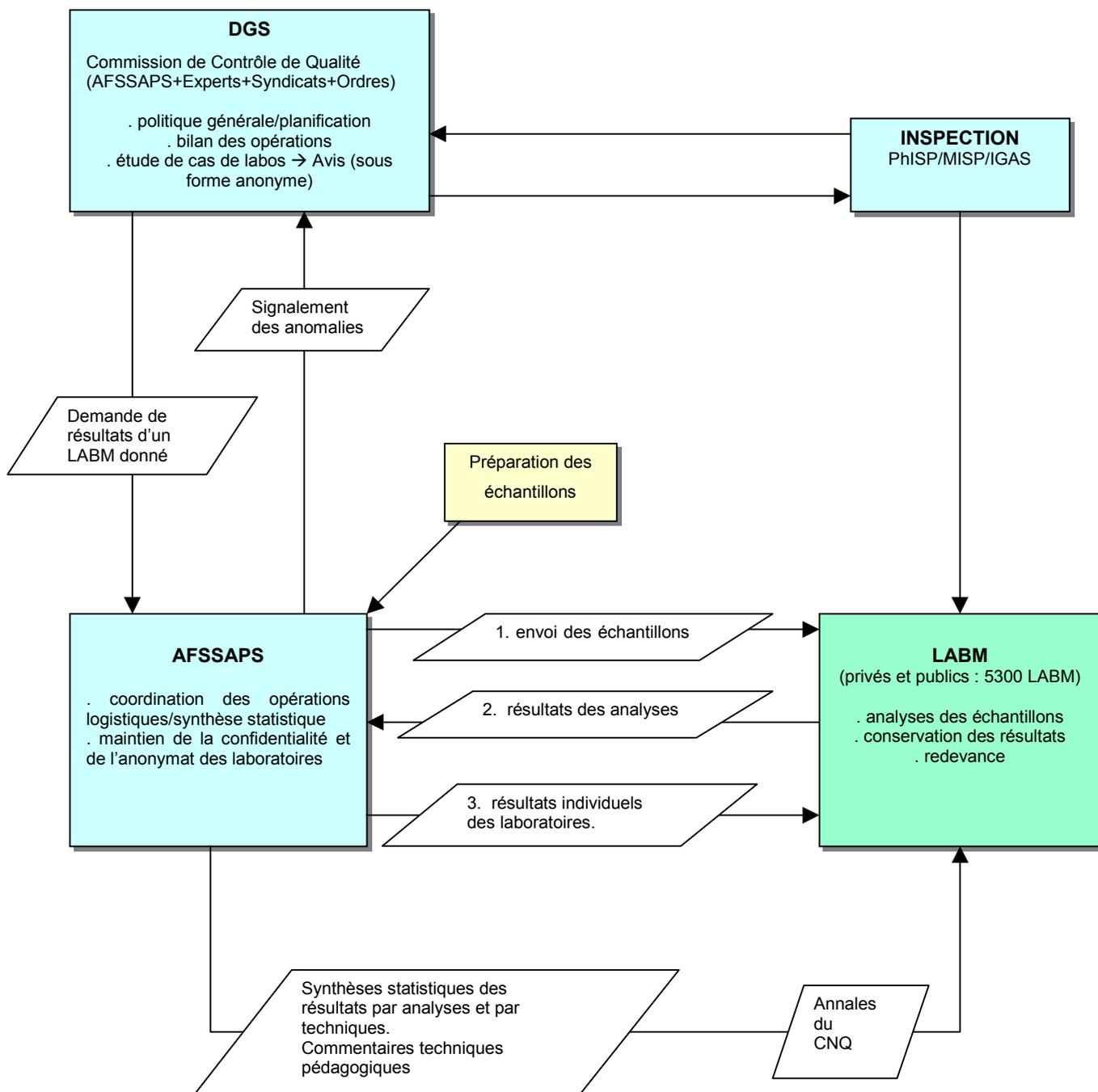
2.3.2 Articulation avec l'inspection des laboratoires : une mission de santé publique

Dans l'application de l'article 10, l'AFSSAPS signale au ministre chargé de la santé (en pratique : à la DGS) les laboratoires qui ont une participation nulle ou insuffisante au CNQ. La DGS demande alors aux services déconcentrés de procéder à une inspection des laboratoires ne participant pas au contrôle, et d'inspecter en priorité lors des inspections inopinées les laboratoires ayant une participation insuffisante.

En ce qui concerne l'application de l'article 9, la commission du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale examine de façon anonyme des cas de laboratoires que lui soumet l'AFSSAPS. Lorsque les membres de cette commission jugent les anomalies graves au regard de leur utilisation médicale, l'AFSSAPS envoie alors à la DGS la liste non anonyme des laboratoires concernés. La DGS peut demander aux services déconcentrés de procéder à une inspection de ces laboratoires.

L'articulation entre les différents intervenants montre donc une complémentarité d'action qui doit concourir à la fiabilité des analyses de biologie médicale (schéma 1).

Schéma 1 : Articulation DGS-AFSSAPS-Inspection-LABM



3 - BILAN QUANTITATIF DES INSPECTIONS DEMANDÉES PAR LA DGS ET/OU DES SIGNALEMENTS EFFECTUÉS PAR L'AFSSAPS A LA SUITE DES CONTRÔLES DE QUALITÉ DE 1997, 1998, 1999. CONSÉQUENCES DES INSPECTIONS

3.1 BILAN QUANTITATIF DES INSPECTIONS DEMANDÉES AU NIVEAU NATIONAL A LA SUITE DES CONTRÔLES DE QUALITÉ DE 1997, 1998, 1999

3.1.1 Bilan de la non participation au contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

3.1.1.1 Absence totale de participation

31 LABM en 1997 (mais 3 LABM n'effectuaient pas les paramètres contrôlés)

35 LABM en 1998

19 LABM en 1999

3.1.1.2 Participation inférieure à 50% des contrôles

441 LABM en 1997

545 LABM en 1998

391 LABM en 1999

Il s'est avéré après des vérifications ponctuelles que certains laboratoires étaient signalés, alors que leur activité était limitée à certaines disciplines biologiques : c'était le cas en particulier de certains laboratoires d'hôpitaux et de sites transfusionnels.

Selon certaines inspections réalisées, il s'avère que certains laboratoires qui participent aux opérations de contrôle de qualité des "disciplines standards" (par exemple biochimie, sérologie virale), ne participent pas toujours aux opérations de contrôle de qualité des "disciplines spécialisées" (par exemple western-blot VIH, hormone de croissance).

3.1.2 Bilan quantitatif des inspections demandées par la DGS

3.1.2.1 Suite au CNQ de 1997

Sur la base de l'article 10 du décret du 2 décembre 1994, l'AFSSAPS a signalé en juillet 1998 au ministre chargé de la santé les LABM qui ne se soumettaient pas habituellement au contrôle de qualité correspondant à leur activité. La DGS a donc demandé 31 inspections en septembre 1998 pour non participation au contrôle de qualité pour quatre paramètres : biochimie, hématologie, bactériologie et parasitologie (tableau 3).

Sur la base de l'article 9 de ce même décret, l'AFSSAPS a signalé le 27 janvier 1999 les laboratoires ayant présenté, d'après la commission du contrôle de qualité, des anomalies graves dans leurs résultats au contrôle de qualité, à savoir :

21 laboratoires pour le dépistage des anticorps anti-VIH

13 LABM pour la détermination des groupes sanguins ABO-Rhésus

64 LABM pour la recherche d'agglutinines irrégulières

14 LABM pour le *Plasmodium falciparum*

18 LABM pour la toxoplasmose

1 LABM pour le typage HLA.

La DGS a donc demandé 131 inspections aux services déconcentrés en mars 1999.

3.1.2.2 Suite au CNQ de 1998

Sur la base de l'article 10, l'AFSSAPS a procédé à un signalement au ministre chargé de la santé le 4 novembre 1999. La DGS a alors demandé aux services déconcentrés en novembre 1999 l'inspection de 35 LABM pour non participation au CNQ pour six paramètres : biochimie, hématologie, bactériologie, parasitologie, sérologie virale et typage HLA.

Sur la base de l'article 9, l'AFSSAPS a signalé le 22 octobre 1999 les laboratoires ayant présenté, d'après la commission du contrôle de qualité du 29 septembre 1999, des anomalies graves dans leurs résultats au contrôle de qualité pour la sérologie virale VIH et pour la détermination des groupes sanguins ABO-Rhésus, à savoir :

13 LABM pour le dépistage des anticorps anti-VIH

26 LABM pour la détermination des groupes sanguins ABO-Rhésus.

La DGS a demandé en fait 37 inspections le 4 novembre 1999, la demande d'inspection de deux laboratoires ayant déjà été faite après le CNQ de 1997.

Toujours sur la base de l'article 9, l'AFSSAPS a signalé le 28 décembre 1999 les laboratoires ayant présenté, d'après la commission du contrôle de qualité du 30 novembre 1999, des anomalies graves dans leurs résultats au contrôle de qualité, pour la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), le *Plasmodium falciparum* et la toxoplasmose, à savoir :

78 LABM pour les RAI

4 LABM pour le *Plasmodium falciparum*

42 LABM pour la toxoplasmose.

La DGS a donc demandé 124 inspections en janvier 2000.

Tableau 3 : Dates des signalements par l'AFSSAPS des anomalies au CNQ et des inspections demandées par la DGS aux services déconcentrés

Date du CNQ concerné	Dates des réunions de la commission de la qualité	Dates des signalements par l'AFSSAPS	Dates des demandes d'inspections par la DGS	Nombre d'inspections demandées par la DGS
1997 (article 9 du décret du 02/12/94)	03/98 et 04/98	01/99	03/99	131
1997 (article 10 du décret du 02/12/94)		07/98	09/98	31
1998 (article 9 du décret du 02/12/94)	07/99 et 11/99	10/99 et 12/99	11/99 et 01/00	37 + 124
1998 (article 10 du décret du 02/12/94)		11/99	11/99	35

Au total, on constate donc que 358 inspections ont été demandées par la DGS aux services déconcentrés du territoire national de septembre 1998 à janvier 2000, dont 327 de mars 1999 à janvier 2000. Le nombre important des inspections demandées notamment dans certaines régions ayant de nombreux LABM a engendré un retard dans la transmission des rapports d'inspection.

3.1.3 Bilan quantitatif des signalements de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé suite au contrôle national de qualité de 1999

En ce qui concerne les signalements de l'AFSSAPS qui ont fait suite aux contrôles de qualité de 1997 et 1998, les données des inspections correspondantes m'ont été fournies par la DGS en juillet 2000. En revanche, les données des inspections concernant les signalements de l'AFSSAPS du CNQ de 1999 n'étaient pas disponibles.

En octobre 2000, l'AFSSAPS avait effectué 65 signalements de laboratoires ayant présenté, d'après la commission du contrôle de qualité, des anomalies graves dans leurs résultats au CNQ de 1999 (tableau 4):

9 LABM pour le dépistage des anticorps anti-VIH

29 LABM pour la toxoplasmose

2 LABM pour le *Plasmodium falciparum*

11 LABM pour la détermination des groupes sanguins ABO-Rhésus

14 LABM pour les RAI.

Notons que des signalements indépendants de l'AFSSAPS peuvent être donnés par la DGS ou des particuliers. Les services déconcentrés effectuent donc des enquêtes sur demande de la DGS suite aux signalements de l'AFSSAPS (de façon majoritaire), mais également des enquêtes ayant pour origine des particuliers ou des médecins qui se manifestent directement auprès d'une DDASS ou d'une Inspection Régionale de la Pharmacie (IRP).

Tableau 4 : Nombre de signalements de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (octobre 2000)

	CNQ 1997	CNQ 1998	CNQ 1999
Non participation	31	35	19
Anomalies graves	131	168	65
Total (lignes 1 + 2)	162	203	84
Anomalies graves dont :			
Sérologie VIH	21	13	9
Sérologie toxoplasmose	18	42	29
Paludisme	14	4	2
Groupe ABO Rhésus	13	26	11
RAI	64	78	14
Typage HLA	1	5	0
Participation inférieure à 50%	441	545	391

3.2 CAS PARTICULIER DU PROBLÈME DE DÉPISTAGE DES ANTICORPS ANTI-VIH

3.2.1 Problématique

La commission du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale a défini les critères de gravité par rapport aux résultats des contrôles de qualité pour le dépistage des anticorps anti-VIH comme étant :

- * le non respect des précautions techniques prévues par la réglementation en vigueur (arrêté du 27 septembre 1996) et
- * des résultats faussement négatifs.

3.2.1.1 Procédure mise en place

Après inspection par les services déconcentrés confirmant des dysfonctionnements du LABM concerné, notamment en matière de dépistage des anticorps anti-VIH, la question du retestage des personnes concernées par ces mauvaises pratiques est posée. La circulaire DGS n° 2000/158 du 23 mars 2000 indique la mise en place d'une procédure de retestage des personnes concernées. En fait, la DGS a mis en place un groupe d'experts qui examine

au cas par cas les LABM où des mauvaises pratiques en matière de dépistage des anticorps anti-VIH ont été mises en évidence et peut alors décider d'un retestage des échantillons biologiques par exemple si la sérothèque est conservée un an dans les LABM (obligation réglementaire de conservation des sérums de sérologie virale pendant un an minimum). Cette décision est prise notamment dans trois cas :

- * le LABM ne réalise qu'un seul test de dépistage des anticorps anti-VIH
- * le LABM effectue deux tests unitaires rapides
- * le LABM utilise un test unitaire rapide mixte associé à une technique d'agglutination.

La circulaire du 23 mars 2000 ne préconise pas de rappel des personnes concernées lorsqu'il n'y a pas de discordance entre le retestage sur sérothèque et les résultats rendus. Par contre, lorsqu'une discordance existe ou lorsque la sérothèque ne peut pas être utilisée, le rappel des personnes concernées pourra être réalisé, afin d'effectuer les analyses de contrôle conformément à l'arrêté du 27 septembre 1996 fixant les conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2, ces analyses étant à la charge financière du laboratoire dans lequel ont été effectuées les mauvaises pratiques. Cet arrêté prévoit notamment que tout laboratoire public ou privé doit utiliser deux réactifs différents enregistrés par l'AFSSAPS dont au moins un réactif ELISA mixte pour le dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2.

3.2.1.2 Bilan au niveau national

La circulaire du 23 mars 2000 précise que huit régions sont concernées par la mise en place de cette procédure de retestage suite aux mauvaises pratiques de douze LABM pour le dépistage des anticorps anti-VIH. Pour chaque laboratoire concerné, la DGS adresse un courrier aux services déconcentrés, les pharmaciens et médecins inspecteurs de santé publique étant chargés de l'appui technique. Ils doivent donc communiquer tous les trimestres une synthèse régionale de cette procédure à la DGS, dans le but d'effectuer un bilan du suivi des personnes concernées : nombre de rappels effectués, nombre de personnes non retrouvées, résultats des analyses de contrôle.

La circulaire DGS n°2000/407 du 17 juillet 2000 précise quant à elle la conduite à tenir en matière d'information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un LABM dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus.

- * Dans le cas où les mauvaises pratiques du laboratoire concerné ont cessé et que le laboratoire fonctionne désormais conformément à la réglementation en vigueur, la DDASS demande au(x) directeur(s) du laboratoire de procéder à une information individuelle par

courrier des personnes concernées par ces mauvaises pratiques et des médecins prescripteurs (annexe 2).

* Dans le cas où le laboratoire doit être fermé pour des raisons de santé publique, le(s) directeur(s) du laboratoire doi(ven)t également demander par courrier aux personnes concernées de se rapprocher de leur médecin prescripteur (annexe 3), et informer de la même manière les médecins prescripteurs. En cas de défaillance du laboratoire (insuffisance des archives ou refus de collaboration du ou des directeurs par exemple), un communiqué de presse aux médias locaux doit alors être transmis ainsi qu'une information des médecins de ces mauvaises pratiques et des analyses concernées.

3.3 CONSÉQUENCES DES INSPECTIONS DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE : LES DIFFÉRENTS TYPES DE SUITES

La circulaire n° 94-6 du 14 janvier 1994 relative aux contrôles des LABM stipulait qu'il fallait accorder une "vigilance particulière au respect de l'obligation, pour les laboratoires, de se soumettre au contrôle de qualité".

Après une inspection de LABM, trois types de suites peuvent être envisagés en cas de dysfonctionnements confirmés ou constatés : les suites administratives, les suites disciplinaires et les suites judiciaires.

3.3.1 Suites administratives

3.3.1.1 Suites administratives après un contrôle à caractère général

Un contrôle à caractère général (administratif et technique) peut donner lieu à différents types de suites administratives :

* une lettre de transmission ou une lettre de mise en demeure avec dans ces deux cas communication du rapport.

* une suspension ou un retrait d'autorisation du LABM par application de l'article 24 du décret n° 76-1004 du 4 novembre 1976 modifié. Ici, l'inspection par un médecin et/ou un pharmacien inspecteur de santé publique montre que le laboratoire fonctionne dans des conditions dangereuses pour la santé publique (schéma 2). Deux cas sont alors possibles :

Premier cas : le responsable du laboratoire a communication du rapport et est "mis en demeure de présenter ses observations dans un délai d'un mois sur les faits de nature à

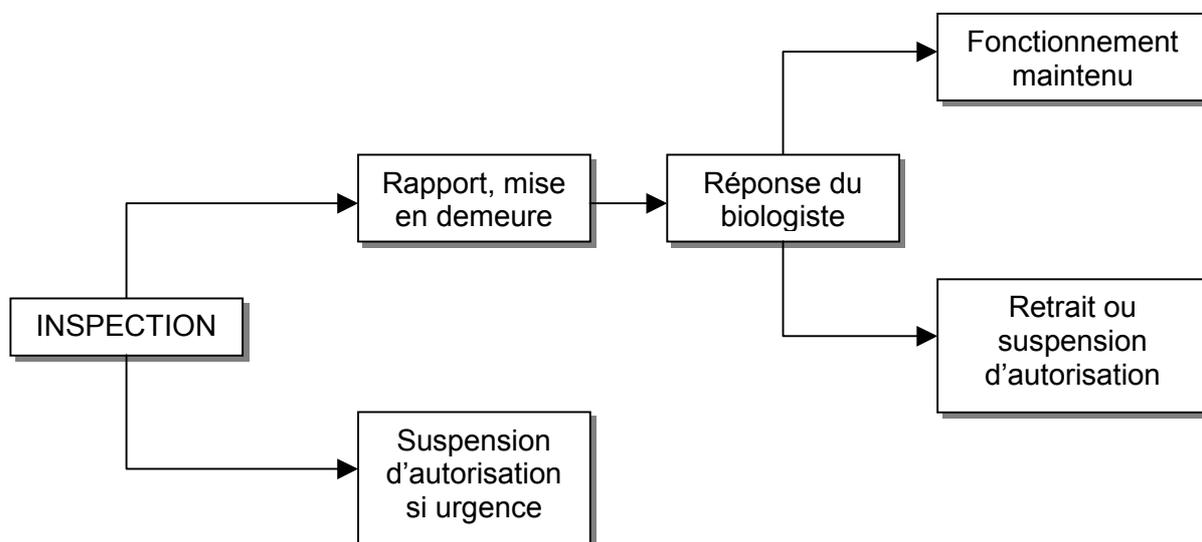
justifier la décision”, de manière à respecter une procédure contradictoire. Suivant la réponse du biologiste, le préfet peut décider de maintenir le laboratoire en fonctionnement ou, au contraire, de procéder à un retrait temporaire (d’un mois maximum) ou définitif de l’autorisation du laboratoire par lettre recommandée avec accusé de réception.

Deuxième cas : “en cas d’urgence, le préfet peut, sans procédure préalable, prononcer une suspension d’autorisation pour une durée qui ne peut être supérieure à un mois”.

Dans les deux cas, la décision de retrait d’autorisation du préfet doit être motivée.

* un retrait d’autorisation du LABM par application de l’article L.6211-2 (L.757) du CSP, étant donné “qu’aucun LABM ne peut fonctionner sans une autorisation administrative...” et que “l’autorisation est retirée lorsque les conditions légales et réglementaires cessent d’être remplies”.

Schéma 2 : Suspension et retrait d’autorisation en application de l’article 24 du décret n°76-1004 du 4 novembre 1976 modifié



3.3.1.2 Suites administratives après un contrôle de bonne exécution

Un contrôle de bonne exécution peut donner lieu à un retrait d’autorisation d’un LABM par application de l’article L.6213-2 du CSP (L.761-13) et de son décret d’application n° 83-104 du 15 février 1983 modifié (schéma 3).

Conformément à l’article 3 du décret suscité, ce contrôle est assuré dans les LABM publics ou privés à la demande du préfet du département, notamment dans les “laboratoires qui se d roberent aux contrôles de qualité prévus par le décret du 2 décembre 1994”.

Dans ce cas, les médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique sont accompagnés d’experts et de praticiens-conseils. Il s’agit d’une procédure lourde et

incompatible avec l'urgence. Après le contrôle, les médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique rédigent un rapport en commun, qui comportera en annexe les rapports des experts et des praticiens-conseils.

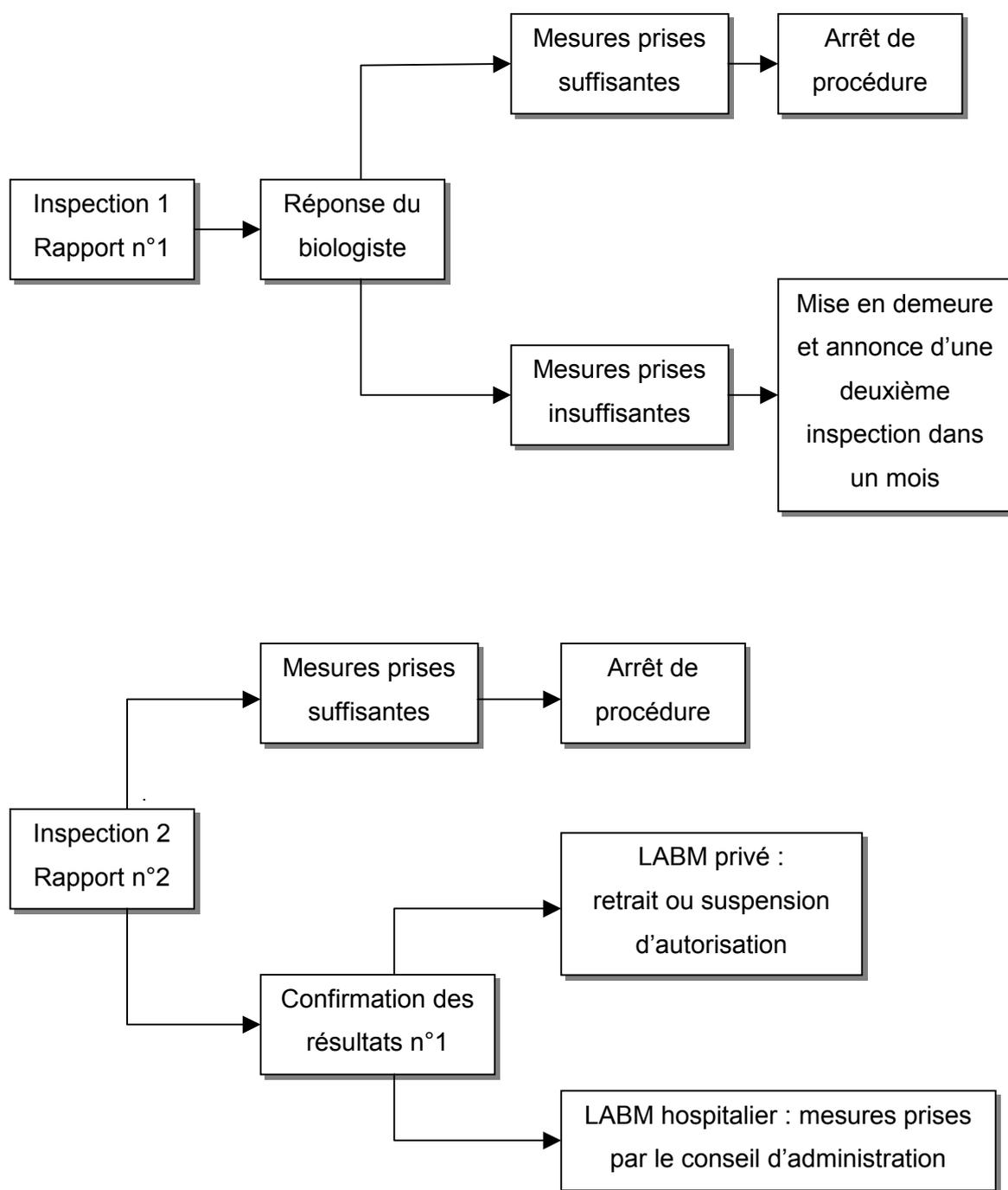
Le biologiste (LABM privé) ou le biologiste hospitalier et le directeur de l'établissement (LABM hospitalier) dispose(nt) alors d'un délai d'un mois pour présenter les mesures qu'il(s) comptent appliquer afin de remédier aux dysfonctionnements constatés.

Si ces mesures paraissent suffisantes, la procédure s'arrête à ce niveau. Par contre, si le préfet estime ces mesures insuffisantes, il met en demeure le directeur du LABM privé ou les responsables du laboratoire mentionné précédemment dans le cas d'un LABM hospitalier, de renforcer ces mesures. Le ou les responsables sont avertis qu'un deuxième contrôle de bonne exécution sera effectué après un nouveau délai d'un mois.

Ce deuxième contrôle se fait avec d'autres experts que ceux ayant participé au premier contrôle. Au terme de ce contrôle, un nouveau rapport d'inspection est envoyé.

Là encore, si les mesures prises paraissent suffisantes, la procédure est arrêtée. En revanche, s'il y a confirmation des résultats du premier contrôle, le préfet peut procéder, dans le cas d'un LABM privé, à un "retrait de l'autorisation de fonctionnement, total ou partiel, temporaire ou définitif". Dans le cas d'un laboratoire hospitalier, le préfet "saisit le directeur de l'établissement du fonctionnement déficient du laboratoire et demande au conseil d'administration d'adopter les mesures qui s'imposent".

Schéma 3 : Retrait d'autorisation après un contrôle de bonne exécution en application du décret n°83-104 du 15 février 1983 modifié



3.3.2 Suites disciplinaires

3.3.2.1 Cas des laboratoires d'analyses de biologie médicale privés

L'action disciplinaire peut être engagée par l'Administration auprès de l'Ordre professionnel concerné.

En ce qui concerne les pharmaciens biologistes, il s'agit du conseil central (section G) ou du conseil national de l'Ordre des pharmaciens.

En ce qui concerne les médecins biologistes, il s'agit du conseil régional de l'Ordre des médecins.

Conformément aux articles R.5016 (cas des pharmaciens biologistes) et L.4124-1 (L.417) (cas des médecins biologistes) du CSP, les personnes pouvant saisir l'Ordre sont le ministre chargé de la santé, le préfet, le procureur de la République, le directeur départemental des affaires sanitaires et sociales (à l'encontre de médecins ou pharmaciens biologistes) ou le directeur régional des affaires sanitaires et sociales (à l'encontre de pharmaciens biologistes).

Le biologiste peut alors comparaître en chambre de discipline. Dans le cas des pharmaciens, cette comparution est obligatoire lorsqu'elle est demandée expressément par le ministre chargé de la santé ou le procureur de la République, comme précisé par l'article R.5020 du CSP. Dans les autres cas, le président du conseil intéressé saisit son conseil de l'affaire. Le conseil décide de traduire ou non le pharmacien biologiste concerné en chambre de discipline, la décision lui étant notifiée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception postal. Les sanctions éventuelles sont l'avertissement, le blâme avec inscription au dossier, l'interdiction temporaire (pour une durée maximum de cinq ans) ou définitive d'exercer la pharmacie (art. L.4234-6 (L.527) du CSP).

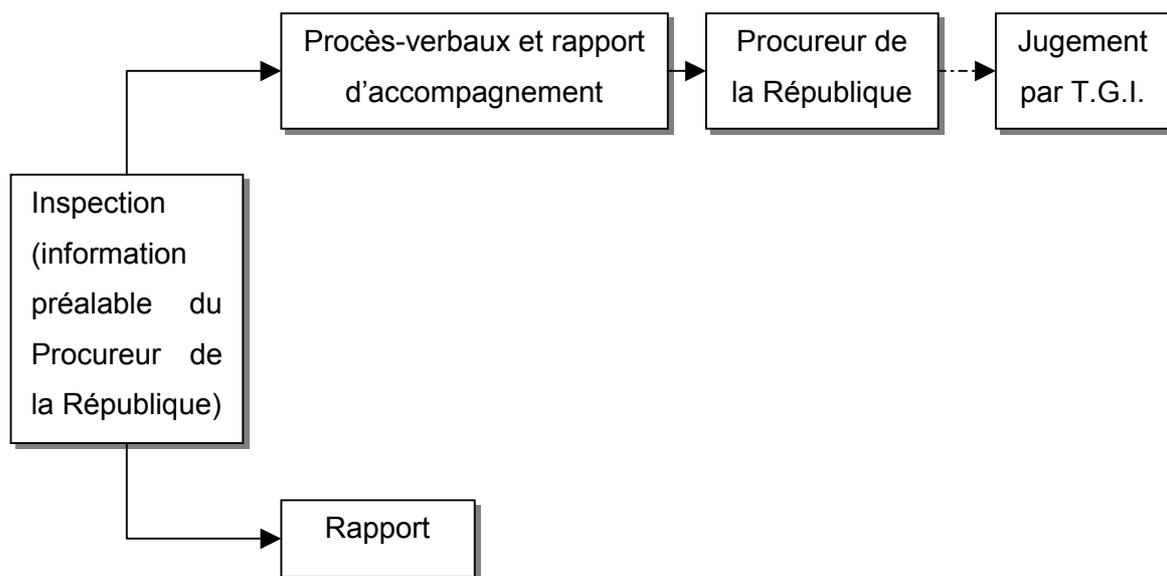
3.3.2.2 Cas des laboratoires hospitaliers publics

L'action disciplinaire peut être engagée par le ministre de la santé pour les praticiens hospitaliers universitaires et pour les praticiens hospitaliers. Une commission disciplinaire peut alors amener la suspension voire la révocation du praticien incriminé.

3.3.3 Suites judiciaires

Une procédure pénale peut être engagée conformément à l'article L.5411-2 (L.564, II) du CSP (schéma 4) ou à l'article 40 du code de procédure pénale.

Schéma 4 : Procédure prévue à l'article L.5411-2 (L.564, II) du CSP applicable par les pharmaciens inspecteurs de santé publique



L'article L.5411-2 du CSP dispose que "le procureur de la République est préalablement informé des opérations envisagées en vue de la recherche des infractions par les pharmaciens inspecteurs de santé publique. Il peut s'opposer à ces opérations. Les procès-verbaux lui sont transmis dans les cinq jours suivant leur établissement. (...)".

L'article 40 du code de procédure pénale dispose que tout fonctionnaire "qui, dans l'exercice de ses fonctions, acquiert la connaissance d'un crime ou d'un délit est tenu d'en donner avis sans délai au procureur de la République et de transmettre à ce magistrat tous les renseignements, procès-verbaux et actes qui y sont relatifs."

En pratique, deux cas peuvent se présenter :

* le pharmacien inspecteur prévient à l'avance le procureur de la République qu'il va effectuer une recherche d'infractions de son champ de compétence. Il lui transmet alors les éventuels procès-verbaux ainsi qu'un rapport d'accompagnement dans le délai prévu légalement.

* le pharmacien inspecteur constate des infractions susceptibles d'entraîner des poursuites judiciaires lors de son inspection et doit transmettre ses constats au procureur de la République.

Des sanctions pénales pourront alors éventuellement être prononcées par le tribunal de grande instance compétent. C'est ainsi qu'une non participation totale au contrôle national de qualité est passible de six mois d'emprisonnement conformément à l'article L.6214-6 (L.761-18) du CSP.

3.3.4 Exemples pratiques

Premier cas : l'inspection inopinée d'un LABM ayant une participation insuffisante au CNQ a révélé un fonctionnement du laboratoire dans des conditions dangereuses pour la santé publique, comme la détection des anticorps anti-VIH non conforme à la réglementation en vigueur, ainsi que la détermination des groupes sanguins ABO. Cette inspection a entraîné :

- une mise en demeure et une suspension en urgence du fonctionnement du laboratoire par le préfet
- une plainte auprès de l'Ordre professionnel concerné
- une transmission au procureur de la République
- une information aux organismes de remboursement de la sécurité sociale.

Deuxième cas : sur une sérologie de dépistage des anticorps anti VIH 1/2, le laboratoire a rendu un résultat négatif à l'AFSSAPS à la place d'un résultat positif. L'inspection a montré qu'en réalité, deux échantillons avaient été envoyés par l'AFSSAPS : l'un devait être positif et l'autre négatif. Par suite d'un problème d'informatique, les résultats des tests ont été lus visuellement et transcrits manuellement. Il y a eu en fait une inversion des résultats lors de la transcription manuelle, sans conséquence sur les échantillons biologiques de patients reçus pendant cette période, car ils étaient tous négatifs.

Notons que la nouvelle "procédure générale concernant les techniques ELISA" du laboratoire impose de se faire aider par une autre personne qualifiée en cas de transcription manuelle et la validation biologique doit se faire obligatoirement au vu des résultats bruts transcrits et édités.

4 - PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ

Depuis la mise en application de l'article 9 du décret du 2 décembre 1994 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-3 (L.761-14) du CSP, le dispositif actuel du contrôle de qualité peut apparaître très répressif et peut perdre à terme son objectif pédagogique. De plus, la réglementation des réactifs a également des implications sur le CNQ.

4.1 IMPLICATION DE LA RÉGLEMENTATION DES RÉACTIFS SUR LE CNQ

Actuellement, la France est dans une période de transition en ce qui concerne la réglementation des réactifs.

En effet, un système d'enregistrement de tous les réactifs a été mis en place au LNS suite à la parution du décret du 8 septembre 1982 relatif aux réactifs de laboratoires destinés aux analyses de biologie médicale. C'était le seul pays européen à être exhaustif en la matière. Cette réglementation imposait le dépôt de dossiers rédigés en français, ainsi qu'une notice en français. La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 dans son article L.5133-2 (L.761-14-1) du CSP a imposé l'enregistrement des réactifs avant leur mise sur la marché, auprès de l'AFSSAPS. Celle-ci étant l'autorité compétente, dès qu'un industriel désire commercialiser un réactif, il doit déposer un dossier à l'Agence. La composition du dossier de demande d'enregistrement doit être conforme à l'article 2 du décret n° 96-351 du 19 avril 1996, qui a abrogé le décret du 8 septembre 1982. Doivent notamment figurer la nature des composants, des informations sur l'intérêt diagnostique et thérapeutique du réactif, le principe de la mesure, les conditions de conservation justifiées par des résultats d'études de stabilité, ainsi que les références bibliographiques récentes concernant le réactif. L'Agence vérifie alors la partie "présentation réglementaire", tandis que des experts faisant partie de la Commission Consultative d'Enregistrement des Réactifs (CCER) donnent leur avis au niveau scientifique pour certaines classes de réactifs définis par l'arrêté du 5 juillet 1996. Des renseignements complémentaires peuvent être demandés, le contrôle du dossier portant essentiellement sur la performance des réactifs. Lorsque le réactif est accepté, une attestation comportant un numéro d'enregistrement est délivrée à l'industriel qui peut alors commercialiser le produit.

Enfin, ce décret du 19 avril 1996 sera abrogé à la fin de l'année 2003, date à laquelle la transposition en droit français de la directive européenne 98/79/CE parue au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) du 7 décembre 1998 sur les dispositifs médicaux

de diagnostic in vitro entrera en vigueur. Dès lors, l'AFSSAPS aura besoin de davantage de détails sur les réactifs qui porteront le "marquage CE".

4.2 ÉVOLUTION POSSIBLE DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ

Une réflexion sur les erreurs jugées graves a fait l'objet de plusieurs débats de la commission du contrôle de qualité, plus particulièrement au cours de l'année 2000, mais aussi au cours des années précédentes (1997 à 1999).

Il est possible de se demander comment redéfinir les paramètres à surveiller, et sur quels critères.

Faut-il que les échantillons soient variables, à savoir "moyens", ou également "difficiles"? Une augmentation significative des signalements de laboratoires est observée en cas d'envoi d'un échantillon "difficile".

Lorsqu'un paramètre est contrôlé au niveau du CNQ, les laboratoires peuvent se rectifier et faire de moins en moins d'erreurs. On observe ainsi que le nombre de signalements d'anomalies graves de l'AFSSAPS a diminué pour la part des anomalies graves concernant la sérologie VIH (CNQ 1997 : 21 ; CNQ 1998 : 13 ; CNQ 1999 : 9) ou le paludisme (CNQ 1997 : 14 ; CNQ 1998 : 4 ; CNQ 1999 : 2). Dans ces cas, les laboratoires semblent avoir tenu compte de l'aspect pédagogique du CNQ.

L'évolution du CNQ pourrait mieux développer son rôle pédagogique. Dans ce but, il serait souhaitable d'informer plus rapidement les biologistes de leurs résultats des contrôles de qualité, en utilisant par exemple des moyens de communication tels que le minitel ou Internet. La publication des annales du contrôle de qualité dans des délais plus rapides pourrait également les aider à choisir leurs réactifs, notamment lors de l'application de la nouvelle directive européenne.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le CNQ apparaît comme un dispositif de surveillance en sécurité sanitaire permettant l'amélioration de la qualité des analyses de biologie médicale et s'inscrit naturellement dans la démarche d'assurance de qualité préconisée par le GBEA pour les laboratoires de biologie médicale.

L'organisation générale du CNQ montre qu'à une anomalie précise repérée par l'AFSSAPS pourra correspondre un signalement à la Direction Générale de la Santé, et donc une demande d'enquête aux services déconcentrés.

Ces enquêtes peuvent mettre en évidence d'autres anomalies dans le fonctionnement du laboratoire.

Dans le cadre du renforcement des contrôles de sécurité sanitaire, une articulation entre l'AFSSAPS, l'administration centrale -la DGS- et les services déconcentrés s'est instaurée, pour une meilleure prévention de la santé publique.

Les débats actuels montrent que les laboratoires de biologie médicale, privés et publics, doivent utiliser toutes les données existantes de formation continue et optimiser le rôle pédagogique du CNQ afin d'améliorer leur démarche d'assurance qualité et, finalement, le "service rendu" aux patients.

ANNEXE 1

Opérations de contrôle organisées au cours des années 1998 et 1999

Nature des opérations de contrôle	Nombre de contrôles 1998	Nombre moyens de LABM contrôlés (1998)	Nombre de contrôles 1999	Nombre moyens de LABM contrôlés (1999)
Biochimie	4	4418	4	4411
Médicaments	1	2042	1	2053
Hématologie	4	4748	3	4740
Bactériologie	2	4594	2	4493
Parasitologie	2	4522	2	4501
Sérologie virale	2	3696	2	3566
Immuno-dosages	2	3033	2	3036
Allergie	0	0	1	2610
Autoimmunité	1	2132	1	2028
Gazométrie sanguine	1	985	1	951
Hormone de croissance	4	90	4	88
Typage lymphocytaire	1	224	1	215
Western Blot VIH	2	235	2	220
HLA	5	55	5	55
CD34	1	50	1	49
HLA B27	1	94	1	87
Plombémie	4	74	4	73
Charge virale VIH	1	121	1	121
Marqueurs trisomie 21	2	57	2	64
Empreintes génétiques	2	18	2	22
ARN-VHC plasmatique	0	0	1	121
Dépistage néo-natal	0	0	1	35
Mycobactéries	0	0	1	242
TOTAL	42		45	

ANNEXE 2

Information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus, en cas de poursuite d'activité de ce laboratoire

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué au laboratoire ... des analyses de biologie médicale. Des éléments laissent à penser qu'une anomalie pourrait avoir affecté les résultats qui vous ont été remis.

En conséquence, nous vous proposons de réaliser un contrôle des résultats de ces analyses. Il suffira de vous présenter au laboratoire muni de la présente lettre. Le contrôle est à la charge du laboratoire.

Veuillez agréer...

ANNEXE 3

Information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus, en cas de fermeture du laboratoire pour raisons de santé publique

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué au laboratoire ... des analyses de biologie médicale. Des éléments laissent à penser qu'une anomalie pourrait avoir affecté les résultats qui vous ont été remis.

En conséquence, je vous invite à contacter le médecin qui vous a prescrit ces analyses afin de déterminer si de nouvelles analyses sont nécessaires.

Veuillez agréer...

NOTE DE SYNTHÈSE RELATIVE AUX RAPPORTS DU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ AVEC L'INSPECTION

La qualité des analyses de biologie médicale constitue un enjeu de santé publique important, dans la mesure où ces analyses prennent une part active dans la prévention ou le diagnostic de maladies.

Très tôt, un contrôle de qualité a été organisé par le biais d'associations de professionnels dans les domaines de la biochimie, de l'hématologie, de la bactériologie et de la parasitologie. En 1975, près de la moitié des laboratoires privés participaient volontairement à ces contrôles.

Aujourd'hui, il existe une évaluation externe de la qualité des analyses, obligatoire en vertu de la loi n°75-626 du 11 juillet 1975. Il s'agit du "Contrôle National de Qualité" (CNQ), institué à l'article L.6213-3 (L.761-14) du Code de la Santé Publique (CSP).

Un système obligatoire réglementé

La loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 a confié à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) l'exécution du contrôle de qualité des analyses selon des modalités fixées par le décret n°94-1049 du 2 décembre 1994.

L'AFSSAPS constitue à cet effet un "fichier des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale (LABM)", et adresse aux laboratoires concernés des échantillons du CNQ accompagnés d'une lettre explicative, par système "Dilipack", permettant d'avoir une traçabilité des colis. A réception des bordereaux de réponse des laboratoires dans des délais déterminés, l'agence effectue une vérification des codes utilisés, en particulier la présence du "code anonymat" du laboratoire. La saisie des données est effectuée par des prestataires extérieurs. Puis, le traitement statistique sera adapté aux analyses, les données pouvant être qualitatives et/ou quantitatives. En retour, chaque laboratoire reçoit un compte-rendu individuel puis les "Annales du Contrôle National de Qualité" incluant des recommandations permettant d'améliorer la qualité des analyses. Pour leur part, les laboratoires payent une redevance forfaitaire annuelle pour l'exécution du CNQ.

Un outil pour renforcer la sécurité sanitaire en lien avec l'inspection des LABM

Lorsque les résultats d'un laboratoire présentent "des anomalies répétées ou importantes au regard de leur utilisation médicale", l'AFSSAPS signale le cas de ce laboratoire à la Direction Générale de la Santé (DGS). Il est alors soumis anonymement à la commission du contrôle de qualité, qui se prononce sur le caractère de gravité de ces anomalies depuis avril et mai 1998 (article 9 du décret du 2 décembre 1994 suscités). L'avis

de la commission est transmis au ministre chargé de la santé publique. Lorsque ces anomalies sont jugées graves, l'AFSSAPS lève l'anonymat des laboratoires, la DGS pouvant alors demander une enquête aux services déconcentrés de l'Etat dans le LABM concerné, en vue de recueillir des éléments sur le fonctionnement du LABM et, le cas échéant, conduire à des suites administratives, disciplinaires, voire pénales (des sanctions pénales en cas de refus de participation au CNQ sont prévues par l'article L.6214-6 (L.761-18) du CSP).

L'article 10 de ce même décret concerne les signalements faits par l'AFSSAPS des laboratoires qui ne participent pas au CNQ ou qui y participent de manière "insuffisante" (participation inférieure à 50%). Dans le premier cas, la DGS demande aux services déconcentrés de l'Etat une inspection des laboratoires. En revanche, elle demande d'inspecter en priorité lors des inspections de routine les LABM qui participent de manière "insuffisante", toujours en vue de déceler des anomalies par rapport aux obligations des LABM en matière de qualité des analyses.

Ainsi, de septembre 1998 à janvier 2000, la DGS a demandé 358 inspections de LABM ayant présenté des manquements dans la réalisation du contrôle national de qualité. Ces demandes d'inspections concernaient des non-participations totales ou des anomalies graves, dont la sérologie virale VIH et les groupages sanguins. Le cas échéant, il peut être nécessaire de rappeler des patients, selon les modalités fixées dans la circulaire DGS n°2000/407 du 17 juillet 2000.

Pour des raisons évidentes de santé publique, une articulation apparaît donc clairement entre l'AFSSAPS, l'administration centrale -la DGS- et les services déconcentrés.

Pour ces mêmes raisons, une réflexion a été menée en 2000 par la commission du contrôle de qualité sur une évolution possible du CNQ. Son rôle pédagogique pourrait être mieux développé, afin d'améliorer la démarche d'assurance qualité des LABM, préconisée dans l'arrêté du 26 novembre 1999 portant le guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale.

TEXTES LÉGISLATIFS ET RÉGLEMENTAIRES

Loi n°75-626 du 11 juillet 1975 relative aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et à leurs directeurs et directeurs adjoints, modifiée.

Décret n°76-1004 du 4 novembre 1976 fixant les conditions d'autorisation des laboratoires d'analyses de biologie médicale, modifié.

Décret n°78-1148 du 7 décembre 1978 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-3 (L.761-14) du code de la santé publique, abrogé.

Loi de finances pour 1979 n°78-1239 du 29 décembre 1978, modifiée.

Décret n°79-210 du 15 mars 1979 relatif à la redevance pour le financement du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale instituée par l'article 109 de la loi de finances pour 1979.

Circulaire n°1217 du 26 avril 1979 relatif à la redevance due par les établissements hospitaliers publics au titre du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale.

Arrêté du 18 juin 1979 fixant le cahier des charges mentionné à l'article 6 du décret n°78-1148 du 7 décembre 1978 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-3 (L.761-14) du code de la santé publique.

Circulaire n°852 du 3 mars 1980 relative au contrôle obligatoire de qualité des analyses de biologie médicale effectuées dans les établissements hospitaliers publics et paiement de la redevance due à ce titre.

Arrêté du 7 juillet 1980 fixant la procédure d'agrément des organismes publics ou des associations privées assurant le contrôle de qualité facultatif des analyses de biologie médicale.

Décret du 8 septembre 1982 relatif aux réactifs de laboratoires destinés aux analyses de biologie médicale, abrogé.

Décret n°83-104 du 15 février 1983 relatif au contrôle de la bonne exécution des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-1 (L.761-13) du code de la santé publique, modifié.

Circulaire n°85-92 du 26 avril 1985 relative à l'application du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale dans les établissements hospitaliers publics : paiement de la redevance forfaitaire prévue à l'article 109 de la loi n°78-1239 du 29 décembre 1978 et recensement des laboratoires existants au sein des établissements hospitaliers publics et soumis au contrôle.

Circulaire DGS/3B/552 du 17 mai 1985 relative à la prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'allo-immunisation.

Décret n°92-252 du 17 mars 1992 modifiant le montant de la redevance forfaitaire annuelle instituée par l'article 109 de la loi de finances pour 1979 pour le financement du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-3 (L.761-14) du code de la santé publique.

Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, modifiée.

Circulaire n°94-6 du 14 janvier 1994 relative aux contrôles des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale.

Arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA), abrogé.

Décret n°94-1049 du 2 décembre 1994 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L.6213-3 (L.761-14) du code de la santé publique.

Décret n°96-351 du 19 avril 1996 relatif aux réactifs mentionnés à l'article L.5133-2 (L.761-14-1) du code de la santé publique.

Arrêté du 5 juillet 1996 fixant la composition et les modalités de fonctionnement de la commission consultative d'enregistrement des réactifs.

Arrêté du 27 septembre 1996 fixant les conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2 et des anticorps anti-HTLV I et II.

Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Directive n°98/79/CE parue au JOCE du 7 décembre 1998 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Décret n°99-147 du 4 mars 1999 relatif à des transferts de compétences au profit de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et modifiant le livre VIII du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

Arrêté du 17 juin 1999 portant nomination à la commission du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale.

Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

Circulaire DGS n° 2000/158 du 23 mars 2000 relative à la mise en place d'une procédure de retestage de personnes concernées par la détection d'anomalies répétées ou importantes pour le dépistage des anticorps anti-VIH au contrôle de qualité des laboratoires d'analyses de biologie médicale de 1997, jugées graves par la Commission nationale du contrôle de qualité.

Circulaire DGS n°2000/407 du 17 juillet 2000 relative à l'information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus.

Note de la DGS n°00-701 du 21 juillet 2000 complétant la circulaire DGS n°2000/407 du 17 juillet 2000 relative à l'information des personnes concernées par un risque d'erreur d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel ont été détectées des anomalies susceptibles de remettre en cause la fiabilité des résultats rendus.

Art. L.1421-1, L.1421-2, L.1421-3 (L.795-1,I,II,III) ; art. L.4124-1 (L.417) ; art. L.4234-6 (L.527) ; art. L.5133-2 (L.761-14-1) ; art. L.5411-1 (L.564,I) ; art. L.5411-2 (L.564,II) ; art. L.6211-1 (L.753) ; art. L.6211-2 (L.757) ; art. L.6213-1 (L.761-13) ; art. L.6213-3 (L.761-14) ; art. L.6214-5 (L.761-20) ; art. L.6214-6 (L.761-18) du CSP.

Art. R.5016 ; art. R.5020 du CSP.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CHASSINE J.P., DELOMENIE P., "Rapport sur le fonctionnement du département de biologie médicale du laboratoire national de la santé", Inspection générale des affaires sociales, juillet 1993 (rapport mentionné à plusieurs reprises par mes interlocuteurs, mais dont je n'ai pas eu connaissance).
- (2) DEFOURNY V., NOYÉ D., Du bon usage des mots de la qualité, Insep éditions, 1996.
- (3) LEBLANC A., "Le contrôle de qualité dévoyé", Option/Bio, mars 2000, n°248, pp.1-2.
- (4) Rapport "Le contrôle national de qualité 1997", sur l'activité de l'Agence du médicament dans le domaine du contrôle de qualité prévu au dernier alinéa de l'article 8 du décret 94-1049 du 2 décembre 1994, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Direction des Laboratoires et des Contrôles, Unité Biologie Médicale, Saint-Denis.
- (5) Rapport "Le contrôle national de qualité 1998", sur l'activité de l'Agence du médicament dans le domaine du contrôle de qualité prévu au dernier alinéa de l'article 8 du décret 94-1049 du 2 décembre 1994, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Direction des Laboratoires et des Contrôles, Unité Biologie Médicale, Saint-Denis.

PERSONNES RESSOURCES RENCONTRÉES

- Mme E. BURG, Chef de l'Unité du contrôle national de qualité, AFSSAPS/DLC.
- Mme C. de CACQUERAY, Médecin contractuel, DGS-ex-SQ3 (1998 à sept.2000)/DHOS.
- M. X. CORNIL, Pharmacien inspecteur de santé publique en chef, DRASS-IF.
- Mme F. FALHUN, Pharmacien inspecteur de santé publique en chef, DRASS-IF/AFSSAPS-DIE.
- Dr M.C. MAZERON, Maître de conférences, Laboratoire de bactériologie-virologie de l'hôpital Lariboisière, Paris.
- Mme L. POCHAT, Pharmacien-conseil, DGS, bureau 2B (depuis septembre 2000).
- Dr M.F. RENARD, Biologiste, Laboratoire de biochimie de l'hôpital Lariboisière, Paris.