

Guide métrologie

Roche Diagnostics France



I. Préambule

Ce guide a pour but de vous accompagner dans votre démarche d'accréditation autour de la gestion métrologique des équipements pré et post-analytiques Roche. Les conditions spécifiques qui figurent au contrat de vente des équipements conditionnent le niveau de prestation fourni. Ce guide décrit les processus Roche Diagnostics France pour les vérifications métrologiques des centrifugeuses et armoires frigorifiques. Ce guide fournit également des précisions au sujet de la métrologie des systèmes cobas® employés pour la réalisation de tests de diagnostic in-vitro au moyen de techniques d'amplification des acides nucléiques (PCR).

La société Roche Diagnostic France n'est pas un prestataire de métrologie. Son rôle est de vérifier le bon fonctionnement des équipements auxiliaires embarqués dans ses modules péri-analytiques au regard des spécifications des fabricants. Il appartient donc au laboratoire de veiller à l'adéquation de ces performances avec ses propres exigences.

II. Définitions

Les définitions du document Cofrac GEN REF 10 s'appliquent à ce guide, dont :

Grandeur (métrologique) : propriété d'un phénomène, d'un corps ou d'une substance, que l'on peut exprimer quantitativement sous forme d'un nombre et d'une référence.

Note : la référence peut être une unité de mesure, une procédure de mesure, un matériau de référence, ou une de leurs combinaisons.

Étalonnage : opération qui, dans des conditions spécifiées, établit en une première étape une relation entre les valeurs et les incertitudes de mesure associées qui sont fournies par des étalons et les indications correspondantes avec les incertitudes associées, puis utilise en une seconde étape cette information pour établir une relation permettant d'obtenir un résultat de mesure à partir d'une indication.

Traçabilité métrologique : propriété d'un résultat de mesure selon laquelle ce résultat peut être relié à une référence par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure.

Note : l'établissement de la traçabilité métrologique est appelé raccordement métrologique.

Métrologie réalisée en interne : la métrologie est dite 'réalisée en interne' quand l'ensemble des opérations de métrologie, à l'exception du raccordement métrologique des étalons de référence, sont réalisées par l'organisme accrédité ou l'entité juridique à laquelle il appartient. On parle alors de 'service de métrologie interne'.

Note : la notion de « service » désigne ici la ou les personnes en charge des opérations de métrologie ; elle n'implique pas l'existence d'une unité d'organisation dédiée. La ou les personnes réalisant les opérations assurant la traçabilité métrologique peuvent occuper d'autres fonctions par ailleurs.

Métrologie externalisée : la métrologie est dite 'externalisée' lorsque les opérations d'étalonnage sont réalisées par un prestataire n'appartenant pas à l'entité juridique dont relève l'organisme accrédité. On parle alors de 'prestataire d'étalonnage externe'

Équipement auxiliaire : (dans ce document) équipement ne produisant pas de mesure mais dont l'aptitude à l'emploi dépend de ses caractéristiques métrologiques.

Exemples : enceinte climatique (température), presse (force), tamis (grandeurs dimensionnelles), centrifugeuse (vitesse de rotation, température).

III. Rappels des exigences et sources bibliographiques

	Roche Diagnostics France	Laboratoire de biologie médicale
<i>Référentiels Documents opposables</i>	<i>Normes ISO 9001^[1] Contrat de vente Directive CE</i>	<i>Normes ISO 15189 SH REF 02 GEN REF 10</i>
Principales exigences	<p>En conformité avec le marquage CE, toutes les dispositions sont prises pour qu'une qualification fournisseur soit réalisée et documentée lors de l'installation de ces derniers.</p> <p>RDF doit déterminer et fournir les ressources nécessaires pour assurer des résultats valides et fiables lorsqu'une surveillance ou une mesure est utilisée pour vérifier la conformité des produits et des services qu'il propose à ses clients.</p> <p>RDF doit s'assurer que les ressources fournies sont appropriées pour le type d'activités de surveillance et de mesure réalisées mais également maintenues pour assurer leur adéquation.</p> <p>RDF doit conserver les informations documentées appropriées démontrant l'adéquation des ressources pour la surveillance et la mesure.</p>	<p>Il appartient au laboratoire de vérifier que ses équipements sont conformes aux critères d'acceptabilité spécifiés avant leur mise en service.</p> <p>Lorsque la performance des équipements auxiliaires utilisés dans le cadre des activités du laboratoire affecte l'exactitude ou la validité des résultats d'évaluation de la conformité pour lesquels l'organisme est accrédité ou candidat à l'accréditation, le raccordement métrologique des étalons ou instruments de mesure permettant de caractériser les équipements auxiliaires doit être assuré.</p> <p>Si l'organisme accrédité ne recourt pas à un prestataire accrédité pour la caractérisation de ses équipements auxiliaires, il devra démontrer lors de l'évaluation par le Cofrac - à partir d'enregistrements - comment cette opération de caractérisation des équipements auxiliaires est maîtrisée, en se reposant sur les exigences pertinentes de la norme NF EN ISO/IEC 17025.</p>

[1] La société Roche Diagnostics France est **certifiée ISO 9001**, dont le champ de certification est : « Commercialisation, installation et support après-vente de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, de systèmes de recherche médicale et de dispositifs médicaux ; commercialisation et distribution des consommables associés sur le site de Meylan et conception et réalisation de formation des clients ».

IV. Cas des Centrifugeuses embarquées

Les **centrifugeuses embarquées** dans les systèmes Roche Diagnostic France sont des **équipements dit auxiliaires** (équipement ne produisant pas de mesure mais dont l'aptitude à l'emploi dépend de ses caractéristiques métrologiques). Les centrifugeuses utilisent simultanément trois grandeurs métrologiques :

- **Vitesse** de rotation
- **Temps** de rotation
- **Température** de la chambre de centrifugation

Dans le cadre de ses obligations (directive CE et certification ISO 9001), RDF réalise une qualification initiale des centrifugeuses sur ces trois grandeurs. Une vérification périodique est également prévue dans les contrats de maintenance.

L'objectif de celle-ci est de vérifier sur site que **les performances annoncées par les fabricants** sont respectées. Les tolérances prises en compte par RDF sont donc les suivantes :

Grandeur	Tolérance
Vitesse de rotation	Consigne +/- 50 rpm (tr/min)
Temps de rotation	Consigne +/- 10 secondes (Hettich) Consigne +/- 2 secondes (Hitachi)
Température de la chambre	Consigne +/- 2°C (Hettich) Consigne +/- 4°C (Hitachi)

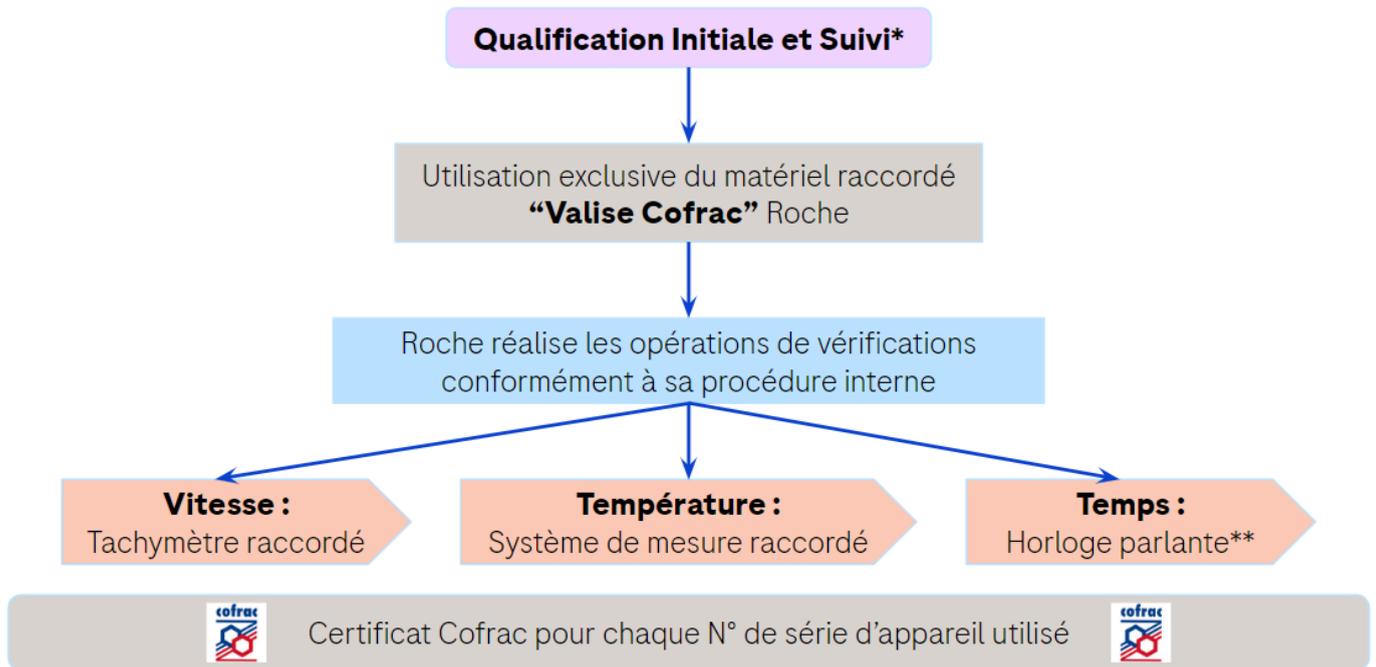
Les vérifications sont réalisées par du personnel qualifié, selon des protocoles standardisés et du matériel raccordé au SI suite à la réalisation d'étalonnage par des prestataires accrédités ISO 17025. Chaque qualification d'une centrifugeuse fait l'objet d'un rapport documenté et les certificats d'étalonnage du matériel utilisé y sont annexés.

Si le laboratoire souhaite utiliser les rapports de vérification de RDF pour justifier la performance de son matériel auprès des organismes d'évaluation de la compétence, il lui appartient de s'assurer que ses propres exigences sont couvertes par les tolérances appliquées par RDF.

Il est donc de la responsabilité du laboratoire de vérifier systématiquement l'adéquation de son équipement avec ses propres exigences métrologiques en confrontant le rapport émis par RDF à ses propres besoins (confirmation métrologique).

La figure 1 ci-dessous résume les modalités du processus de vérification métrologique Roche pour les centrifugeuses embarquées.

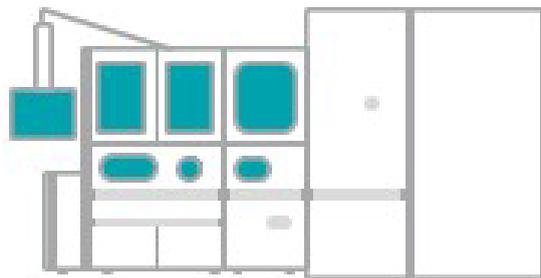
Figure 1 : Centrifugeuses



* selon les conditions du contrat ; **Service sous protocole officiel étalonné NTP (Network Time Protocol)

V. Cas des armoires frigorifiques

Les **armoires frigorifiques embarquées** dans les systèmes Roche Diagnostic France sont également des **équipements dit auxiliaires** n'utilisant qu'une seule grandeur météorologique : **la température**.



Dans le cadre de ses obligations (directive CE et certification ISO 9001), RDF propose de faire réaliser une **qualification initiale** des armoires frigorifiques embarquées par un prestataire accrédité ISO 17025. Le laboratoire peut aussi décider de prendre en charge la cartographie initiale. Les cartographies périodiques sont sous la responsabilité du LBM.

S'agissant d'une prestation couverte par les exigences de la norme française NF X 15-140 pour laquelle la société RDF n'est pas reconnue compétente, plusieurs possibilités sont proposées au laboratoire :

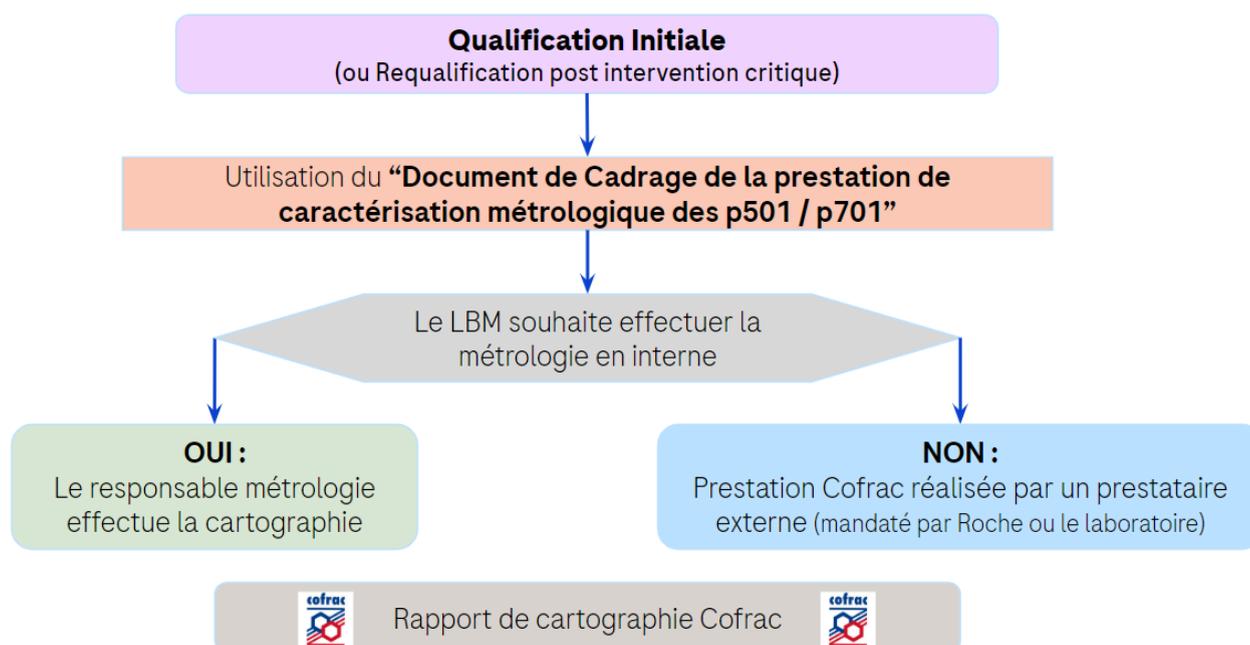
- Sous-traitance de la prestation à un prestataire accrédité sélectionné par RDF
- Sous-traitance de la prestation par le prestataire habituel du laboratoire
- Réalisation par le laboratoire lui-même

La définition de la température de consigne de l'enceinte est sous la responsabilité du laboratoire. Celui-ci doit communiquer ses tolérances aux prestataires accrédités en cas de sous-traitance de la prestation.

Les certificats de vérification des performances sont adressés au laboratoire et à RDF.

La figure 2 ci-dessous résume les modalités du processus de vérification métrologique Roche pour les armoires frigorifiques embarquées.

Figure 2 : Armoires frigorifiques



Important :

Le document de cadrage de la prestation de caractérisation métrologique des cobas p 501/p 701 est utilisé par Roche Diagnostics France afin de préciser les modalités de réalisation de la cartographie (emplacements des sondes, réglages, consignes...) et l'emplacement de mise en place de la sonde de suivi température du laboratoire. Il standardise la caractérisation et en assure la reproductibilité dans le temps. Ce document est disponible sur navify Portal.

VI. Cas des systèmes cobas® employés pour la réalisation de test de diagnostic in-vitro au moyen de techniques d'amplification des acides nucléiques (PCR)

L'ensemble des **systèmes cobas®** employés pour la réalisation de test de diagnostic in-vitro au moyen de **techniques d'amplification des acides nucléiques (PCR)** sont des **systèmes fermés**. La vérification de la température appliquée par les thermocycleurs embarqués par des méthodes de métrologie n'est, de ce fait, **pas possible**.

La vérification de la performance des systèmes **LightCycler®** est, elle, **effectuée au moyen de réactifs spécifiques du système et non par métrologie**.

Tous les thermocycleurs des systèmes cobas® et LightCycler® ont été développés de manière à **ne pas nécessiter d'actions de maintenance préventive et à assurer une homogénéité de température** du bloc de chauffe adaptée à leur utilisation et à la qualité des résultats produits. Ils sont qualifiés lors de leur production. Pour les systèmes employant des blocs à puits multiples, le pilotage et la vérification de la température du bloc sont effectués par une sonde de pilotage et plusieurs sondes de surveillance réparties à différentes positions du bloc. Cette **surveillance est constamment active** lors de l'utilisation de l'instrument et vérifie de manière continue la précision ainsi que l'homogénéité de la température appliquée au niveau du bloc thermocycleur. La survenue d'un écart de température entre deux sondes supérieur à un seuil défini **génère une alarme** de fonctionnement et l'**arrêt immédiat de l'analyse** en cours avec la production de résultats ininterprétables « Invalid ».

La totalité des tests employés sur les systèmes cobas® ont spécifiquement été développés pour ceux-ci et requiert l'emploi de contrôles positif et négatif ainsi que de contrôle interne. La validation des résultats produits pour les différents contrôles est assurée par un algorithme interne au système et nécessite l'obtention de résultats dans des plages de valeurs définies. L'obtention de résultats conformes pour les contrôles positif et négatif conditionne la production de résultats interprétables pour les échantillons associés. De plus, la production d'un résultat conforme pour le contrôle interne conditionne la production d'un résultat interprétable pour l'échantillon associé. **Un écart de performance du système, en termes d'efficacité d'amplification ou de caractéristique du signal de fluorescence mesuré se conclura soit par une absence de résultat produit soit par un résultat ininterprétable « Invalid ».**

Les systèmes **LightCycler®** ne sont pas destinés à un usage exclusif avec des kits développés spécifiquement pour ces plateformes et l'analyse et l'interprétation des résultats sont effectuées par l'opérateur. Pour ces raisons, des dispositions de surveillance du niveau de performance du système ont été développées sous la forme de kits de vérification des performances, les **QC kits**. Ces kits sont spécifiques de chaque plateforme et vérifient l'homogénéité et la précision des valeurs de fluorescence, des valeurs de C_p pour une amplification et des valeurs de T_m au moyen de différents fragments d'ADN présentant chacun une température de fusion définie. Cette approche permet d'évaluer le fonctionnement de l'ensemble des éléments du système et d'intégrer la totalité des différents paramètres pouvant influencer sur la qualité du résultat produit.

Chaque système analytique installé est accompagné d'un Certificat de Qualité ainsi que d'une attestation de validité des critères qualité.



VII. Suivi et maintenance des systèmes ou automates

Les conditions particulières pour le suivi métrologique des systèmes ou automates figurent dans le contrat de vente ou le contrat de maintenance des équipements.

Les critères de requalification post interventions sont disponibles sur navify Portal : www.navifyportal.roche.com dans l'espace "Bibliographie, documentation QSE et eServices".