

Biologie médicale à l'heure de la Covid-19: user d'un vocabulaire précis et connaître quelques points de réglementation

La pandémie à SARS-CoV-2 a mis sous le feu des projecteurs la question de ce que l'usage a nommé « tests Covid ». Ce terme véhiculé par les médias grand public, utilisé par les autorités de santé comme les médecins et leurs patients peut s'avérer trop vague si l'on doit rentrer dans les problématiques de validation ou de réglementation. Explications.

Michel Ballereau

Président du Comité stratégique santé-action sociale, Afnor-normalisation. M: presidence.cos.sante@orange.fr

Examen et analyse: des termes qui ne sont pas synonymes

Le terme « examen » de biologie médicale recouvre un champ plus vaste celui d'« analyse médicale ». L'examen de biologie médicale commence par la phase pré-analytique, allant du patient jusqu'à l'automate. Elle est sous la responsabilité du biologiste médical. Puis, vient la phase analytique, qui est l'analyse à proprement parler, sur l'automate, sous le microscope, ou toute autre technique. La dernière phase, tout aussi essentielle est la phase post-analytique, qui comprend la validation du résultat, strictement obligatoire avant toute communication de celui-ci, et l'interprétation biologique en fonction des éléments cliniques pertinents.

Le médecin clinicien est tenu de communiquer au biologiste tous les éléments cliniques pertinents dans sa demande d'examen. La législation est précise et introduit juridiquement une obligation. Si le clinicien ne le fait pas, la législation impose au biologiste de les lui réclamer. Cette obligation va de pair avec une responsabilité du biologiste médical dans le choix des examens, identique quelle que soit la nature juridique, privée ou publique, du laboratoire de biologie médicale (LBM).

Qui est compétent pour procéder à un examen de biologie médicale? Les règles d'accréditation

Les règles d'accréditation, c'est-à-dire de reconnaissance de la compétence de la structure médicale de biologie par les pairs sont les mêmes pour tous les LBM, publics et privés. On ne peut pas fixer par une liste, les LBM qui peuvent ou non faire tel ou tel type d'examen sauf dans des cas extrêmement particuliers comme la génétique constitutionnelle. L'accréditation remplit cette fonction de garantie du niveau nécessaire de qualité et de compétence des LBM. Seule la qualité utile pour le patient a un sens. Tous les LBM français ne sont pas encore accrédités au sens de la législation, c'est-à-dire sur la totalité de leur activité. Au mieux serait-il possible de demander que les LBM qui pratiquent les examens

concernant la Covid-19 soient accrédités pour les examens biologiques concernés, ou simplement de publier ceux qui le sont. Les systèmes d'information du ministère « de la santé » sont construits pour le permettre. Cette accréditation garantit, grâce aux biologistes médicaux eux-mêmes la compétence du LBM et permet de s'assurer, par la traçabilité de ce qui est fait, que chaque réactif, chaque série d'analyses, est bien étalonné dans le LBM lorsqu'il le faut.

Faire le lien entre réactifs et automates: une question de norme

L'accréditation repose sur une « norme » NF EN ISO 15189 Afnor en France, Comité européen de normalisation (CEN) pour le niveau européen et ISO pour le niveau international. Cette norme est complétée, pour la biologie dite « biologie délocalisée », celle dont la phase analytique est réalisée directement dans le service clinique, par une déclinaison qui porte le numéro NF EN ISO 22870

Pour faire le lien avec les réactifs et les automates, cette accréditation permet de s'assurer, par la traçabilité interne à chaque LBM, que chaque réactif que le LBM utilise, a bien donné lieu à une vérification de méthode dans le LBM avant sa mise en œuvre.

Les réactifs et automates que les LBM utilisent pour la réalisation des examens de biologie médicale constituent, pour leur part, des **dispositifs de diagnostic in vitro** (DDIV). Ils relèvent d'une réglementation européenne éprouvée, régie par une directive en cours de remplacement par un « règlement européen ». La directive ancienne et le règlement européen nouveau sont en continuité.

Dispositifs de diagnostic in vitro: pas d'autorisation de mise sur le marché, mais un marquage CE

Le droit européen a introduit le marquage CE pour le diagnostic in vitro, comme pour les dispositifs médicaux. Il a



Recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR par prélèvement naso-pharyngé.

la primauté sur le droit national, le marché est européen, sans frontière entre les pays de l'Union. Le marquage CE est toujours apposé par le fabricant. Le principe est simple : liberté d'entrer sur le marché et responsabilité accrue, pleine et entière au fabricant, qui ne peut même pas mettre en cause, ex post, une autorité de mise sur le marché qui aurait donné son accord.

Dans le domaine des dispositifs de diagnostic in vitro, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché. Les normes sur lesquelles s'appuie le marquage CE définissent les critères à respecter. Chaque LBM valide la méthode avant de l'utiliser, du fait même des règles qui encadrent sa propre activité médicale. Les signalements de vigilance, dits de réactio-vigilance, relèvent les défauts. Notons que le recours à un organisme notifié est nécessaire uniquement pour les autotests, ceux qui sont réalisés par le patient lui-même.

Il ressort de ce qui précède que nulle autorité ne peut définir les réactifs (et automates, les deux sont liés) qu'elle autorise sur le marché, tout simplement parce que ce n'est pas elle qui autorise. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut interdire sur le marché national les réactifs (et automates) qui ne répondraient pas aux exigences essentielles de santé et de sécurité via la clause de sauvegarde. Les autres pays de l'Union doivent être informés et pouvoir donner leur avis, ce qui peut être réalisé dans des délais très brefs. Le processus demande certes du travail d'expertise. Le recours à des experts externes, en complément des experts internes à l'Agence, est possible, tout en gardant à l'esprit que seule l'Agence endosse la responsabilité. L'autorité de régulation peut également dans certains cas, autoriser, en plus, sur le marché national des réactifs qui n'ont pas le marquage CE.

Le système d'alerte de l'ANSM est performant et connu des professionnels. Tout retrait, toute information est largement

et gratuitement diffusée par mail par l'Ansm et elle est lue. La force du système veut que l'on ne travaille pas, en situation de crise, en dehors de ce qui est robuste et éprouvé.

Le marquage CE présente la même faiblesse que celle de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments : le fabricant doit initier le travail. Un fabricant qui voudrait privilégier un marché hors Europe peut tarder à apposer le marquage CE : rien ne peut lui être opposé, hors pression diplomatique.

Stratégie d'utilisation des examens et des tests : rôle de la HAS et des sociétés savantes

Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques ne se déterminent pas au sein de l'administration centrale du ministère. Cela ne minimise pas la fonction de régulateur de l'État. Simplement régulateur et acteur direct ne doivent pas être confondus, et les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et des sociétés savantes remplissent ce rôle de préconisation des stratégies.

La recherche du virus par RT-PCR et recherche des anticorps par sérologie sont des examens de biologie médicale

De nombreux LBM publics et privés sont aptes à réaliser des RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) aujourd'hui par prélèvement naso-pharyngé, dès lors qu'ils disposent des réactifs et des écouvillons de prélèvement et milieux de conservation. La recherche d'anticorps, IgG et IgA ou IgM en technique immunologique, notamment en Elisa, constituent de la biologie médicale courante. Les analyses

par Elisa peuvent être réalisées sur des automates à haut débit, dès lors que les réactifs sont sur le marché. L'inscription au remboursement doit être particulièrement rapide (c'est fait pour la RT-PCR), surtout pas comme ce fut le cas de la sérologie HIV à une époque, il n'y avait pas de méthode de mesure de la virémie.

Un consommateur peut demander à un LBM de faire un examen même sans ordonnance

La législation française permet à toute personne de demander à un LBM un examen sans avoir d'ordonnance. Dans ce cas, l'examen, si le LBM peut le pratiquer et l'accepte, n'est pas remboursé. Le prix facturé doit être le même que le tarif de remboursement, si cet examen est déjà sur la liste des examens remboursables bien sûr. Le biologiste médical peut, et doit, s'appuyer sur la meilleure combinaison des examens pour répondre à la question et celle-ci est posée par le médecin clinicien.

Tests rapides d'orientation diagnostique (Trod): une orientation sur sang total

Un test et un examen de biologie médicale ne relèvent pas des mêmes conditions d'emploi. En théorie, le Trod, permet d'orienter le diagnostic tandis que l'examen de biologie médicale, permet la confirmation biologique de l'orientation clinique. La recherche d'anticorps par dispositif unitaire est un micro-prélèvement sanguin effectué au bout du doigt. Le résultat peut être délivré en quinze minutes environ. Remarquons que parler de « sérologie » pour ces dispositifs unitaires est une incongruité, car ceux-ci sont réalisés

sur sang total et non sur sérum. Dans cette situation, le mot « test » est approprié. Les dispositifs ainsi employés sont appelés « tests rapides d'orientation diagnostique » ou « Trod », car la vocation première des dispositifs unitaires est de permettre une orientation diagnostique par le médecin traitant, le médecin du travail ou, selon les circonstances, par un infirmier. Comme tout dispositif de diagnostic in vitro, ils relèvent du marquage CE. La surveillance du « marché » est particulièrement importante. C'est d'ailleurs sur des dispositifs similaires dans l'esprit, les lecteurs de glycémie, que la clause de sauvegarde européenne a été mise en œuvre après surveillance du marché pour l'une des premières fois pour les DDIV, il y a plus de dix ans.

La confirmation en LBM par un examen de biologie médicale par sérologie suivra si nécessaire en fonction du protocole de suivi médical retenu. Celui-ci peut concerner la personne testée elle-même ou des personnes contact dans l'entourage familial, professionnel ou de voisinage.

Autotests: pas encore disponibles

La personne concernée, malade, personne à risque d'avoir été contaminée par l'infection virale ou à risque de contaminer d'éventuels contacts est au centre de processus. Lorsque la fiabilité de tous les Trod, qui sont et qui auront été laissés disponibles, aura été éprouvée, il sera alors possible, à la demande du fabricant, de les faire évoluer vers des autotests, quand les stratégies médicales autour du diagnostic auront été confortées. Du temps, des vérifications et de la réflexion sont encore nécessaires pour que ces autotests soient disponibles et utilisables comme d'autres autotests que sont les tests de grossesse, par exemple. ■