

Thesis, COLLÉGIALITÉ, FRANZEN Rachelle

Auteur : Taha, Noure

Promoteur(s) : LUIS, Géraldine; Brysse, Anne

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences biomédicales, à finalité spécialisée en assurance qualité

Année académique : 2024-2025

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/23166>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Contribution à la mise en place de la réglementation CE-IVDR au sein du laboratoire de Biochimie Génétique

Mémoire réalisé par Noure Taha

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biomédicales, à finalité spécialisée en Assurance Qualité

Promotrices :

- Dr Sci. Géraldine Luis
- Dr Sci. Anne Brysse

Membres du jury :

- Dr Sci. Philippe Calmant
- Dr Sci. Nathalie Dubois
- Dr Sci. Marie Ebroin

Année académique 2024-2025

Remerciements

Mon parcours académique, et en particulier la réalisation de ce mémoire, a été jalonné de hauts et de bas, mais surtout de précieuses personnes sans lesquelles je ne serais pas arrivée là et envers lesquelles je tiens donc à exprimer ma gratitude.

Tout d'abord, un grand merci au responsable du laboratoire de Biochimie Génétique, Pr François Boemer, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe, et pour le temps et l'expertise qu'il m'a généreusement accordés dans le cadre de mon mémoire.

Ensuite, je tiens à remercier mes chères promotrices, Dr Sci. Géraldine Luis et Dr Sci. Anne Brysse, qui ont été excellentes dans leur rôle. Elles m'ont guidée, formée et transmis de nombreuses connaissances avec générosité et bienveillance. Elles m'ont accordé beaucoup de leur temps et ont veillé à ce que je me sente parfaitement intégrée dans le laboratoire et dans l'Unilab Lg de façon générale. Je ne saurais assez les remercier pour toutes les opportunités qu'elles m'ont offertes durant la réalisation de ce mémoire. Grâce à elles, j'ai pu bénéficier d'une première expérience professionnelle enrichissante et formatrice. Merci de m'avoir soutenue, encouragée et accompagnée tout au long de mon mémoire. Je n'aurais pas pu rêver de meilleures promotrices et j'en garderai à jamais un bon souvenir. J'espère avoir été une mémorante dont le travail a su vous satisfaire et vous rendre fières.

Je n'oublie évidemment pas de remercier les technologues du laboratoire de Biochimie Génétique, en particulier Lorie et Christophe, dont les explications, la disponibilité et l'aide précieuse ont largement contribué à la bonne réalisation de mon travail. De façon générale, je me suis sentie bien accueillie par le laboratoire et je suis profondément reconnaissante du temps, de l'attention et de la bienveillance qu'ils m'ont accordés.

Je ne pourrais conclure ces remerciements sans adresser quelques mots à ma famille et à mes amies, qui ont été présentes à chaque étape de mon parcours.

Merci à mes parents, qui m'ont toujours encouragée et transmis les valeurs de résilience et de persévérance. Je n'aurais pas pu arriver jusqu'ici sans vous. Merci à mes sœurs, Hayat et Tala, qui sont pour moi une source précieuse d'inspiration, de réconfort et de soutien. Je tiens aussi à mentionner mon frère Ali, qui est ma lumière et ma force au quotidien.

Merci également à mes amies Sarah, Charlotte, Sezen, Dilara, Romane, Camille et Maria, pour votre écoute, votre présence et votre précieuse amitié. Vous avez rendu mes années académiques tellement plus légères, joyeuses et amusantes.

Enfin, je souhaite remercier les membres de mon jury pour le temps et l'attention qu'ils consacreront à mon travail.

Merci, merci et encore merci à tous.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction	1
1. Unilab Lg.....	1
1.1. Organisation	1
1.2. La qualité et les motifs d'accréditations.....	3
2. Laboratoire de Biochimie Génétique	4
2.1. Maladies liées aux erreurs innées du métabolisme.....	5
2.2. Dépistage néonatal	7
3. Contexte réglementaire et normatif.....	9
3.1. Règlement UE 2017/746 (CE-IVDR).....	9
3.2. Norme ISO 15189:2022.....	13
II. Objectifs du mémoire.....	15
III. Méthodologie.....	16
1. Sélection des analyses d'intérêt.....	16
2. Exploration des outils et documents relatifs aux analyses sélectionnées	17
2.1. Vivaldi.....	17
2.2. GLIMS	17
3. Gestion des risques	17
3.1. Situation initiale en termes de gestion des risques	17
3.2. Suivi du personnel responsable de la réalisation des analyses d'intérêt.....	18
3.3. Méthode d'analyse et d'identification des risques	18
3.1. Création et codification des fiches de risques	19
3.2. Composition d'une fiche et définition des champs à compléter	20
3.3. Evaluation et hiérarchisation des risques	21
4. Evidences cliniques.....	22
4.1. Contexte IVDR	22
4.2. Performance Clinique : méthodologie d'extraction et d'analyse des résultats.....	23
IV. Résultats et discussion	24
5. Gestion de risques	24
5.1. Définition de la criticité au sein du laboratoire de BGE	24
5.2. Risques mis en évidence par catégorie	24
5.3. Analyse des tableaux.....	25
5.4. Discussion.....	37

6.	Evidences cliniques du dosage de l'uracile et dihydrouracile	39
6.1.	Validité scientifique : diagnostic du déficit de DPD dans le cadre de la prévention de la toxicité liée au 5-FU	39
6.2.	Recommandations	40
6.3.	Phénotypage	40
6.4.	Génotypage	41
6.5.	Performance clinique : corrélation des résultats extraits de GLIMS.....	42
6.6.	Discussion.....	44
V.	Conclusion et perspectives	47
VI.	Bibliographie.....	49
1.	Sources externes	49
2.	Sources internes (Vivaldi®).....	50
VII.	Annexes	51
1.	Lien vers le tableau Excel extrait de l'analyse de risque enregistrée sur Vivaldi P2F ® :	51

Résumé

L'objectif de ce mémoire est de contribuer à la mise en conformité du laboratoire de **Biochimie Génétique** (BGE) avec le règlement européen 2017/746. Le laboratoire de BGE fait partie du service de Génétique Humaine au sein de l'Unilab Lg, qui est un regroupement de laboratoires d'analyses médicales appartenant au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU Lg). La mission primaire du laboratoire de BGE est le diagnostic et le suivi des maladies liées aux erreurs innées du métabolisme (EIM). Le laboratoire est également un centre de référence pour le dépistage néonatal. Le laboratoire mène à bien ses analyses grâce à l'utilisation de kits commerciaux ou, dans la majorité des cas, grâce à des *laboratory-developed tests* (LDT) qui sont des tests développés et utilisés exclusivement par le laboratoire. Ces derniers sont soumis aux exigences de la **norme ISO 15189 :2022** et du **règlement européen 2017/746**. Pour satisfaire une partie de ces exigences, ce mémoire se divise en deux parties.

Dans la première partie, qui concerne la **gestion des risques**, il a fallu mettre en place un système permettant d'identifier, d'enregistrer et de hiérarchiser les risques liés à deux LDT choisis. Pour ce faire, l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) a été sélectionnée comme méthode d'analyse des risques. Pour enregistrer les risques identifiés, l'outil Vivaldi Process2Flow (P2F) a été utilisé sur demande du laboratoire. Afin de hiérarchiser les risques, des critères – probabilité d'occurrence, gravité des conséquences et détectabilité de la défaillance – ont été établis et évalués qualitativement (selon 3 niveaux) de façon à déterminer leur niveau de criticité (faible, modéré ou élevé), donnant une indication au laboratoire sur la priorité des actions à mettre en place.

La seconde partie, quant à elle, concerne les **évidences cliniques**. Le règlement impose d'apporter les évidences cliniques relatives aux LDT afin de justifier leur intérêt clinique et de prouver que les méthodes respectent les critères de sécurité et de performance (analytiques et cliniques). Pour ce faire, le laboratoire doit étayer les trois aspects constituant les évidences cliniques : la validité scientifique, la performance analytique et la performance clinique. Dans le cadre de ce mémoire, la validité scientifique et la performance clinique ont été étayées pour le test permettant le dosage d'uracile (U) et du dihydrouracile (UH2) plasmatiques. Pour répondre à la validité scientifique, le laboratoire s'est basé sur la littérature scientifique. En effet, cela a permis de confirmer l'association des concentrations plasmatiques d'U et UH2 avec le statut d'activité enzymatique de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et le risque de toxicité liée au 5-fluorouracile (5-FU) administré dans le traitement de différents cancers. Concernant la performance clinique, le laboratoire a décidé de corrélér les résultats du test à ceux d'une méthode comparative permettant la détection de quatre variants du gène DYPD pour les mêmes patients. Cela a permis de souligner l'intérêt du dosage plasmatique d'U et UH2 qui permet l'évaluation de l'activité enzymatique de DPD dans son ensemble, tout en tenant compte du contexte physiopathologique global et sans se limiter à certains profils génétiques. Il se révèle donc complémentaire au test génotypique et permet d'affiner le choix de traitement pour certains de ces patients.

Summary

The aim of this thesis is to contribute to the compliance of the Genetic Biochemistry Laboratory (GBL) with European Regulation 2017/746. The **Genetic Biochemistry Laboratory** is part of the Human Genetics Department within Unilab Lg, an association of medical analysis laboratories belonging to the University Hospital of Liège (CHU Lg). The primary mission of the GBL is the diagnosis and monitoring of diseases related to inborn errors of metabolism (EIM). The laboratory is also a reference center for neonatal screening. The laboratory conducts its analyses using commercial kits or, in most cases, through laboratory-developed tests (LDTs) that are developed and exclusively used by the laboratory itself. These tests are subject to the requirements of **ISO 15189:2022** and **European Regulation 2017/746**. To address part of these requirements, this thesis is divided into two parts.

The first part, which focuses on **risk management**, involved implementing a risk management system to identify, record, and prioritize the risks associated with two selected LDTs. To do so, Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) was selected as the risk analysis method. The identified risks were recorded using the Vivaldi Process2Flow (P2F) tool, as requested by the laboratory. To prioritize the risks, criteria – probability of occurrence, severity of consequences, and detectability of the failure – were defined and assessed qualitatively (using three levels) to determine their criticality level (low, moderate, or high). This provided the laboratory with guidance on the priority of actions to be taken within its activities.

The second part focuses on **clinical evidence**. The regulation requires laboratories to provide clinical evidence for LDTs to justify their clinical relevance and demonstrate that the methods meet safety and performance (analytical and clinical) criteria. To do so, laboratories must support the three components that make up clinical evidence: scientific validity, analytical performance, and clinical performance. As part of this thesis, scientific validity and clinical performance were addressed for the test measuring plasma uracil (U) and dihydrouracil (UH2) levels. To demonstrate scientific validity, the laboratory relied on scientific literature. This helped confirm the association between plasma concentrations of U and UH2 and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzymatic activity status, as well as the risk of toxicity linked to 5-fluorouracil (5-FU) administered in the treatment of various cancers. Regarding clinical performance, the laboratory chose to correlate the test results with those of a comparative method used to detect four variants of the DPYD gene in the same patients. This highlighted the value of measuring plasma U and UH2 levels, which provides an overall assessment of DPD enzymatic activity, considering the broader pathophysiological context, rather than being limited to certain genetic profiles. As such, it proves to be complementary to the genotyping test and helps refine treatment decisions for some patients.

Liste des abréviations

Abréviations	Significations
5-FU	5-fluorouracile
AAAC	Acides Aminés et Acylcarnitines
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AMDEC / FMEA	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité / Failure Mode and Effects Analysis
AQ	Assurance Qualité
AR	Arrêté Royal
BGE	Biochimie Génétique
CE-IVDR	Conformité Européenne - <i>In Vitro</i> Diagnostic Regulation
CHU Lg	Centre Hospitalier Universitaire de Liège
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i>
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
DPYD	Gène de la DPD
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EEQ	Evaluation Externe de la Qualité
EIM	Erreurs Innées du Métabolisme
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FP	Fluoropyrimidine
GBL	Genetic Biochemistry Laboratory
GMH	Génétique Moléculaire Humaine
ICAB	Institut de Cancérologie Arsène Burny
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
ISO	International Organisation for Standardisation
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification
LC-MS/MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en Tandem
LDT	Laboratory-Developed Test
NC	Non-Conformité
NDB	Notre-Dame des Bruyères
OMS	Organisme Mondial de Santé

ON	Organisme Notifié
ONE	Office de la Naissance et de l'Enfance
Vivaldi P2F	Vivaldi Process2Flow
PCR	Polymerase Chain Reaction
SI	Standard Interne
ST	Sart Tilman
TAT	Turn-Around Time
U	Uracile
UE	Union Européenne
UH2	Dihydrouracile

I. Introduction

1. Unilab Lg

1.1. Organisation

L'Unilab Lg est un laboratoire de référence universitaire de la région wallonne faisant partie du CHU de Liège et regroupant un ensemble de laboratoires d'analyses médicales. L'Unilab Lg comporte 2 sites d'activités : le site CHU Sart Tilman (ST) reprenant 2 centres de prélèvements et 3 disciplines, et le site CHU Notre-Dame des Bruyères (NDB) constitué d'un laboratoire de Biologie Clinique et d'un centre de prélèvement. Il inclut également quelques autres laboratoires indépendants ayant été acquis au fil des années : des laboratoires d'anatomie et cytologie pathologique (CARAD à Huy, CHR Verviers et CHR Citadelle), un dispatching décentralisé de Biologie Clinique au CHU Brull et un laboratoire de toxicologie médicolégale à Charleroi. De plus, on retrouve au total 14 centres de prélèvements affiliés à l'Unilab Lg et répartis un peu partout dans la province de Liège (45).

Depuis 2024, les laboratoires du site ST de l'Unilab Lg ont été centralisés au niveau de l'**Institut de Cancérologie Arsène Burny (ICAB)** pour permettre la réalisation d'un plus grand volume d'analyses de façon plus uniforme tout en assurant une efficacité et qualité continuellement accrues. Comme mentionné précédemment, le site ST de l'Unilab Lg est composé (Figure 1) de 3 disciplines d'analyses médicales, elles-mêmes constituées au total de 7 services (7) :

- La discipline de **Biologie Clinique**, dirigée par le Pr Cavalier, est constituée des services de microbiologie clinique, de toxicologie, d'hématologie et de chimie clinique.
- La discipline de **Génétique**, dirigée par le Pr Bours, est constituée d'un service de Génétique réparti en 5 secteurs étant la biochimie génétique (laboratoire faisant l'objet de ce mémoire), la biologie moléculaire constitutionnelle, la biologie moléculaire hémato-oncologique et l'hématologie constitutionnelle, la cytogénétique et l'oncogénétique moléculaire et l'hématologie constitutionnelle.
- La discipline d'**Anatomie et Cytologie Pathologique**, dirigée par le Pr Delvenne, est composée des services d'**Anatomie Pathologique** et de **Dermatopathologie**.

Ces trois disciplines sont appuyées par différents secteurs communs dont le but est l'uniformisation et la mise en commun de la gestion des activités des différents laboratoires au sein de l'Unilab Lg. Parmi ceux-ci, on compte :

- Les secteurs communs de **Prélèvements – Dispatching – Corelab** (un pour le site NDB et un pour celui du ST) : la partie « prélèvement » assure la réalisation des prélèvements sanguins des patients de l'hôpital. Ces prélèvements subiront différentes analyses (de toxicologie, chimie et hématologie cliniques) au niveau du Corelab. Le dispatching, quant à lui, est responsable de la réception, de la gestion et de la distribution des échantillons vers les laboratoires concernés.
- Le secteur commun de la **biologie moléculaire** qui centralise les locaux et les équipements liés aux activités de biologie moléculaire des différentes disciplines.

- Le secteur commun de l'**assurance qualité** (AQ) qui veille au maintien d'un système qualité opérationnel, à l'amélioration continue et à la conformisation des laboratoires aux normes et règlements en vigueur.
- Le secteur commun de l'**informatique** qui assure la gestion et le bon fonctionnement des applications et logiciels informatiques utilisés au sein des laboratoires (45).

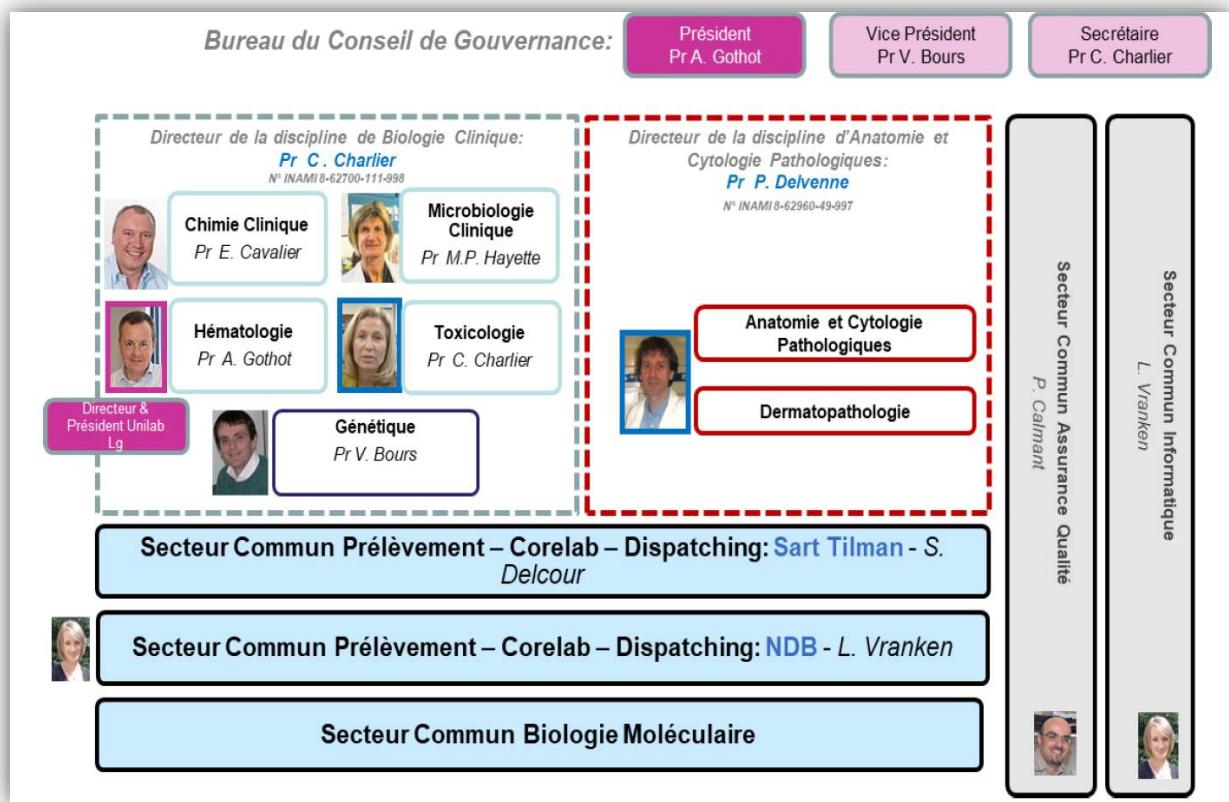


Figure 1. Organigramme général de l'Unilab Lg reprenant les différentes disciplines, services et secteurs communs, ainsi que les directeurs, chefs de service et responsables des secteurs respectifs : L'Unilab Lg est composé de trois disciplines (Biologie Clinique, Génétique et Anatomie-Cytologie Pathologique) regroupant au total 7 différents services. Ces disciplines sont également soutenues par des secteurs communs : Prélèvement – Dispatching – Corelab, Biologie Moléculaire, Assurance Qualité et Informatique. *Figure reproduite de (45).*

1.2. La qualité et les motifs d'accréditations

Comme expliqué plus haut, l'assurance qualité constitue l'un des secteurs communs mis en place au sein de l'Unilab Lg. Cela a été établi dans le but d'assurer et de prouver l'importance accordée à la fiabilité, la qualité et la reproductibilité des activités réalisées dans les différents laboratoires. Il est important que le système qualité dans lequel s'inscrivent ces laboratoires soit uniforme et sujet à une amélioration continue, de façon à se conformer aux exigences en vigueur. La gestion de la qualité au sein de l'Unilab Lg est reprise au niveau de l'outil informatisé nommé Vivaldi® (cf. chapitre III §2.1.) (45).

La qualité dans l'Unilab Lg a vu le jour (Figure 2) lors de la publication de l'Arrêté Royal (AR) du 3 décembre 1999 relatif à l'agrément des laboratoires de biologie clinique. Cet AR impose différentes exigences aux laboratoires concernés, telles que la mise en place d'un système qualité basé sur des procédures établies, ainsi que la désignation d'un directeur et d'un référent qualité pour chaque laboratoire. De plus, la législation belge a établi des exigences concernant le remboursement de certaines analyses médicales par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI). Ce remboursement ne peut être octroyé que si ces analyses sont réalisées dans un laboratoire agréé étant accrédité. Ainsi, dans un souci de répondre aux exigences de l'agrément et à la loi concernant le remboursement par l'INAMI, l'Unilab Lg a choisi de se conformer à des normes internationales mises en place par l'Organisation Internationale pour la Standardisation (ISO). Il est important de souligner à ce stade-ci que l'agrément est obligatoire (car il est repris au niveau de la loi belge) alors que l'accréditation est obtenue sur base volontaire, sauf si elle concerne des analyses reprises au niveau d'un AR imposant leur accréditation pour pouvoir être remboursées par l'INAMI ou alors si elle concerne des analyses devant être accréditées dans un contexte d'études cliniques (45). Une raison supplémentaire poussant l'Unilab Lg vers l'accréditation est que celle-ci est parfois imposé au niveau de certains règlements européen, notamment celui qui concerne les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) mis à jour en 2017 et imposant une accréditation ISO 15189 aux établissements de santé (cf. §3.1. de ce même chapitre) (37).

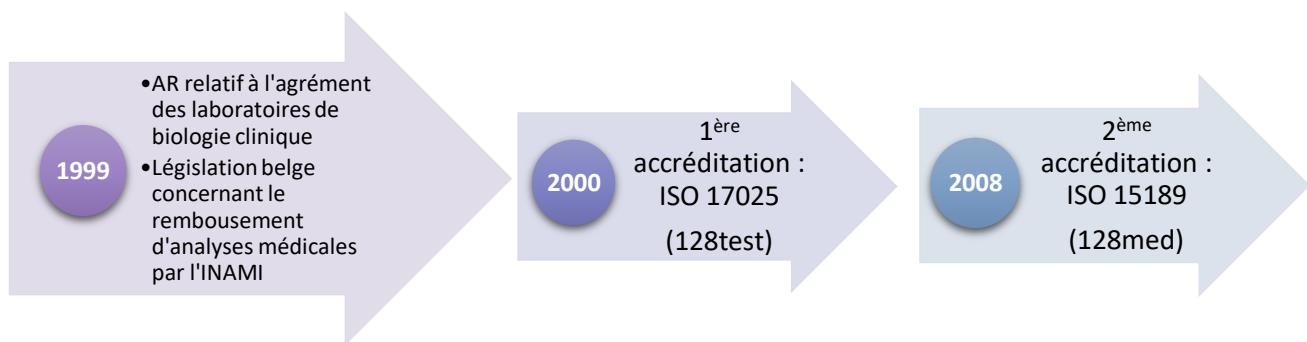


Figure 2. Motifs et dates des premières accréditations de l'Unilab Lg : afin de se conformer aux exigences de l'agrément de biologie clinique et aux AR portant sur le remboursement des analyses par l'INAMI, l'Unilab Lg s'est dirigé vers l'obtention d'accréditations conformes aux normes internationales (ISO). Figure inspirée de (45).

En 2000, l'Unilab Lg a donc obtenu sa première accréditation selon la norme 17025 par BELAC. A l'époque cette norme, reprenant les exigences relatives aux laboratoires d'étalonnage et d'essais, était la norme la plus adéquate aux activités de l'Unilab Lg. Cependant, l'apparition de la norme 15189 en 2007, nettement plus adaptée aux activités des laboratoires de l'Unilab Lg (vu qu'elle reprenait les exigences relatives aux laboratoires de biologie médicale), a permis à ce dernier de basculer vers celle-ci et d'obtenir l'accréditation en 2008. Ainsi, la norme 15189 couvre toutes les activités de l'Unilab Lg (reprises sous le numéro d'accréditation BELAC 128med) sauf celles de toxicologie médicolégale qui restent couvertes par la norme 17025 (reprises sous le numéro d'accréditation BELAC 128test) (45).

En ce qui concerne le service de Génétique Humaine (dont fait partie le laboratoire de BGE qui fait l'objet de ce mémoire), celui-ci a rejoint l'effort d'accréditation après apparition de différents articles de loi (Articles 22 6°Bis, 24, 33, 33bis et 33Ter) imposant l'accréditation de certaines analyses pour bénéficier du remboursement par l'INAMI (42).

2. Laboratoire de Biochimie Génétique

Le laboratoire de BGE fait partie du service de Génétique Humaine, ce dernier étant intégré dans la discipline de Génétique au sein de l'Unilab Lg du CHU de Liège. Il est dirigé par Pr François Boemer, le responsable de laboratoire, et est composé de 6 technologues, 1 secrétaire et 1 scientifique biochimiste, Dr Sci. Géraldine Luis. Les activités du laboratoire ont lieu dans différents locaux situés au deuxième étage de la tour 6 de l'ICAB (45).

Pour accomplir ses analyses, le laboratoire a recours à une multitude de méthodes et d'appareils (7) :

- Méthode enzymatique couplée à une détection UV/Visible ou à une détection fluorimétrique
- Chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)
- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS/MS)
- Chromatographie sur couche mince
- Méthode immuno-enzymatique (ELISA)
- PCR quantitative (qPCR)
- Électrophorèse

Pour mener à bien la réalisation de ces analyses, le laboratoire repose sur l'utilisation de kits commerciaux mais également, dans la majorité des cas, de « Laboratory-Developed Tests » (LDT). Il s'agit de tests que le laboratoire développe et valide lui-même afin de permettre leur utilisation exclusive en son sein. Il peut également s'agir de dispositifs commerciaux ayant subi des modifications majeures¹ (24).

¹ Il s'agit de modifications effectuées sur un réactif, appareil ou software d'un test par rapport à l'utilisation prévue par le fabricant de ce dernier et ayant une incidence négative sur sa sécurité, sa performance ou son rapport risques/bénéfices. Si ce n'est pas le cas, on parlera plutôt de modifications mineures (47).

Toutes les analyses menées par le laboratoire de BGE peuvent se résumer en deux axes principaux : le diagnostic et le suivi des maladies liées à des erreurs innées du métabolisme (EIM) et le dépistage néonatal (7).

2.1. Maladies liées aux erreurs innées du métabolisme

Les activités du laboratoire sont focalisées sur le diagnostic et le suivi des maladies liées aux EIM, idéalement appelées maladies héréditaires du métabolisme. Il s'agit de maladies rares, signifiant que leur fréquence, en Europe, est inférieure à 1 cas pour 2000 personnes (8).

Il s'agit d'un groupe de maladies métaboliques rares causées par une mutation génétique entraînant un défaut de production ou une altération de la fonction d'une enzyme, de son cofacteur ou d'un transporteur, conduisant à la perturbation de voies métaboliques. Cette perturbation se manifeste principalement par une accumulation de substrats ou métabolites intermédiaires toxiques ou par une déficience en produits résultant des réactions enzymatiques (Figure 3). On peut également observer une réorientation du substrat vers une voie métabolique alternative ou encore un trouble du transport (33,34).

Ces maladies sont majoritairement identifiables via la détection et la quantification de marqueurs biochimiques (7), suivies d'une confirmation par biologie moléculaire ou d'une évaluation de l'activité enzymatique sur fibroblastes ou leucocytes au sein de laboratoires spécialisés (15).

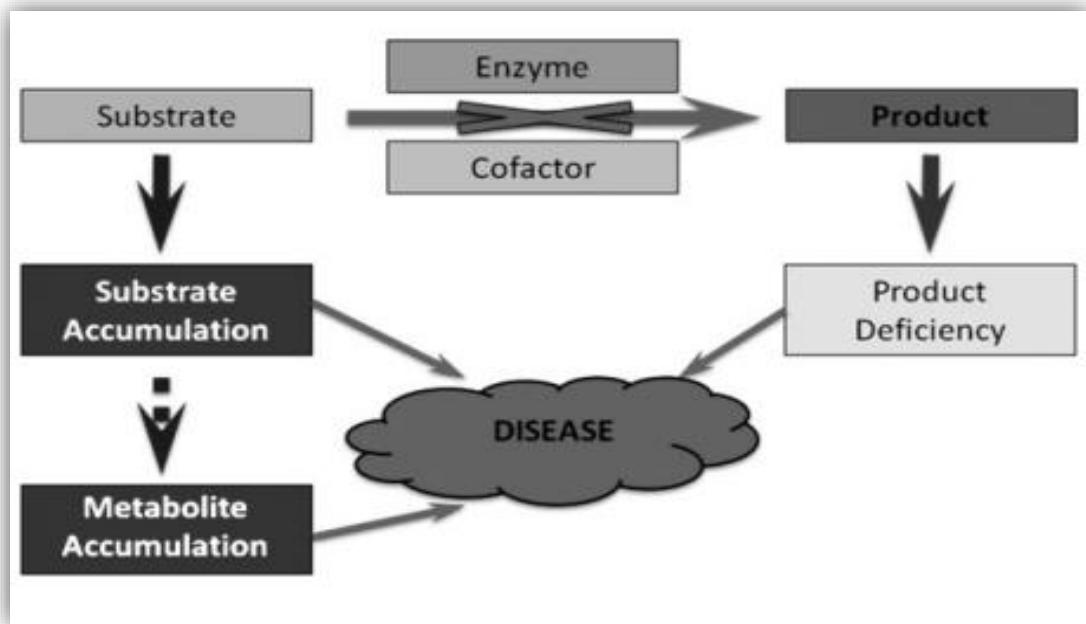


Figure 3. Mécanismes pathologiques des maladies liées erreurs innées du métabolisme : il s'agit de maladies rares causées par des mutations génétiques au niveau d'une enzyme, de son cofacteur ou d'un transporteur, entraînant une perturbation des voies métaboliques pouvant se manifester sous la forme d'une accumulation de substrats et de métabolites toxiques ou d'une carence en produits enzymatiques. *Figure reproduite de (33).*

Les maladies héréditaires métaboliques peuvent être classées, sur base de critères pathophysiologiques, en 3 groupes principaux (34) :

1) Les troubles touchant des petites molécules : cela touche des molécules de petite taille diffusibles et hydrosolubles, telles que les acides aminés, acides organiques, métaux, purines et pyrimidines, molécules du cycle de l'urée. Les manifestations sont majoritairement d'ordre neurologique et hépatique. Il peut soit s'agir d'une intoxication, c'est-à-dire une accumulation toxique de substrats métaboliques en amont d'un blocage enzymatique, ou alors d'une déficience de produits métaboliques (ou un défaut de leur transport) situés en aval du blocage enzymatique. Ces maladies, caractérisées par une apparition précoce, sont généralement traitables par adaptation du régime alimentaire (en éliminant ou apportant une molécule selon qu'il s'agisse respectivement d'une accumulation ou d'un déficit) ou grâce à des médicaments.

2) Les troubles touchant des molécules complexes : défaut au niveau de la synthèse, du catabolisme ou du stockage des composés complexes (cholestérol, oligosaccharides, mucopolysaccharides, glycogène, phospholipides, glycoprotéines et autres) au sein des organelles cellulaires (lysosome, peroxysomes etc.). On y compte également les maladies lysosomales et peroxysomales, les glycogénoses et les troubles congénitaux de la glycosylation. Les troubles appartenant à ce groupe ne sont pas traitables. Les symptômes peuvent apparaître *in utero* voire à un stade tardif. Les manifestations peuvent être de diverses natures : atteintes hépatiques, neurologiques ou cardiaques et dysmorphies sévères.

3) Les troubles liés à un déficit énergétique : ceux-ci sont dus à un défaut de production ou d'utilisation de l'énergie pouvant se manifester à 3 niveaux, à savoir dans le cytoplasme, dans les mitochondries et au niveau des transporteurs membranaires de molécules énergétiques. Les manifestations sont majoritairement d'ordre cardiaque et musculaire. Ces troubles sont, pour une partie d'entre eux, traitables par adaptation du régime alimentaire.

2.2. Dépistage néonatal

Historiquement parlant, le dépistage néonatal a vu le jour en 1963 grâce au médecin bactériologiste américain Robert Guthrie qui a développé une méthode de prélèvement simple et efficace pour doser la phénylalanine dans le cadre du diagnostic de la phénylcétonurie à un stade présymptomatique chez les nouveau-nés. Cela a ainsi permis de mettre rapidement en place, avant le début de la phase symptomatique, un traitement adéquat (régime alimentaire strict excluant les aliments protéiques riches en phénylalanine) permettant d'éviter l'apparition de complications neurologiques irréversibles dues à l'accumulation toxique de phénylalanine. Robert Guthrie est donc considéré comme le fondateur du concept de dépistage de maladies métaboliques héréditaires chez les nouveau-nés (39).

Le laboratoire de BGE représente, depuis la fin des années 60, un des centres de référence pour le dépistage néonatal (7). Ce dernier est défini comme étant un programme de santé publique organisé par l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) au sein de la Fédération Wallonie-Bruxelles. Il permet la détection précoce des anomalies congénitales, responsables de maladies graves et rares, avant l'apparition des symptômes chez les nouveau-nés. Les maladies prises en compte par ce programme doivent pouvoir être traitables. En d'autres mots, le fait de détecter la maladie à un stade précoce doit avoir pour objectif l'administration rapide d'un traitement adéquat et disponible de façon à éviter les complications graves et réduire la mortalité. Cela permet donc de prendre en charge la maladie avant l'apparition de complications irréversibles. Dans le cadre du programme actuel (Tableau 1), valable depuis 2024, 23 maladies sont dépistées. Cela couvre majoritairement des maladies métaboliques (liées à des EIM), mais également des maladies endocriniennes, neurodégénératives et hématologiques (27).

Maladies endocriniennes	Maladies métaboliques liées à des erreurs innées du métabolisme	Autres
- Hypothyroïdie congénitale - Hyperplasie congénitale des Surrénales	- Phénylcétonurie - Tyrosinémie - Leucinose - Homocystinurie - Anomalies liées à l'oxydation des acides gras (MCAD, CUD, VLCAD, LCHAD, SCHAD, CPT1, CPT2, MAD) - Aciduries organiques (MMA, PA, GA1, IVA) - Défauts liés au métabolisme des corps cétoniques (GMH, béta-CTD) - Déficit en biotinidase - Galactosémie	- Mucoviscidose - Amyotrophie spinale - Drépanocytose et syndromes drépanocytaires

Tableau 1. Catégories d'anomalies congénitales incluses dans le programme de dépistage néonatal de l'ONE : celles-ci, au nombre de 23, peuvent être de nature endocrinienne, métabolique ou autres (hématologique, musculaire, etc.). Tableau adapté de (27).

Pour savoir s'il est approprié d'inclure une certaine maladie au sein du programme de dépistage, il est nécessaire de se référer aux 10 principes de *Wilson et Jungner* définis dans un rapport de l'Organisme Mondial de la Santé (OMS) datant de 1968 (29) :

- 1) La maladie doit constituer un problème important de santé publique.
- 2) Il existe un traitement pour les patients atteints de cette maladie.
- 3) Il existe des outils de diagnostic (présentant une spécificité et sensibilité adéquates) et de traitement (devant être efficaces).
- 4) Elle comporte une phase latente ou symptomatique précoce permettant son anticipation.
- 5) Il existe un test ou un examen adéquat.
- 6) La procédure de dépistage doit être acceptable pour la population, c'est-à-dire qu'elle doit respecter le confort des personnes dépistées en limitant autant que possible les risques (en d'autres mots, elle doit être la moins invasive possible).
- 7) La maladie doit être bien connue et comprise.
- 8) La procédure de dépistage doit être accompagnée d'une politique précisant les patients devant recevoir le traitement.
- 9) Le dépistage de la maladie doit présenter un rapport cout-bénéfice favorable.
- 10) La maladie doit continuellement faire l'objet de recherches (respectant un processus pérenne).

Le prélèvement dans le cadre du dépistage néonatal se réalise par apposition de gouttes de sang provenant du talon des nouveau-nés sur un papier buvard, également connu sous le nom de carte de Guthrie (Figure 4).



Figure 4. Prélèvements sanguins sur un papier buvard (carte de Guthrie) dans le cadre du dépistage néonatal : celui-ci se réalise par l'apposition de quelques gouttes de sang, provenant du talon du nouveau-né, sur les cercles du papier. *Figure reproduite de (27).*

Il s'agit d'un papier filtre spécial, standardisé et réglementé (portant un label CE), offrant une aisance de conservation et une facilité logistique (possibilité d'envoi dans du courrier via la poste) (27).

Il permet également de limiter la quantité de sang à prélever. Le prélèvement doit être réalisé dans les 48 (à 96) heures suivant la naissance de l'enfant (J2 à J4) et doit être envoyé au laboratoire dans un délai de 4 jours après sa réalisation. Ce dernier devra réaliser les analyses dans les 1 à 3 jours après la réception des cartes (27).

3. Contexte réglementaire et normatif

3.1. Règlement UE 2017/746 (CE-IVDR)

3.1.1. Généralités

Le règlement UE 2017/746 est un document fixant les règles, au sein de l'Union européenne (UE), relatives à la mise sur marché et l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Cette réglementation a été publiée le 5 avril 2017, mais n'est entrée en vigueur qu'à partir du 26 mai 2022, remplaçant ainsi la directive européenne 98/79/CE (37).

De nombreuses différences (Tableau 2) sont, en toute évidence, constatées entre les deux documents (9).

La première différence concerne la mise en vigueur des règles. En effet, la directive était de nature plus flexible et moins contraignante car par définition, une directive permet une transposition nationale et donc propre à chacun des états membres de l'UE. Au contraire, le règlement actuel ne nécessite pas de transposition nationale et est donc directement appliqué dans tous les états membres de façon identique, permettant donc une meilleure harmonisation des règles au sein de l'UE. Il se révèle donc être plus rigide et exigeant.

La deuxième différence majeure réside au niveau de la classification des DMDIV en fonction du risque. En effet, la directive imposait une classification du risque basées sur deux listes (A et B) préalablement définies au niveau de

	Directive 98/79/CE	Règlement UE 2017/746
Transposition nationale	Nécessaire et propre à chaque état membre	Non nécessaire : application directe et identique dans tous les états membres
Classes de risques (ordre croissant)	Listes définies déterminant l'appartenance à une des 3 classes : <u>autres</u> , <u>liste B</u> et <u>liste A</u> de l'annexe II	Analyse de risque déterminant l'appartenance à une des 4 classes : <u>A</u> , <u>B</u> , <u>C</u> et <u>D</u> .
Certification par un ON	Pour les listes A et B ➔ Minorité des DMDIV	Pour toutes les classes sauf la classe A non stérile ➔ Majorité des DMDIV
Harmonisation	+	++++
Etablissement de santé	Non concernés	Concernés

Tableau 2. Comparaison entre le règlement UE 2017/746 et la directive 98/79/CE : cinq différences majeures sont soulignées entre ces deux documents, notamment concernant leur transposition nationale, la classification des risques, la nécessité de certification par un ON (selon la classification du risques), l'harmonisation prévue par chaque document et le statut des établissements de santé en termes de conformité. Tableau inspiré de (37).

son annexe II. Cela rendait la classification statique et peu flexible, dans le sens où elle ne permettait pas d'envisager une potentielle évolution du risque lié à un certain dispositif.

En plus, tous les dispositifs qui ne rentraient pas dans ces deux listes étaient mis dans la classe « Autres » qui servait en quelques sortes de « fourre-tout ». Ce point a donc été amélioré au niveau du règlement, notamment en ayant recours à des règles universelles, reprises dans l'annexe VIII, ainsi qu'à une gestion des risques plus élaborée et spécifique à chaque dispositif. Cela permet ensuite de classer les dispositifs en 4 classes (A à D) selon leur niveau de risque (A pour les risques faibles², B pour les risques modérés, C pour les risques modérés à élevés et D pour les risques élevés). Cette classification est donc plus adéquate et dynamique, permet de prendre en compte les changements au cours du cycle de vie des dispositifs.

La troisième différence à souligner concerne le rôle des organismes notifiés³ (ON) dans la certification et la vérification de la conformité des dispositifs. Du temps de la directive, seuls les DMDIV à risque élevé ou modéré (c'est-à-dire ceux repris par les listes A et B) étaient concernés et vérifiés par les ON. Désormais, au niveau du règlement, cela s'est étendu à toutes les classes de risques à l'exception de la classe A non stérile (celle à plus faible risque).

La quatrième différence réside au niveau de l'application du règlement aux établissements de santé alors que la directive ne les concernait pas (cf. 3.1.2.) (37).

Afin d'avoir une idée du champ d'application du règlement actuel, il est nécessaire de définir ce qui est entendu par « dispositif médical de diagnostic *in vitro* ». Selon l'article 2 du règlement, il s'agit de tout type de dispositif médical (par exemple un réactif, un équipement, ou encore un logiciel) destiné à être utilisé dans le contexte d'échantillons humains afin d'obtenir des informations concernant l'état physiologique ou pathologique d'une personne, des déficiences physiques ou mentales, la prédisposition à une maladie et la prédition ou le suivi d'une réponse thérapeutique. Cette définition ne couvre cependant pas les produits d'usage général en laboratoire, les produits consacrés exclusivement à la recherche et tous les autres dispositifs médicaux ne répondant pas à cette définition (37).

Ce règlement a été instauré afin de répondre à deux objectifs principaux, le premier étant la garantie d'un fonctionnement efficace du marché intérieur des DMDIV, assurant une protection rigoureuse des patients et utilisateurs concernés. Il permet, entre autres, l'harmonisation des législations relatives à la mise en service et à la mise sur marché des DMDIV dans le but idéal d'assurer une libre circulation de ceux-ci dans tous les états membres de l'UE. Le deuxième objectif, quant à lui, concerne la mise en place de normes solides en termes de qualité et de sécurité relatives aux DMDIV. Pour ce faire, ce règlement impose des règles plus strictes concernant

² La classe A est elle-même subdivisée en 2 classes : stérile et non stérile

³ Définition selon la commission européenne : « Un organisme notifié est une organisation désignée par un État membre de l'UE (ou par d'autres pays dans le cadre d'accords spécifiques) pour évaluer la conformité de certains produits avant leur mise sur le marché. » (9).

différents éléments tels que la supervision par les ON, la classification selon les risques, les procédures d'évaluation de la conformité, l'évaluation et les études des performances, la vigilance et la surveillance du marché, la transparence et la traçabilité relatives aux DMDIV (37).

3.1.2. Établissements de santé et LDT

Lorsque la directive était de vigueur, les dispositifs fabriqués et utilisés exclusivement au sein des établissements de santé, dont l'Unilab Lg, (également appelés « LDT » pour « Laboratory-Developped Tests ») ne devaient pas répondre à ses exigences. Cependant, avec l'apparition du règlement UE 2017/746, ces établissements ont connu un changement majeur. En effet, le paragraphe 5 de l'article 5 du règlement impose à ceux-ci de se soumettre aux exigences de l'annexe I du même document, et pourront même se limiter à celles-ci s'ils respectent les différentes conditions suivantes (Figure 5) (37) :

- 1) Interdiction de transfert des LDT vers une autre entité juridique. Cela veut dire qu'ils doivent être uniquement utilisés par le laboratoire qui les fabrique. Il n'est donc pas envisageable de les commercialiser.
- 2) Fabrication et utilisation des LDT conformément à la norme ISO 15189 et dans un cadre qualité établi.
- 3) Justification et documentation de l'intérêt de l'utilisation d'un LDT plutôt que d'un dispositif commercial présent sur le marché. Il est nécessaire de prouver que les niveaux de performance et de sécurité de ces LDT satisfont les exigences énoncées dans l'annexe I.
- 4) Apport d'une documentation qualité complète concernant l'utilisation et la fabrication de leurs dispositifs.
- 5) Emission d'une déclaration publique concernant tous leurs LDT.
- 6) Documentation complète et précise concernant tout ce qui tourne autour de la fabrication et de l'utilisation des LDT, de façon à démontrer que les exigences de l'annexe I sont satisfaites. Cette condition concerne principalement les LDT de la classe D, mais peut être également appliquée pour ceux des trois autres classes.
- 7) Suivi des performances des LDT et établissement, si nécessaire, d'actions correctives. Les établissements de santé sont également tenus de communiquer toute information relative à leurs LDT, si cela est exigé par les autorités compétentes, c'est-à-dire l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique.

Les établissements de santé de l'UE (=UNILAB) doivent respecter :
l'**Annexe I** (exigences sécurité et de performances) + les conditions définies dans
l'Article 5.5. de l'IVDR :

26/05/2022 26/05/2024

a) LDT pas transférés vers une autre entité juridique

31/12/2030

- b) & c) LDT réalisés dans un labo avec système qualité ISO 15189
- e) Fournir la documentation qualité LDT aux autorités (si demandé)
- f) Faire une déclaration publique des LDT
- g) & h) Annexe 1 bien documentée pour LDT classe D (et classes A, B ou C)
- i) Suivi des performances des LDT, actions correctives au besoin, communication aux autorités (si demandé)

d) Justification utilisation LDT (et non IVDR)

Figure 5. Ligne du temps des exigences du paragraphe 5 de l'article 5 du règlement UE 2017/746 : Les établissements de santé, tels que l'Unilab Ig, doivent se conformer aux exigences reprises au niveau de ce paragraphe selon les délais indiqués. Figure inspirée de (37).

L'annexe I qui doit être respectée par les établissements de santé au niveau de leurs LDT est une annexe particulièrement importante car elle apporte des informations relatives aux exigences générales en matière de sécurité et de performances des DMDIV. Celle-ci se découpe en trois chapitres.

Le premier chapitre reprend les exigences générales et souligne l'importance de la mise en place d'un système de gestion des risques couvrant l'entièreté du cycle de vie du dispositif et étant régulièrement mis à jour. Ce système doit permettre d'identifier et d'évaluer les risques liés aux dangers associés aux DMDIV, avec pour objectif la mise en place de mesures de maîtrise visant prioritairement à l'élimination ou la réduction de ces risques. Si ce n'est pas possible, alors ces mesures doivent au moins apporter un niveau de protection suffisant.

Le deuxième chapitre reprend les exigences relatives aux performances, à la conception et à la fabrication. Il y est indiqué que les caractéristiques de performances du dispositif doivent être atteintes et vérifiées et qu'elles ne doivent pas avoir subi de changement au cours du cycle de vie du dispositif. Ce chapitre porte également une attention particulière sur les différents types de risques (à identifier dans le but de les réduire voire éliminer) :

- Liés aux propriétés chimiques, physiques et biologiques des dispositifs ;
- Liés aux infections et contaminations microbiennes ;
- De nature mécanique et thermique ;
- Liés à une exposition aux rayonnements ;
- En lien avec l'environnement ;
- En cas de manipulation de matériel d'origine biologique : risques au niveau de la sécurité du personnel ou de l'utilisateur ;

- D'incendie ou d'explosion ;
- De nature informatique (dans le cas des dispositifs comportant des systèmes électroniques programmables).

La vérification des caractéristiques de performances implique la fourniture de ce qu'on appelle les évidences cliniques, qui se déclinent en trois composantes étant (25) :

- a) La validité scientifique, qui se définit par l'association d'un analyte avec un état clinique ou physiologique.
- b) La performance analytique, qui représente la capacité d'un appareil à détecter ou mesurer correctement un analyte.
- c) La performance clinique, qui se traduit par la capacité d'un dispositif à produire des résultats en corrélation avec un état clinique particulier, ou un processus ou état physiologique ou pathologique en fonction de la population cible et de l'utilisateur prévu.

Le troisième et dernier chapitre, quant à lui, parle des exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif par le fabricant. Cela reprend, entre autres, l'identification du dispositif et de son fabricant, les informations relatives à la sécurité des utilisateurs (indication sur les risques résiduels et communication des précautions, restrictions et contre-indications) et aux performances attendues. Toutes ces informations doivent pouvoir être facilement retrouvées et comprises par les utilisateurs. Ce chapitre va également énumérer toutes les informations et indications qui doivent apparaître au niveau de l'étiquetage et de la notice d'utilisation accompagnant le dispositif (37).

3.2. Norme ISO 15189:2022

Les normes ISO sont des normes créées par l'Organisation Internationale de Normalisation dans le but de garantir la sécurité et la qualité des produits et services au sein d'une multitude de domaines (19). Dans le cadre de ce mémoire, la norme qui va particulièrement nous intéresser est la norme ISO 15189 (16), appliquée au sein de l'Unilab Lg dont fait partie le laboratoire de BGE. Elle reprend les exigences concernant la qualité et la compétence des laboratoires médicaux, dans un but ultime de satisfaction et d'amélioration de la prise en charge des patients.

La norme se découpe en différents chapitres :

- 1) Domaine d'application : ce chapitre détermine le contexte dans lequel cette norme peut être appliquée. Dans le cas présent, le domaine d'application couvre les laboratoires médicaux (comprenant les laboratoires de biologie médicale mais aussi les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques).
- 2) Références normatives : cette partie liste les normes référencées au travers de la présente norme.
- 3) Termes et définitions des mots indispensables à la compréhension de la norme.

- 4) Exigences générales : elles concernent les obligations des laboratoires à se montrer impartiaux dans la réalisation de leurs activités. Ils doivent également assurer la confidentialité des informations personnelles relatives aux patients, mais également le bien-être, les droits et la sécurité de ces derniers.
- 5) Exigences structurelles et de gouvernance : ce chapitre impose aux laboratoires de définir les responsabilités et compétences du directeur de laboratoire. Il repend également l'obligation des laboratoires à définir et documenter les activités concernées par cette norme, notamment la gestion des risques.
- 6) Exigences relatives aux ressources, telles que le personnel (dont le nombre, les compétences, et les autorisations doivent être adéquats aux activités des laboratoires), les installations et conditions environnementales (devant être maîtrisées et adaptées aux activités des laboratoires), les équipements (dont l'ensemble des processus relatifs doit être détaillé), les réactifs et les consommables.
- 7) Exigences relatives aux processus : une particularité de cette norme se trouve au niveau de ce chapitre. En effet, elle découpe les processus au sein des laboratoires médicaux en 3 phases qui sont les phases pré-analytique, analytique et post-analytique. Les exigences pour chacune de ces phases sont détaillées séparément. Au niveau de la phase analytique, il est d'ailleurs imposé aux laboratoires de mettre en place des procédures de contrôles internes de la qualité afin d'assurer une surveillance continue de la validité de leurs résultats. Il est également exigé qu'ils participent à des évaluations externes de la qualité (EEQ) leur permettant de surveiller leurs performances analytiques par comparaison inter-laboratoire des résultats.
- 8) Exigences relatives au système de management : les laboratoires doivent mettre en place et entretenir un système de management documenté, prenant en compte et définissant les responsabilités, objectifs et politiques, les mesures d'exploitations des opportunités d'amélioration et de maîtrise des risques, l'amélioration continue, les actions correctives, les évaluations et audits internes et les revues de direction.

Cette norme a fait l'objet de plusieurs révisions au fil des années. La version actuelle est entrée en vigueur à partir de 2022, remplaçant la version de 2012. Cependant, les laboratoires précédemment accrédités ISO 15189-2012, tels que l'Unilab Lg, ont droit à une période de transition de 3 ans (à partir de la date de publication étant le 12 décembre 2022) pour pouvoir se mettre en conformité avec la nouvelle version.

Le changement majeur apparaissant au niveau de la version de 2022 porte sur l'accentuation de la gestion des risques et de son importance. Elle est nettement plus développée, comblant les manquements de l'ancienne version à ce niveau. En effet, dans le chapitre portant sur les exigences structurelles et de gouvernance, on retrouve le sous-chapitre 5.6 qui concerne la gestion des risques. Ce dernier impose aux laboratoires de mettre en place un système de détection des risques et des opportunités d'amélioration. Ensuite, les laboratoires doivent

identifier et enregistrer les actions à entreprendre pour prévenir ou diminuer ces risques et pour implémenter les pistes d'amélioration. Ce système mis en place devra faire l'objet de révisions périodiques dans le but de s'assurer de son efficacité.

Plus loin, dans le chapitre 8.5 de la norme, il est en plus imposé aux laboratoires d'établir un ordre de priorité au niveau des risques identifiés, car celui-ci aura un impact sur l'ampleur des actions à mettre en place. Cet ordre sera déterminé en estimant l'étendue de l'impact du risque en question sur les résultats et la sécurité des patients et du personnel. Vu que la norme n'impose pas un système particulier pour la gestion des risques, elle référence d'autres normes plus détaillées et élaborées sur ce sujet, telles que l'ISO 35001 (donnant des informations sur la gestion des biorisques dans les laboratoires médicaux) et l'ISO 22367 (portant sur l'application de la gestion des risques au sein des laboratoires de biologie médicale), qui peuvent servir d'outils potentiels mais non obligatoires.

II. Objectifs du mémoire

Le sujet de ce mémoire porte donc sur la contribution à la mise en conformité du laboratoire de BGE avec le règlement européen 2017/746 (CE-IVDR). En effet, le laboratoire se base majoritairement sur l'utilisation de LDT dans le cadre de la réalisation de ses analyses. Comme cela a été expliqué dans l'introduction, les LDT doivent respecter, à condition d'être utilisés dans un environnement conforme à la norme ISO 15189:2022, les exigences de l'annexe I du même règlement. Cela permet donc de définir les objectifs de ce présent mémoire en 2 axes principaux.

Le premier axe se concentre sur la gestion des risques. Il s'agira d'améliorer et de repenser le système de gestion de risques appliqué aux analyses développées et utilisés exclusivement au sein du laboratoire (LDT) de BGE et étant qualifiées de sensibles d'un point de vue de leur urgence clinique. En effet, le règlement impose au laboratoire de mettre en place un système lui permettant de détecter les risques relatifs à l'utilisation et à la réalisation de LDT dans le cadre de ses activités. Ensuite, il doit pouvoir établir des mesures de maîtrise appropriées pour chacun des risques identifiés. Au niveau de la norme, il est même demandé au laboratoire de définir une hiérarchisation des risques identifiés, permettant d'instaurer un ordre de priorité des actions à entreprendre pour les maîtriser. Pour ce faire, il sera donc nécessaire de définir les analyses du laboratoire qui feront l'objet d'une analyse de risques. Ensuite, il faudra déterminer la méthode qui guidera la réalisation de celle-ci, sachant qu'aucune méthode en particulier n'est imposée par la norme 15189 :2022 ou par le règlement européen 2017/746. Il faudra également définir l'outil d'enregistrement des risques identifiés. Celui-ci doit être adéquat et pragmatique pour le personnel du laboratoire de BGE. Ensuite, une étape cruciale consistera à hiérarchiser les risques identifiés. Pour cela, il faudra déterminer la nature de cette hiérarchisation et les critères

sur base desquels elle sera établie. Il faudra évidemment ne pas oublier de prendre en compte l'analyse de risque globale existante pour le laboratoire de BGE ayant été établie en 2015.

Le deuxième axe porte sur la formalisation et évaluation des évidences cliniques relatives à un LDT. En effet, selon le règlement, il est également demandé aux laboratoires des établissement de santé utilisant des LDT de justifier l'intérêt, l'efficacité et la pertinence de ceux-ci au travers de ce qui est appelé les « *évidences cliniques* ». Ces dernières se déclinent en 3 aspects auxquels le laboratoire est tenu de répondre : la validité scientifique, la performance analytique et la performance clinique. Dans le cadre de ce mémoire, ma mission se portera sur la formulation des arguments donnant une garantie de la performance clinique et de la validité scientifique relatives au LDT en question. Il est important de préciser qu'il n'existe aucune directive décrite dans le règlement ou fournie par l'AFMPS à ce niveau-là. La seule consigne existante est de se baser sur de la littérature scientifique. L'Unilab Lg a donc défini en interne la méthode de formalisation de ces évidences cliniques.

III. Méthodologie

1. Sélection des analyses d'intérêt

La première étape du travail consistait à déterminer les analyses de type LDT qui seront couvertes par le sujet de ce mémoire. Le choix s'est d'abord basé sur le caractère sensible des analyses.

Une analyse sensible en BGE est définie comme étant une analyse réalisée selon une périodicité hebdomadaire. En d'autres termes, il s'agit d'une analyse liée à une urgence clinique et dont les résultats doivent être associés à un Turn-around Time⁴ (TAT) inférieur à une semaine. Ces analyses doivent donc pouvoir être assurées en toutes circonstances (42).

Pour procéder à ce choix, il a également fallu tenir compte des flux d'analyses présents au sein du laboratoire. Comme cela a été expliqué au niveau de l'introduction, les activités du laboratoire se déclinent en deux flux d'analyses principaux. Le premier flux concerne celui des analyses métaboliques à visée diagnostique. Pour ce flux, l'analyse permettant le dosage plasmatique de l'uracile et du dihydrouracile (50) a été sélectionnée. Pour le deuxième flux, portant sur le dépistage néonatal, l'analyse permettant le dosage des acides aminés et acylcarnitines (48)(AAC) sur papier buvard (48) a été retenue. Le choix de se baser sur les flux permet donc de couvrir une majorité des risques et défaillances pouvant se présenter dans le cadre des activités du laboratoire. L'idée est de pouvoir étendre le travail réalisé pour ces deux analyses aux autres analyses. En effet, à part le mode opératoire à proprement parlé, les analyses au sein d'un même flux partagent beaucoup d'aspects communs.

⁴ Turn-around time (TAT) : temps écoulé entre la réception de l'échantillon par le laboratoire et la première communication du résultat au médecin prescripteur (35).

2. Exploration des outils et documents relatifs aux analyses sélectionnées

2.1. Vivaldi

Une fois les analyses d'intérêt sélectionnées, toute la documentation relative à celles-ci a dû être parcourue sur l'outil Vivaldi®. Il s'agit de l'outil informatisé permettant la gestion de la qualité au sein du laboratoire de BGE et plus largement de l'Unilab Lg. Il comporte différents modules. Le premier module, Vivaldi Document Control (module bleu), est organisé sous forme d'une arborescence à trois niveaux principaux. Le premier niveau comporte le manuel qualité de l'organisation. Le deuxième niveau reprend les procédures générales appliquées à l'ensemble de l'Unilab Lg. Enfin, le troisième niveau inclut les procédures spécifiques à chaque laboratoire. Ce dernier niveau est donc divisé par département, par service et par laboratoire. Le deuxième module, Vivaldi P2F (module rouge), permet quant à lui de consigner toutes sortes d'enregistrements liés aux activités des laboratoires. Cela comprend entre autres les fiches d'analyses, d'équipements, de non-conformités (NC), mais également les rapports de contrôles externes de qualité et les dossiers des agents travaillant au sein des laboratoires. C'est d'ailleurs au niveau de celui-ci que se trouve l'outil d'enregistrement des risques utilisés dans le cadre de ce mémoire.

L'avantage d'un outil informatisé, tel que Vivaldi®, pour la gestion de la qualité est d'assurer une traçabilité et une conformité des documents relatifs aux activités et au fonctionnement général des laboratoires. Cela permet entre autres d'éviter l'utilisation de documents s'avérant obsolètes. Cela garantit également l'unicité des documents, du point de vue de leur nomination et codification.

2.2. GLIMS

GLIMS est un système informatique de gestion de laboratoire (SIL) utilisé par les disciplines de Biologie Clinique et de Génétique au sein de l'Unilab Lg. Il est commercialisé par la Société Mips étant accréditée ISO 9001. Il permet l'envoi des résultats d'analyses dans le dossier médical informatisé (DMI) et l'envoi des données informant sur la facturation dans *OAZIS*, le système de gestion informatique administrative qui centralise les données administratives des patients et les informations relatives aux facturations. (52). L'outil GLIMS sera utilisé dans le cadre de la formalisation et évaluation des évidences cliniques.

3. Gestion des risques

3.1. Situation initiale en termes de gestion des risques

En début de mon mémoire, il existait une analyse de risques des activités du laboratoire de BGE qui avait été établie en 2015 et revue en 2017 (et qui était enregistrée au sein de Vivaldi Document Control sous le code *GN.T.ORG.GES.A19A v2*). Celle-ci reprenait, sous forme d'un tableau Excel et de façon très globale, les natures de défaillances pouvant se présenter aux différents niveaux des processus du laboratoire. Pour ce faire, les processus ont été divisés selon les phases relatives aux analyses : pré-analytique, analytique et post-analytique. Au sein de chacune des phases étaient indiqués les éléments concernés par les risques et défaillances identifiés. On y définissait également la nature des défaillances et ses conséquences, les analyses concernées, les mesures de

maîtrise relatives et les indicateurs de surveillance en place. Les procédures reprenant les mesures de maîtrise déjà établies y étaient également référencées.

En plus d'avoir parcouru cette analyse globale des risques, il a également été nécessaire de consulter les NC et pannes ayant été reportées au sein de Vivaldi P2F afin d'évaluer les risques déjà identifiés.

Dans le cadre de ce mémoire, l'opportunité de participer à deux audits⁵ internes (et la rédaction de leurs rapports) mais également à un audit externe organisé par BELAC s'est présentée. Cela s'inscrit dans la démarche d'analyse de risques car les audits permettent de mettre en évidence les aspects positifs des activités du laboratoire, mais également les NC. Ces dernières peuvent être analysées en profondeur afin d'identifier les risques sous-jacents.

3.2. Suivi du personnel responsable de la réalisation des analyses d'intérêt

Il ne faut pas se contenter de la lecture des documents relatifs aux analyses. Il est nécessaire d'aller à la rencontre des technologues responsables de la réalisation de ces analyses afin de les suivre, de les observer et de les questionner. En effet, ce sont principalement eux qui savent à quels niveaux des analyses peuvent se présenter de potentiels risques ou défaillances (et qui ne sont pas forcément toujours documentés étant donné qu'ils se présentent dans le feu de l'action). C'est donc en discutant avec le personnel que ressortent les problèmes récurrents. Il est également intéressant de suivre et questionner les personnes responsables de la validation des résultats, car il faut également prendre en compte les risques liés à la phase post-analytique.

3.3. Méthode d'analyse et d'identification des risques

Afin d'orienter mon analyse de risques, j'ai parcouru certains chapitres de la norme ISO 22367 :2020 (18), portant sur l'application de la gestion des risques au sein des laboratoires de biologie médicale, qui avait été référencée dans la norme ISO 15189 :2022 (16) comme outil d'orientation dans ce domaine (à noter que son utilisation n'est pas obligatoire).

La démarche adoptée pour établir l'analyse de risque s'aligne sur la philosophie de la méthode AMDEC, autrement dit l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité. Celle-ci est décrite au sein de l'annexe G de la norme ISO 22367 :2020, donnant des informations sur les outils et techniques d'analyse du risque pouvant être utilisés dans les laboratoires de biologie médicale. L'AMDEC est une méthode permettant de mettre en évidence les potentielles défaillances liées à un processus, à un produit ou à un système. En d'autres termes, il s'agit de détecter les éléments ou étapes où un défaut pourrait se présenter et d'évaluer ses effets (c'est-à-dire les conséquences) s'il se présentait. Cela revient à répondre à la question suivante : « Que pourrait-il mal se passer et quels en seraient les conséquences ? ». Ensuite, il est nécessaire d'analyser la(les) cause(s) poussant cette défaillance à avoir lieu. Ensuite, la hiérarchisation (évaluation de la criticité) sera déterminée sur base de l'évaluation de différents critères, notamment la probabilité d'occurrence de la défaillance, la gravité des effets

⁵ Un audit est défini, par la norme ISO 19011 :2018, comme étant un « processus méthodique indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits » (17).

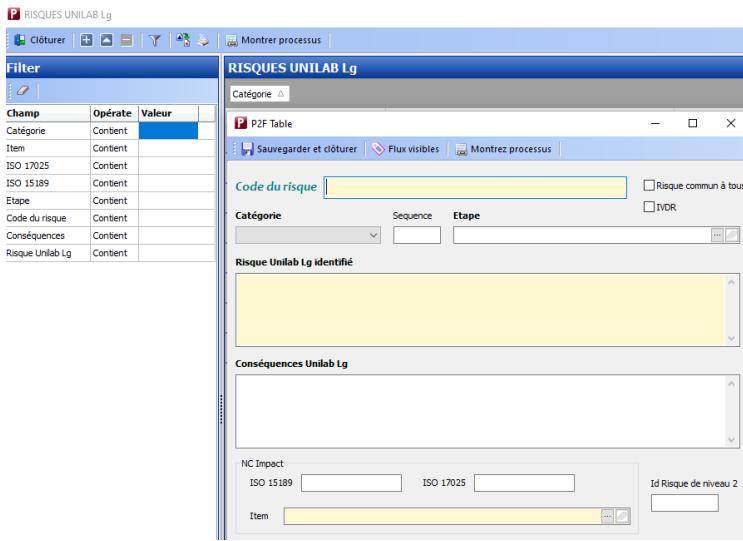
(conséquences) et la détectabilité liée aux mesures de contrôles mises en place. En fonction de la criticité obtenue, il faudra estimer s'il est nécessaire de recommander des actions supplémentaires de maîtrise et contrôle de la défaillance, de façon à diminuer son niveau de criticité (18).

3.1. Création et codification des fiches de risques

L'outil d'enregistrement des risques choisi dans le cadre de ce mémoire est Vivaldi P2F. Au sein de celui-ci il est possible de créer des fiches de risques dans un onglet « Gestion des risques ». Il est important de préciser que l'outil existait mais n'était pas vraiment exploité dans le cadre de la gestion des risques au sein de l'Unilab Lg. Cela explique pourquoi il n'existe pas de documentation associée à ce processus spécifique.

Le premier élément à déterminer dans le cadre de la création d'une fiche de risque est son code. Pour ce faire, il est nécessaire de remplir différents champs sur le menu de création du code (Figure 6) :

- Code du risque** : il est composé de deux à trois parties (cf. consignes de codification plus bas)
- Catégorie** : sélectionner la catégorie concernée parmi les sept catégories existantes
- Etape** : sélectionner, parmi les choix proposés, l'étape impliquée au niveau du risque identifié
- Risque Unilab Lg identifié** et **Conséquences Unilab Lg** : ces champs permettent d'avoir un aperçu transversal sur le risque et ses conséquences à l'échelle de l'Unilab Lg
- Item** : ce champ permet de sélectionner le chapitre de la norme 15189 pouvant être mis en lien avec le risque identifié



Le classement de risques se réalise par type de risque, c'est-à-dire que plusieurs risques peuvent être repris au sein d'une même fiche du moment qu'ils appartiennent à la même catégorie et impliquent un même élément ou une même étape.

Figure 6. Menu de création du code du risque : celui-ci reprenant les différents champs à remplir pour pouvoir créer un code qui sera lié à la fiche de risque ultérieurement créée. *Figure issue de Vivaldi® P2F.*

Le code doit donc être composé de deux parties obligatoires et d'une troisième partie facultative :

La première partie du code représente la catégorie (Tableau 3) au niveau de laquelle se situe le risque. Celle-ci est codifiée par ses 3 à 4 premières lettres.

N° de catégorie	Nom de la catégorie	Code
1	Phase pré-analytique	PRE
2	Phase analytique	ANA
3	Phase post-analytique	POS

4	Stockage	STO
5	Locaux	LOC
6	Personnel	PERS
7	Organisationnel	ORG

Tableau 3. Catégories de risques : les risques identifiés sont d'abord classés selon sept catégories opérationnelles couvrant l'ensemble des processus suivis et représentant la première partie du code à établir. *Tableau inspiré de Vivaldi® P2F.*

La deuxième partie du code représente la sous-catégorie (étape ou élément) impliquée dans le risque identifié. La troisième partie du code est utile en cas de présence de plusieurs fiches possédant des parties 1 et 2 communes. En d'autres mots, cette troisième partie donne une indication encore plus précise au niveau de l'étape ou l'élément impliqué. Par exemple, dans les équipements, on peut faire une fiche qui concerne les risques spécifiques à un équipement en particulier.

3.2. Composition d'une fiche et définition des champs à compléter

Figure 7. Fiche de risque : menu obtenu lors de la création d'une fiche de risque sur Vivaldi P2F. Celle-ci contient les différents champs à remplir dans le cadre de l'enregistrement d'un risque identifié. *Figure adaptée de Vivaldi® P2F.*

Tout d'abord, il est important de noter que les fiches de risque n'ont pas été initialement conçues pour être remplies selon la méthode AMDEC. Toutefois, dans le cadre de ce mémoire, leur compléTION a été adaptée autant que possible afin d'intégrer les principes de cette méthode tout en s'appuyant sur les champs déjà existants.

Une fiche de risque est composée de différents champs à compléter (**Figure 7**) :

- **Risques du secteur identifiés** : il s'agit d'événements et modes de défaillance pouvant se présenter dans le cadre d'une ou plusieurs analyses, avec un impact potentiel sur les résultats associés à la prise en charge des patients. Il faut également expliquer les **causes** responsables de l'apparition du risque en question, ainsi que donner une évaluation de sa **probabilité d'occurrence**. Il est nécessaire de préciser quel **type d'analyse** est concerné pour chaque risque identifié. Par exemple : pour toutes les méthodes manuelles, pour les méthodes de dépistage néonatal, etc.

- **Conséquences du secteur** : évènements se déroulant dans le cas où le risque ou la défaillance se présente. Il est également nécessaire d'évaluer leur **gravité**, autrement dite l'ampleur de leur impact s'il venait à se dérouler.
- **Maîtrise du risque** : cela inclut les mesures de contrôles (permettant une détection précoce des défaillances) et les mesures permettant une réduction (dans la mesure du possible) de l'occurrence des risques ou de la gravité de leurs conséquences. Toutes ces mesures peuvent être différenciées en 2 parties. Au sein de la première partie, on cite les **mesures mises en place** au sein du laboratoire et de façon générale au sein de l'Unilab Lg. Dans cette même partie, il est également nécessaire d'estimer la déTECTabilité, c'est-à-dire déterminer s'il existe des mesures permettant de détecter à temps la défaillance. Dans la deuxième partie, on cite les **mesures pouvant être additionnellement mises en place** pour compléter celles étant déjà d'application, ou pour maîtriser un nouveau risque qui n'avait pas encore été identifié et pris en compte. Il faut également préciser à cet endroit la faisabilité de ces actions.

Des champs supplémentaires ont été créés dans le cadre de ce mémoire :

- **Criticité** : il est possible de sélectionner le niveau de criticité du risque identifié parmi 3 niveaux proposés (*faible, modéré et élevé*).
- **Le risque s'est-il déjà présenté ?** : il est possible de sélectionner *Oui* ou *Non* à cette question. Cela permet d'avoir une idée de l'occurrence et s'il y a eu enregistrement de non-conformités liées au risque identifié (si c'est le cas, il faut indiquer le numéro de cette NC au niveau de la fiche).
- Un onglet supplémentaire nommé ***Traçabilité*** a été ajouté pour permettre le suivi des modifications effectuées au sein de la fiche et pour pouvoir les attribuer à une personne et les horodater.

3.3. Evaluation et hiérarchisation des risques

Le laboratoire doit établir une hiérarchisation des risques sur base des critères suivants (18) :

Critère et définition	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Probabilité d'occurrence (P) = vraisemblance de survenue de l'évènement	Faible (exemple : quelques fois sur l'année)	Moyenne (exemple : mensuelle)	Élevée (exemple : plus d'une fois par mois voire hebdomadaire)
Gravité des conséquences (G) = ampleur des événements résultant d'un risque ou d'une défaillance ayant eu lieu	Faible (exemple : conséquences sans impact sur le TAT)	Moyenne (exemple : TAT non respecté / analyse non réalisable)	Élevée (exemple : résultats erronés / sécurité ou santé du personnel ou patients mises en danger)

DéTECTABILITÉ DU RISQUE DE DÉFAILLANCE ET MAÎTRISE ACTUELLE (D) = capacité des mesures en place à détecter rapidement la défaillance et à en limiter les conséquences, reflétant le niveau de maîtrise du laboratoire.	Élevée	Moyenne	Faible
--	--------	---------	--------

Tableau 4. Critères de hiérarchisation des risques : définition des critères (probabilité d'occurrence, gravité des conséquences et déTECTABILITÉ DE LA DÉFAILLANCE) devant faire l'objet d'une évaluation selon 3 niveaux (faible, moyen et élevé). Tableau inspiré de (18).

Ces critères permettent d'établir une hiérarchisation des risques selon 3 niveaux de criticité :

Niveau de criticité (C ₁)	Conditions	Mesure recommandée
Faible (F)	Tous les critères sont de niveau 1, ou un seul critère est de niveau 2 (aucun critère de niveau 3 permis).	Risque maîtrisé et aucun besoin immédiat de mesures de maîtrise supplémentaires.
Modéré (M)	Un seul critère est de niveau 3 et/ou plus d'un critère est de niveau 2.	Mise en place de mesures de maîtrise supplémentaires selon un délai défini (ou justification si cela n'est pas possible).
Élevé (E)	Plus d'un critère est de niveau 3.	Mise en place de mesures de maîtrise immédiates et obligatoires.

Tableau 5. Niveaux de criticité (C₁) : définition des conditions d'appartenance aux 3 niveaux de criticité établis (faible, modéré et élevé), ainsi que les mesures recommandées dans chaque cas. Tableau inspiré de (18).

Dans le cas où des actions supplémentaires sont recommandées et que la criticité doit être revue (C₂), le critère suivant peut être évalué en plus des trois autres critères :

Critère	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Faisabilité des actions supplémentaires à mettre en place (Fb)	Facile à mettre en place	Moyennement facile à mettre en place	Difficile à mettre en place

Tableau 6. Critère de faisabilité des actions supplémentaires : évaluation de la faisabilité des mesures supplémentaires suggérées à prendre en compte en cas de réévaluation de la criticité (C₂). Cela se fait également selon 3 niveaux (facile, moyennement facile et difficile à mettre en place).

4. Evidences cliniques

4.1. Contexte IVDR

L'analyse de BGE permettant le dosage de l'U et l'UH2 (code de l'analyse dans GLIMS v. 8 : *GEN_BG_URACILE*) dans le plasma est une analyse effectuée sur LC-MS/MS et ayant été développée par le laboratoire. Il n'existe pas de kits commerciaux permettant sa réalisation. Il s'agit donc d'un LDT (50). En vue du règlement CE-IVDR, les établissements de santé tels que l'Unilab Lg doivent documenter les évidences cliniques relatives à tout LDT utilisé (cf. §I.3.1.2) et qui se déclinent en 3 aspects principaux (25) :

- 1) **La validité scientifique**, à laquelle le laboratoire répond par une revue de la bibliographie scientifique.
- 2) **La performance analytique**, étant satisfaite via l'établissement d'un dossier de validation relatif à la méthode.

3) La performance clinique, représentant un nouveau pilier pour les laboratoires et pour lequel aucune directive n'a été transmise par l'AFMPS ou d'autres instances. Étant donné l'absence de consignes et l'impossibilité de faire une étude clinique pour chaque LDT, le laboratoire propose d'y répondre via la comparaison avec une méthode alternative et la corrélation des résultats des deux analyses.

Dans le cas de l'analyse du dosage de l'U et l'UH2 réalisée en BGE, la méthode alternative est une méthode réalisée au sein du service de Génétique Moléculaire Humaine (GMH) et qui permet la détection de quatre variants du gène DPYD codant pour l'enzyme DPD responsable de la métabolisation de l'U en UH2 (code GLIMS v. 8 : *GEN_BM_DPYD*) (51). Celle-ci est réalisée grâce au kit commercial marqué CE-IVD et nommé « *Lamp Human DPD Deficiency Kit (4 mutations)* » (référence du kit : *LC-DPD4Mut-LP*) de chez LaCAR MDx SA. Ce kit repose sur une méthode d'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP ou *Loop-mediated isothermal amplification* en anglais) (21).

4.2. Performance Clinique : méthodologie d'extraction et d'analyse des résultats

L'outil GLIMS a permis l'extraction des résultats de patients pour qui au minimum une des deux analyses avait été prescrite sur une période s'étalant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023⁶. L'extrait obtenu est un tableau Excel reprenant le nom et sexe du patient, sa date de naissance, le numéro de dossier et le résultat pour chacune des deux analyses.

Ensuite, une analyse du tableau Excel a été entreprise de façon à pouvoir corrélérer les résultats des deux analyses pour chaque patient. Pour ce faire, une colonne supplémentaire intitulée « Corrélation » a été créée afin de visualiser les patients pour lesquels les deux analyses ont été réalisées. Celle-ci indique, pour chaque patient et dans l'ordre respectif (c'est-à-dire uracilémie suivi de DPYD), si le résultat est positif ou négatif pour chacune des deux analyses. Pour l'analyse permettant le dosage de l'U et UH2 en BGE, le résultat est considéré positif s'il est supérieur au seuil de 16 ng/ml. Pour l'analyse des variants de DPYD en GMH, il est considéré positif si un des variants listés au du kit est repéré (que ça soit sous forme homozygote ou hétérozygote). Il y a donc 4 valeurs possibles au sein de cette nouvelle colonne : NN (négatif-négatif), NP (négatif-positif), PN (positif-négatif) et PP (positif-positif).

Les résultats obtenus (pour chacune des 4 valeurs possibles) seront ensuite discutés et analysés. Une description des deux analyses ainsi qu'une mise en évidence de leurs forces et faiblesses respectives seront réalisées de façon à appuyer et expliquer les résultats obtenus. Pour soutenir cela, une revue d'articles scientifiques sera effectuée.

⁶ Choix stratégique des dates car en 2024, la BGE est passée sur la version 10 de GLIMS alors que la GMH continue d'utiliser la version 8, ce qui rendait la méthodologie d'extraction plus compliquée. En ce qui concerne le début, il a été choisi en 2021 en fonction de la date d'implémentation des méthodes.

IV. Résultats et discussion

5. Gestion de risques

5.1. Définition de la criticité au sein du laboratoire de BGE

Comme présenté dans le chapitre de méthodologie, la hiérarchisation des risques identifiés au sein du laboratoire se base sur l'établissement de trois niveaux de criticité (*faible – modéré – élevé*) ([Tableau 5](#)) prenant en compte différents critères (*probabilité – gravité – détectabilité – faisabilité*) établis en concertation avec les responsables scientifiques du laboratoire ([Tableau 4](#) et [Tableau 6](#)).

La norme ISO 15189:2022 impose en effet de hiérarchiser les risques identifiés au sein du laboratoire et se réfère à la norme ISO 22367 comme outil de guidance. Or la gestion des risques qui existait dans le laboratoire avant la réalisation de ce mémoire ne répondait pas entièrement aux exigences de la norme en matière de hiérarchisation et de révision périodique, éléments essentiels dans une démarche d'amélioration continue. Afin de remédier à ce manquement, il a été décidé de mettre en place un outil s'inspirant de la méthode AMDEC mais convenant au fonctionnement, au contexte et aux ressources du laboratoire. Après discussion avec les responsables scientifiques, il a été jugé pratique de mettre en place un système qualitatif d'appréciation et de hiérarchisation des risques jugé plus simple et plus adapté qu'un système quantitatif considéré lourd et contraignant à implémenter et entretenir. En évaluant qualitativement une série de critères déterminés en accord avec les responsables, il est ainsi possible de classer les risques identifiés en trois niveaux de criticité.

Pour répondre à la volonté du laboratoire, la criticité a seulement été évaluée sur base de la situation et maîtrise actuelle du laboratoire pour chaque risque identifié (colonne C₁ des [tableaux 7 à 13](#)). Cependant, si l'on veut respecter l'AMDEC à la lettre, il faudrait également réévaluer la criticité après recommandation des actions supplémentaires à mettre en place, afin de s'assurer qu'elles sont efficaces et permettent d'atténuer un des critères pris en compte dans la hiérarchisation (colonne C₂ des [tableaux 7 à 13](#)). Cette réévaluation sera cependant réalisée dans le cadre de la discussion des résultats afin de montrer ce qu'il aurait fallu théoriquement et idéalement faire.

5.2. Risques mis en évidence par catégorie

Pour aller à l'essentiel et rester assez concret, seuls les risques et défaillances les plus pertinents seront présentés au niveau des résultats de ce mémoire. Ces risques ont été choisis en fonction de ceux spécifiquement identifiés lors du suivi des deux analyses sélectionnées, et pour lesquels une réflexion a été menée sur les pistes d'amélioration de leur maîtrise. Cela prend en compte la réalité de l'activité du laboratoire, le vécu et l'expérience des technologues, les NC identifiées et les petits problèmes du quotidien récoltés (qui ne sont pas forcément toujours déclarés et formalisés). Les nombreux risques et défaillances identifiés au niveau de l'analyse globale n'ont évidemment pas été délaissés et ont dû été réexaminés et hiérarchisés (chose qui n'avait pas été faite). Les risques sélectionnés seront présentés selon les 7 catégories opérationnelles établies au niveau de la méthodologie. Cela permettra de donner une idée de niveau de maîtrise des activités du labos dans chaque catégorie.

Quelques explications nécessaires à la compréhension du contenu des tableaux reprenant les risques identifiés dans chaque catégorie :

- Puncheur : appareil permettant la perforation (pastillage) des cartes de Guthrie (papiers buvards) afin de générer des petites pastilles de sang séché (spot de sang) qui pourront être analysées dans le cadre du dépistage néonatal de diverses maladies.
- Chemoview Software : logiciel SCIEX permettant le traitement des résultats générés par la LC-MS/MS et l'enregistrement de tous les paramètres liés aux AA et AC (nom, masse moléculaire, concentration des standards internes, etc.) dans le cadre de l'analyse AAAC du dépistage néonatal.
- MacroTransfert : fonction automatisée permettant le transfert de données ou résultats d'un endroit à un autre. Dans le cadre des activités de BGE, elle permet le transfert des résultats se trouvant dans des fichiers Excel générés par les automates vers GLIMS.
- Aeroscout : logiciel permettant la surveillance des températures des locaux et enceintes (telles que les étuves, réfrigérateurs et congélateurs).
- MAEL : plateforme regroupant les formations nécessaires au personnel sous format de vidéos suivies d'un examen à réussir pour attester de la compréhension de la formation.

5.3. Analyse des tableaux

Tout d'abord, on constate que la phase pré-analytique ([Tableau 7](#)) est assez délicate pour l'analyse U-UH2 en raison des conditions précises qu'elle exige (volume, délai et conditions de conservation). Cependant, ces risques sont actuellement assez bien maîtrisés grâce à la mise en place de consignes claires, de mesures et de procédures appropriées. Pour l'analyse de dépistage néonatal (AAAC), la situation est similaire, grâce à la maîtrise apportée par le processus de dépistage néonatal mis en place par l'ONE et grâce à la facilité d'utilisation des papiers buvards permettant les prélèvements.

Pour le reste des catégories, on retrouve plus souvent des risques à criticité modérée. Les risques liés aux conditions environnementales ([Tableau 11](#)), stockage ([Tableau 10](#)) et personnel ([Tableau 12](#)) sont généralement bien maîtrisés grâce à l'application de procédures, formations et contrôles au niveau du laboratoire et de l'Unilab Lg de façon globale.

Pour certains risques, il est difficile de réduire la criticité en raison de leur gravité intrinsèque élevée. C'est notamment le cas des risques d ([Tableau 7](#)), g ([Tableau 8](#)), i ([Tableau 9](#)) ou m ([Tableau 12](#)) qui touchent la santé du personnel ou qui engendrent des résultats erronés mettant en danger la santé des patients. De plus, une partie des risques identifiés relève de l'erreur ou de l'intervention humaine qui n'est pas évidente à éliminer, tels que l'encodage manuel au niveau des risques f ([Tableau 8](#)) ou h ([Tableau 9](#)), ou encore i, étant un risque élevé ([Tableau 9](#)). L'automatisation de certaines étapes (exemple : utilisation de douchettes pour remplacer l'encodage manuel) et le renfort de la traçabilité – recommandation ressortie au niveau des risques n ([Tableau 13](#)) et e ([Tableau 8](#)) – et de la protection des données – recommandation apparue dans le cadre du risque i ([Tableau 9](#)) – pourraient contribuer à une meilleure maîtrise de ces risques.

Catégorie 1 : pré-analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôles et maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
a) Prélèvement (échantillons pour analyses métaboliques) → PRE.PRELEV.ECH	Analyse U-UH2 : Volume insuffisant	Non-respect des consignes (utilisation de petits tubes)	1	Volume final (après purification/extract ion/filtration) insuffisant empêchant la reproduction de l'analyse en cas de nécessité	1	- Utilisation de tubes mauves EDTA de 10 ml (au lieu de 5 ml) - Etablissement de fiche avec les consignes de prélèvements - Formation et sensibilisation des préleveurs - Vérifications visuelles par l'encodeur et le technologue - Enregistrement d'une NC dans GLIMS suivi de la réclamation d'un nouveau prélèvement (50)	1	F	\	\
	Analyse U-UH2 : Délai et conditions de conservation/transport non respectés	Non-respect des consignes. Par exemple : attente de la navette au lieu d'utiliser le télé-tube pour les demandes internes	1	Instabilité des composés compromettant la réalisation de l'analyse et les résultats générés	2	- Consignes de prélèvement imposant une décantation et congélation dans un délai maximal de 1h30 après prélèvement. - Formation et sensibilisation du personnel - Vérification de l'heure d'encodage et de prélèvement (50)	1	F	\	\

Catégorie 1 : pré-analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôles et maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
b) Prélèvement des Guthries → PRE.PRELEV.ECH	Buvard non-conforme aux exigences de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de vérification de la date de péremption - Excès ou insuffisance de la quantité de sang prélevée - Mauvaise application des consignes de prélèvement - Contamination 	1	L'analyse ne peut pas être réalisée et un nouveau buvard doit être demandé	2	<ul style="list-style-type: none"> - Formation du personnel responsable du prélèvement via la réception annuelle d'un dépliant de l'ONE avec les consignes - Vérification visuelle des buvards par la secrétaire et enregistrement d'une NC dans GLIMS si nécessaire - Suivi des NC (inclus dans les indicateurs de performance annuels de BGE) - Demande d'un nouveau prélèvement et réalisation, entre temps, des analyses prioritaires (AAAC) (49) 	1	F	\	\
c) Réception d'échantillons (pour analyses métaboliques) → PRE.RECEP.ECH	Oubli de récupération ou perte d'un échantillon au niveau du Dispatching Central	<ul style="list-style-type: none"> - Encodage d'échantillons dans GLIMS avant leur réception - Le temps de conservation maximal des échantillons dans la chaîne du Dispatching s'élève à une semaine, ce qui peut poser un problème lors de la 	1	Analyse non réalisée pour l'échantillon perdu ou absent	2	- Vérification systématique par le technologue de la présence de tous les échantillons (indiqués sur la feuille de travail préalablement générée) sur le portoir	2	M	<ul style="list-style-type: none"> - Générer plus fréquemment le plan de travail pour les analyses réalisées moins fréquemment (au lieu d'attendre le moment de réalisation de l'analyse) pour ne pas oublier un échantillon. - Etablissement et respect d'un planning de responsables de la navette 	F (P = 1 ; D = 1 ; Fb = 2)

Catégorie 1 : pré-analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôles et maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
		génération du plan de travail pour les analyses à faible fréquence de réalisation							- Dresser une liste des échantillons manquants/perdus sur une semaine ou sur 15 jours. A faire remonter aux responsables du Dispatching Central, et rédaction d'une NC si nécessaire	
d) Réception des Guthries → PRE.RECEP.NBS	Retard d'encodage des Guthries	- Absence de la secrétaire de BGE responsable de cette tâche - Oubli de réception dû à la présence de diverses sources de réception des Guthrie (courrier, dispatching central, coursiers)	1	Retard de réalisation de l'analyse et de l'administration du bon traitement si une maladie devait être détectée	3	- Encodage progressif du lundi au jeudi - Passage fréquent de la secrétaire au courrier (2x par semaine) et au Dispatching Central (4 fois par jour).	1	M	- Formation de technologues suppléants à la secrétaire et mise en place de fiches d'écolage dans ce cadre (reprenant les n° GLIMS des cartes encodées par les personnes formées)	M (P = 1 ; Fb = 1)

Tableau 7. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 1 – Pré-analytique : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 2 : analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
e) EEQ → ANA.QCE.R ISQUES	Suivi insuffisant des résultats d'EEQ	<ul style="list-style-type: none"> - Multitude d'organismes d'EEQ différents utilisant des canaux différents pour y libérer les résultats (site internet, mail, etc.) - Absence de responsable du suivi des EEQ (cf. NC101941 identifiée lors de l'audit externe BELAC et enregistrée sur P2F) 	2	Manque de fiabilité aux yeux des organismes	2	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi des résultats d'EEQ, grâce à la mise en place d'un calendrier de réponse aux EEQ ainsi que d'un calendrier partagé (GNT.QCE.GES.A01) qui est disponible sur le serveur du laboratoire - Chaque année, un rapport est émis par les différents organismes d'EEQ. En cas de mauvaises réponses, un courrier est rédigé et une analyse des causes profondes est réalisée. Une NC est également rédigée (46). 	1	M	<ul style="list-style-type: none"> - Le calendrier de réponse aux différentes enquêtes a été révisée (version 6). En outre, ce formulaire recense également les dates de réception des rapports émis par les organismes fournisseurs d'échantillons EEQ. Le suivi des résultats est également amélioré par la mise en place d'un nouveau formulaire de suivi longitudinal des résultats EEQ quantitatifs (GNT.QCE.GES.A13) - Désignation d'un responsable du suivi des EEQ 	F (P = 1 ; G = 1 ; Fb = 2)

Catégorie 2 : analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
									<ul style="list-style-type: none"> - Vérification du bon suivi par l'établissement de réunions fréquentes permettant de discuter des résultats obtenus et de les centraliser - Désignation d'un responsable du suivi des EEQ 	
f) LC-MS/MS → ANA.EQUIP .LCMS	Erreurs d'encodage manuel du numéro GLIMS des échantillons de patients et des QC dans le SoftWare des appareils	<ul style="list-style-type: none"> - Action manuelle répétitive - Numéros d'identification longs et complexes (14 chiffres) 	2	Attribution d'un mauvais résultat ou absence de résultat correspondant	2	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'une procédure de nomenclature d'encodage à respecter pour tous les échantillons - L'opérateur travaille de façon méthodique et effectue de multiples vérifications visuelles - Si le numéro GLIMS n'est pas bon, le résultat n'est pas injecté dans GLIMS (il faut qu'il y ait une correspondance parfaite) 	1	M	<ul style="list-style-type: none"> - Installation de douchettes permettant de scanner les codes-barres relatifs aux numéros GLIMS des échantillons 	F (P = 1 ; Fb = 1)

Catégorie 2 : analytique

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
g) Puncheur → ANA.EQUIP .PUNCH	Défaillance technique : mauvais pastillage ou incapacité de lecture de la carte Guthrie	Dans certains cas, la cause est une carte Guthrie pas assez plate	1	Génération d'un message d'erreur au niveau du puncheur	1	Le puncheur est équipé de « sensors » qui lui permettent de repérer ce genre de problème	1	F	Nouveau design des buvards proposé par l'Université Catholique de Louvain, avec un encadrement autour de la zone buvard pour essayer d'éviter l'ondulation du papier	F (Fb = 2)
	Présence de 2 pastilles au sein du même puits	Souci technique de nature inconnue	1	Analyse et résultats erronés	3	Défaillance non détectable par le puncheur. C'est le technologue qui doit réaliser une vérification visuelle afin de s'assurer de la présence d'une seule pastille au niveau de chaque puits.	2	M	Non nécessaire car s'il y a 2 pastilles dans le même puits, le résultat sera hors normes (concentration trop élevée) et devra donc être recontrôlé en double dans le run suivant.	M (D = 1 ; Fb = 1)

Tableau 8. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 2 – Analytique : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 3 : post-analytique											
Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôles et maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂	
h) AAAC (NBS) : valeurs des concentrations de standards internes (SI) sur Chemoview → POS.VERIF.RESULT	Erreur d'encodage	Modification manuelle par le technologue lors de changement de lot de SI	1	Résultats incorrects	3	- Vérification des valeurs encodées par le technologue - Le technologue essaye, dans la mesure du possible, d'obtenir le même lot de SI lorsqu'il passe une nouvelle commande.	2	M	- Vérification par une seconde personne (la responsable scientifique, par exemple). - Demande au fournisseur s'il ne serait pas possible d'obtenir la notice reprenant les valeurs sous format électronique afin de se contenter de copier-coller.	M (P = 1 ; D = 1 ; Fb = 1)	
i) Utilisation de la Macrotransfert pour l'encodage des résultats dans GLIMS → POS.VALID.MACRO	Risque de modification des résultats des fichiers Excel générés par les automates avant leur transfert dans GLIMS (en lien avec la NC101941 identifiée lors de l'audit externe BELAC et enregistrée sur P2F)	Absence de contrôle/restriction empêchant les potentielles modifications des fichiers Excel	2	Résultats erronés	3	- L'utilisation de la macro a été validée (cf. BGE.DATA.INF.A03). Cette validation est revue tous les 5 ans. - La macro est protégée par un code que seuls les responsables connaissent. - L'ensemble du personnel a signé une charte de respect du travail (interdisant la modification des données de patients). - Le fichier d'injection de Excel vers GLIMS est modifiable durant 1 minute	3	E	- Limiter l'accès au serveur de BGE où se trouvent ces fichiers à seuls les agents de BGE. - Sensibiliser le personnel du BGE à ce sujet	E (P = 1 ; Fb = 1)	

Tableau 9. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 3 – Post-analytique : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 4 : stockage										
Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
j) Gestion des stocks au sein du laboratoire via GLIMS → STO.APPROV	Rupture de stock des réactifs utilisés par le laboratoire	Absence de suivi rigoureux	1	Analyse non réalisable (TAT allongé)	2	<ul style="list-style-type: none"> - Chaque technologue est responsable des réactifs utilisés dans les analyses dont il est référent et doit fréquemment vérifier ses quantités de réserve. - Passage d'une commande sur GLIMS lors de la constatation visuelle d'une quantité de réserve faible ou par rapport à la date d'ouverture du réactif (43). 	2	M	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place de seuils d'alerte au niveau des stocks de réactifs dans GLIMS. - Définir les responsabilités entre technologues pour la gestion des stocks de réactifs communs à plusieurs analyses. 	F (D = 1 ; Fb = 2)

Tableau 10. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 4 – Stockage : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 5 : locaux										
Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
k) Conditions environnementales → LOC.TEMPERATURE	Altération de la température optimale des locaux	Utilisation de générateurs d'azote (due à l'absence de canalisations adéquates au sein des locaux) responsables de la production de chaleur au sein du local T6.2.076 (où se trouve les équipements de masse). Cf. NC 92688 et 92114.	1	Mise en péril du bon déroulement des analyses et du bon fonctionnement de certains automates (il faut 21°C pour assurer un fonctionnement optimal du LC-MS/MS)	2	- Maintien d'une climatisation continue du local et installation d'un climatiseur portable afin de garantir une T° de 23°C (depuis le 12/02/24). - Installation de climatiseurs supplémentaires dans le plafond du local par le Département Technique du CHU. - Contrôle des T° via le logiciel Aeroscout qui reçoit les données mesurées par les Tags toutes les 20 minutes (cf. GEN.AEROSCOUT.GES).	1	F	\	\

Tableau 11. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 5 – Locaux : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 6 : personnel

Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
I) Planification concernant le personnel → PERS.PLANIFICATION	Absence du technologue référent d'une analyse	Maladie , Congés, Grève, etc.	2	L'analyse dont le technologue est référent doit être réalisée par quelqu'un d'autre (n'ayant potentiellement pas l'habitude de la réaliser), ce qui peut compromettre son bon déroulement.	1	Mise en place d'un tableau de polyvalence reprenant les technologues de substitution pour chaque analyse (GNT.ORG.GES.A12). Ces derniers doivent réaliser l'analyse 3 fois par an (et enregistrer les 3 dates) afin d'assurer le maintien de leurs compétences (42)	1	F	- Répartition en avance des 3 de façon uniforme sur l'année. - Faire en sorte de s'échanger les analyses de façon équitable pour ne pas se retrouver avec un grand nombre d'analyses à réaliser durant la journée	F (G = 1 ; Fb = 1)
m) Risques professionnels → PERS.RISQUE.PROFESS	Accidents de travail	Exposition accidentelle à des réactifs chimiques et/ou aux déchets qui en découlent	2	Sécurité, santé et confort du personnel sont compromis	3	- Formation du personnel (sur la plateforme MAEL) - Mise à disposition et utilisation des équipements de protection individuelle et collective - Aménagement assurant le confort du personnel	1	M	- Visite médicale à personnellement programmer annuellement - Identification de la liste de produits dangereux et mise à disposition des fiches de sécurité relatives à ceux-ci sur le serveur (U:\BGSERVEUR\Disque_G\Produits dangereux et FDS), permettant un accès rapide.	M (P = 1 ; Fb = 1)

Tableau 12. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 6 – Personnel : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

Catégorie 7 : organisationnel										
Étape ou élément impliqué + code	Mode de défaillance	Causes	P	Conséquences	G	Mesures de contrôle et de maîtrise en place	D	C ₁	Mesures de maîtrise additionnelles	C ₂
n) Traçabilité → ORG.TRACABILITE	Manque de traçabilité des utilisateurs effectuant des actions sur les équipements et ordinateurs	Usage d'une session commune et partagée par tous les opérateurs dans le laboratoire de BGE, dans le cadre de la gestion documentaire et de l'utilisation des logiciels analytiques.	2	Difficulté d'identifier précisément qui a effectué quelles actions et à quel moment, compromettant l'intégrité des données et la gestion des incidents.	1	On essaye de garder le même technologue pour toutes les étapes d'une analyse (manip, vérification des résultats) car initiales indiquées au niveau des fichiers	2	M	- Utilisation du logbook présent sur le LCMS (disponible mais pas encore paramétré) avec un identifiant et un mot de passe spécifique à chaque utilisateur. Cela permettrait la réalisation d'un audit trail. - Instauration de l'utilisation de sessions personnelles sécurisées par un identifiant et mot de passe propres à chaque utilisateur.	F (P = 1 ; D = 1 ; Fb = 2)

Tableau 13. Principaux risques identifiés dans la Catégorie 7 – Organisationnel : chaque risque est caractérisé par l'étape ou l'élément qu'il implique (colonne 1) ainsi qu'une description du mode de défaillance (colonne 2), de ses causes potentielles (colonne 3), de ses conséquences (colonne 5) et des mesures de contrôles et/ou de maîtrise déjà en place (colonne 7). Ensuite, les critères étant la probabilité d'occurrence (P ; colonne 4), la gravité des conséquences (G ; colonne 6) et la détectabilité (D ; colonne 8) ont été évalués qualitativement selon trois niveaux : 1 (faible pour P et G, élevée pour D), 2 (modérée/moyenne) et 3 (élevée pour P et G, faible pour D). Cette évaluation a permis de déterminer un niveau de criticité initial (C₁ ; colonne 9), classé comme faible (F), modéré (M) ou élevé (E). En fonction du niveau de criticité obtenu, la colonne 10 indique la nécessité de mesures additionnelles. La colonne 11 présente une réévaluation de la criticité (C₂) tenant compte des mesures additionnelles mises en œuvre, en précisant les critères dont le niveau a été réduit ainsi que le niveau de faisabilité (Fb) des mesures suggérées (1 pour facile, 2 pour moyenne facile et 3 pour difficile à mettre en place).

5.4. Discussion

Il a été constaté que le laboratoire ne procède pas directement à la rédaction de NC en raison de leur charge de travail quotidienne élevée. Cette réalité ne découle pas d'un manque de volonté, mais plutôt d'une nécessité d'alléger la quantité quotidienne de travail. Ainsi, les NC ne sont rédigées que lorsque cela est jugé absolument nécessaire. Cependant, dans une démarche d'AQ, il est nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des NC et de leur intérêt. Le rôle des NC ne se limite pas uniquement à la mise en évidence des aspects négatifs du laboratoire. Elles constituent également un vecteur dans l'identification des risques et des opportunités d'amélioration que le laboratoire pourrait exploiter. En effet, certains risques identifiés dans le cadre de ce mémoire s'appuient sur des NC déjà existantes, comme le risque concernant les conditions environnementales des locaux. De plus, l'établissement de NC contribue à une meilleure estimation de l'occurrence de certains risques, ce qui améliore l'évaluation de leur réelle criticité. Les NC contribuent donc à une gestion des risques nettement plus proactive. Il est donc nécessaire de changer la perception assez négative des NC, et de plutôt les considérer comme outil contribuant à l'amélioration continue. Cependant, il faut également reconnaître que la gestion des NC, bien qu'essentielle et indispensable, représente une charge de travail supplémentaire non négligeable pour les équipes scientifiques. Bien que l'AQ, au fil des années, gagne en importance au sein des laboratoires, elle peut être assez vite source de travail perçue s'avérant assez conséquente. Une prise de conscience de cette situation devrait être considérée dans l'organisation hiérarchique de l'Unilab Lg afin de trouver un équilibre entre les exigences de l'AQ et les contraintes opérationnelles du quotidien des laboratoires. Il pourrait être intéressant, au niveau du secteur commun d'AQ, d'étudier la possibilité de simplifier l'outil NC dans P2F ainsi que d'accorder l'accès à Vivaldi avec des droits de rédaction à l'ensemble des fonctions de façon à impliquer tout le personnel et non uniquement l'AQ, les scientifiques et les prestataires.

Un autre point intéressant à souligner est le rôle des audits dans l'identification de NC cachant de potentiels risques. En effet, le laboratoire de BGE a subi un audit technique externe par BELAC le 27 février 2025 durant lequel il a reçu deux NC qui ont permis d'identifier deux risques. La première concernait le risque de modification des résultats des fichiers Excel générés par les automates avant leur transfert dans GLIMS via une MacroTransfert. La deuxième, quant à elle, concernait plutôt un manque de suivi et une mauvaise gestion des résultats d'EEQ. Ces NC ont donc été investiguées et les risques relatifs ont été repris au niveau de l'analyse de risques. Cela montre l'importance des audits dans l'amélioration des outils de gestions de risques. Et inversement, il est important d'avoir une bonne gestion des risques pour pouvoir déterminer le périmètre des audits internes qu'on voudrait organiser. Dans cette dynamique, ma participation à deux audits internes a permis d'identifier des risques pouvant être un vecteur d'amélioration continue pour d'autres laboratoires.

Un autre élément à souligner concerne la limitation inhérente au caractère qualitatif du système d'évaluation et de hiérarchisation des risques. En effet, pour certains risques, on observe une diminution au niveau d'un des critères permettant d'établir son niveau de criticité initiale (C_1), sans pour autant se traduire par un changement du niveau de criticité après réévaluation (C_2). C'est notamment le cas des risques h et m pour lesquels les mesures additionnelles contribuent davantage à certains critères de hiérarchisation. Un système de hiérarchisation

quantitatif continu aurait potentiellement permis une évaluation plus fine et sensible des critères, mais son implémentation pourrait s'avérer trop complexe pour le contexte et les ressources actuels du laboratoire, ce qui freinerait l'implication du personnel dans celle-ci.

Concernant l'outil d'enregistrement des risques, Vivaldi P2F, celui-ci a été choisi sur base de la volonté du laboratoire. En effet, ce dernier désirait un outil à utilisation quotidienne confortable, dynamique et facilement accessible pour tous les agents de BGE. Le but était également de permettre aux technologues de participer et contribuer à la gestion des risques grâce à cet outil. Le laboratoire ne voulait plus avoir affaire à des tableaux Excel qu'il jugeait peu vivants et manquant de dynamisme. En effet, généralement, les tableaux Excel sont archivés sur Vivaldi Doc et également stockés à un endroit du serveur de BGE. Le laboratoire ne se rendait pas pleinement compte de l'importance et de l'utilité concrète de la gestion des risques, raison pour laquelle ces tableaux finissaient par être dépassés et abandonnés. De plus, il est difficile de tracer qui fait quoi au niveau de ces tableaux. Chaque personne peut télécharger une copie locale et apporter des modifications qui se retrouvent séparées (au lieu d'être centralisées). C'est pourquoi le laboratoire voulait un outil (tel que P2F) qui puisse éliminer toutes ces limitations. Il faut également se rappeler que P2F permet l'enregistrement des fiches de NC. Le fait d'enregistrer l'analyse de risques sur ce même canal permettrait un éventuel passage plus simple de l'outil de gestion des NC vers l'outil de l'analyse de risques. D'ailleurs, sur P2F, il a été possible d'ajouter certains éléments intéressants comme un onglet traçabilité qui permet d'avoir un historique des modifications effectuées au sein de chaque fiche et des personnes qui en sont responsables.

Cependant, après avoir utilisé et exploité cet outil pendant un certain temps, divers inconvénients ont été constatés. Tout d'abord, le système de codification des fiches ajoute une étape et une difficulté supplémentaire au processus. En effet, il n'est pas possible de catégoriser de façon aussi libre et fine que les tableaux Excel, ce qui a engendré la nécessité de regrouper certains risques au sein d'une même fiche dans un souci de limiter le nombre d'enregistrements à effectuer. Cependant, cela rend certaines fiches assez lourdes et complexes à structurer. De plus, il n'est pas possible de mettre en valeur les informations importantes (via des caractères spéciaux ou des couleurs) comme cela peut être fait dans un tableau Excel.

Pour finir, il est important de noter qu'une formation des agents de BGE a été réalisée lors du tableau blanc du 3 mars 2025 afin de leur présenter la méthode et l'outil d'enregistrement dans le cadre de la gestion des risques. Pour ce faire, un PowerPoint reprenant une description de l'outil ainsi que de quelques cas concrets a été exposé. Cela a également permis de leur présenter l'avancement du travail et de recueillir leurs avis ainsi que leurs suggestions d'amélioration, leur implication et soutien étant essentiels, vu qu'ils sont les principaux acteurs de terrain. En effet, les mentalités concernant l'AQ doivent évoluer et l'implication des équipes techniques est indispensable pour un travail réaliste et serein.

En plus de cela, une procédure de la gestion des risques du laboratoire de BGE au sein de l'outil P2F a été rédigée afin d'expliquer la méthodologie et de permettre son utilisation et sa compréhension par tous (référence documentaire : *GNT.ORG.GES.A39*).

6. Evidences cliniques du dosage de l'uracile et dihydrouracile

6.1. Validité scientifique : diagnostic du déficit de DPD dans le cadre de la prévention de la toxicité liée au 5-FU

Le 5-fluorouracile (5-FU) et ses prodrogues⁷ (Capecitabine and Tegafur) font partie des fluoropyrimidines (FP). Ce sont des antimétabolites⁸ qui constituent la base du traitement par chimiothérapie chez 50% des patients présentant des tumeurs solides, en particulier des cancers de la tête et du cou, digestifs et mammaires (12). Ce sont donc des analogues de bases pyrimidiques qui vont agir en inhibant la thymidylate synthase, l'enzyme responsable de la méthylation de l'uracile en thymine, bloquant ainsi la synthèse d'ADN. Ils vont également se substituer aux bases d'uracile et s'incorporer au niveau de l'ARN, perturbant ainsi sa synthèse. Cela aura principalement des effets sur les cellules à forte activité réplicative, c'est-à-dire les cellules tumorales (10).

Le catabolisme des bases pyrimidiques et ses analogues est majoritairement pris en charge par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme codée par le gène DPYD (comportant 23 exons) se trouvant sur le chromosome 1p22 et principalement exprimée au niveau hépatique (4). Il s'agit de l'enzyme située en début de cette cascade catabolique (des bases pyrimidiques et ses analogues dont le 5-FU), d'où sa qualification d'enzyme limitante (10,31). Son gène présente de nombreux polymorphismes génétiques susceptibles d'altérer la fonction enzymatique et d'entrainer notamment une déficience partielle (chez 3 à 5% des Caucasiens) ou complète (chez 0,1 à 0,3% des Caucasiens) (12) en DPD. La déficience en DPD constitue en elle-même un trouble métabolique autosomal récessif rare pouvant se manifester par une absence de symptômes ou par des troubles neurologiques sévères tels que des convulsions ou un retard au niveau du développement intellectuel, cognitif et moteur (12,40). Sachant que l'enzyme DPD est responsable de 80% du catabolisme du 5-FU (4), une déficience (partielle ou complète) au niveau de celle-ci induit, dans un bon nombre de cas, des symptômes de toxicité (mucosite, syndrome main-pied, neurotoxicité, cardiototoxicité, problèmes digestifs et hématologiques) dus à un défaut de dégradation de ces analogues conduisant à leur accumulation à des doses toxiques voire létales (pouvant engendrer une défaillance multiple d'organes). Cette toxicité touche environ 30% des patients traités par 5-FU, avec atteinte d'une létalité dans moins de 1% des cas (2,4). Ce risque accru de toxicité est également dû à l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique du 5-FU (10).

⁷ Désigne tout composé destiné à l'usage thérapeutique qui doit subir une biotransformation, après administration à un organisme, pour que s'exerce une activité biologique (14).

⁸ Les antimétabolites sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (A, G) ou pyrimidiques (U, C, T) ou encore inhiber les voies métaboliques participant à la biosynthèse de ces bases (20).

Etant donné que plus de 2 millions de patients dans le monde sont traités par des fluoropyrimidines (dont le 5-FU) chaque année (26), la détermination de la présence d'une déficience de l'enzyme DPD s'est donc révélée cruciale dans la lutte contre les potentiels effets toxiques liés à ces traitements. Pour ce faire, il existe deux approches principales : le phénotypage et le génotypage.

6.2. Recommandations

Depuis 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommande de vérifier le statut de l'enzyme DPD avant administration de traitement à base de FP. Cela peut être réalisé de façon génotypique mais également phénotypique. Si une déficience partielle est détectée, il faudra envisager une réduction des doses initiales de FP administrées. S'il s'agit d'une déficience complète, l'EMA déconseille l'administration de FP (13). En Belgique, l'AFMPS recommande l'utilisation d'une des deux méthodes avant administration de traitement à base de FP (6). Une approche progressive pourrait être assez intéressante à mettre en pratique. Elle débuterait par la réalisation d'un phénotypage permettant de déterminer les échantillons dont les résultats sont supérieurs au seuil de positivité et qui seraient ensuite soumis au génotypage ciblé. Cela permettrait de limiter les coûts tout en garantissant une sensibilité élevée (6).

6.3. Phénotypage

Cette approche se base sur le dosage de l'U et l'UH₂, c'est-à-dire les substrats et produits de l'enzyme DPD, dans des échantillons de plasma dans le but d'évaluer, de façon indirecte, l'activité de DPD avant le commencement du traitement par 5-FU (13). Son application a été rendue obligatoire, en 2019, par les autorités en France (5). Elle est également d'application dans certains laboratoires en Belgique (6), notamment dans celui de BGE.

L'analyse de BGE permettant ce dosage un LDT développé par le laboratoire sans équivalent commercial et est effectuée sur LC-MS/MS, (50) le détecteur peut être remplacé, dans d'autres laboratoires, par un spectrophotomètre ou un détecteur UV (6).

Cette méthode présente de bonnes sensibilité⁹ et spécificité¹⁰, valant respectivement 88% et 69% (6). Cette méthode permet l'obtention de résultats continus, nécessitant l'établissement de seuils. Dans le cadre du laboratoire de BGE, un résultat sera généralement associé à une déficience partielle lorsqu'il indique une concentration plasmique en uracile située entre les 16 et 150 ng/mL, alors qu'une concentration au-delà de 150 ng/mL est plutôt associée à une déficience complète (2,5). Dans le cas d'une déficience partielle, le risque de toxicité liée au 5-FU est augmenté, ce qui oriente le choix thérapeutique vers une réduction de posologie. Dans le cas d'une déficience complète, celle-ci est accompagnée d'un risque fortement élevé de toxicité sévère, conduisant à ce que la contre-indication de ces substances (22).

⁹ La sensibilité d'une méthode est sa capacité à détecter les sujets malades en rendant un résultat positif (3).

¹⁰ La spécificité d'une méthode est sa capacité à détecter les sujets sains en rendant un résultat négatif (3).

Les avantages de cette méthode sont sa facilité d'implémentation, ainsi que sa simplicité et sa rapidité de réalisation. Une de ses forces majeures est surtout sa meilleure sensibilité, en comparaison avec la méthode génotypique (25% seulement). De plus, l'interprétation des résultats obtenus via cette méthode ne prend pas en compte l'origine ethnique des patients et peut donc être appliquée à toutes les populations (6,12). Elle permet également de détecter une potentielle déficience dont l'origine ne serait pas uniquement liée à des variants du gène DPYD, mais également à d'autres mécanismes tels que la présence de variants génétiques au niveau d'autres gènes (par exemple, des micro-ARNs) (6). Elle possède un TAT d'environ 10 jours (6).

Un inconvénient majeur de la méthode phénotypique est l'importance du respect strict des conditions pré-analytiques : centrifugation en deçà d'une heure et demie si l'échantillon est gardé à température ambiante ou avant 4h si la conservation est faite à 4°C, suivie d'une congélation à -20°C (également la température à laquelle les échantillons doivent être transportés) jusqu'à réalisation de l'analyse (12). Il faut également veiller à ne pas commencer le traitement par FP avant de procéder au dosage. Par ailleurs, les concentrations en U et UH2 sont influencées par diverses facteurs endogènes et exogènes tels que l'alimentation, les variations circadiennes, la fonction rénale, les conditions de prélèvement, un antécédent de traitement aux FP (12) et l'inflammation (12). De plus, la méthode nécessite une validation par le biais d'études prospectives (2), notamment au niveau des recommandations de dosage basées sur le phénotype (6).

6.4. Génotypage

Cette deuxième approche est basée sur l'étude du génotype de DPD par séquençage ciblé. Cette analyse, réalisée au sein du service de Génétique Moléculaire Humaine (GMH), permet la détection de 4 variants de DPYD (sachant qu'il existe plus de 1000 variants de ce gène) choisis sur base de leur fréquence dans la population caucasienne (Figure 8) et cliniquement pertinents vu qu'ils sont associés, de façon avérée, à des déficiences (partielles ou complètes) de DPD et donc à un risque accru de toxicité au 5-FU (2). Les 4 variants détectés par le kit sont les suivants (21) :

- c.1679T>G (également appelé rs55886062 ou **DPYD*13**)
- c.1905+1G>A (également appelé rs3918290 ou **DPYD*2A**)
- **c.2846A>T** (également appelé rs67376798 ou p.D949V)
- c.1236G>A (p.E412E, **Hap3B**)

DPYD variants	Minor allelic frequency	Proportion of carriers	
		heterozygous	homozygous
DPYD*2A (IVS14+1G > A, c.1905G > A)	0.8% [10,83]	1.5%	0.01%
DPYD*13 (c.1679T > G; p.I560S)	0.1% [10,56,61]	0.2%	0.0001%
c.2846A > T (p.D949V)	0.6% [9,10,56]	1%	0.004%
HapB3 (c.1129–5923C > G, c.1236G > A)	2.4% [10]	4.6%	0.06%

Figure 8. Les 4 variants principaux de DPYD : ceux-ci sont jugés comme étant les plus fréquents au sein des populations caucasiennes. Cette figure reprend leur fréquence allélique ainsi que les proportions des porteurs hétérozygotes et homozygotes respectives. Figure reproduite de (12).

^a According to Henricks *et al.* [Pharmacogenomics 2015].

Cette analyse est réalisée, sur de l'ADN extrait, à l'aide d'un kit commercial marqué CE-IVD et nommé « *Lamp Human DPD Deficiency Kit (4 mutations)* » (référence du kit : LC-DPD4Mut-LP) de chez LaCAR MDx SA (Liège, Belgique). Ce kit repose sur une technique appelée LAMP (Loop-mediated isothermal amplification), connue en français sous le nom d'amplification isotherme en boucle. Il s'agit d'une méthode d'amplification qui, contrairement à la PCR classique, se réalise à une température constante d'environ 65°C. Elle inclut l'utilisation d'une polymérase possédant une activité supplémentaire lui permettant de déplacer des brins d'ADN (21).

Les avantages de l'approche génotypique ciblée sont ses conditions pré-analytiques peu contraignantes (les échantillons de sang pouvant être conservés à température ambiante) (12) et sa simplicité d'implémentation analytique. Un autre avantage réside dans l'existence de recommandations de dosage validées spécifiquement pour cette méthode (6).

Cette méthode présente néanmoins diverses limitations. Tout d'abord, il est important de souligner que les quatre variants détectés par le kit ne suffisent pas à expliquer l'ensemble des toxicités au 5-FU liées à une déficience en DPD. Il existe en effet d'autres variants génétiques en raison du polymorphisme élevé du gène DPYD. Il est estimé qu'un test de génotypage des quatre variants permet seulement d'identifier la moitié des sujets présentant un déficit en DPD (10).

De plus, malgré sa spécificité élevée (95%), cette méthode présente une sensibilité assez faible s'élevant à 25% (6). Une autre limitation de ce test est le fait qu'il n'est validé que pour les populations caucasiennes, ce qui le rend peu pertinent pour les populations asiatiques et africaines (6,12). Le TAT est également aux environs de 10 jours (6).

6.5. Performance clinique : corrélation des résultats extraits de GLIMS

Dosage plasmatique de l'U et UH2 (BGE)	Détection des 4 variants de DPYD (GMH)	Patients ayant subi les deux analyses	
Nombre de patients	1218	2035	274

Tableau 14 : Tableau présentant, sur une période allant de 2021 à 2023, le nombre de patients ayant bénéficié du dosage plasmatique d'uracile (U) et dihydrouracile (UH2) effectuée en Biochimie Génétique (1218), de l'analyse permettant la détection de quatre variants de DPYD effectuée en Génétique moléculaire humaine (2035), ainsi que le nombre de patients ayant subi simultanément les deux analyses (274). Données du tableau extraites du système GLIMS.

Sur une période allant du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023, 1218 analyses permettant le dosage plasmatique d'U et d'UH2 ont été réalisées en BGE alors que 2035 analyses permettant la détection des quatre variants de DPYD ont été effectuées en GMH. Après mise en commun, seuls 274 patients ont bénéficié de la réalisation des deux analyses. Les résultats liés à ces 274 patients ont donc été analysés et classés comme positifs ou négatifs pour chacun des deux tests (Tableau 14). Pour rappel, dans le cadre de ce mémoire, le dosage d'uracile est considéré positif s'il est supérieur à 16 ng/ml alors que l'analyse des variants de DPYD est jugée positive, si au moins un des quatre variants repris par le kit est détecté (que ça soit à l'état hétérozygote ou homozygote).

		Détection des quatre variants de DPYD	
		Positif	Négatif
Dosage plasmatique de l'uracile (ng/ml)	Positif	4	52
	Négatif	4	214

Tableau 15 : tableau de comparaison des résultats entre la méthode phénotypique (dosage plasmatique en uracile) et la méthode génotypique (détection des quatre variants de DPYD). Les résultats de l'analyse phénotypique sont jugés positifs lorsqu'ils sont supérieurs au seuil de 16 ng/ml. Pour la méthode génotypique, ils seront indiqués positifs si au moins un des quatre variants repris par le kit est détecté. Cela permet de classer les résultats en 4 catégories : positifs-positifs (4), négatifs-négatifs (214) et positifs/négatifs-négatifs/positifs (52 et 4). Données du tableau extraites du système GLIMS.

Parmi ces 274 patients (Tableau 15), 4 ont obtenu un résultat positif à la fois pour l'analyse de BGE et l'analyse de GMH :

- Patient n° 1 : [U] = 30 ng/ml et mise en évidence du variant c.1905+1G>A à l'état hétérozygote.
- Patient n° 2 : [U] = 17,200 ng/ml et mise en évidence du variant c.2846A>T à l'état hétérozygote.
- Patient n° 3 : [U] = 89,500 ng/ml et mise en évidence du variant c.1236G>A à l'état homozygote.
- Patient n° 4 : [U] = 25,100 ng/ml et mise en évidence du variant c.1236G>A à l'état hétérozygote.

Au sein du groupe de patients restants, 214 ont obtenu un résultat négatif à la fois pour l'analyse de BGE (c'est-à-dire une [U] inférieure à 16 ng/ml) et l'analyse de GMH (c'est-à-dire qu'aucun des quatre variants n'a été détecté).

Le reste des patients démontrent une discordance entre les deux tests. D'une part, 4 patients ont été identifiés comme étant positifs pour l'analyse des variants de DPYD mais négatifs pour le dosage de l'uracile :

- Patient n°5 : [U] = 13,800 ng/ml et mise en évidence du variant c.1236G>A à l'état hétérozygote.
- Patient n°6 : [U] = 10,900 ng/ml et mise en évidence du variant c.1236G>A à l'état hétérozygote.
- Patient n°7 : [U] = 8,140 ng/ml et mise en évidence du variant c.1236G>A à l'état hétérozygote.
- Patient n°8 : [U] = 10,500 ng/ml et mise en évidence du variant c.1679T>G à l'état hétérozygote.

D'une autre part, 52 patients ont été identifiés comme étant négatifs pour l'analyse des variants de DPYD mais positifs pour le dosage de l'uracile :

- 5 patients parmi les 52 présentaient une [U] supérieure à 150 ng/ml et seraient donc associés à une déficience complète au niveau de l'activité enzymatique de DPD. Les valeurs obtenues pour ces patients sont de 152, 172, 192, 312 et 354 ng/ml.
- Les 47 patients restants présentaient une [U] située entre 16 et 150 ng/ml et seraient donc associés à une déficience partielle au niveau de l'activité enzymatique de DPD.

Sur base des résultats du [Tableau 15](#), il est également possible de calculer les taux d'accord (1) positif (PPA pour *positive percent agreement*), négatif (NPA pour *negative percent agreement*) et global (ORA pour *overall rate agreement*) afin de compléter la comparaison entre les deux tests ([Figure 9](#)). Il est cependant important de préciser que dans ce contexte, on entend par « positif » les patients à risque de toxicité liée au 5-FU sans se limiter aux patients réellement malades (homozygotes) au sens génétique.

- $PPA (\%) = \frac{4}{4+4} = 50\%$
- $NPA (\%) = \frac{214}{52+214} = 80,45\%$
- $ORA (\%) = \frac{4+214}{4+4+52+214} = 79,56\%$

Comparative method	Test method		Total	$PPA: 100\% \times \frac{A}{(A+C)}$
	+	-		
+	a	b	(a+b)	$NPA: 100\% \times \frac{D}{(B+D)}$
-	c	d	(c+d)	$ORA: 100\% \times \frac{(A+D)}{(A+B+C+D)}$

[Figure 9](#). Comparaison d'une méthode à une méthode alternative : calculs permettant d'obtenir les taux d'accord positif (PPA), négatif (NPA) et global (ORA) donnant une indication sur la concordance et la corrélation entre les deux tests comparés. Figure reproduite de (1).

6.6. Discussion

En vue des résultats du [Tableau 14](#), il est possible de constater que les oncologues ont plutôt tendance à prescrire l'analyse permettant la détection des variants de DPYD réalisée en GMH (2035 en GMH vs 274 en BGE, sur une période de trois ans). Cela pourrait être dû au fait que son nom et sa description sont plus évocateurs que ceux du dosage d'uracile en BGE. Il se peut que les oncologues ne soient pas assez informés au sujet de cette dernière, bien que les technologues de BGE aient présenté la méthode au service d'oncologie du CHU lors de son implémentation en 2020.

Il est également important de souligner le biais de sélection relatif aux dates délimitant la période de sélection des résultats. Bien que le choix ait été stratégique (comme expliqué dans le chapitre de méthodologie), il aurait été intéressant de renforcer l'argument développé et de consolider les résultats obtenus en étendant la période de comparaison des analyses jusqu'en 2024 voire 2025. Cependant, avec le passage sur la version 10 de GLIMS en BGE alors que GMH utilise encore la version 8 de GLIMS, le croisement des informations aurait été nettement plus compliqué.

Les résultats du [Tableau 15](#) permet de constater qu'il y a une concordance positive entre le génotype et le phénotype pour quatre patients. En effet, les deux analyses présentent des résultats associés à une déficience partielle de DPD.

L'allèle c.1905+1G>A (*2A, rs3918290) porté par le patient n°1 est fortement associé à une absence de fonction de DPD (ou une réduction de 50% chez les hétérozygotes) (28). L'allèle c.2846A>T (rs67376798) porté par le patient n°2 et l'allèle 1236G>A (HapB3) porté par les patients n° 3 et 4 sont fortement associés à une réduction de fonction de DPD (entre 20 et 35% chez les hétérozygotes et entre 20 et 70% chez les homozygotes) (28). Les trois premiers patients présentent des génotypes hétérozygotes (*1/*2A, *1/HapB3, *1/c.2846A>T), ce qui signifie qu'ils sont porteurs d'un allèle muté et d'un allèle sauvage (*1). Les patients porteurs d'un allèle normal (sauvage) et d'un allèle associé à une absence ou diminution de fonction de DPD sont considérés comme des métaboliseurs intermédiaires. Ce groupe inclue également les individus porteurs de deux allèles associés à une diminution de

fonction de DPD, ce qui est le cas du quatrième patient porteur du génotype homozygote HapB3/HapB3 (11). Cela peut sembler assez paradoxal car la déficience en DPD est un trouble autosomique récessif rare, ce qui signifie que seuls les patients homozygotes (possédant deux copies mutées du gène DPYD) seront malades et présenteront des symptômes, alors que les individus hétérozygotes seront asymptomatiques (11). Cependant, tous les individus (qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes) dont l'enzyme DPD présente une activité enzymatique inférieure à 70% sont à risque de toxicité liée au traitement par 5-FU (par fluoropyrimidines de façon générale) sans pourtant être génétiquement malades (11). En conclusion, on a donc une concordance entre le résultat de l'analyse génotypique (indiquant un profil de métaboliseurs intermédiaires) et le résultat phénotypique (concentration plasmatique d'uracile comprise entre 16 et 150 ng/ml, associée à une déficience partielle de l'activité de DPD) pour chacun des quatre patients. Ces patients présentent donc un risque accru de toxicité liée au traitement par 5-FU. Il est donc recommandé de réduire de 50% les doses de 5-FU (11). Cependant, certains patients ne présentent pas de toxicité malgré la présence d'un allèle induisant une absence ou une réduction de fonction. Pour ces patients, il est nécessaire d'évaluer la nécessité d'augmenter les doses lors des prochains cycles de traitement (28).

Dans la suite des résultats du Tableau 15, il a été constaté que le nombre de patients négatifs pour les deux analyses est assez élevé (214) comparé au nombre de positifs-positifs qui est assez faible (4). Néanmoins, il est important de rappeler le fait que la déficience en DPD est un déficit métabolique rare et que donc les valeurs sont en accord avec la faible fréquence de cette déficience chez les Caucasiens, variant entre 3 et 5% si elle est partielle, et entre 0,1 et 0,3% si elle est complète (12).

Dans la suite des résultats, une discordance a été observée chez quatre patients présentant une concentration plasmatique d'U compatible avec une activité enzymatique normale (inférieure à 16 ng/ml) mais pour qui l'analyse génotypique avait permis la détection d'un des quatre variants associés à une activité réduite de DPD. Deux génotypes différents ont été identifiés. Le premier est un génotype hétérozygote *1/HapB3. Pour rappel, cet allèle est associé à une réduction de fonction de l'enzyme DPD se situant entre 20 et 35% à l'état hétérozygote. Le deuxième est un génotype hétérozygote *1/ DPYD*13 (c.1679T>G), avec le variant DPYD*13 étant associé à une absence de fonction de DPD. Ces génotypes sont associés à un profil de métaboliseurs intermédiaires (vu qu'ils sont constitués d'un allèle normal et d'un allèle muté lié à une absence ou à une réduction de fonction enzymatique) (11) et devraient donc théoriquement présenter une concentration plasmatique d'U modérément élevée (entre 16 et 150 ng/ml). Cependant, dans le cas de ces quatre patients, la concentration plasmatique en U ne confirme pas ce profil vu qu'elle est inférieure à 16 ng/ml.

Ces résultats sont un parfait exemple de la complexité du lien entre le génotype et phénotype de DPD. En effet, on constate que certains patients, bien qu'ils soient porteurs d'un variant délétère, semblent conserver une activité enzymatique suffisante pour maintenir un niveau d'U plasmatique normal (2) et peuvent même tolérer des doses normales en 5-FU (2,28). Cela souligne la variabilité interindividuelle de l'activité enzymatique de DPD ne pouvant

pas être uniquement prédicté par l'analyse génotypique. C'est donc pour ce genre de patients qu'il est intéressant de réaliser complémentairement le dosage d'U plasmatique qui reflète l'activité enzymatique réelle de DPD, en tenant compte du contexte biologique global en plus des aspects génétiques (2).

L'intérêt du test phénotypique est également illustré par le fait que 52 patients se sont révélés négatifs pour l'analyse des variants de DPYD mais positifs pour le dosage de l'uracile, dont 5 patients ayant une concentration supérieure à 150 ng/ml. Ces cas soulignent la limitation du test génotypique qui se contente de la détection de seulement quatre variants. Le test phénotypique, en revanche, reflète la réelle activité de l'enzyme en prenant en compte le contexte biologique global complexe et d'autres facteurs pouvant impacter la réelle activité de l'enzyme DPD et le risque de toxicité au 5-FU, tels que :

- La présence de variants rares de DPYD non repris par le test ou n'ayant pas encore été identifiés ou caractérisés. On peut citer l'exemple du variant c.557A>G, associé à une réduction de l'activité de DPD et relativement fréquent dans les populations africaines (2).
- La présence de polymorphismes au niveau d'autres gènes intervenant dans le métabolisme de la 5-FU tels que la cytidine désaminase (32) ou encore la thymidylate synthase (2).
- La présence de variants au niveau des gènes de micro-ARNs régulateurs, tels que mir27a et mir27b, influençant la régulation post-transcriptionnelle de DPYD (6).

Par ailleurs, il est important de souligner que certaines conditions physiopathologiques peuvent entraîner des concentrations en uracile faussement élevées, indépendamment du statut génétique du patient. Par exemple, c'est ce qui est observé en cas d'insuffisance rénale (vu que les métabolites d'U et de 5-FU sont principalement éliminés par voie rénale) (5). On peut observer ce même genre de situation en cas d'altération de la fonction hépatique, étant donné que le foie est l'organe principal impliqué dans la métabolisation du 5-FU (4). Un bon exemple est le syndrome de lyse tumorale qui entraîne une libération d'acides nucléiques et leurs produits de dégradation dans le sang (4). Ce genre de conditions ne remet pas en question la pertinence du test phénotypique, mais souligne l'importance d'une interprétation des résultats incluant l'historique et le contexte clinique global du patient (2). Le dosage d'U plasmatique permet donc l'identification d'altération fonctionnelle de l'enzyme DPD indépendamment de son origine, ce qui contribue à une prise de décision thérapeutique adaptée au contexte clinique global du patient. Néanmoins, il conviendrait de valider, par le biais d'études prospectives, les seuils actuellement établis afin de renforcer davantage leur fiabilité (2).

Finalement, les taux d'accord calculer permettent de compléter la comparaison des deux tests. La PPA (50%) est assez faible, ce qui s'explique par le faible nombre de porteurs détectés. La NPA (80,45%) est plutôt correcte et se traduit par une bonne détection des résultats négatifs. L'ORA obtenue (79,56%) indique un accord global plutôt satisfaisant entre les deux tests, bien qu'elle soit fortement influencée par le nombre important de non-porteurs. Ces valeurs, en particulier la PPA, doivent être interprétées avec prudence vu la taille assez faible de l'échantillon de patients porteurs (1).

V. Conclusion et perspectives

Le premier objectif de ce mémoire était de mettre en place un système de gestion de risques permettant au laboratoire de BGE d'identifier, d'évaluer et de hiérarchiser ceux-ci de façon à se conformer avec le règlement UE 2017/746 et avec la norme 15189 :2022. Pour ce faire, les nouveaux risques identifiés après suivi des activités ont été enregistrés sur l'outil Vivaldi P2F en suivant une démarche proche de l'AMDEC. Ceux-ci ont été hiérarchisés de façon qualitative via l'établissement de trois niveaux de criticité (faible, modérée et élevée) basés sur l'évaluation de critères établis avec le laboratoire (gravité, probabilité d'occurrence et détectabilité). L'objectif était également de permettre d'avoir un aperçu sur les aspects à améliorer pour pouvoir déterminer les actions pouvant être additionnellement mises en place ainsi que leur ordre de priorité.

Le travail réalisé a permis d'identifier de nouveaux risques et a amené le personnel du laboratoire à participer et réfléchir à des pistes d'amélioration. Le laboratoire a choisi d'adopter un système de gestion des risques adapté à ses capacités et à ses ressources actuelles, lui permettant de se conformer aux exigences de la norme et du règlement, tout en s'améliorant de façon continue. Les observations ressorties de l'analyse de risques effectuée suggèrent une maîtrise plutôt bonne des risques associés aux activités du laboratoire et des pistes d'amélioration entre autres au niveau de la traçabilité et de la formalisation des mesures entreprises par le laboratoire. Il sera nécessaire que le laboratoire continue à revoir périodiquement les risques identifiés et à informer les potentiels risques qui pourraient être identifiés à l'avenir au niveau de l'outil mis en place. En effet, la gestion des risques est un processus continu, nécessitant d'être amélioré et revue en permanence. Il serait également pertinent, à l'avenir, d'étendre le processus sur d'autres analyses de BGE (utilisant d'autres machines, d'autres prélèvements, etc.).

Il est également important de noter, au niveau des perspectives à envisager, qu'une nouvelle version de Vivaldi, appelée Bizzmine, verra prochainement le jour. Celle-ci représentera justement une occasion d'améliorer et de faciliter la mise en page de l'outil Vivaldi de façon à le rendre davantage interactif et dynamique. Ce sera également l'opportunité de penser à la gestion des risques de façon transversale, c'est-à-dire au niveau global de l'Unilab Lg. En effet, les systèmes actuellement mis en place sont assez spécifiques de chaque laboratoire. Le nouvel outil sera donc l'occasion de mettre en place quelque chose qui puisse être utilisé par tous les laboratoires car actuellement, seul le laboratoire de BGE enregistre ses risques sur Vivaldi P2F. Il serait donc intéressant de centraliser et uniformiser le système et gestion et d'analyse des risques. Le système de gestion et de classification des risques proposé devrait donc être testé par d'autres laboratoires afin d'évaluer s'il est bon en l'état ou s'il doit être adapté pour une utilisation plus large au niveau de l'Unilab Lg.

Le second objectif de ce mémoire portait sur la formulation des évidences cliniques des LDT, représentant une nouvelle exigence du règlement UE 2017/746. Dans le cadre de ce mémoire, seul l'analyse permettant le dosage plasmatique de l'U et UH2 en a fait l'objet. Comme il a été expliqué précédemment, les évidences cliniques se déclinent en trois aspects principaux auxquels les laboratoires doivent répondre.

Pour la validité scientifique, la revue de différents articles scientifiques est une bonne méthode pour démontrer l'association des concentrations plasmatiques d'U et UH2 avec le statut d'activité enzymatique de DPD et le risque de toxicité liée au 5-FU administrée dans le cadre du traitement de différents cancers. Cela répond donc à la définition de la validité scientifique : l'analyte en question (U et secondairement UH2) est bel et bien corrélé à un état clinique ou physiologique (déficience partielle ou complète et risque de toxicité au 5-FU).

La performance analytique n'a pas été investiguée dans le cadre de ce mémoire car elle était déjà satisfaite par la mise en place d'un dossier de validation étant revu tous les 5 ans.

En ce qui concerne la performance clinique, le laboratoire a décidé d'y répondre en corrélant sa méthode phénotypique (de dosage plasmatique de l'U) avec une méthode génotypique comparative permettant la détection de quatre variants du gène DYPD. Une comparaison des résultats de patients ayant bénéficié des deux analyses a été entreprise. Elle a permis de mettre sous lumière l'intérêt du dosage plasmatique d'U permettant l'évaluation de l'activité enzymatique de DPD dans son ensemble, tout en tenant compte du contexte physiopathologique global et sans se limiter au profil génétique du patient. Il se révèle donc complémentaire au test génotypique, en particulier dans le cas de patients, notamment hétérozygotes (pour un variant de DYPD), pour lesquels le résultat génotypique peut être sujet à discussion et interprétation variable. En offrant une vision fonctionnelle de l'activité de DPD, le dosage de l'uracile permet d'affiner la prise de décision thérapeutique et de mieux adapter la prise en charge au profil enzymatique réel du patient.

En termes de perspectives liées aux évidences cliniques, en particulier à la performance clinique du dosage plasmatique d'U, il serait tout d'abord intéressant de modifier la feuille de demande et le site internet (reprenant la fiche analytique du test) afin d'améliorer son taux de prescription (nettement inférieure à celui du test de détection des variants). Dans le même but, un renouvellement de communication auprès des oncologues pourrait être envisagé afin qu'ils se rendent compte de l'intérêt du dosage en complément du test génotypique.

Il serait également intéressant d'approfondir l'analyse en étendant la comparaison des résultats sur une plus longue période. De plus, il serait pertinent d'identifier les traitements et les posologies choisies par les oncologues pour les patients présentant une discordance entre les résultats génotypiques et phénotypiques. Cela permettrait d'évaluer si la décision thérapeutique prise était adéquate et si le test phénotypique a réellement permis d'affiner cette décision en apportant une valeur ajoutée dans un contexte clinique parfois incertain.

VI. Bibliographie

1. Sources externes

- (1) Analyse-it. *Diagnostic accuracy (sensitivity/specificity) versus agreement (PPA/NPA) statistics* [Internet]. 22 avril 2020 [cité le 5 avril 2025]. Disponible sur : <https://analyse-it.com/blog/2020/4/diagnostic-accuracy-sensitivity-specificity-versus-agreement-ppa-npa-statistics>
- (2) Arrivé C, Fonrose X, Thomas F, Roth G, Jacquet E, Brice A, et al. Discrepancies between dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping and genotyping: What are the explanatory factors? *Br J Clin Pharmacol.* 2023; doi:10.1111/bcp.15715
- (3) Bertrand D, Fluss J, Billard C, Ziegler J-C. Efficacité, sensibilité, spécificité : comparaison de différents tests de lecture. *Ann Psychol (Paris).* 2010;110(2):299–320. doi:10.3917/anpsy.102.0299
- (4) Callon S, Brugel M, Botsen D, Royer B, Slimano F, Feliu C, et al. Renal impairment and abnormal liver function tests in pre-therapeutic phenotype-based DPD deficiency screening using uracilemia: A comprehensive population-based study in 1138 patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:1–14. doi:10.1177/17588359221148536
- (5) Carriat L, Quaranta S, Solas C, Rony M, Ciccolini J. Renal impairment and DPD testing: Watch out for false-positive results! *Br J Clin Pharmacol.* 2022. doi:10.1111/bcp.15482
- (6) Casneuf V, Borbath I, Van den Eynde M, Verheezen Y, Demey W, Verstraete AG, et al. Joint Belgian recommendation on screening for DPD-deficiency in patients treated with 5-FU, capecitabine (and tegafur). *Acta Clin Belg.* 2021;77(2):346–52. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1870855>
- (7) CHU de Liège. Laboratoire Unilab-LG – Accueil [En ligne]. [consulté le 13 décembre 2024]. Disponible à : https://www.chuliege.be/jcms/c2_17324821/laboratoire-unilab-lg/accueil
- (8) Commission Européenne. Rare diseases and European Reference Networks [En ligne]. [consulté le 10 mars 2025]. Disponible à : https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_fr
- (9) Commission européenne, Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire. *Factsheet for manufacturers of in vitro diagnostic medical devices* [Internet]. 2020 avr 25 [consulté le 25 mai 2025]. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-04/ivd_fact_sheet_manufacturers_en_0.pdf
- (10) Deac AL, Burz CC, Bocșe HF, Bocșan IC, Buzoianu AD. A review on the importance of genotyping and phenotyping in fluoropyrimidine treatment. *Medicinal Pharmacology Reports.* 2020 [En ligne]. Disponible à : <https://doi.org/10.15386/mpr-1564>
- (11) Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD) : National Center for Biotechnology Information (US) ; 2012-. Mise à jour : 11 janv. 2021 [cité le 3 nov. 2016]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425145/>
- (12) Etienne-Grimaldi MC, Pallet N, Boige V, Ciccolini J, Chouchana L, Barin-Le Guellec C, et al. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Eur J Cancer.* 2023;180:1–13 [En ligne]. Disponible à : <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.028>
- (13) European Medicines Agency. EMA/229267/2020 fluorouracil and fluorouracil related substances: Article 31 referral – EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. [Internet]. 2020. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf
- (14) Gaignault J-C. Prodrogue (pro-drug) [En ligne]. Encyclopédie Universalis. 29 janv. 2025 [consulté le 8 janv. 2025]. Disponible à : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/prodrogue-pro-drug/>
- (15) Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2020 [22 janv. 2020]. Disponible à : <https://www.has-sante.fr>
- (16) International Organization for Standardization. ISO 15189:2022 – Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva : ISO ; 2022.
- (17) International Organization for Standardization. ISO 19011:2018 – Guidelines for auditing management systems. Geneva : ISO ; 2018.
- (18) International Organization for Standardization. ISO 22367:2020 – Laboratoires de biologie médicale : Application de la gestion des risques aux laboratoires de biologie médicale [En ligne]. Geneva : ISO ; 2020. Disponible à : <https://www.iso.org/fr/standard/71254.html>
- (19) International Organization for Standardization. Des normes mondiales pour une planète meilleure [En ligne]. Geneva : ISO ; s.d. [consulté le 3 mars 2025]. Disponible à : <https://www.iso.org/fr/home.html>
- (20) Kiladjian JJ. Antimétabolites. PharmacoMédicale [Internet]. 2022 mai 13 [consulté le 2025 févr 20]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>
- (21) LaCAR MDx SA. Insert de kit Lamp Human DPD Deficiency Kit (4 mutations) (Réf. : LC-DPD4Mut-LP) [Internet]. LaCAR MDx SA; 27 nov 2023 [consulté le 5 mars 2025].
- (22) Laures N, Konecki C, Brugel M, et al. Impact of guidelines regarding dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening using uracil-based phenotyping on the reduction of severe side effects of 5-fluorouracil-based chemotherapy: A propensity score analysis. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2119. doi:10.3390/pharmaceutics14102119
- (23) Martin JH, Galetti P, Flynn A, Schneider J. *Phenotype versus genotype to optimize cancer dosing in the clinical setting—focus on 5-fluorouracil and tyrosine kinase inhibitors.* *Pharmacol Res Perspect.* 2024;12:e1182. <https://doi.org/10.1002/prp2.1182>
- (24) Medical Device Coordination Group. MDCG 2022-6: Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 110(3) of the IVDR. European Commission; 2022. Disponible sur : <https://health.ec.europa.eu/>
- (25) Medical Device Coordination Group. Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical

- devices (IVDs) (MDCG 2022-2). European Commission; 2022 Jan. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/mdcg_2022-2_en.pdf
- (26) Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. 2017;116:1415–24. doi:10.1038/bjc.2017.94
- (27) Office de la Naissance et de l'Enfance. Guide de dépistage néonatal des anomalies congénitales en Fédération Wallonie-Bruxelles. 2e éd. Bruxelles : ONE ; 2024. Disponible à : <https://www.depistageneonatal.be/wp-content/uploads/2024/06/guide-de-depistage-des-anomalies-congenitales-acc-partie-i.pdf>
- (28) Ontario Health (Qualité). *DPYD Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment With Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment* [Internet]. Ont Health Technol Assess Ser. 2021 août 12;21(14):1–186. PMID: 34484488; PMCID: PMC8382304. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382304/>
- (29) Organisation mondiale de la Santé – Bureau régional de l'Europe. Dépistage : quand est-il approprié ? Comment le réaliser correctement ? Copenhague : OMS, Bureau régional de l'Europe ; 2020. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf>
- (30) Pallet N, Hamdane S, Garinet S, Blons H, Zaanan A, Paillaud E, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer*. 2020;123:811–8. doi:10.1038/s41416-020-0962-z
- (31) Paulsen NH, Pfeiffer P, Ewertz M, Fruekilde PBN, Feddersen S, Holm HS, et al. Implementation and clinical benefit of DPYD genotyping in a Danish cancer population. *ESMO Open*. 2023;8:100782. doi:10.1016/j.esmoop.2023.100782
- (32) Poumeaud F, Dalenc F, Mathevet Q, Brice A, Eche-Gass A, De Maio D'Esposito E, et al. Phenotype/genotype correlation and molecular epidemiology of severe adverse effects from 5-FU-based treatments: A review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023. doi:10.1007/s11032-023-01568-z
- (33) Santra S. Inherited metabolic conditions. In: *Managing the critically ill child: A guide for anaesthetists and emergency physicians. Section 2 - Clinical Conditions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. Disponible à : <https://www.cambridge.org/core/books/abs/managing-the-critically-ill-child/inherited-metabolic-conditions/084B9EFFBB7E094DF221812F66263B10>
- (34) Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 7th ed. Springer; 2022.
- (35) Sciensano. KPI Benchmark – Rapport global définitif 2024 (FORM 43/124/F V16). Bruxelles: Sciensano; 2025. Disponible à : https://www.sciensano.be/sites/default/files/kpi_benchmark - rapport_global - 2024.pdf
- (36) Turner AJ, Haidar CE, Yang W, Boone EC, Offer SM, Empey PE, et al. Updated DPYD HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing. *Clin Transl Sci*. 2023. doi:10.1111/cts.13699
- (37) Union Européenne. Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *J Off Union Eur*. 2017;L117:1–175.
- (38) Union européenne. Règlement (UE) 2024/1860 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 modifiant les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 en ce qui concerne un déploiement progressif d'Eudamed, l'obligation d'informer en cas d'interruption ou de cessation d'approvisionnement et les dispositions transitoires applicables à certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *J Off Union Eur*. 2024. Disponible à : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32024R1860>
- (39) Université de Buffalo. Robert Guthrie: A pioneer in newborn screening [Site Internet]. Buffalo: University at Buffalo; 2022 [consulté le 5 Janvier 2025]. Disponible à : https://medicine.buffalo.edu/departments/pediatrics/news_and_events/rgs/2022/robert-guthrie.html
- (40) Van Kuilenburg ABP, Meijer J, Meinsma R, Pérez-Dueñas B, Alders M, Bhuiyan ZA, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: Homozygosity for an extremely rare variant in DPYD due to uniparental isodisomy of chromosome 1. *JIMD Rep*. 2018. doi:10.1007/8904_2018_138
- (41) Vidal. Fluorouracil [Internet]. Paris: Vidal; 2024 Jan 19 [Consulté le 12 Décembre 2024]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluorouracil-4138.html>

2. Sources internes (Vivaldi®)

	Code de procédure	Version actuelle	Date de version
(42)	GN.T.ORG.GES	12	26/02/25
(43)	GN.T.LOT.GES	18	23/01/25
(44)	GN.T STOCK. INF	9	03/06/24
(45)	GN.T MQ	23	26/09/23
(46)	GN.T QCE.GES	5	10/02/23
(47)	GN.T IVD.PRO	1	17/10/23
(48)	GN.T AAC.ANA	16	27/05/24
(49)	GN.T NBS.GES	9	16/05/24
(50)	GN.T U-UH2.ANA	6	12/04/24
(51)	GN.T DPYD.ANA	2	4/02/20
(52)	GN.T GLIMS. INF	8	17/02/25

VII. Annexes

1. Lien vers le tableau Excel extrait de l'analyse de risque enregistrée sur Vivaldi P2F® :
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1qMxUsRLXYoK3Y0ZcLPUicIKI_HjvTUKU/edit?usp=drive_link&ouid=117842095235684000784&rtpof=true&sd=true