



Norme
internationale

ISO 5649

**Laboratoires médicaux — Concepts
et spécifications relatifs à la
conception, au développement, à la
mise en œuvre et à l'utilisation des
tests développés en laboratoire**

*Medical laboratories — Concepts and specifications for the
design, development, implementation and use of laboratory-
developed tests*

Première édition
2024-11

[ISO 5649:2024](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/bfb829b4-4fb6-4c8e-8d55-dec2f36534e4/iso-5649-2024)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/bfb829b4-4fb6-4c8e-8d55-dec2f36534e4/iso-5649-2024>

iTeh Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

[ISO 5649:2024](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/bfb829b4-4fb6-4c8e-8d55-dec2f36534e4/iso-5649-2024)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/bfb829b4-4fb6-4c8e-8d55-dec2f36534e4/iso-5649-2024>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2024

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Prescriptions générales	17
4.1 Motifs des tests développés en laboratoire (TDL)	17
4.2 Étude de faisabilité	18
4.3 Système de management	18
4.3.1 Généralités	18
4.3.2 Transfert des tests développés en laboratoire (TDL)	18
4.3.3 Contrôle des sous-traitants	19
5 Exigences relatives à la conception et au développement des tests développés en laboratoire (TDL)	19
5.1 Détermination des spécifications de performance des TDL	19
5.1.1 Généralités	19
5.1.2 Utilisation prévue	20
5.1.3 Validité scientifique	20
5.1.4 Littérature scientifique	21
5.2 Gestion des risques	21
5.2.1 Système de gestion des risques	21
5.2.2 Différenciation des risques pour le TDL	22
5.3 Principes essentiels de sécurité et de performance	22
5.4 Examen préliminaire et examen pilote	23
6 Exigences relatives à l'évaluation des performances des tests développés en laboratoire (TDL)	23
6.1 Évaluation des performances	23
6.2 Plan directeur de validation	24
6.3 Performances analytiques	24
6.3.1 Généralités	24
6.3.2 Incertitude de mesure	25
6.4 Performances cliniques	25
6.5 Caractéristiques de performance exclues	26
6.6 Vérification et validation du logiciel	26
6.7 Documentation de validation et critères d'acceptation finale	26
6.8 Activités de vérification post-validation	27
7 Mise en œuvre, suivi et retrait des tests développés en laboratoire (TDL)	28
7.1 Transfert en utilisation courante	28
7.2 Rapport et interprétation des résultats	28
7.3 Maintenance	28
7.4 Activités de surveillance et de vérification	29
7.5 Gestion des modifications	29
7.6 Retrait des tests développés en laboratoire (TDL)	29
Annexe A (informative) Exemple de flux de travail pour le cycle de vie d'un test développé en laboratoire (TDL)	30
Bibliographie	32

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de propriété revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse www.iso.org/brevets. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de brevet.

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir www.iso.org/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 212, *Laboratoires médicaux et systèmes de diagnostic in vitro*, en collaboration avec le comité technique CEN/TC 140, *Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*, du Comité européen de normalisation (CEN), conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

Introduction

Les examens en laboratoire médical sont exécutés conformément à une norme appropriée et toute tâche est effectuée avec un haut niveau de compétences, de façon à ne pas produire de résultats non fiables susceptibles de blesser le patient.

Dans de nombreux laboratoires médicaux, la majorité des échantillons cliniques courants sont traités et analysés par le biais de tests disponibles sur le marché, réalisés sur des instruments automatisés achetés auprès de différents fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV). Le marketing des dispositifs médicaux est généralement réglementé par des organismes nationaux. Les dispositifs doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse avant de pouvoir être commercialisés et mis en service.

Certaines indications cliniques n'impliquent toutefois aucun dispositif médical de DIV disponible sur le marché pour l'utilisation prévue spécifique ou l'ajout d'une ou de plusieurs spécifications/approches à un dispositif médical de DIV commercial est exigé. De tels essais sont appelés les tests développés en laboratoire (TDL). Les TDL peuvent être définis comme des tests développés (ou modifiés) et utilisés au sein d'un laboratoire pour examiner des échantillons tels que du sang, des liquides biologiques et des tissus, ainsi que des échantillons prélevés sur le corps humain, comme des isolats bactériens. Les résultats sont destinés à contribuer à établir un diagnostic clinique ou à être utilisés pour prendre des décisions de gestion clinique.

Grâce aux progrès technologiques, des examens avancés sont constamment réalisés dans les laboratoires médicaux. Ces examens peuvent inclure, mais sans s'y limiter, la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), la spectrométrie de masse à temps de vol (TOF/MS), la résonance magnétique nucléaire (RMN), les examens de diagnostic moléculaire (par exemple, l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et le séquençage à haut débit (NGS)), l'hybridation in situ (HIS), l'immunohistochimie (IHC), la numérisation et l'imagerie plein champ, les analyses basées sur des algorithmes et autres technologies émergentes. De telles techniques peuvent être développées dans un laboratoire de recherche clinique, transférées à un laboratoire médical et exploitées couramment en tant qu'essais de diagnostic, sans avoir à respecter les mêmes processus d'approbation réglementaire que les dispositifs médicaux de DIV disponibles sur le marché. Ces essais sont également considérés comme des TDL.

Les TDL ont gagné en complexité en raison de la technologie disponible et sont de plus en plus utilisés pour diagnostiquer les états à haut risque comme le cancer, les anomalies génétiques, les maladies rares, etc. Ils mettent en lumière la nécessité de garantir que les résultats obtenus sont exacts et reproductibles pour protéger la santé et le bien-être des patients. Alors que de nombreux laboratoires peuvent réaliser des études de validation de ces essais, il n'existe aujourd'hui aucune Norme internationale permettant d'évaluer les raisons de leur utilisation, leur conception, leur développement, leurs performances, leur qualité et leur fiabilité prévus.

Le présent document est destiné aux laboratoires qui utilisent des TDL et a pour objectif de fournir des recommandations supplémentaires. La certification ISO 15189 ne constitue pas, pour les laboratoires, une obligation préalable à l'utilisation du présent document.

Conceptuellement, le cycle de vie d'un TDL implique des phases séquentielles qui s'étendent de l'étude de faisabilité à l'arrêt définitif de la procédure d'examen. Les principales phases d'un cycle de vie type d'un TDL décrites dans le présent document incluent l'étude de faisabilité, la phase de conception et de développement, l'examen préliminaire/pilote suivi par la phase d'évaluation des performances, y compris les phases de validation et de vérification, les activités de suivi et de revue pendant l'utilisation du TDL et son retrait définitif. L'illustration de la [Figure 1](#) ci-dessous montre ces différentes phases et indique les articles du présent document qui couvrent les phases correspondantes du cycle de vie d'un TDL. Les flèches revenant aux phases précédentes à la [Figure 1](#) illustrent un processus itératif dynamique qui peut inclure des retours en arrière, des vérifications ou une nouvelle validation pour améliorer le TDL.

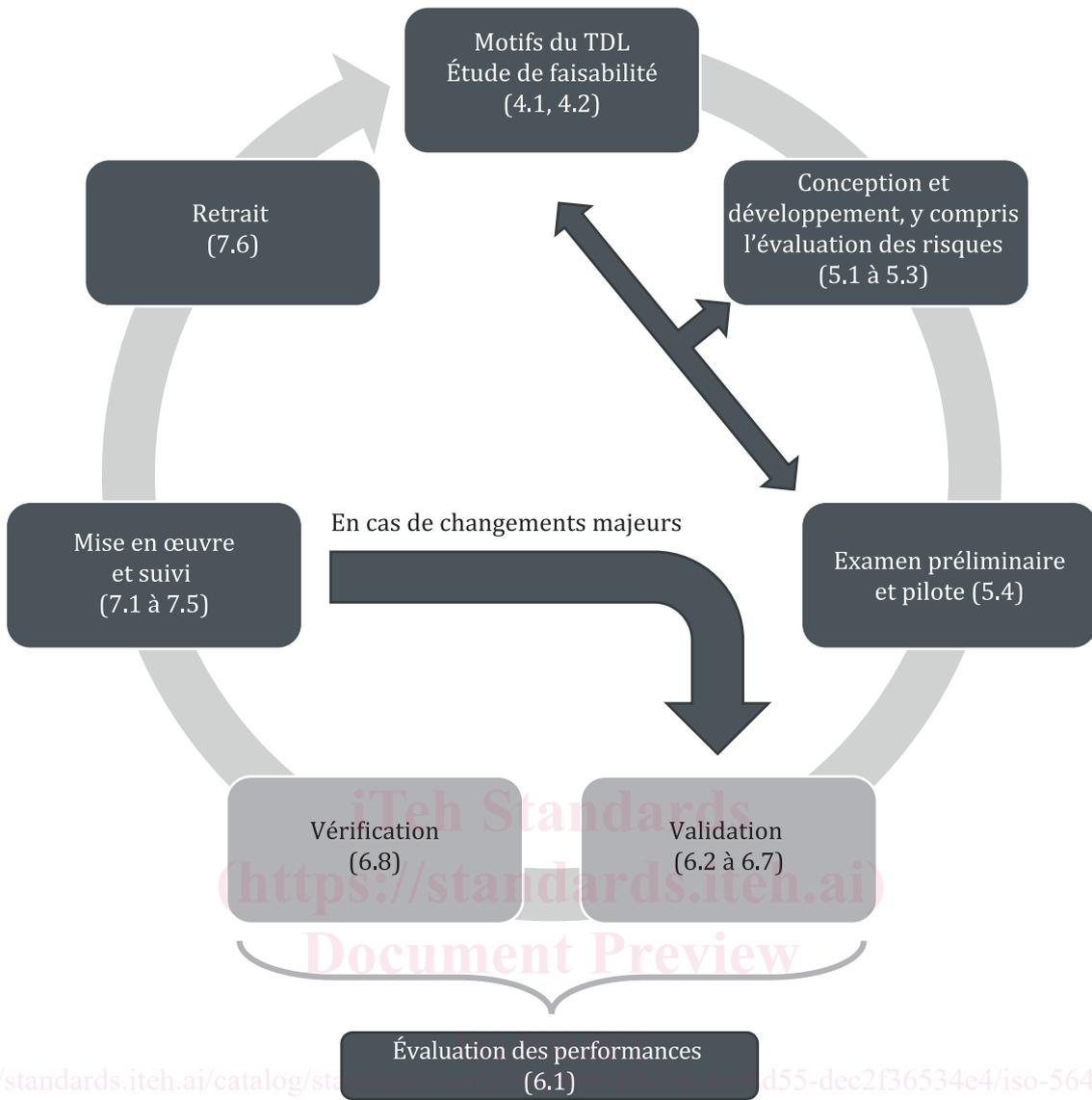


Figure 1 — Phases du cycle de vie possibles d'un TDL

Les motifs de l'utilisation d'un TDL et l'étude de faisabilité prennent en compte la demande d'un TDL et déterminent si les performances analytiques et cliniques du nouveau TDL peuvent répondre aux exigences et produire des résultats appropriés à partir de la méthode de mesure (voir 4.1 et 4.2 du présent document).

La phase de conception et de développement inclut la planification et la définition des spécifications officielles des performances du TDL, notamment l'amélioration itérative de l'ensemble des composants du TDL, conformément à son utilisation prévue. Cela peut inclure une nouvelle conception et une nouvelle étude de faisabilité, ainsi que les spécifications officielles du TDL sous forme de processus dynamique couvrant l'ensemble des aspects de son développement (voir 5.1 à 5.3 du présent document).

L'examen préliminaire précède la phase d'évaluation des performances et détermine les aspects techniques du TDL en démontrant qu'il répond aux exigences en matière de conception et de développement (voir 5.4 du présent document).

La phase d'évaluation des performances inclut la collecte, l'analyse et l'évaluation des données de performances généralement générées par les études de validation et de vérification, mais également les activités d'évaluation des risques. Elle prend en charge la preuve de conformité du TDL aux principes de sécurité et de performances en vigueur.

ISO 5649:2024(fr)

La phase de validation est un processus défini pour confirmer et contrôler que le TDL conçu et développé est adapté à son utilisation prévue et respecte l'ensemble des performances analytiques et cliniques annoncées (voir [6.2](#) à [6.7](#) du présent document).

Les spécifications du TDL sont vérifiées si les aspects pertinents de la procédure du TDL diffèrent entre la phase de validation et l'utilisation courante du TDL (voir [6.8](#) du présent document).

Les TDL sont constamment suivis et régulièrement vérifiés pour garantir la conformité aux spécifications de performances d'origine. Les changements significatifs apportés au TDL nécessitent un nouveau lancement des processus affectés, notamment une nouvelle validation (voir [7.1](#) à [7.5](#) du présent document pour la mise en œuvre et le suivi).

Les TDL qui nécessitent un remplacement doivent être retirés (voir [7.6](#) du présent document pour le retrait).

L'[Annexe A](#) du présent document fournit un exemple d'application de ce cycle de vie à un flux de travail.

iTeh Standards (<https://standards.iteh.ai>) Document Preview

[ISO 5649:2024](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/bfb829b4-4fb6-4c8e-8d55-dec2f36534e4/iso-5649-2024>

Laboratoires médicaux — Concepts et spécifications relatifs à la conception, au développement, à la mise en œuvre et à l'utilisation des tests développés en laboratoire

1 Domaine d'application

Le présent document établit les exigences de garantie de la qualité, de la sécurité, des performances et de la documentation des tests développés en laboratoire (TDL) en fonction de leur utilisation prévue de diagnostic, suivi, prévention ou traitement d'états médicaux.

Elle présente les principes généraux et les critères d'évaluation par lesquels un TDL doit être conçu, développé, spécifié, fabriqué, validé (de façon analytique et clinique) et surveillé à des fins d'utilisation interne par les laboratoires médicaux.

Le domaine d'application inclut les dispositifs médicaux de DIV approuvés par l'autorité réglementaire, utilisés de façon différente de celle de l'étiquetage ou des instructions approuvés pour l'utilisation desdits dispositifs (par exemple, l'utilisation d'un type d'échantillon non inclus dans l'utilisation prévue ou l'utilisation d'instruments ou de réactifs ne figurant pas sur l'étiquetage).

Même si le présent document suit les bonnes pratiques actuelles et adopte une approche selon l'état de l'art, il ne fournit pas de détails spécifiques sur la façon de respecter ces exigences au sein des disciplines spécifiques du laboratoire médical, ni sur les plateformes technologiques spécifiques.

Le présent document ne spécifie pas les exigences des procédures d'examen développées par les laboratoires de recherche ou universitaires développant et utilisant des systèmes d'examen à des fins autres que le diagnostic *in vitro*. Toutefois, les concepts présentés dans le présent document peuvent également se révéler utiles pour lesdits laboratoires.

Le présent document ne s'applique pas à la conception, au développement et à la production industrielle des dispositifs médicaux de DIV utilisés sur le marché.

2 Références normatives

Le présent document ne contient aucune référence normative.

3 Termes et définitions

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

3.1 analyte

composant représenté au nom d'une grandeur mesurable

EXEMPLE Dans l'expression «masse de protéines dans l'urine de 24 h», «protéine» est l'analyte. Dans l'expression «quantité de matière du glucose dans le plasma», «glucose» est l'analyte. Dans les deux cas, l'expression complète représente le *mesurande* (3.28).

[SOURCE: ISO 17511:2020, 3.1]

3.2

performance analytique

performance analytique d'un TDL

capacité d'un *test développé en laboratoire (TDL)* (3.25) à déceler ou à mesurer un *analyte* (3.1) donné

Note 1 à l'article: Les *preuves cliniques* (3.7) d'un TDL sont constituées de trois éléments: la *validité scientifique* (3.51), la performance analytique et la *performance clinique* (3.8).

[SOURCE: IMDRF/GRRP WG/N47:2018, 3.2^[20], modifié — «dispositif médical de DIV» a été remplacé par «TDL».]

3.3

sensibilité analytique

sensibilité d'une procédure de mesure

quotient de la variation d'une indication de mesure par la variation correspondante de la valeur de la grandeur mesurée

Note 1 à l'article: La sensibilité analytique peut dépendre de la valeur de la grandeur mesurée.

Note 2 à l'article: La variation de la valeur de la grandeur mesurée doit être grande par rapport à la résolution.

Note 3 à l'article: La sensibilité analytique d'un système de mesure est la pente de la courbe d'étalonnage.

Note 4 à l'article: Il convient de ne pas utiliser la sensibilité analytique au sens de *limite de détection* (3.13) ou de *limite de quantification* (3.43) et de ne pas la confondre avec la *sensibilité diagnostique* (3.15).

[SOURCE: ISO 18113-1:2022, 3.2.4]

3.4

spécificité analytique

sélectivité d'une procédure de mesure

capacité d'un système de mesure, utilisant une *procédure de mesure* (3.31), visant à fournir des résultats de mesure, pour un ou plusieurs *mesurandes* (3.28), qui ne dépendent pas les uns des autres ni d'une autre grandeur dans le système soumis à mesurage

EXEMPLE Capacité d'un système de mesure à mesurer la concentration en créatinine dans le plasma sanguin par une procédure au picrate alcalin sans interférence des concentrations de glucose, d'urates, de cétone ou de protéines.

Note 1 à l'article: Le manque de spécificité analytique est appelé interférence analytique.

Note 2 à l'article: Le manque de spécificité analytique dans les procédures de mesure immunochimiques peut être dû à la *réactivité croisée* (3.11).

Note 3 à l'article: Il convient de ne pas confondre la spécificité d'une procédure de mesure avec la *spécificité diagnostique* (3.16).

Note 4 à l'article: L'ISO/IEC Guide 99:2007 utilise le terme «sélectivité» pour ce concept à la place de «spécificité».

[SOURCE: ISO 18113-1:2022, 3.2.5]

3.5

biais

biais de mesure

estimation d'une erreur systématique

Note 1 à l'article: Voir également l'ISO/IEC Guide 99:2007 2.17, erreur systématique.

Note 2 à l'article: Cette définition s'applique uniquement à des mesurages quantitatifs.

[SOURCE: ISO 15189:2022, 3.1, modifié — une nouvelle Note 1 à l'article a été ajoutée et l'ancienne Note 1 à l'article est devenue la Note 2 à l'article.]

3.6

intervalle de référence biologique

intervalle de référence

intervalle spécifié de la distribution des valeurs prises d'une population de référence biologique

Note 1 à l'article: Un intervalle de référence biologique est couramment défini comme l'intervalle central de 95 %. Dans des cas particuliers, une autre taille ou une forme asymétrique de l'intervalle de référence biologique peut être plus appropriée.

Note 2 à l'article: Un intervalle de référence biologique peut dépendre du type d'échantillon primaire et de la méthode d'analyse (3.17) utilisée.

Note 3 à l'article: Dans certains cas, seule une limite de référence biologique est importante, en général une limite supérieure, «x», de sorte que l'intervalle de référence biologique correspondant soit inférieur ou égal à «x».

Note 4 à l'article: Les termes tels que «étendue normale», «valeurs normales» et «domaine clinique» sont ambigus et donc déconseillés.

[SOURCE: ISO 15189:2022, 3.2]

3.7

preuves cliniques

toute information en faveur de l'utilité clinique (3.9) d'un test développé en laboratoire (TDL) (3.25) pour son utilisation prévue (3.22), y compris la validité scientifique (3.51), la performance analytique (3.2) et la performance clinique (3.8)

3.8

performance clinique

performance clinique d'un test développé en laboratoire (TDL)

capacité d'un test développé en laboratoire (TDL) (3.25) à produire des résultats en relation avec un état clinique/physiologique clinique particulier, conformément à la population cible et l'utilisation prévue

Note 1 à l'article: La performance clinique peut inclure la sensibilité diagnostique (3.15) et la spécificité diagnostique (3.16) en fonction de l'état clinique ou physiologique connu de l'individu, ainsi que les valeurs prédictives négatives (3.37) et les valeurs prédictives positives (3.42) en fonction de la prévalence de la maladie.

Note 2 à l'article: La performance clinique d'un TDL fait également référence à la capacité d'un essai à faire la distinction entre l'état cible et la santé.

[SOURCE: IMDRF/GRRP WG/N47:2018, 3.11^[20], modifié — «dispositif médical de DIV» a été remplacé par «TDL» et la Note 2 a été remplacée.]

3.9

utilité clinique

utilité des résultats obtenus à partir de l'examen et la valeur des informations relatives à l'individu testé ou à la population au sens large ou aux deux

Note 1 à l'article: Hormis la validité scientifique (3.51), la performance analytique (3.2) et la performance clinique (3.8), il n'est pas exigé d'un laboratoire qu'il montre tout autre élément de l'utilité clinique d'un test développé en laboratoire (TDL) (3.25).

Note 2 à l'article: Adaptée du GHTF/SG5/N6:2012, 4.7^[23].

3.10

compétence

aptitude démontrée à mettre en pratique des connaissances et des savoir-faire pour obtenir les résultats escomptés

[SOURCE: ISO 15189:2022, 3.5]

3.11

réactivité croisée

degré auquel une matière autre que l'*analyte* (3.1) à mesurer affecte une procédure d'*examen* (3.17)

EXEMPLE Anticorps se liant à des métabolites de l'*analyte*, à des médicaments de structure similaire, etc.

Note 1 à l'article: La *spécificité analytique* (3.4) est un concept apparenté.

Note 2 à l'article: La réactivité croisée des métabolites peut être un attribut souhaitable de certaines procédures d'*examen*, telles que celles utilisées pour le dépistage de drogues illicites.

Note 3 à l'article: Il est important de calculer la réactivité croisée sur la base des moles par litre. Pour obtenir des lignes directrices sur le calcul de la réactivité croisée, voir la Référence [54].

[SOURCE: ISO 18113-1:2022, 3.2.14, modifié – «se lie à un réactif dans une procédure de mesure immunochimique par compétition» a été remplacé par «à mesurer affecte une procédure d'*examen*»]

3.12

conception et fabrication

activités pouvant inclure le développement de spécifications, la production, le montage, le traitement, la stérilisation et l'installation d'un *test développé en laboratoire* (TDL) (3.25); ou le fait de réunir un ensemble de dispositifs, voire d'autres produits, à des fins médicales telles que spécifiées par le laboratoire

[SOURCE: IMDRF/GRRP WG/N47:2018, 3.25^[20] NOTE 3, modifié — «dispositif médical» a été remplacé par «TDL».]

3.13

limite de détection

seuil de détection

valeur mesurée, obtenue par une *procédure de mesure* (3.31) donnée, pour laquelle la probabilité de déclarer faussement l'absence d'un constituant dans un matériau est β , étant donné la probabilité α de déclarer faussement sa présence

Note 1 à l'article: L'UICPA recommande des valeurs par défaut de α et de β égales à 0,05.

Note 2 à l'article: L'abréviation LD est parfois utilisée.

Note 3 à l'article: Le terme «sensibilité» est à proscrire au sens de limite de détection.

[SOURCE: JCGM 200:2012, 4.18^[19]]

3.14

exactitude du diagnostic

degré de consensus entre les informations issues de l'essai en cours d'évaluation et les attributs de performances applicables tels que mesurés par une méthode de référence

Note 1 à l'article: L'exactitude du diagnostic peut s'exprimer de différentes façons, notamment via les paires sensibilité-spécificité, le rapport de vraisemblance par paire et la zone située sous une courbe caractéristique opérationnelle d'un receveur.

Note 2 à l'article: L'exactitude du diagnostic doit être interprétée en contexte avec le trouble et la combinaison des critères spécifiques et des méthodes utilisées.

Note 3 à l'article: L'exactitude du diagnostic n'a pas le même sens que l'*exactitude de mesure* (3.29), qui désigne la proximité d'un résultat unique d'une mesure et d'une valeur réelle.

[SOURCE: CLSI Harmonized Terminology Database^[49], Projet: EP12, M55, modifié — «les critères d'exactitude du diagnostic» a été remplacé par «attributs de performances applicables tels que mesurés par une méthode de référence».]