

Recommandations pour la mise en place et le suivi des contrôles de qualité dans les laboratoires de biologie médicale

Recommendations for the application and the follow-up of quality controls in medical biology laboratories

Jean-Marc Giannoli¹
Stéphanie Albaredé²
Thierry Avellan³
Jean-Pierre Bouilloux⁴
Régine Cartier⁵
Richard Cohen⁶
Nathalie Colard⁷
Luc Essemilaire⁸
Jean-Louis Galinier⁹
Mathieu Kuentz¹⁰
Mickaël Paris¹¹
Henri Portugal¹²
Florian Scherrer¹³
Jean-Pascal Siest¹⁴
Anne Vassault¹⁵
Jean-Michel Vialle¹⁶

Association de biologie
praticienne, Asqualab, Biologie
Prospective, CTCB, LABAC,
Probioqual, SFBC

¹ Dyomédéa/Néolab, LABAC, Lyon,
France

² CTCB, Toulouse, France

³ HIA Lavéran, LABAC, Marseille,
France

⁴ LxBIO, LABAC, Rodez, France

⁵ HCL, Probioqual, Lyon, France

⁶ Probioqual, Lyon, France

⁷ Laboratoire Colard, LABAC,
Fresnes-sur-Escaut, France

⁸ Consultant, LABAC, Montauban,
France

Correspondance : J.-M. Giannoli
<jm.giannoli@gmail.com>

Résumé. Les recommandations formulées dans ce document sont issues de travaux menés conjointement par LABAC, la SFBC et la FAEEQ. Les différentes étapes de la mise en place des contrôles de qualité, basée sur l'analyse de risque, sont décrites. Les changements de lots réactifs ou de lots de contrôle interne de qualité (CIQ), la conduite à tenir en cas de CIQ non conforme, le choix des EEQ et leur interprétation sont abordés ainsi que la nouvelle problématique des analyses réalisées sur plusieurs automates dans le même laboratoire. Enfin le concept d'incertitude de mesure, la robustesse des méthodes ainsi que la particularité des EBMD et celle des tests unitaires simplifiés (TUS) sont traités. Ces recommandations ne prétendent pas répondre à tous les cas de figure envisageables au sein d'un laboratoire. La mise en œuvre d'une stratégie alternative argumentée et objective doit également pouvoir être envisagée.

Mots clés : *analyse de risques, contrôle interne de qualité, évaluation externe de la qualité, incertitude de mesure*

Abstract. The recommendations that we formulate in this document come from LABAC, SFBC and FAEEQ. They describe the different steps from the initial application of quality controls, based on risk analysis: the changes of reagent batches or internal quality controls (IQC) batches, the course when IQC are not in accordance with references, the choice of external quality evaluation and the interpretation of its results, the comparability of results obtained in several analysers used in the same laboratory. Lastly, measurement uncertainty, robustness of methods and specificities of near-patient biology and rapid tests are described. Note that these recommendations cannot develop all cases that we could find in laboratories. It remains necessary to carry out an objective strategy, supported with documentary evidences.

Key words: *risk analysis, internal quality control, external quality assessment, uncertainty*

⁹ Laboratoire Clinique Pasteur, CTCB, Toulouse, France

¹⁰ CH Aurillac, SFBC, Aurillac, France

¹¹ Cerballiance Bourgogne, LABAC, Dijon, France

¹² APHM, Université Aix-Marseille, LABAC, Marseille, France

¹³ Synlab Vallée du Rhône, LABAC, Roussillon, France

¹⁴ Biologie Prospective, Villers-lès-Nancy, France

¹⁵ Asqualab, Paris, France

¹⁶ Laboratoire Vialle, LABAC, Bastia, France

Article reçu le 25 juillet 2019,
accepté le 28 juillet 2019

Les recommandations formulées dans ce document proviennent essentiellement de la conférence organisée conjointement par LABAC, la SFBC et la FAEEQ à Paris le 30 janvier 2019. Cette journée a permis de débattre des pratiques de contrôle interne de qualité (CIQ), d'évaluation externe de la qualité (EEQ) et d'estimation des incertitudes de mesure (IM) pour des méthodes quantitatives de routine (biochimie, hématocytologie et hémostase). Les analyses de microbiologie (y compris les sérologies infectieuses) sont exclues du champ de ces recommandations, de même que certains examens spécialisés dont l'approche en matière de maîtrise des contrôles de qualité doit être adaptée.

Les différents contributeurs se sont efforcés d'établir des positions explicites qui reflètent la littérature, leurs expériences et leurs connaissances en biologie médicale. Ces recommandations sont à considérer comme une base de réflexion et de travail pour l'ensemble des acteurs de la biologie médicale. Ces recommandations ne prétendent pas répondre à tous les cas de figure envisageables au sein d'un laboratoire. La mise en œuvre d'une stratégie alternative argumentée et objective doit également pouvoir être envisagée. Enfin, ces recommandations sont naturellement susceptibles d'évoluer au fil du temps.

Trois niveaux de recommandations ont été retenus [1] :

- les pratiques recommandées (réputées conformes aux exigences de la norme NF EN ISO 15189:2012 [2]) : elles proviennent des documents de référence, données faisant l'objet d'un consensus après la lecture des différents articles ou à défaut, reposant sur au moins un article pour lequel la méthodologie et les critères d'interprétation sont solides et robustes (avis d'experts). Elles représentent les « règles de l'art ». Elles sont considérées comme des objectifs de bonne pratique ;

- les pratiques acceptables : données reposant sur une majorité d'articles ayant fait l'objet d'interprétations variables selon les publications ou, à défaut, un article pour lequel les critères d'interprétation ne sont pas aussi solides que dans la catégorie recommandée (exemple : effectif plus faible, méthodologie statistique utilisée...)

- les pratiques non recommandées (réputées non-conformes aux exigences de la norme NF EN ISO 15189:2012) : données non recommandées faisant l'objet d'un consensus après la lecture des différents articles ou à défaut, reposant sur au moins un article pour lequel la méthodologie et les critères d'interprétation sont solides et robustes (avis d'experts). Les pratiques non recommandées représentent des pratiques qui peuvent remettre en cause la fiabilité des résultats.

Concernant les CIQ, la norme NF EN ISO 15189:2012 [2] définit les exigences suivantes :

- concevoir des procédures de contrôle permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est atteinte ;
- utiliser des matériaux de contrôle qui se comportent le plus possible comme des échantillons provenant des patients (notion de commutabilité) ;
- utiliser régulièrement ces matériaux de contrôle en fonction de la stabilité des méthodes ;
- évaluer, en cas d'anomalie constatée, l'impact sur les éventuels résultats déjà libérés depuis le dernier CIQ satisfaisant ;
- revoir les résultats des CIQ régulièrement afin de détecter les tendances.

Le SH REF 02 rev. 05 [3] ajoute les notions de stratégie argumentée et documentée incluant les notions de série, de fréquence de passage, de niveaux utilisés, d'exigences de performances, de règles de validation. Il aborde aussi

la conduite à tenir en cas de résultat hors borne du CIQ et l'estimation d'un éventuel impact sur les résultats déjà rendus.

La norme ISO/CEI 17025:2017 [4] introduit la notion suivante : « assurer la validité des résultats ».

L'analyse de risques, la notion de série

Analyse de risques

L'analyse de risques est la première étape essentielle dans la mise en place d'une stratégie de CIQ. Elle consiste en un inventaire des risques analytiques pouvant entraîner un résultat potentiellement erroné (*tableau 1*).

La liste présentée ci-dessous est non exhaustive et comporte les principaux risques identifiés :

- 1- Détérioration du réactif au cours de l'expédition
- 2- Altération de l'étalonnage
- 3- Présence de micro-caillots obstruant totalement ou partiellement le système de pipetage
- 4- Maintenances défaillantes ou insuffisantes
- 5- Détérioration du réactif en cours de stockage dans le laboratoire (défaut de stabilité du réactif) ou péremption du réactif
- 6- Panne (bloquante et non bloquante) ou dérive du système analytique
- 7- Conditions environnementales non maîtrisées (température et variation de cette température au cours du temps, humidité, etc.)
- 8- Dérives au cours du temps de la méthode (dérive et tendance)
- 9- Erreur par effet opérateur (méthodes manuelles)
- 10- Erreur par effet opérateur (méthodes automatiques)

Ces risques dépendent de chaque méthode et sont, pour la plupart, connus. Les fournisseurs de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* mettent à disposition des moyens de maîtrise. Cependant, ces préconisations peuvent être insuffisantes ou inadaptées et des actions complémentaires sont alors requises. Toutes ces actions devront être associées à des indicateurs qui doivent permettre de suivre la maîtrise des risques en enregistrant les situations pendant lesquelles le risque n'est plus maîtrisé (suivi des non-conformités par exemple). Dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue, une réévaluation du risque (avec de nouvelles données d'entrée (non-conformité, audits internes et externes, réclamations, indicateurs, etc.)) est à réaliser avec mise en place d'éventuels nouveaux moyens de maîtrise. Cette démarche « dynamique » permet d'avoir un système pro-actif.

D'autres risques peuvent être identifiés notamment selon la technologie des analyseurs ou les méthodes utilisées (ex. : qualité des consommables, qualité de l'eau, etc.). Il appartient au laboratoire de mettre en place des moyens de maîtrise adaptés.

Les risques maîtrisés par le passage de CIQ sont les suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 (*tableau 2*).

Étude de la robustesse de la méthode

La norme NF EN ISO 15189:2012 [3] (au § 5.6.2.1) précise qu'il faut vérifier la qualité prévue des résultats. Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer la robustesse de la méthode utilisée (*tableau 3*).

L'approche 6 sigma ($\sigma = (\text{Et-Biais})/\text{CV}$), qui n'est pas un objectif en soi, est un outil qui permet d'évaluer la robustesse de la méthode [5]. Le niveau de sigma est calculé à partir de l'erreur totale admissible (Eta) que choisit le laboratoire, des CV et des biais qui sont des données objectives caractéristiques de chaque méthode. La difficulté réside dans le choix de l'Eta qui peut conditionner grandement le résultat du niveau de sigma [6]. Actuellement un débat existe sur la formule de calcul du sigma avec la prise en compte ou non du biais [7].

D'autres moyens peuvent être utilisés pour évaluer la robustesse d'une méthode : suivi du rapport répétabilité/reproductibilité [4], fréquence des ré-étalonnages nécessaires, fréquence de reciblage des CIQ, etc.

Le LBM peut aussi exploiter les résultats du groupe de pairs (justesse), les résultats de sa technique au travers des comptes rendus des OCIL et éventuellement les résultats des confrontations avec d'autres laboratoires en dehors du cadre des OCIL.

Le résultat du calcul du niveau de sigma est surtout utilisé pour définir la stratégie de passage des CIQ : voir infra (§2.5), site internet Westgard [8]. L'approche 6 sigma est adaptée pour les grandes séries.

Stratégie de passage des CIQ : définition de la série et définition des événements critiques (*tableau 4*)

Le laboratoire doit mettre en évidence ce qui est susceptible de modifier la stabilité de la méthode. Le laboratoire identifie les événements critiques ou points de contrôles critiques (*critical control point quality control*) : l'étalonnage, une maintenance impactante (remplacement de pièces, réglages, etc.), certains types de panne, un changement de lot de réactifs ou d'étalons, etc. Le laboratoire peut ainsi définir les événements qui vont clôturer la série [9].

La stratégie de passage des CIQ est basée sur :

- la définition de leur fréquence de passage : risques 2 et 5 ;
- les niveaux utilisés : risques 1 et 2 ;
- le positionnement dans la série (étalonnage, nombre de dosages) : risques 2 et 7 ;
- les événements potentiellement impactants qui surviennent : risques 2, 3, 4, 6 ;
- la définition des limites acceptables et le choix des règles d'interprétation des cartes de contrôles : risques 1, 2, 8.

Tableau 1. Inventaire des risques analytiques.

Risque N°	Identification du risque ("danger") et effet (impact sur le résultat (potentiellement erroné))	Recommandations fournisseur, bonnes pratiques ou exigences normatives	Limite connue de ces recommandations	Efficacité des dispositions	Actions complémentaires (plan de maîtrise)	Risque résiduel	Indicateurs
1	Détérioration du réactif au cours de l'expédition	- Expédition séparée réactifs et contrôles - Essai d'acceptation à réception (§ 5.3.2.3 de la norme NF EN ISO 15189:2012)	Si contrôles altérés, la détection de l'anomalie n'est pas toujours possible	Partielle	- Séparer réactifs et contrôles lors des commandes si possible - Maîtriser la conservation des CIQ (température) et connaître les données des fiches de stress si disponibles ou des notices techniques - Maîtriser la péremption avant et après ouverture des flacons de CIQ - Utiliser plusieurs niveaux de contrôle (limite de quantification (LQ), valeur seuil, limite de linéarité) - Adapter les limites acceptables aux besoins cliniques	Acceptable	- Nombre de non-conformités à réception - Nombre de non-conformités relatives aux dépassements de température de conservation - Non-conformités détectées au cours de l'audit interne technique - Suivi des CV des CIQ - Conformité des EEQ
2	Altération de l'étalonnage	- Limites d'acceptabilité du signal de l'étalon (software) - CIQ post-étalonnage - Suivi des résultats des étalonnages avec des critères d'acceptabilité adaptés.	Dérive possible entre 2 passages de contrôle	Partielle	- CIQ avant et après réétalonnage - Stratégie de fréquence de passage des CIQ en fonction du nombre de dosages et de la criticité du paramètre - Participation à des EEQ - Maîtrise de la température ambiante et des variations de cette température	Acceptable	- Nombre d'étalonnages échoués - Nombre d'étalonnages supplémentaires par rapport à ce qui est annoncé/préconisé par le fournisseur - Suivi des CV des CIQ - Conformité des EEQ
3	Microcaillots obstruant totalement ou partiellement le système	- Mesure de pression dans la sonde de pipetage (si elle existe et si alarme analyseur) - détection optique pour qualifier le volume d'échantillon prélevé	Microcaillots non détectés	Partielle	- Contrôle visuel des échantillons - Suivi de la fréquence des erreurs de bouchage - CIQ avant et après certains types de maintenance (changement d'aiguille, décontamination...)	Acceptable	- Nombre de non-conformités dues à un bouchage total ou partiel

Tableau 1. (Suite)

Risque N°	Identification du risque ("danger") et effet (impact sur le résultat ou potentiellement erroné)	Recommandations fournisseur, bonnes pratiques ou exigences normatives	Limite connue de ces recommandations	Efficacité des dispositions	Actions complémentaires (plan de maîtrise)	Risque résiduel	Indicateurs
4	Maintenance fournisseur ou utilisateur défaillante	- Ré-étalonnage après maintenance	Non-détection d'une dérive du système, corrigée par un nouvel étalonnage	Partielle	- CIQ avant et après maintenance (changement d'aiguille, décontamination...) - recherche des tests sensibles - maîtrise des différentes maintenances en matière de stabilité du système	Acceptable	- Nombre de CIQ rejetés après maintenances impactantes - Nombre de maintenances en erreur ou non réalisées dans les délais - non-conformité détectées au cours de l'audit interne technique
5	Détérioration du réactif en cours de stockage ou d'utilisation, utilisation de réactifs périmés	- Gestion des dates de péremption par code à barres sur analyseur - Software permettant la détection des anomalies de signal (blanc réactif, DO étalonnage)	- Pas de détection pour les réactifs entamés (maîtrise de la durée entre stockage dans l'analyseur et stockage dans enceinte appropriée)	Partielle pour réactifs entamés	- Formation, qualification des utilisateurs - Traçabilité ouvertures des conditionnements de réactifs (et dates limites d'utilisation) - CIQ pour chaque série d'analyses - suivi des températures de stockage	Acceptable	- Non-conformités détectées au cours de l'audit interne technique sur la maîtrise de la traçabilité de mise en service des réactifs et des contrôles
6	Panne ou dérive du système de mesure (bloquante et non bloquante)	- Maintenance curative et passage des CIQ	- Pas de détection des anomalies avant la panne	Partielle pour panne bloquante	- CIQ après maintenance - Redosage d'échantillons patients après intervention	Acceptable	- Nombre de comptes rendus patients rappelés - Nombre de pannes bloquantes
7	Conditions environnementales non maîtrisées (dérive de la température au cours du temps)	- Limites température mini/maxi définies - Variation température entre étalonnage et phase analytique et au cours de la phase analytique	Absence de suivi des variations de température en fonction d'un temps donné	Partielle si variations des températures à l'intérieur des limites acceptables	- Traçabilité des variations de température en fonction des opérations (étalonnage, passage CIQ, passage patients) - Encadrement des séries par des contrôles ou des repasses d'échantillons patients	Acceptable	- Exploitation des données de suivi de températures au cours du processus analytique - Suivi des cartes de contrôle des graphes de température

Tableau 1. (Suite)

Risque N°	Identification du risque ("danger") et effet (impact sur le résultat potentiellement erroné)	Recommandations fournies, bonnes pratiques ou exigences normatives	Limite connue de ces recommandations	Efficacité des dispositions	Actions complémentaires (plan de maîtrise)	Risque résiduel	Indicateurs
8	Dérives au cours du temps de la méthode (dérive et tendance)	- Stratégie de passage CIQ par réactif et par analyte	- Fréquence insuffisante - Limites acceptables trop larges - Règles de Westgard utilisées inadéquates	Partielle pour la détection de la dérive	- CIQ avec limites adaptées aux performances réelles de l'analyseur et aux besoins cliniques - Suivi des CV selon des spécifications pertinentes - Calcul du sigma ou suivi de la robustesse - suivi du biais par comparaison au groupe de pairs - Suivi des moyennes « patients » - Si multi-analyseurs, suivi de la comparabilité	Acceptable	- Suivi des CV à long terme par analyseur - Conformité des CV par rapport aux objectifs du laboratoire
9	Erreur par effet opérateur (techniques manuelles)	- Qualification habilitation (évaluation des compétences)	- Dérive des pratiques	Partielle	- Fréquence adaptée des habilitations - Audit avec observation des pratiques (variabilité inter-opérateurs) - vérification des saisies manuelles	Acceptable	- Suivi des CIQ et EEQ par opérateur
10	Erreur par effet opérateur (techniques automatisées)	- Mot de passe personnalisé fréquemment spécifique pour la fonction administrateur pour modification du paramétrage des analyses et des contrôles	- Dérive des pratiques	Partielle	- Sécurisation des mots de passe - Fréquence adaptée des habilitations	Acceptable	- Audit de sécurité informatique - Traçabilité des modifications de paramétrage des analyses et des contrôles

Tableau 2. Analyse de risques.

Analyse de risques	
Pratique recommandée	Une analyse des risques qui définit des moyens de maîtrise pour tous les risques identifiés associée à une mise en surveillance dynamique du risque, à l'évaluation de la maîtrise du risque et son suivi dynamique
Pratique acceptable	Risques maîtrisés mais non évalués (non mis en surveillance et suivi dynamique incomplet) et sans impact pour le patient
Pratique non recommandée	Absence d'évaluation des risques formalisée et absence de maîtrise des risques

Tableau 3. Étude de robustesse de la méthode.

Étude de la robustesse de la méthode	
Pratique recommandée	Calcul du sigma en argumentant le choix de l'erreur totale Utilisation d'autres moyens permettant d'évaluer la robustesse Confronter à d'autres indicateurs (suivi des CIQ, EEQ, etc.) Adaptation de la taille de la série, de la fréquence de passage des CIQ et des règles de Westgard [3] utilisées par rapport au niveau de sigma
Pratique acceptable	Niveau de sigma ou autre moyen d'évaluation de la robustesse utilisé seulement comme indicateur Absence d'évaluation spécifique de la robustesse mais stratégie de gestion des CIQ adaptée (absence d'impact patient en particulier)
Pratique non recommandée	Absence de prise en compte de la robustesse de la méthode

Tableau 4. Définition de la série et des événements critiques.

Stratégie de passage des CIQ : définition de la série et définition des événements critiques	
Pratique recommandée	Définition des événements critiques par analyseur et par analyse pour définir la série et stratégie de passage des CIQ adaptée
Pratique acceptable	Encadrement correct de la série mais sans identification des points critiques Libération des résultats avant les résultats des CIQ de « fin de série » (ou autre moyen de maîtrise de la méthode) et conduite à tenir si CIQ de fin de série (ou autre moyen de maîtrise) non conforme. Cette stratégie est définie en fonction de l'analyse de risque de chaque analyse
Pratique non recommandée	Absence de stratégie de passage des CIQ argumentée

Pour la définition de la série, il faudra prendre en compte également :

- la stabilité de l'échantillon (analyse de risques à réaliser lorsque la stabilité de l'analyte ne permet pas toujours un redosage de l'échantillon à distance, bicarbonates par exemple) ;
- la criticité du paramètre si résultat rendu dans le cadre de l'urgence (troponine, D-dimères, NFP, etc.) avant passage d'un CIQ pour clôturer la série ;
- la robustesse de la technique utilisée ;
- les éventuelles recommandations du fournisseur.

Le laboratoire encadre donc la série avec des CIQ ou d'autres moyens (voir §4.3 ci-dessous). Néanmoins, « en fin de journée », après le passage d'un CIQ de fin de série, il est acceptable de considérer que la méthode est sous contrôle et stable pendant un temps relativement court qui reste à définir par le LBM (quelques heures selon le retour d'expérience des auteurs), pour un nombre limité de dosages (moins de 50, selon le retour d'expérience des auteurs) en tenant compte de la robustesse de la méthode.

Place des maintenances préventives dans la stratégie de passage des CIQ

Voir risque n° 4

Certaines maintenances préventives peuvent avoir un impact sur la méthode (à documenter avec le fournisseur) : cette information est importante à prendre en compte afin de maîtriser son équipement.

Le moyen le plus simple pour maîtriser l'impact de ces maintenances sur la stabilité du système analytique est de passer des CIQ avant et après ces maintenances mais le laboratoire peut aussi utiliser d'autres moyens (redosages d'échantillons patients, etc.) (tableau 5).

Place de la maintenance curative

Voir risque n° 6

La maintenance curative est potentiellement impactante et dans ce cas, elle « clôture » une série de manière inopinée : le laboratoire doit vérifier l'absence de dérive de la méthode avant la panne (étude d'impact) (tableau 6).

Nombre de tests dans la série et fréquence des CIQ

Voir risque n° 8

Le laboratoire devra déterminer la fréquence de passage des CIQ et la taille de la série (nombre de dosages pour un paramètre entre 2 résultats de CIQ) (tableau 7).

Le calcul du niveau de sigma est un des moyens (voir §2.5 ci-dessous) d'évaluation de la robustesse de la méthode mais d'autres éléments sont à prendre en compte dans une analyse de risques :

Tableau 5. Place des maintenances préventives.

Place des maintenances préventives dans la stratégie de passage des CIQ	
Pratique recommandée	Les opérations de maintenance impactantes sont identifiées Des CIQ (ou autres moyens appropriés) sont utilisés avant et après les maintenances impactantes Des indicateurs qualité sont mis en place pour suivre la maîtrise du risque
Pratique acceptable	Les notions sont connues, utilisées mais insuffisamment formalisées dans la documentation de routine (traces retrouvées mais non reprises dans une instruction de travail ou un mode opératoire) Risque maîtrisé par un passage de CIQ ou autre moyen de maîtrise approprié
Pratique non recommandée	Pas de connaissance de la nature des maintenances ni de leur impact sur la stabilité du système analytique Pas de CIQ utilisé (ou autre moyen de maîtrise) avant et après une maintenance impactante.

Tableau 6. Place de la maintenance curative.

Place de la maintenance curative	
Pratique recommandée	Le laboratoire doit vérifier l'absence de dérive de la méthode avant la panne par un moyen de son choix : redosage d'échantillons de patients (sous réserve de la stabilité du mesurande), exploitation de la moyenne des résultats de patient ou tout autre moyen argumenté En cas de réanalyse d'échantillons, le nombre de ces réanalyses dépend de la taille de la série (n) impactée (racine carrée de n, 10 %, en « remontant la série » afin de déterminer le moment où le dysfonctionnement du système a entraîné un impact sur les résultats, etc.). L'étude d'impact (voir §5 ci-dessous) et les actions curatives mises en place sont tracées
Pratique acceptable	Redosage de tous les échantillons des patients (sous réserve de la stabilité du mesurande) depuis le dernier CIQ valide (ou autre pratique pertinente) mais absence de réflexion et de stratégie
Pratique non recommandée	Pas d'étude d'impact et donc potentiellement diffusion de résultats erronés

- la criticité clinique du paramètre ;
- le délai de diffusion et d'exploitation des résultats ;
- la possibilité de ré-analyse des échantillons (délais pré-analytiques respectés), lorsque cela est réalisable (impossible pour certaines analyses comme les gaz du sang par exemple).

Tableau 7. Fréquence de passage des CIQ.

Fréquence de passage des CIQ	
Pratique recommandée	Une analyse de risques complète est réalisée et une stratégie pertinente est définie en tenant compte du niveau de sigma (ou autre méthode pertinente d'évaluation de la robustesse de la méthode) et des règles de Westgard Cette stratégie est adaptée pour chaque paramètre
Pratique acceptable	Pas de différenciation par paramètre mais maîtrise satisfaisante du risque de dérive au cours du temps de la méthode (pratique non individualisée par paramètre et basée sur les paramètres les plus exigeants)
Pratique non recommandée	La fréquence des CIQ ne prend pas en compte les performances de la méthode, notamment la robustesse, la criticité du résultat et les délais d'utilisation clinique du paramètre

Tableau 8. Choix des CIQ.

Choix des CIQ	
Pratique recommandée	Utiliser un contrôle de qualité indépendant et/ou en complément de celui du fournisseur
Pratique acceptable	Utilisation uniquement des CIQ du fournisseur de réactif et/ou de l'analyseur
Pratique non recommandée	Absence de CIQ Utilisation de CIQ périmés

Des auteurs, dans des publications récentes, proposent d'adapter la taille de la série et le choix des règles de Westgard en fonction du niveau de sigma [10, 11].

Le choix des CIQ et des limites acceptables

Exigences normatives

Voir risques n° 1 et 2

Les contrôles internes de qualité (CIQ) doivent répondre aux exigences suivantes de la norme NF EN ISO 15189:2012 (§5.6.2.2) :

- matériaux se comportant par rapport au système analytique le plus fidèlement possible comme des échantillons patients. La non-commutabilité des CIQ n'est pas rédhibitoire s'ils sont plus sensibles aux problèmes analytiques que les échantillons de patients (pour le suivi de la reproductibilité intra-laboratoire) ;
- revue régulière des résultats en fonction de la stabilité de la méthode et du risque d'impact sur le patient en cas de résultat erroné ;
- niveaux de concentrations des matériaux de contrôle proches des seuils de décision médicale.

Tableau 9. Nombre et niveaux des contrôles.

Nombres et niveaux des contrôles	
Pratique recommandée	Utiliser un CIQ proche des valeurs seuils de décision médicale (ex : troponine, Hba1c, glucose, etc.) Couvrir la gamme physiologique et pathologique (si les CIQ sont disponibles) Utiliser plusieurs niveaux de CIQ et au moins 2 niveaux après un étalonnage [12]
Pratique acceptable	Utilisation alternée des différents niveaux de CIQ (hors vérification de l'étalonnage)
Pratique non recommandée	Utiliser un seul niveau de CIQ après étalonnage (sauf recommandation fournisseur en ce sens) Absence de vérification sur toute l'étendue de mesure sans justification argumentée Absence de stratégie argumentée avec risque de non-détection d'une dérive de la méthode dans les zones de décision médicale

Tableau 10. Limites acceptables.

Limites acceptables	
Pratique recommandée	CV _{LT} utilisé par le laboratoire proche du CV réel de la méthode : le CV à long terme prendra en compte les changements de lots, d'opérateurs, etc. [13]
Pratique acceptable	CV _{LT} méthode élargie (jusqu'à 30 % sans différence statistiquement significative selon le test de Fisher Snedecor) mais permettant de détecter les tendances et sans dépasser l'objectif analytique ou CV maximum retenu par le laboratoire pour la fidélité intermédiaire lors de la vérification de méthode
Pratique non recommandée	CV _{LT} ne permettant pas de détecter les tendances Carte de contrôle non construites à partir des données du laboratoire.

CIQ indépendant du fournisseur ?

La norme NF EN ISO 15189:2012, §5.6.2.2 - note 2 (*non opposable*) (2), recommande des CIQ indépendants du fournisseur pour maîtriser un risque de non-détection d'une dérive de la méthode par un défaut de commutabilité ou de fausse alarme en cas de changement de réactif. Néanmoins, en cas d'intervention du fournisseur, les CIQ fournisseur sont nécessaires pour une analyse critique pertinente (*tableau 8*).

Nombres et niveaux des contrôles

Le nombre et les niveaux des CIQ sont également à définir : le CIQ doit explorer toute l'étendue de mesure mais aussi les seuils décisionnels. Il doit également permettre de vérifier l'étalonnage (*tableau 9*).

Limites acceptables

Voir risque n° 8

L'objectif principal est de détecter des anomalies et des tendances (décalage et dérive) et de vérifier que la qualité prévue des résultats est atteinte.

Les limites acceptables (le terme de « spécification de performance analytique » est employé dans les dernières recommandations européennes) doivent être les plus proches des performances réelles de la méthode afin de détecter des tendances, des décalages ou des dérives. Attention à ne pas confondre dérive et décalage (*drift* et *shift*). Une dérive est une augmentation (ou une diminution) régulière des résultats. Un décalage correspond à un écart constant par rapport à la moyenne.

Le laboratoire choisira pour chaque analyse, un CV (cf. « qualité prévue » § 5.6.2.1. de la norme NF EN ISO 15189:2012) en fonction des performances des lots précédents. Ces CV sont les CV propres au laboratoire : CV_{LT} (CV long terme) prenant en compte toutes les sources de variabilité de la méthode. Ils sont utilisés pour définir les limites acceptables des cartes de contrôle.

Dans un second temps, pour le suivi des performances, le laboratoire comparera les CV qu'il a obtenus à des CV de référence. Les référentiels des CV peuvent être :

- CV issus des variations biologiques (par exemple : EuBI-VAS) ;
- CV issus des données fournisseur ;
- CV issus des groupes de pairs (CIQ externalisés) ;
- CV issus des recommandations de sociétés savantes françaises ou étrangères ;
- CV issus des organismes de contrôle inter-laboratoires ou OCIL associatifs ou industriels (les principaux OCIL associatifs français sont regroupés en France au sein de la FAEEQ (voir §8 ci-dessous)).

En pratique et lorsque les règles de Westgard sont utilisées (tableau 10)

La perspective envisagée dans ce tableau permet au laboratoire de s'assurer que les performances analytiques restent stables et sous contrôle. Cette proposition ne prend pas en compte l'impact clinique potentiel (ou l'absence d'impact) en cas de performance analytique non satisfaisante (voir § 5, Étude d'impact post CIQ hors limites acceptables).

Une interprétation complémentaire éventuelle (en fin de série) peut être mise en œuvre afin de prendre en compte l'impact clinique potentiel. Deux niveaux de lecture sont alors mis en œuvre : des limites acceptables purement analytiques et des limites de tolérance en lien avec un risque médical.

Cartes de contrôle

Les objectifs des règles de Westgard sont :

Tableau 11. Règles multiples empiriques pour la gestion des CIQ [11].

Règles	Type de variabilité détectée
1 _{3S}	Imprécision ou biais
2 _{2.5S}	Biais
R _{4S}	Imprécision
8 _{1.5S}	Tendance du biais

- de détecter une erreur analytique systématique ou aléatoire ;
- de stopper la production des résultats en cas d'erreur avérée ;
- d'estimer le biais (l'erreur) induit sur les résultats déjà rendus afin d'évaluer l'impact sur les résultats des patients en termes statistiques d'obtenir une :

- probabilité de détection de l'erreur – *Ped (probability of error detection)* supérieure à 90 % : elle mesure le pourcentage de chance de détecter une erreur en présence d'un dérèglement de la méthode analytique ; cette probabilité doit être la plus élevée possible ;
- probabilité de faux rejet – *Pfr (probability of false rejection)* inférieure à 5 % : elle correspond au risque de rejeter une série en l'absence de tout dérèglement de la méthode analytique : cette probabilité doit être la plus faible possible.

Certaines recommandations internationales peuvent permettre de choisir *a minima* les règles de rejets applicables sans tenir compte de la robustesse de la méthode (risque de surqualité) (tableau 11) [13].

D'autres auteurs adaptent les règles de Westgard à la taille de la série en fonction du niveau de sigma [10] et des probabilités de détection des erreurs [14, 15] (figure 1).

EWMA

Afin d'améliorer les détections des faibles dérives, Roberts en 1959 [16] propose le procédé EWMA (*exponentially weighted moving average*) basé sur la statistique bayésienne [17]. Le principe de l'EWMA est simple : chaque nouvelle valeur de CIQ est pondérée par les valeurs précédentes. Il s'agit d'une méthode de lissage des nouveaux résultats obtenus par une moyenne glissante à pondération exponentielle, c'est-à-dire qui privilégie les points les plus récents aux dépens des anciens. En pratique, cela permet une détection plus précoce des faibles dérives [18] et une meilleure détection des erreurs systématiques [19].

Les changements de lots réactifs et de lots de CIQ

Voir risques n° 1 et 2

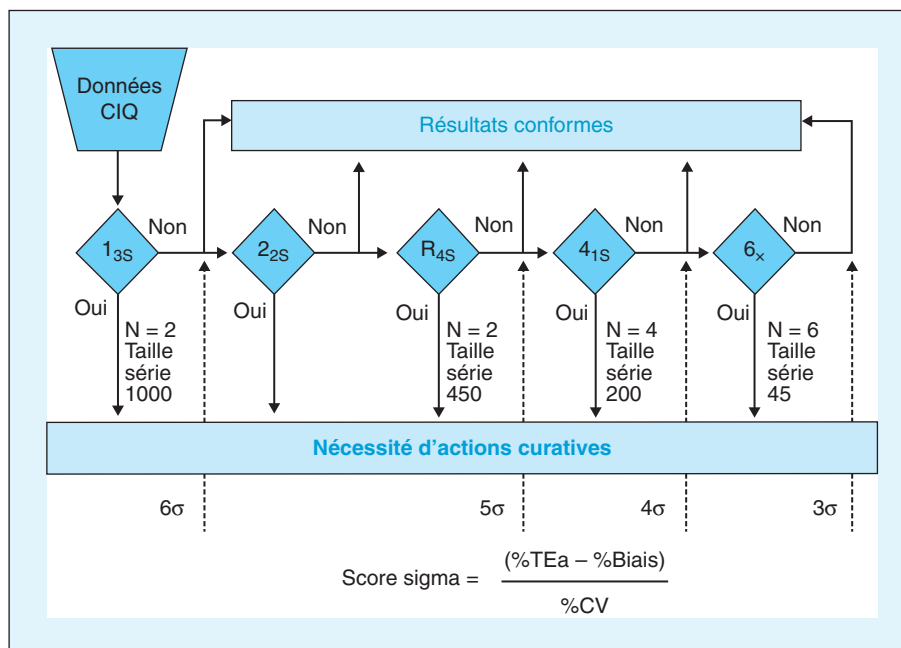


Figure 1. Règles de Westgard et taille des séries entre 2 CIQ successifs. Noter l'échelle sigma (score sigma) en bas du diagramme. Pour l'application, localiser le sigma, identifier les règles de contrôle (données CIQ), la fréquence de passage des CIQ dans la série. CV : coefficient de variation, TEa : erreur totale admissible.

Tableau 12. Cartes de contrôle.

Cartes de contrôle	
Pratique recommandée	Le choix de règles, de la fréquence de dosage des CIQ et de la taille de la série sont basés sur le calcul du niveau de sigma ou tout autre moyen d'évaluation de la robustesse
Pratique acceptable	Activer les règles 1-3S, 2-2S (intra- et inter-série) et R4S permettant de détecter les erreurs (aléatoires et systématiques) En cas de suivi en utilisant des moyennes mobiles (des CIQ), activation des règles de détection des dérives (7x, 10x, etc.) Paramétrage argumenté des cartes de contrôle permettant de détecter la dérive ou le décalage de méthode
Pratique non recommandée	Absence de maîtrise des cartes de contrôle qui ne permettent pas de détecter les dérives et/ou décalages de la méthode

Tableau 13. Nouveau lot de CIQ.

Nouveau lot de CIQ	
Pratique recommandée	Période de chevauchement à chaque changement de lot de CIQ Plusieurs jours si possible (selon durée d'utilisation du lot : par exemple 2 jours en hématologie, 10 jours si le lot est utilisé sur une longue période) Consultation des moyennes des groupes de pairs si disponibles (CIQ externalisé)
Pratique acceptable	Période de chevauchement minimale de 1 jour et utilisation des CV antérieurs
Pratique non recommandée	Pas d'évaluation d'un nouveau lot de CIQ avant utilisation avec risque d'impact patient en cas de détérioration simultanée du réactif et du CIQ

Exigences normatives NF EN ISO 15189:2012 (§5.3.2.3)

NF EN ISO 15189:2012 (§5.3.2.3) : Essai d'acceptation : « Chaque nouvelle formulation de trousse de réactifs prêts à l'emploi résultant de modifications de réactifs ou de procédure, un nouveau lot de fabrication ou une nouvelle expédition doit être vérifiée en matière de performance avant leur utilisation. »

Pour vérifier les performances des réactifs et des consommables, le laboratoire établit une stratégie d'acceptation à partir d'une analyse de risques, basée par exemple sur les données issues des fiches fournisseurs, les certificats de conformité et la stratégie de passage de contrôles de qualité (SH REF 2 [3]).

À chaque changement de lot d'échantillons de contrôle (CIQ), le laboratoire veille à anticiper l'établissement des valeurs cibles et des seuils d'interprétation. Ceux-ci sont

déterminés selon des essais probatoires définis par le laboratoire en fonction de la spécificité de l'analyte et de la durée de validité du lot. Pendant cette période, la conformité de la technique est assurée par le lot de contrôle en cours.

La moyenne des résultats obtenus permet de déterminer la valeur cible initiale, les seuils d'interprétation des nouvelles cartes de contrôle seront réajustés si nécessaire.

Le nombre de déterminations préliminaires sera adapté à la période d'utilisation du lot de CIQ (période très courte de 1 à 2 jours pour l'hématologie par exemple à plus longue en cas de lot de CIQ utilisé pendant 1 an (certains CIQ utilisés en hémostase ou biochimie par exemple).

Une autre approche consiste à utiliser des tests statistiques associés basés sur le théorème de Bayes [17].

Essais d'acceptation

L'objectif des essais d'acceptation est de s'assurer que le produit (réactif, CIQ, consommable...) est conforme aux besoins du laboratoire avant d'autoriser son utilisation, suffisamment tôt pour pouvoir commander un nouveau lot et organiser une nouvelle expédition, (ou prévoir un back up ou une sous-traitance, etc.) dans le but d'éviter toute rupture de production qui peut entraîner une perte potentielle de chance pour les patients en cas de paramètres critiques. La stratégie est à définir pour chaque analyte en fonction des données disponibles, de la durée de conservation du produit (CIQ en hématologie par exemple) et des risques identifiés.

Nouveau lot de CIQ

Les recommandations de la littérature (CLSI [9] et Tietz [12]) sont :

- la détermination de la valeur cible par le laboratoire (10 mesures sur 10 jours) ;
- la détermination de l'écart type par le laboratoire (20 mesures) ;
- le calcul des limites à partir des moyenne et écart type du laboratoire (ou utilisation d'un écart type défini par le laboratoire issu de son expérience).

Les données seront à affiner après quelques semaines pour obtenir des valeurs prenant en compte une plus grande variabilité, comme les maintenances préventives, les étalonnages, etc. (tableau 13).

Nouveau lot de réactif

L'analyse de risques initiale est à réaliser, classiquement lors de la vérification/validation de la méthode [20] : définir l'impact du produit (diluant, réactif, étalon, etc.). Le produit est-il critique et quelle est sa robustesse ?

L'analyse d'échantillons « frais » provenant de patients est la méthode de référence mais d'autres moyens peuvent être

Tableau 14. Nouveau lot de réactif.

Nouveau lot de réactif	
Pratique recommandée	Évaluation du nouveau lot de réactif avant mise en production Nouveau lot de réactif évalué à l'aide d'échantillons de patients (au moins 3) [21] ou autre stratégie argumentée Évaluation du nouveau lot de réactif avec des échantillons « frais » provenant de patients seulement pour les tests dont la commutabilité des CIQ est incertaine (marqueurs tumoraux surtout, hormonologie)
Pratique acceptable	Évaluation du nouveau réactif au moment de la mise en production mais risque de rupture d'activité et retard de rendu des résultats avec possibilité de perte de chances pour le patient (pour certains paramètres) et importance du back-up pour maîtriser ce risque
Pratique non recommandée	Pas de traçabilité des changements de lots réactifs Pas d'évaluation d'un nouveau lot de réactif en cours de série entre 2 CIQ (étalonnage validé sans passer tous les niveaux de CIQ) Pas de solution de back-up pour les paramètres critiques (volumétrie, délai de conservation des échantillons)

utilisés (moyenne patients, pools, etc.) ; le passage isolé d'un CIQ pour valider un nouveau lot de réactif n'est pas recommandé [10].

Néanmoins pour les substrats (glycémie, cholestérol, etc.), la commutabilité des CIQ semble suffisante. En hormonologie, des effets lots sont fréquents et la confrontation externe du CIQ n'est pas toujours pertinente. Pour les marqueurs tumoraux, la commutabilité des CIQ étant fréquemment en défaut, le passage d'échantillons « frais » provenant de patients est vivement conseillé (tableau 14).

Nouvelle formulation de réactif, nouvelle référence ?

En cas de nouvelle formulation de réactif (et de nouvelle référence chez le fournisseur), le laboratoire doit réaliser une étude d'impact, à partir de l'étude de la documentation du fournisseur :

- simple étude bibliographique qui conclut à l'absence d'impact ou impact documentaire simple : changement de conditionnement, changement des modalités de stockage sans impact sur la méthode, etc. ;
- vérification uniquement des modifications : comparaison avec les résultats antérieurs en cas de nouveau raccordement de l'étalon. Étude de l'impact sur la justesse ou l'exactitude et éventuellement sur les valeurs de référence ;
- vérification de méthode complète en cas de changements majeurs (dans le cadre de gestion de la portée flexible).

Les détections de tendance, les indicateurs qualité

Détection des tendances

Voir risque n° 8

La norme NF EN ISO 15189:2012 § 5.6.2.3 recommande que « Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de telles tendances sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées. ».

Rappel : Quelles sont les bonnes pratiques pour le calcul du CV du laboratoire ? Le principe du contrôle de qualité par l'utilisation des cartes de Levey-Jennings revient à déterminer si une valeur appartient à la population « habituelle » ou à une population différente (moyenne décalée et/ou CV plus élevé) apparue à la suite d'un dérèglement analytique. L'estimation de paramètres statistiques (moyenne, écart type ou CV) consiste à estimer les paramètres de la population à partir d'un échantillon statistique issu de celle-ci. Si l'échantillon statistique contient des valeurs issues de deux populations différentes, le calcul n'a plus de sens.

La dispersion « habituelle » d'une méthode correspond aux causes qualifiées de « communes », les valeurs de CIQ à conserver sont celles qui reflètent les performances de la méthode.

Si un dérèglement analytique est détecté par des valeurs hors contrôle (violation des règles 1-3S, 2-2S, R-4S), c'est qu'une cause « spéciale » est apparue et par conséquent, que les valeurs observées dans ces conditions n'appartiennent pas à la population « habituelle ». Les résultats de patients ne sont pas rendus tant que le dérèglement n'est pas corrigé. Et c'est pourquoi il semble logique et cohérent de ne pas inclure ces valeurs dans le calcul d'un CV qui doit représenter le fonctionnement « habituel » du laboratoire.

En revanche, si le redosage des mêmes CIQ fournit des valeurs dans les limites acceptables, il est possible de conclure que la valeur précédemment hors contrôle fait partie de la population « habituelle ». Il s'agit du risque de première espèce (3 pour mille dans le cas de la règle 1-3S) et il est alors recommandé d'inclure cette valeur dans le calcul du CV. Les valeurs de CIQ à conserver pour calculer le CV de fidélité intermédiaire du laboratoire sont celles qui reflètent les performances réelles de la méthode et qui correspondent au traitement des résultats patients. Si le biologiste choisit de rendre les résultats des patients, par exemple au regard de l'erreur totale acceptable, il conservera la valeur du CIQ et inversement, il exclura les valeurs de CIQ en cas de rejet de la série associée. Cette attitude présente une double cohérence : statistique et vis-à-vis des objectifs analytiques.

Les erreurs grossières (inversion de niveaux de CIQ, fin de flacon, etc.) qui ne représentent pas la dispersion réelle de la méthode ne sont donc pas à prendre en compte.

Si la méthode est modifiée (changement de flacon de CIQ, re-étalonnage, etc.), il est logique d'exclure les points de CIQ non conformes du calcul du CV (données d'avant l'étalonnage ou du changement de flacon).

En revanche, si rien n'est modifié dans la méthode (redosage du même CIQ), il n'y a pas de justification à exclure ces points.

La principale des tendances à suivre est l'augmentation de la dispersion de la méthode qui est vérifiée grâce au CV. Le suivi des CV et leur conformité par rapport aux spécifications du laboratoire sont recommandés. Ce suivi est à réaliser régulièrement (en fonction de la robustesse de la méthode et de la fréquence de réalisation de la technique), et au moins tous les trimestres. En cas d'utilisation de plusieurs analyseurs pour la réalisation des mêmes analyses, la comparaison des CV des différents systèmes analytiques est recommandée.

Les analyses de tendance ont pour objectif de dépister au plus tôt toute dérive du système analytique et de mettre en œuvre des actions préventives si besoin (suivi de l'erreur aléatoire et systématique) :

- une augmentation de la dispersion de la méthode (dérive de l'erreur aléatoire) pourra être objectivée par un suivi régulier de la méthode (fréquence à adapter pour chaque examen en fonction de la robustesse, de l'importance clinique, de la fréquence de réalisation, etc.). Pour les examens courants, un suivi régulier du CV est recommandé avec confrontation aux spécifications du laboratoire, selon une fréquence appropriée, le plus souvent mensuelle selon les examens afin de pouvoir agir rapidement si besoin ;

- une augmentation de l'erreur systématique (ou biais de justesse) pourra être évaluée par la confrontation externe des résultats de CIQ (suivi régulier du Z-score ou IET (indice d'écart type) (tableau 15).

Recyclage des valeurs cibles des CIQ

Chaque laboratoire détermine la valeur cible qui correspond à la moyenne des valeurs obtenues pendant la période probatoire. Cette valeur est retenue comme valeur moyenne pour l'établissement de la carte de contrôle. Au cours de l'utilisation du lot d'échantillons de contrôle, la valeur cible peut être réajustée si nécessaire. La valeur cible retenue est calculée sur une période suffisamment étendue pour être significative [3].

En cas de décalage de plus d'un écart type (unité de mesure des cartes de contrôle), le laboratoire doit recycler la moyenne pour éviter le risque de faux rejet (perte de

Tableau 15. Détection des tendances.

Détections des tendances	
Pratique recommandée	Calcul du CV à partir des valeurs de CIQ correspondant à des résultats patients rendus, et hors erreurs grossières (règles d'exploitation des CV définies par le laboratoire) Suivi régulier du CV (mensuel, trimestriel) selon les méthodes (et selon leur robustesse) Définition argumentée des CV limites (publications nationales ou internationales) Comparaison avec les CV des groupes de pairs dans le cadre de la confrontation externe du CIQ
Pratique acceptable	Suivi régulier des CV (trimestriel) mais risque d'étude d'impact plus conséquente en cas de dérive importante du CV
Pratique non recommandée	Exclure les valeurs de CIQ hors limites sans investigation, argumentation, traçabilité, etc. Fréquence de suivi des CV (supérieure à un suivi trimestriel) non argumentée Pas de définition des CV limites acceptables Pas d'analyse d'impact en cas de dépassement des CV limites

Tableau 16. Recyclage des CIQ.

Recyclage des CIQ	
Pratique recommandée	Analyse des cartes de contrôle régulière (hebdomadaire) Si décalage, le laboratoire argumente le recyclage par comparaison aux résultats du groupe de pairs ou des EEQ
Pratique acceptable	Décalage de la moyenne (plus d'un écart type) pouvant entraîner un faux rejet si pas de recyclage Décalage pouvant entraîner une fausse acceptation mais sans impact clinique argumenté Cartes de contrôles avec moyenne mobile et suivi rigoureux d'un potentiel décalage (activation des règles adaptées (ex : 10x, etc.))
Pratique non recommandée	Recyclage sans investigation ni argumentation (sauf dans le cas des cartes de contrôles avec moyenne mobile)

temps et retard de rendu) mais surtout de fausse acceptation (impact potentiel sur les résultats).

Tout « recyclage » est argumenté et précédé d'une étude sur les sources potentielles de variations (étalonnage, changement de lot de réactifs, maintenance, etc.). De plus le laboratoire devra s'assurer de l'absence d'erreur de justesse (avec la moyenne du groupe de pairs) ou d'exactitude (avec des EEQ) (tableau 16).

Tableau 17. Moyenne patient.

Moyenne patient	
Pratique recommandée	Suivi de la moyenne patient après écrêtage des valeurs pathologiques et/ou exclusion des patients/services non représentatifs (réanimation, dialyse, etc.) Définition statistique des limites acceptables (écart-type des résultats/racine n (n est la taille de la série sur laquelle est calculée la moyenne)) Pondération différente possible du ou des dernier(s) point(s) pour augmenter la sensibilité
Pratique acceptable	Les limites acceptables de la moyenne patient sont de la même grandeur que les limites acceptables des CIQ
Pratique non recommandée	Les limites acceptables des moyennes patients sont très supérieures aux limites acceptables des CIQ dans le cas de l'utilisation de la moyenne patient pour déroger en cas de CIQ non valide (la moyenne patient ne peut être utilisée dans ce seul but mais elle est l'un des éléments à prendre en compte dans l'analyse des données en cas de CIQ non conforme)

Tableau 18. Repasse d'échantillons de patients.

Repassage d'échantillons de patients	
Pratique recommandée	Choix d'échantillons de patients à différents niveaux de concentration Validation pertinente du re-dosage (2,8 fois l'écart-type avec écart-type réel de la méthode) Suivi comme indicateur (pourcentage de rejets)
Pratique acceptable	Utilisation uniquement d'échantillons provenant de patients dont les niveaux de concentrations sont proches des valeurs normales Utilisation uniquement dans les cas de critères de repasse établis par le laboratoire (suivi comme indicateur)
Pratique non recommandée	Pas de critères de validation des re-dosages formalisés dans le cadre du suivi des performances Utilisation exclusive de ce système sans passage des CIQ

Moyens complémentaires de suivi des performances

Ces moyens peuvent compléter une stratégie de suivi de méthode en plus du CIQ, des confrontations externes des CIQ et des EEQ.

Ils ne sont pas obligatoires mais peuvent apporter un complément d'informations à condition d'être correctement exploités.

Moyenne patient

Le suivi de la moyenne des patients (appelée X-barM en hématologie) peut être un moyen complémentaire pertinent afin de détecter précocement une dérive ou un décalage d'un système analytique [22, 23]. Ce moyen présente l'avantage d'évaluer le décalage de la méthode à partir d'une matrice humaine et permet de pallier un défaut de commutabilité ou une détérioration du CIQ. Le suivi de la moyenne patient n'est pas pertinent pour tous les paramètres (marqueurs tumoraux, etc.).

En cas d'utilisation de la moyenne patient, une attention particulière devra être portée par le laboratoire :

- à la taille de la population (qui permettra de calculer la moyenne et définira la valeur à reporter sur la carte de contrôle) et à l'exclusion de certains services critiques (dialyse, réanimation) : indicateur applicable seulement pour une population stable ;
- aux limites acceptables définies par le laboratoire qui doivent être, *a minima*, comparables à celles des CIQ (même si statistiquement il ne s'agit pas des mêmes CV) ;
- à la conduite à tenir en cas d'alarme (*tableau 17*).

Repassage d'échantillons de patients

L'analyse d'échantillons de patients plusieurs fois au cours de la journée (dans la limite de la stabilité des analytes) peut être utilisée par le laboratoire comme moyen de suivi des performances (« patient trace » ou « QC patient » ou encore « fil rouge ») avec un critère d'acceptabilité de 2,8 fois l'écart type de la méthode (Norme NF EN ISO 5725-6 (24)). Ce moyen permet de pallier la non commutabilité de certains CIQ et peut aussi permettre de l'explorer (*tableau 18*).

Pool d'échantillons de patients

La constitution d'un pool d'échantillons provenant de patients peut être une solution retenue par le laboratoire. Ce choix peut être judicieux notamment en l'absence de CIQ et/ou en complément des CIQ pour explorer la commutabilité (marqueurs tumoraux, hormonologie, etc.). La stabilité de ce pool d'échantillons, souvent congelé, doit être explorée et documentée (*tableau 19*).

Paramètres « sentinelles »

Sur un analyseur multiparamétrique, certains paramètres sont plus sensibles que d'autres aux différents composants de l'appareil (pipetage de faible volume, longueur d'onde spécifique, temps réactionnel, etc.).

Un passage adapté de CIQ ou d'échantillons provenant de patients pour ces paramètres permet d'explorer la maîtrise de toutes les autres méthodes (d'autant que celles-ci sont robustes). La maîtrise du risque lié aux maintenances internes ou de celles du fournisseur (SAV) peut s'appuyer sur un panel de « paramètres sentinelles » afin de vérifier rapidement l'absence d'impact de la maintenance sur les différents composants de l'analyseur. La stratégie doit

Tableau 19. Pool de patients.

Pool de patients	
Pratique recommandée	Test de stabilité du pool (maîtrise démontrée de la conservation) Cible et limites acceptables définies comme pour un CIQ (voir supra) Utilisation lors des changements de lots réactifs
Pratique acceptable	Stabilité non démontrée mais performances suivies et comparables aux CIQ
Pratique non recommandée	Pas de limites acceptables définies Utilisation d'un pool non stable par défaut de conservation

Tableau 20. Paramètres sentinelles.

Paramètres « sentinelles »	
Pratique recommandée	Définition des « paramètres sentinelles » (basée sur la robustesse, la conception des analyseurs, etc.) à partir des instructions du fabricant (source d'information la plus fiable sur ce sujet) Définition d'une stratégie de passage de CIQ ou des échantillons provenant de patients pour ces paramètres sentinelles Suivi de ces indicateurs de performance
Pratique acceptable	Mise en place mais absence de suivi de l'indicateur
Pratique non recommandée	Erreur dans la définition des « paramètres sentinelles » (non pertinents)

Tableau 21. Étude d'impact post CIQ fin de série hors limites acceptables.

Étude d'impact post CIQ fin de série hors limites acceptables	
Pratique recommandée	Dispositions claires : compréhensibles pour le personnel chargé de les réaliser (adaptées au SMQ) Dispositions complètes : tout type de méthode (quantitative/qualitative, automatisée/manuelle...), de paramètre (criticité variable), d'activité (continue/discontinue) Dispositions adaptables : à toutes les situations rencontrées
Pratique acceptable	Pas de dispositions claires et précises mais pratiques correctes et étude d'impact si nécessaire
Pratique non recommandée	Pas de dispositions et absence d'étude d'impact en cas de CIQ non conforme

être argumentée, notamment sur la base de données fournies par le fabricant et sur l'évaluation de la robustesse des paramètres.

En cas de maintenance « lourde » imposant des étalonnages, cette stratégie ne peut pas être retenue (tableau 20).

Étude d'impact post-CIQ fin de série hors limites acceptables

Exigences normatives NF EN ISO 15189:2012 (§ 5.6.2.3)

En cas de non-respect des règles de contrôle qualité et si les résultats d'analyses sont susceptibles de contenir des erreurs cliniques significatives [12], les résultats doivent être rejetés et les échantillons des patients concernés doivent être de nouveau analysés après avoir corrigé l'erreur et vérifié la conformité de la performance avec les spécifications. Le laboratoire doit également évaluer les résultats des échantillons de patients qui ont été analysés après le dernier CIQ conforme.

Le SHREF02 [3] précise que des seuils d'alarme et d'action sont à définir. Et qu'en cas de CIQ non conforme, le laboratoire s'attache à évaluer l'impact sur les résultats rendus depuis le précédent CIQ conforme.

Les dispositions

Le laboratoire doit avoir prévu l'étude d'impact potentiel d'une anomalie sur les résultats des patients dans ses dispositions (tableau 21).

Cause de la dérive de la méthode

Le laboratoire doit vérifier que le résultat de CIQ non conforme est le reflet d'un dysfonctionnement du système analytique et tout d'abord exclure la responsabilité du CIQ en vérifiant qu'un contrôle fraîchement préparé est non-conforme ou qu'une ré-analyse d'échantillons frais provenant de patients et passés juste après un CIQ conforme conclut à des résultats non concordants (sinon risque de faux rejets avec des conséquences dommageables pour le laboratoire (en temps et en coût)).

Ensuite le laboratoire doit rechercher les causes du problème et déterminer l'étendue :

- quels analytes concernés et à quels niveaux de valeurs ?
- analyse des CIQ (tous les niveaux) ou ré-analyses d'échantillons provenant de patients ;
- quelle est la cause probable ? : alarme analyseur explicite ou non ;
- depuis quand le problème est-il survenu ? : revue des CIQ, alarmes analyseurs, moyenne mobile à la recherche d'une dérive.

Cette étude doit permettre de circonscrire l'étendue du problème et définir la liste des résultats de patients pouvant être impactés.

La stratégie de l'étude d'impact

Premier temps : Le choix des échantillons à ré-analyser dépend du nombre d'échantillons potentiellement impac-

Tableau 22. Stratégie de l'étude d'impact.

Stratégie de l'étude d'impact	
Pratique recommandée	Liste exhaustive des résultats impactés Évaluation des discordances analytiques Évaluation de l'impact clinique (si discordance analytique) Si justifié, transmission des comptes rendus révisés aux prescripteurs et aux patients Traçabilité exhaustive de toutes les étapes de l'étude d'impact dans le cadre d'une non-conformité
Pratique acceptable	Non-distinction entre discordance analytique et clinique et rappel patient en excès Traçabilité non systématique de toutes les étapes de l'étude d'impact mais a minima traçabilité des calculs de reprise et des amendements aux compte rendus
Pratique non recommandée	Non-exhaustivité des dossiers potentiellement impactés, Non mise en évidence de discordances analytiques et surtout de discordances avec impact clinique Non-transmission des comptes rendus amendés sans argumentation

Tableau 23. Comparabilité multi-analyseurs : fréquence de surveillance.

Comparabilité multi-analyseurs : fréquence de la surveillance	
Pratique recommandée	Comparaison régulière en fonction de la robustesse de la méthode et d'une analyse de risques En cas de décalage de la moyenne d'un CIQ (plusieurs points) d'un des analyseurs par rapport à la moyenne des analyseurs de plus d'un écart-type (dans le cas où le laboratoire utilise une moyenne et un écart type consolidés) En cas de décalage de la moyenne des patients d'un des analyseurs (plusieurs alarmes) En cas de changement de lot d'un réactif sensible En cas d'écart isolé d'une EEQ d'un des systèmes En cas de maintenance curative importante
Pratique acceptable	Comparaisons avec une fréquence définie et acceptable (en fonction de la criticité et de la robustesse du paramètre) avec intervention si dérive mais sans formalisation des critères d'action et sans analyse de risques spécifique
Pratique non recommandée	Absence de comparaison Fréquence non adaptée à une détection rapide de la dérive d'un système analytique

tés. Les résultats des échantillons ré-analysés sont exploités afin de vérifier que les limites de concordance analytiques sont inférieures à 2,8 CV (ISO 5725-6:1994) [24].

Second temps : En absence de concordance analytique, définition des limites de concordance cliniques :

- les objectifs analytiques du consensus de Milan [25] s'appliquent (mais données issues d'études cliniques rares). En pratique l'erreur totale Ricos souhaitable [26] peut être utilisée ;

- on peut aussi utiliser les limites acceptables des EEQ (qui définissent un impact clinique) et qui sont habituellement pertinentes.

En cas de dépassement des limites de concordance clinique, un rappel du compte rendu d'examen en cas de diffusion (amendement aux rapports d'essai selon le § 5.9.3 de la norme NF EN ISO15189:2012) est nécessaire. Cependant le SH REF 02 précise que les comptes rendus d'examen erronés sont remplacés, lorsque cela se justifie et en privilégiant le dialogue avec le clinicien (*tableau 22*).

La comparabilité multi-analyseurs

Voir risque n° 8

En cas d'utilisation de plusieurs systèmes analytiques pour la réalisation des mêmes analyses dans le laboratoire, la comparabilité des résultats fournis par les différents systèmes doit être assurée. Les EBMD sont également concernés par cette étude de comparabilité (entre différents EBMD et par rapport aux automates du laboratoire).

Fréquence de la surveillance

Le laboratoire doit définir une fréquence de surveillance : il n'y a pas de recommandation opposable pour cette fréquence mais le laboratoire devra argumenter à partir de son analyse de risques : il devra prendre en compte le nombre de dosages, la robustesse de la méthode, les conséquences d'une dérive d'un des systèmes, les autres moyens mis en place (CIQ aux limites acceptables communes, moyennes mobiles comparées, etc.) (*tableau 23*).

Matériel utilisable

Plusieurs possibilités s'offrent au laboratoire pour assurer cette comparabilité analytique : CIQ, échantillons frais issus de patients, pool d'échantillons de patients conservés, échantillons d'EEQ, études statistiques des résultats (moyenne des résultats des patients par exemple), etc. (*tableau 24*).

Indicateurs

Afin de détecter précocement une dérive d'un système, le laboratoire peut aussi utiliser plusieurs indicateurs : pourcentage de CIQ rejetés par système, suivi des CV de chaque système avec un rapport de CV < 2 (proposition

des auteurs) entre les différents systèmes, pourcentage de rejets des moyennes des patients normaux, pourcentage de rejets du « patient trace » (si utilisé), nombre d'EEQ non conformes, pourcentage de rejets des ré-analyses des échantillons des patients (critères de validation de repasse non respectés), pourcentage d'alarmes qualitatives en hématologie par analyseur.

Ces indicateurs constituent des alertes précoces pouvant entraîner une enquête.

Évaluation de l'impact clinique

En cas de différence analytique, le laboratoire devra définir l'impact clinique.

La décision finale de rappel de comptes rendus dépend de la différence critique entre 2 résultats, c'est-à-dire la définition de l'impact clinique.

Tableau 24. Comparabilité multi-analyseurs : matériel utilisable.

Comparabilité multi analyseurs : matériel utilisable	
Pratique recommandée	Ré-analyse d'échantillons frais provenant de patients sur les différents systèmes à fréquence définie par le laboratoire et validation statistique selon la norme NF ISO 5725-6:1994 [24]
Pratique acceptable	CIQ avec limites acceptables communes aux différents analyseurs EEQ testés sur TOUS les analyseurs avec interprétation « intra-labo » (validation statistique selon la norme NF ISO 5725-6:1994) ou par l'OCIL (à condition que la fréquence de ces EEQ soit suffisante)
Pratique non recommandée	Limites acceptables des analyseurs non communes Comparaison uniquement par l'étude de la moyenne des patients normaux (ne permettant pas de détecter rapidement une discordance ponctuelle d'un des systèmes)

Les différentes formules et concepts que le laboratoire peut utiliser sont résumés dans le *tableau 25*.

Remarque : Les limites acceptables définies par les OCIL sont définies selon le consensus de Milan [25] et dépendent de l'analyte concerné : elles peuvent être basées sur l'expérience de l'OCIL, sur l'erreur totale Fraser, etc. (*tableau 26*).

La confrontation externe des CIQ

La confrontation externe des CIQ est un outil complémentaire [27] qui permet de :

- assurer le suivi de la justesse de la méthode analytique par rapport à la moyenne des pairs (justesse) et de la fidélité intermédiaire par rapport à l'écart-type ou au CV des pairs (à condition qu'il soit calculé comme un écart-type ou CV intralaboratoire) ;
- assurer un reciblage en cas de décalage interne (ou de paramétrer une carte de contrôle en cas d'absence de « période probatoire ») ;
- obtenir les caractéristiques de la méthode (CV, CV long terme, Biais, IM, etc.) (*tableau 27*).

Les EEQ

Choix d'une EEQ

Les critères de choix d'un EEQ sont présentés dans le *tableau 28* (pratique recommandée). La commutabilité [29-31] est souhaitable mais l'information sur cette donnée est parcellaire. Le laboratoire pourra analyser les rapports des OCIL afin d'estimer cette commutabilité (en comparant les écarts entre les différentes méthodes selon la nature des échantillons de contrôle par exemple).

Tableau 25. Comparabilité multi-analyseurs : formules et concepts pour évaluation de l'impact clinique.

Nom	Sigle	Formule	Analytique : dispersion CV_A	Analytique : biais	Variation biologique CV_I Intra individuelle	Variation biologique CV_B Inter individuelle	Données cliniques
Biais (CLSI EP31)	Biais	$0,33 CV_I$	Non	Non	Oui	Non	Non
Erreur totale Fraser	E_T	$(1,65 \cdot I) + \text{Biais}$	Non	Non	Oui	Oui	Non
Reference change value	RCV	$\sqrt{2 \cdot 2 \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}}$	Oui	Non	Oui	Non	Non
Total change value	TCL	$((2,77 \cdot (CV_A^2)^2) + (0,5 \cdot CV_I^2)^2)^{1/2}$	Oui	Non	Oui	Non	Non
Incertitude de mesure	IM	$2 \cdot (CV_A^2 + \text{Biais}^2)^{1/2}$	Oui	Oui	Non	Non	Non
Clinical outcomes (données des cliniciens)	CO	Expérience cliniciens	Non	Non	Non	Non	Oui
Z-score ou IET	Z-score	Biais/CV	Oui	Oui	Non	Non	Non

Tableau 26. Comparabilité multi-analyseurs : évaluation de l'impact clinique.

Comparabilité multi-analyseurs : évaluation de l'impact clinique	
Pratique recommandée	Utilisation du consensus de Milan (impact clinique, variations biologiques, état de l'art selon l'examen)
Pratique acceptable	Utilisation d'un des critères acceptables mais sans réflexion et argumentation
Pratique non recommandée	Non-distinction entre discordance analytique et clinique et absence de rappel de résultats patients malgré un impact clinique

Tableau 27. Confrontation externe des CIQ.

Confrontation externe des CIQ	
Pratique recommandée	Estimation de la justesse à partir de la moyenne du groupe de pairs Suivi des ratios de CV (indicateur) et IET régulièrement [28] (mensuel ou à chaque lot) : une valeur de ratio de CV supérieure à 1 traduit une performance à surveiller Utiliser les valeurs d'IET (Z-score) supérieures à 2 comme valeur d'alarme : un Z-score supérieur à 3 traduit une discordance avec les autres participants (mais attention le Z-score dépend de la dispersion des résultats et doit être interprétée en fonction de la dispersion du groupe des participants) Suivi régulier mensuel
Pratique acceptable	Utilisation transitoire de la moyenne des pairs comme moyenne interne du laboratoire Utilisation transitoire de l'écart-type des pairs pour calculer les limites acceptables du laboratoire
Pratique non recommandée	Utilisation des CIQ avec moyenne et écart-type des pairs sans évaluation par le laboratoire Interprétation erronée des données (IET et ratio de CV) Absence de réaction en cas de dégradation durable des performances sans argumentation

Passage des EEQ

Les laboratoires soumettent à une évaluation externe de la qualité chaque système analytique qu'ils utilisent [32].

Le laboratoire doit analyser les matériaux de contrôle des EEQ comme un patient (une seule fois) et ne doit pas répéter la mesure sauf si cela est prévu dans ses dispositions (règles de redosage automatique).

En cas de dosage des EEQ sur plusieurs analyseurs, il convient de rendre le résultat d'EEQ obtenu pour chaque analyseur sans correction du résultat.

Tableau 28. Choix d'une EEQ.

Choix d'une EEQ	
Pratique recommandée	OCIL accrédité selon la norme ISO/CEI 17043 (un OCIL accrédité est réputé impartial et indépendant) ou pour les OCIL non accrédités, indépendance vis-à-vis des fournisseurs et des laboratoires participants L'OCIL s'engage à procéder à des déclarations de réactovigilance en cas d'anomalies constatées Disponibilité et coopération avec des experts biologistes médicaux Adéquation avec les besoins du laboratoire (pertinence, fréquence et alternance des niveaux proposés) Commutabilité attestée par l'OCIL (donnée disponible <i>a posteriori</i>) ou indications sur cette commutabilité Pertinence de l'évaluation : nombre des participants dans les groupes de pairs ou toutes méthodes et de l'analyse statistique Clarté des rapports Discussion de cas cliniques
Pratique acceptable	OCIL présents sur le rapport annuel des organismes d'évaluation externe de la qualité publié par l'ANSM Si l'OCIL n'est pas accrédité, le laboratoire vérifiera que l'OCIL travaille selon la norme ISO/CEI 17043 (indépendance ou mise en place de mesures assurant l'absence de conflits d'intérêt vis-à-vis des fournisseurs des systèmes analytiques/réactifs, non-divulgaration de la valeur assignée avant la date de clôture, pas de sous-traitance de l'évaluation et de la planification, conformité du contenu des rapports, etc.)
Pratique non recommandée	Dépendance directe vis-à-vis d'un fournisseur Fréquence et niveaux inadaptés Rapports inexploitable ou insuffisants (barrière de la langue, contenu non conforme à la norme ISO/CEI 17043)

Limites acceptables et interprétation des résultats

Trois types de valeurs cibles sont exploitables pour les évaluations : moyenne des valeurs toutes méthodes confondues, par groupes de pairs et valeur obtenue avec la méthode de référence (si existe et est accessible).

Pour chaque évaluation, les limites acceptables sont définies par les OCIL (besoins cliniques, état de l'art [33] ou variations biologiques).

Chaque OCIL définit ses propres limites acceptables en s'appuyant sur les données de la littérature (tableau 29).

En cas d'absence d'EEQ disponible

Dans les rares cas d'absence d'EEQ disponibles (situation rare pour les analyses de pratique courante), le laboratoire doit démontrer l'exactitude des résultats fournis (tableau 30).

Tableau 29. Limites acceptables et interprétation des résultats.

EEQ : limites acceptables et interprétation des résultats	
Pratique recommandée	Connaissance des limites acceptables de l'OCIL et leur origine (confrontation avec les limites acceptables choisies par le laboratoire (voir supra)) Interprétation par rapport aux résultats des autres participants (Z-score) : attention aux limites du Z-score en l'absence de bornes (supérieures et inférieures) appliquées à l'écart-type pour l'évaluation d'aptitude : des résultats très dispersés pour la méthode vont avoir pour conséquence un Z-score faussement abaissé et réciproquement Interprétation par rapport aux limites acceptables (entraînant un impact clinique) Réactivité en cas d'EEQ non conforme : recherche des causes, d'un impact patient, etc. (action tracée avec étude d'impact systématique)
Pratique acceptable	Exploitation du Z-score - étude d'impact systématique si Z-score > 3 - si CV de la méthode élevé (en l'absence d'utilisation des limites acceptables par l'OCIL), analyse de l'impact clinique même si Z-score < 3 Exploitation de la notation selon les recommandations de l'OCIL
Pratique non recommandée	Pas d'étude d'impact en cas d'EEQ non conforme Si valeurs de référence indépendantes de la méthode (HbA1c, glycémie, etc.), interprétation uniquement pour les groupes de pairs (sous réserve de la commutabilité de l'échantillon de contrôle) sans vérifier la conformité des résultats « toutes méthodes »

L'interprétation des IM et leur calcul

Attention à ne pas confondre erreur totale et incertitude : l'erreur totale est la différence entre la valeur mesurée et la valeur vraie et l'incertitude est la quantification du doute autour du résultat mesuré [34].

L'incertitude de mesure est particulièrement importante en cas d'interprétation du résultat en fonction d'un seuil décisionnel entraînant une conséquence pour la conduite médicale vis-à-vis du patient (taux d'hémoglobine et transfusion, dosages de médicaments et adaptation de la posologie, CDT et commission du permis de conduire, etc.). En pratique, classiquement, le calcul de l'incertitude repose sur la combinaison quadratique de 2 termes : la dispersion et le biais. Pour le biais, le biais moyen (avec l'écart-type du biais) ou le biais max peuvent être utilisés (SH GTA 14) [34].

La comparaison de l'incertitude de mesure à des spécifications est une obligation normative (selon le § 5.5.1.4 de la norme NF EN ISO 15189:2012 [2]). Si les 2 composantes de l'incertitude de mesure (dispersion et biais), suivies régulièrement n'ont pas varié, le suivi peut être espacé. Néanmoins, les OCIL qui fournissent une estimation de l'incertitude de mesure font un bilan annuel avec surtout une comparaison de tous les laboratoires participants. Enfin, le choix des exigences de performances est difficile : l'erreur totale n'est

Tableau 30. EEQ non disponible : conduite à tenir.

EEQ non disponible : conduite à tenir	
Pratique recommandée	Utilisation de MRC (matériau de référence certifié) s'ils existent et à un prix raisonnablement accessible Confrontation avec au moins un autre laboratoire CIQ externalisé
Pratique acceptable	Utilisation d'échantillons conservés au laboratoire (sous réserve de la stabilité de l'échantillon conservé) et au moins une confrontation inter-laboratoire
Pratique non recommandée	Aucune confrontation inter-laboratoire

Tableau 31. Interprétation des IM et leur calcul.

Interprétation des IM et leur calcul	
Pratique recommandée	Calcul de l'IM avec des composantes reconnues (fidélité et justesse) et comparaison de cette IM avec des spécifications calculées avec les mêmes formules ou avec les spécifications de chacune des composantes Définir ses exigences de performances afin d'évaluer l'incertitude de mesure Comparer ses résultats d'incertitude de mesure avec d'autres laboratoires Revue périodique (annuellement) Utiliser l'IM autour du seuil de décision médicale pour l'interprétation des résultats Tous les biologistes interprétant des résultats doivent savoir comment avoir accès à cette information et la tenir à disposition des prescripteurs
Pratique acceptable	Un calcul réalisé par un OCIL est acceptable Dans le cadre d'une estimation de l'incertitude de mesure, une comparaison provisoire avec l'erreur totale est acceptable dans l'attente d'un calcul tenant compte de la propagation quadratique des composantes de justesse et de reproductibilité
Pratique non recommandée	Pas de calcul de l'estimation de l'IM et/ou formule de calcul erronée Pas de comparaison à des spécifications Pas de prise de connaissance des IM par les biologistes qui interprètent les résultats

Tableau 32. TUS et EBMD : contrôles de qualité associés.

TUS et EBMD : contrôles de qualité associés	
Pratique recommandée	Les contrôles inclus dans le coffret sont réalisés à fréquence définie à l'issue d'une analyse de risques qui a permis de définir la stratégie du laboratoire : si des contrôles positifs et négatifs sont fournis par le fabricant, il est recommandé de les tester <i>a minima</i> à chaque nouvelle expédition et changement de lot. En cas d'absence de contrôle positif intra-coffret, il est nécessaire de mettre en place un CIQ qui sera testé selon la même périodicité. Les CIQ « mimant » l'échantillon de patient doivent être utilisés préférentiellement. Le LBM pourra inclure dans sa stratégie d'autres éléments d'entrée : opérateur nouvellement habilité, lot arrivant en fin de péremption, etc. Participation aux EEQ s'ils sont adaptés et sinon, comparaison avec les résultats des mêmes méthodes non TUS et non EBMD. Vérification, lors d'un changement de lot, de la comparabilité des résultats.
Pratique acceptable	CIQ à chaque nouvelle expédition et changement de lot.
Pratique non recommandée	Absence d'EEQ. Utilisation du témoin de migration de l'échantillon (pour les TUS) à des fins de CIQ.

pas rigoureusement statistiquement comparable et il existe peu d'autres données récentes dans la littérature. Le suivi des incertitudes de mesure reste un outil interne basé sur le suivi des performances analytiques des paramètres.

En pratique [35, 36] : tableau 31

Tests unitaires simplifiés (TUS), examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) et contrôles de qualité

L'analyse de risques doit être réalisée spécifiquement pour ces tests et doit prendre en compte notamment le volume de dosages réalisés et l'exploitation des résultats. Si le CIQ est utilisable sur le TUS ou pour l'EBMD, les recommandations sont comparables (tableau 32).

Conclusion

Ce document a fait l'objet d'une version publique et les auteurs ont reçu près d'une centaine de propositions

d'amélioration issues de tout type de laboratoires (laboratoire de biologie médicale de CHU, de CHG, de laboratoires de référence et laboratoires de biologie médicale privés).

Ce document sera revu régulièrement afin de s'adapter aux évolutions scientifiques et techniques.

Ce document tente de définir la stratégie de contrôle de qualité (interne et externe), basée sur une analyse de risques et constituant la validation/vérification continue de la méthode.

Cette stratégie, utilisant des méthodes statistiques doit permettre de produire des résultats validés afin de répondre aux besoins des prescripteurs.

Liens d'intérêts : S. Albarede : coordonnateur des programmes EEQ du CTCB (salarié). J.-L. Galinier : dirigeant bénévole des associations CTCB et FAEEQ. M. Kuentz : intervention ponctuelle auprès de Biomérieux. J.-P. Siest : président de Biologie Prospective. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Boissier E, Calmette L, Delahousse B, Flaujac C, Hurtaud-Roux MF, Mauge L. Recommandations pré-analytiques en hémostase : Stabilité des paramètres d'hémostase générale. GFHT, texte long, mai 2017.
- NF EN ISO 15189. Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva : ISO, 2012.
- SH REF 02 : Exigences pour l'accréditation selon la norme NF en ISO 15189, rev-06, Cofrac, juin 2019.
- NF EN ISO/CEI 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva : ISO, 2017.
- Mackay M, Hegedus G, Badrick T. Assay Stability, the missing component of the Error Budget. *Clin Biochem* 2017 ; 50(18) : 1136-44.
- Scherer F, Bouilloux J-P, Calendini O, Chamard D, Cornu F. Interest and limits of the six sigma methodology in medical laboratory. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017 ; 75(1) : 107-13.
- Coskun A, Serteser M, Ünsal I. Sigma metric revisited: true known mistakes. *Biochem Medica* 2019 Feb 15 ; 29 (1) : 010902.
- <http://www.westgard.com>, consulté le 19/04/19.
- CLSI, Statistical quality control for quantitative measurements: principles and definitions; approved guideline C24-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, Pa, 2015.
- Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. Planning risk-based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers. *Clin Chem* 2018 ; 64(2) : 289-96.
- Parvin CA. Planning statistical quality control to minimize patient risk: it's about time. *Clin Chem* 2018 ; 64(2) : 249-50.
- Burtis CA, Bruns DE, Sawyer BG, Tietz NW. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 7th ed. St. Louis : Elsevier/Saunders, 2015.

13. From Miller WG. Quality control. In: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 23rd ed. Philadelphia : Elsevier, 2016 : 118.
14. Mackay MA, Badrick TC. Steady state errors and risk of a QC strategy. *Clin Biochem* 2019 ; 64 : 37-43.
15. Westgard JO, Westgard SA. Establishing evidence-based statistical quality control practices. *Am J Clin Pathol* 2019 ; 151(4) : 364-70.
16. Roberts SV. Control chart tests based on geometric moving averages. *Technometrics* 1959 ; 1 : 239-50.
17. Sobas F, Bellisario A, Tsiamyrtzis P, Lienhart A, Nougier C, Négrier C. Bayesian logic in statistical test control: application to coagulation factor VIII assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010 ; 21(3) : 289-95.
18. Neubauer AS. The EWMA control chart: properties and comparison with other quality control procedures by computer simulation. *Clin Chem* 1997 ; 43 : 594-601.
19. Linnet K. The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules. *Clin Chem Lab Med* 2006 ; 44(4) : 396-9.
20. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, Arnaud J, Giroud C. Membres du sous-groupe 2 analytique de la SFBC. Verification/validation of the performances of analytical method. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010 ; 68(1) : 247-94.
21. CLSI. User evaluation of between-reagent lot variation; approved guideline EP26-A. Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
22. Badrick T, Graham P. Can a combination of average of normals and "real time" external quality assurance replace internal quality control ? *Clin Chem Lab Med* 2018 ; 56(4) : 549-53.
23. Straseski JA, Strathmann FG. Patient data algorithms. *Clin Lab Med* 2013 ; 33(1) : 147-60.
24. NF ISO 5725. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1: General principles and definitions. Geneva : ISO, 1994.
25. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, *et al.* Defining analytical performance specifications: consensus statement from the 1st strategic conference of the European federation of clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015 ; 53(6).
26. Ricos C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, *et al.* Current databases on biological variations : pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 : 491-500.
27. Arnaud J, Adjidé V, Vassault A. Membres du sous-groupe 2 analytique. Interlaboratory comparison/external quality assessment. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010 ; 68(1) : 227-36.
28. SH GTA 06 : Guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale, rev-00. Cofrac, juin 2012.
29. Miller WG, Schimmel H, Rej R, Greenberg N, Ceriotti F, Burns C, *et al.* IFCC working group recommendations for assessing commutability. Part 1 : General experimental design. *Clin Chem* 2018 ; 64(3) : 447-54.
30. Nilsson G, Budd JR, Greenberg N, Delatour V, Rej R, Panteghini M, *et al.* IFCC Working group recommendations for assessing commutability. Part 2 : Using the difference in bias between a reference material and clinical samples. *Clin Chem* 2018 ; 64(3) : 455-64.
31. Budd JR, Weykamp C, Rej R, MacKenzie F, Ceriotti F, Greenberg N, *et al.* IFCC working group recommendations for assessing commutability. Part 3 : Using the calibration effectiveness of a reference material. *Clin Chem* 2018 ; 64(3) : 465-74.
32. Art D 6221-20 du décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale.
33. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Quality specifications and allowable standards for validation of methods used in clinical biochemistry. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999 ; 57(6) : 685-95.
34. SH GTA 14 : Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesure en biologie médicale, rev-00. Cofrac, septembre 2011.
35. Oosterhuis WP, Bayat H, Armbruster D, Coskun A, Freeman KP, Kallner A, *et al.* The use of error and uncertainty methods in the medical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2018 ; 56(2) : 209-19.
36. Meijer P, de Maat MPM, Klufft C, Haverkate F, van Houwelingen HC. Long-term analytical performance of hemostasis field methods as assessed by evaluation of the results of an external quality assessment program for antithrombin. *Clin Chem* 2002 ; 48(7) : 1011-5.