

Contrôle de qualité interne en biologie clinique

O. MENIF,
N. KAABACHI

Laboratoire de biochimie,
CHU la Rabta Tunis.

Introduction

La qualité en biologie clinique a toujours constitué une préoccupation majeure pour le biologiste dont le souci permanent est de garantir la fiabilité de ses résultats.

Le contrôle de qualité est un des points clé dans l'organisation d'un laboratoire. Associé à d'autres mesures, il permet au biologiste de s'assurer de la bonne exécution des analyses qui lui sont confiées. Le contrôle de qualité permet également une amélioration des techniques analytiques non seulement du laboratoire qui s'y soumet, mais également de l'ensemble de la profession «biologie médicale». Parmi les étapes du processus analytique englobant les phases pré analytique, analytique et post analytique, le Contrôle de Qualité Interne (CQI) ne permet la maîtrise que de la phase analytique. L'assurance de la qualité de l'ensemble du processus incluant le CQI, exige quant à elle la mise en place d'un système de management de la qualité qui est actuelle-

Résumé : Les laboratoires d'analyses médicales produisent des résultats utiles pour le diagnostic, le suivi et la surveillance du traitement et la prévention des maladies ; pour ce faire, le laboratoire doit disposer d'un système qui assure la qualité de ses prestations, c'est le système d'assurance qualité. Le Contrôle de Qualité Interne ne permet la maîtrise que de la phase analytique. Il est néanmoins indispensable pour permettre de déceler les anomalies et les erreurs de mesures à fin de pouvoir y remédier immédiatement. Le principe du contrôle de qualité interne consiste à confronter pour chaque analyte la valeur observée d'un ou plusieurs spécimens de contrôle à la valeur cible et à des limites acceptables déterminées par les sociétés savantes. Le spécimen de contrôle est introduit après calibration et au cours des différentes séries d'analyses et à intervalle défini. L'exploitation statistique des données de contrôle de qualité est illustrée par des représentations graphiques ou cartes de Levey-Jennings. L'interprétation du contrôle de qualité est immédiate pour la validation technique quotidienne, elle est à moyen et à long terme pour l'étude de la reproductibilité et de la performance de la méthode. Toute erreur identifiée implique une action corrective. Toute action corrective doit être notifiée et décrite. Les résultats doivent être archivés pour une période minimale d'un an selon la réglementation en vigueur.

Mots clés : Qualité - erreur- action corrective- carte de contrôle- analyse.

ment une obligation légale conformément à la loi N° 2002-54 du 11 juin 2002 (1) et son texte d'application «le Guide de Bonnes Pratiques de Laboratoires : GBPL» paru en mai 2004 (2).

Définitions

Le CQI est l'ensemble des moyens mis en œuvre par le biologiste pour :

- détecter et corriger les erreurs pouvant entacher les résultats des examens de laboratoire

- fournir des informations concernant la qualité de la phase analytique et l'incertitude affectant un résultat.

Le CQI est indispensable pour permettre de déceler les anomalies et les erreurs de mesures pour y remédier immédiatement. Il est organisé par le biologiste qualifié chargé de l'assurance qualité. Il comporte toutes les mesures destinées à vérifier les différentes phases de l'activité permettant l'obtention des résultats, et notam-

ment l'analyse de spécimens de contrôle effectués dans les mêmes conditions que celles appliquées aux échantillons des patients. C'est un contrôle intra laboratoire et prospectif (3).

Objectifs du contrôle de qualité interne

Le CQI permet au personnel et à la direction du laboratoire d'analyses médicales de juger si le processus analytique est sous contrôle et si les résultats du laboratoire peuvent être utilisés à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Le CQI est indispensable pour suivre la qualité des résultats du laboratoire. Il permet de valider le calibrage et de contrôler la reproductibilité (précision) des techniques qu'elles soient manuelles ou automatisées. Il permet d'effectuer des actions correctives au niveau technique (4).

En effet, toute analyse doit être régulièrement calibrée. Cette calibration ne peut être validée qu'après exécution d'un CQI. Les échantillons des patients ne peuvent être analysés qu'après cette validation technique. D'autre part, les spécimens de contrôle sont analysés au cours des différentes séries à intervalle défini (nombres d'échantillons) par le biologiste pour vérifier la reproductibilité de la technique.

D'un point de vue pratique, la mise en œuvre d'un CQI vise à :

- valider les résultats en temps réel
- détecter les erreurs et les corriger immédiatement
- prévenir les erreurs par le suivi et l'analyse des résultats du CQI.

Les différents types d'erreurs

Le CQI permet d'identifier trois types d'erreurs analytiques : erreur aléatoire, erreur systématique et erreur grossière.

L'erreur aléatoire

Les erreurs aléatoires appelées également erreurs d'imprécision ou erreurs fortuites (figure 1), résultent de la somme des erreurs accumulées tout au long du processus d'analyse. Elles conduisent à des résultats abaissés ou augmentés d'une valeur de même signe ou de même grandeur par rapport à la valeur cible et dispersés

de part et d'autre de celle-ci sans affecter tous les spécimens à analyser. Cette dispersion peut être acceptable ou non acceptable ; les critères d'acceptabilité sont fonction de l'écart type (3). Ces erreurs sont dues à l'opérateur (qualité du travail, du pipetage, habileté technique...) et / ou aux petits matériels et équipements utilisés (micropipettes, spectrophotomètres...). Elles sont minimisées par l'introduction de l'automatisation (uniformisation des gestes et des prises d'essais, lectures automatisées...)

L'erreur systématique

Les erreurs systématiques, appelées également erreurs d'exactitude ou de justesse conduisent à des résultats anormalement abaissés ou augmentés affectant tous les spécimens (figure 2) d'une valeur du même ordre de grandeur (3). Elles sont liées à la qualité des réactifs (instabilité, dégradation...), des étalons (surdosés, sous-dosés ou altérés). Cette erreur peut être ignorée si le biologiste se contente d'une observation ponctuelle des valeurs des contrôles. Elles sont devenues plus fréquentes avec l'automatisation.

L'erreur grossière

Les erreurs grossières sont des erreurs graves dues à l'inattention et à la négligence du manipulateur. Elles donnent des résultats aberrants. Elles peuvent être dues à une confusion touchant les réactifs, la prise d'essai, la longueur d'onde...

Le spécimen de contrôle

Le matériau de contrôle est un spécimen qui doit être utilisé uniquement dans un but de contrôle et non pour la calibration (3).

Les spécimens de contrôle doivent avoir une composition similaire ou identique à la matrice de l'échantillon du patient. Il existe 2 grandes catégories de spécimens de contrôle : ceux d'origine animale (bovine en général) et ceux d'origine humaine. Les spécimens d'origine animale sont beaucoup moins chers que ceux d'origine humaine. D'autre part, les spécimens d'origine animale ont un "comportement" différent des sérums d'origine humaine pour les enzymes, hormones, protéines, lipides, etc... Les spécimens de contrôle sont le plus souvent commer-

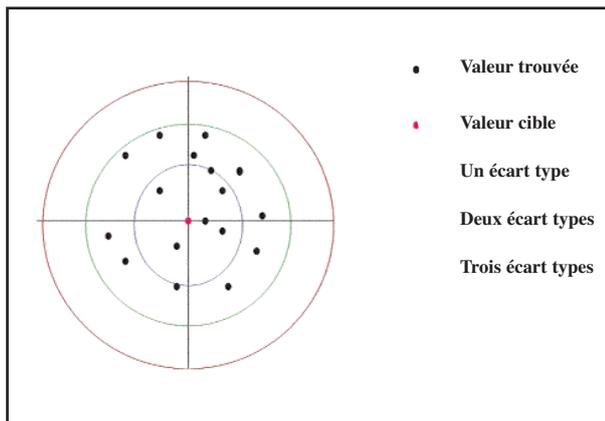


Figure 1 : Représentation schématique des erreurs aléatoires

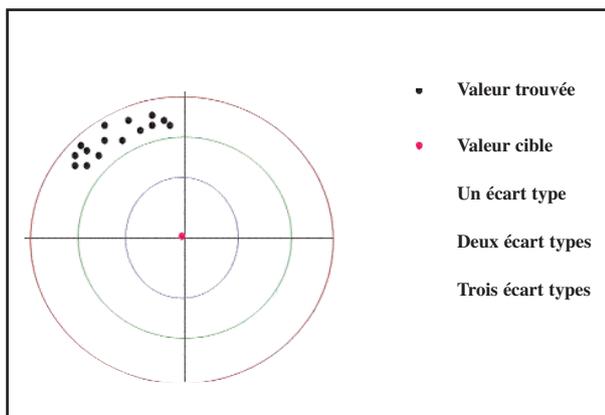


Figure 2 : Représentation schématique de l'erreur systématique

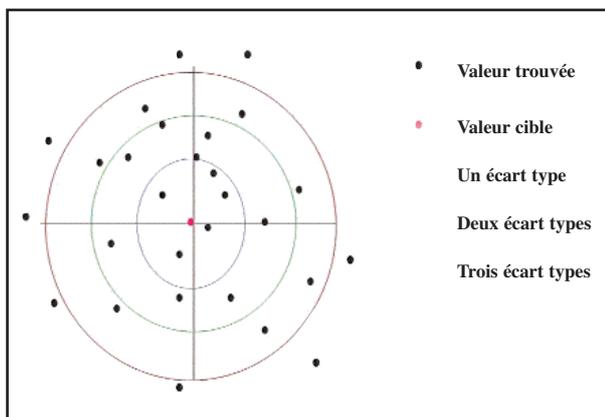


Figure 3 : Représentation schématique de l'erreur grossière

cialisés. Des mélanges de spécimens répartis en aliquotes et conservés à -20°C ou à -80°C peuvent être utilisés, mais ils sont déconseillés pour des raisons de biosécurité.

Il existe un large choix de spécimen de contrôle dans le commerce. Le choix d'un spécimen liquide est préférable à un spécimen lyophilisé car son utilisation ne nécessite pas une préparation préalable. En effet, le biologiste doit apporter le plus grand soin à la reconstitution des spécimens de contrôle. Il importe par ailleurs, de disposer de pipettes contrôlées, d'eau désionisée de qualité suffisante, et d'instructions pour spécifier le temps d'agitation et de reconstitution du spécimen de contrôle. Les spécimens de contrôle peuvent être titrés ou non.

Dans le premier cas, le fabricant fournit généralement les valeurs attendues pour diverses méthodes et instruments (moyennes et intervalles). Les valeurs sont fournies à titre indicatif et ne peuvent éventuellement être utilisées que jusqu'au moment où le laboratoire aura déterminé ses propres limites. Dans la mesure du possible, celles-ci seront déterminées avant l'utilisation en routine de spécimen de contrôle (3). En effet, les valeurs limites indiquées pour les différents analytes des spécimens de contrôle fournies par les fabricants ont des écarts beaucoup plus importants que ceux recommandés par les sociétés scientifiques.

Pour la plupart des analytes, l'utilisation de deux spécimens de contrôle à deux niveaux de concentration est recommandée. Ces niveaux de concentration doivent être choisis dans des limites critiques du point de vue de la prise de décision médicale, tout en tenant compte également des caractéristiques analytiques de la technique, telles que les limites de linéarité inférieure et supérieure. Il est recommandé de disposer d'un même lot de spécimen de contrôle pour une période d'une année.

Pour les techniques automatisées, il est préférable d'utiliser des spécimens de contrôle de marques différentes de celles des réactifs de l'analyseur.

Les spécimens de contrôle doivent être traités comme les échantillons des patients et non isolément. Les spécimens de contrôle sont introduits après le calibrage (procédure de contrôle du calibrage) et au cours du passage

pratique quotidienne

des différentes séries d'échantillons à un intervalle défini par l'utilisateur (procédure de contrôle de la reproductibilité).

Elaboration d'une procédure de contrôle de qualité interne

La mise en place d'un CQI doit être précédée par une formation du personnel de laboratoire sur le concept et le vocabulaire de la qualité, une évaluation de la situation actuelle, une gestion des réactifs et des étalons et une maintenance préventive des équipements bien fonctionnelle.

Une procédure opératoire écrite pour chaque spécimen de contrôle utilisé dans le laboratoire doit être disponible au niveau du poste de travail. Chaque procédure doit définir le responsable et les différents intervenants pour le traitement du contrôle et l'exécution des actions correctives (3).

Chaque étape du traitement du contrôle doit être notifiée. Les critères de choix des spécimens de contrôle, la gestion du stock et les modalités d'approvisionnement et de conservation avant utilisation doivent être enregistrés. La procédure doit indiquer le nom du contrôle, sa référence, son numéro de lot, son origine, sa nature. Elle doit préciser les conditions de sa préparation, de sa conservation éventuelle, les paramètres contrôlés, les valeurs cibles et les limites acceptables pour chaque constituant.

Les procédures opératoires doivent préciser la fréquence de passage des échantillons de contrôle. Elles doivent également comporter les instructions concernant les mesures à prendre en cas d'anomalies constatées ainsi que les actions correctives (3).

Toutes les fiches (prospectus) du fabricant jointes aux différents contrôles avec leur date d'utilisation ainsi que les résultats du CQI sont archivés pour une période minimale d'un an selon la réglementation en vigueur (1). L'annexe 1 comporte un exemple de procédure opératoire de gestion de CQI (5).

Mise en place du contrôle de qualité interne

Même si les spécimens de contrôle commerciaux utili-

sés pour le CQI sont titrés, pour chaque lot de contrôle et pour chaque niveau, la valeur cible et la précision de chaque paramètre seront déterminées après analyse au sein du laboratoire. Il faut procéder à un minimum de 20 mesures pendant une période de 2 semaines. Des périodes plus longues sont généralement conseillées parce qu'elles incluent plus d'opérateurs, plus de facteurs de variations (maintenance, changement de lots de réactifs, de pipettes,...) et qu'elles reflètent mieux la variation à long terme. En pratique, les valeurs de la moyenne (m) et de l'écart-type (S) sont calculées mensuellement pour évaluer la précision des techniques utilisées.

Rappel sur le calcul des paramètres statistiques (6) :

- Moyenne (m) : La moyenne calculée à partir d'un spécimen de contrôle est une estimation de la valeur centrale de la distribution des résultats. Elle correspond à la somme des valeurs obtenues du spécimen de contrôle divisée par le nombre de passages (n) généralement égale à 30.

- Ecart-type (S) ou déviation standard est un paramètre statistique permettant de décrire la dispersion d'une série de mesures au tour de la moyenne. C'est la racine carrée de la variance.

L'écart-type est un reflet de l'erreur aléatoire. Il traduit

$$s = \sqrt{\frac{\sum (m - x_i)^2}{n - 1}}$$

donc la précision de la technique.

- Coefficient de variation (CV) : c'est l'écart type exprimé

$$C.V. = \frac{S}{M} \times 100$$

$$C.E. = \frac{|X0 - m|}{X0} \times 100$$

en pourcentage de la moyenne.

- Coefficient d'Exactitude ou d'inexactitude (CE) : c'est l'écart entre la valeur (X0) «vraie», fournie par le fabricant (pour les spécimens titrés) et la valeur moyen-

ne (m) trouvée ; il exprime le degré d'inexactitude par rapport à la valeur vraie

Etablissement de la carte de contrôle ou graphique de Levey et Jennings

Le laboratoire utilisera les valeurs de la moyenne (m) et de l'écart type (S) pour calculer les seuils critiques de limites d'alerte ($m \pm 2S$) et de limites de rejet ($m \pm 3S$) au delà desquelles la série est refusée et une action corrective est apportée (figure 4).

Le choix de ces intervalles de confiance est lié à la rareté des faux rejets et la détection assez rapide d'un biais. En effet, une valeur hors de l'intervalle $[m \pm 3S]$ a une faible probabilité (0,3%) d'être due à une erreur aléatoire (contre 5% pour 2 écarts types) et fait donc suspecter une erreur systématique touchant toute la série (figure 5) (7). Il existe 3 critères d'efficacité objectifs pour une méthode de contrôle de qualité (8) :

- la détection rapide des erreurs
- la rareté des faux rejets
- le coût acceptable

Ainsi, pour chaque analyte, une carte de contrôle de type Levey-Jennings à deux niveaux de concentrations sera établie et sur laquelle seront quotidiennement reportées les valeurs des contrôles correspondants. Le report des nouveaux résultats peut se faire manuellement tandis

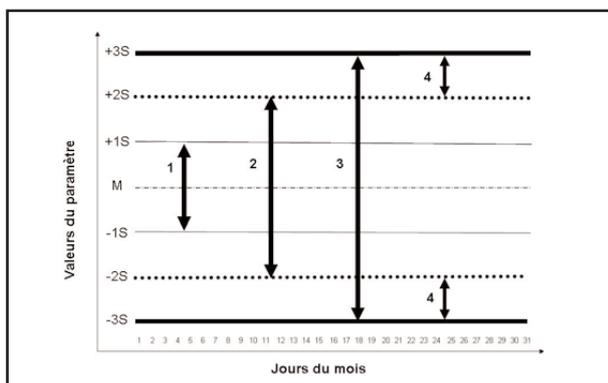


Figure 4 : Etablissement de la carte de contrôle et les limites d'alerte et de rejet

- 1 : zone idéale ; 2 : zone de confiance ;
- 3 : zone de contrôle ; 4 : zone d'alarme
- 2S et + 2S : - 2 et + 2 écart types : limites d'alerte
- 3S et + 3S : - 3 et + 3 écart types : limites de rejet

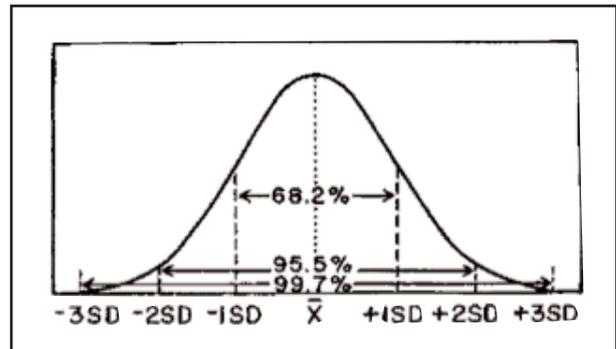


Figure 5 : Distribution des valeurs répétées d'un paramètre

que pour certains analyseurs le traitement est informatisé. Le grand nombre d'analyses, la fréquence parfois élevée de passage des contrôles, les nouvelles règles d'archivage et de traçabilité, rendent la gestion du contrôle de qualité très complexe. Pour que cette tâche indispensable soit effectuée correctement, des outils informatiques sont actuellement disponibles. En effet, le logiciel de certains automates permet une représentation graphique des résultats du CQI. Beaucoup d'automates proposent l'utilisation de règles statistiques (dites de WESTGARD, du nom du mathématicien qui les a établies). Pour cela, sont pris en compte les résultats des contrôles successifs. Certains appareils peuvent passer automatiquement des contrôles, avec des fréquences prédéterminés. Ces outils informatiques sont d'un grand apport dans la gestion du contrôle de qualité pour le biologiste.

La carte de contrôle comporte en abscisse l'identification du jour et en ordonnée les valeurs trouvées du paramètre contrôlé. La moyenne, la zone idéale ($m \pm 1S$), les limites d'alerte ($m \pm 2S$), et de rejet ($m \pm 3S$) doivent être tracées. La carte du CQI doit également comporter au minimum les informations suivantes :

- La désignation de l'analyte y compris l'unité de mesure
- Le système ou la méthode d'analyse
- Le mois de l'année
- Le matériel de contrôle : désignation (fabricant) et numéro de lot
- La valeur moyenne (valeur cible), les limites d'alerte et de rejet.

La figure 6 représente un exemple de carte de contrôle

de qualité interne de la glycémie

Interprétation du contrôle de qualité interne

L'application au laboratoire de biologie de procédure de contrôle sous forme de graphique fut proposée dès 1950 par Levey et Jennings (9). L'approche traditionnelle du contrôle de qualité reposait sur l'application stricte de la règle des 2 écarts type avec redosage immédiat du paramètre si le résultat se trouvait en dehors de ces limites. Mais ces modalités se sont révélées mal adaptées car elles entraînaient parfois le rejet de séries qui auraient pu être déclarées valides. Par ailleurs dans certains cas, elles se sont révélées insuffisantes pour déceler des variations importantes au plan clinique (10,11). L'efficacité de la procédure de contrôle de qualité a été améliorée. Plusieurs approches sont proposées pour le biologiste en vue d'améliorer les performances du contrôle de qualité. Actuellement, dans la pratique courante, un schéma simplifié d'interprétation, à partir de 2 niveaux de concentration de contrôle, est souvent utilisé par les biologistes.

L'interprétation est immédiate pour la validation technique quotidienne, elle est à moyen et à long terme pour l'étude de la reproductibilité et de la performance de la méthode (3).

Interprétation immédiate

Avant la série :

Après le calibrage s'il a lieu, et avant d'effectuer les dosages des spécimens patients, il est impératif de vérifier que toutes les valeurs des spécimens de contrôle sont comprises dans l'intervalle $m \pm 2S$ et régulièrement dispersées de part et d'autre de la valeur cible.

Cette dispersion est acceptable tant qu'elle reste dans l'intervalle $m \pm 2S$. Elle est inacceptable si elle est égale ou supérieure à $m \pm 3S$. Si une ou plusieurs valeurs se situent en dehors de cet intervalle, il faut entreprendre une action corrective.

Au cours de la série :

Si les valeurs des spécimens de contrôle obtenues pour chaque analyte sont comprises dans l'intervalle $m \pm 2S$,

et régulièrement réparties autour de la valeur cible (moyenne), la série des résultats des patients est validée. Si les valeurs obtenues pour un analyte de l'un ou des deux spécimens de contrôle s'écartent de $m \pm 3S$ de la valeur cible, la série est rejetée. Une action corrective doit être apportée.

Si les valeurs sont comprises entre $+2S$ et $+3S$ ou $-2S$ et $-3S$ autour de la moyenne (zone alarme) : il faut chercher la cause de cet écart et apporter les actions correctives avant d'atteindre les limites de rejets ($> 3S$).

Interprétation à moyen et long terme

Le suivi des résultats cumulés effectué chaque semaine ou chaque mois dans le laboratoire permet de contrôler l'imprécision et de corriger à moyen et long terme certaines dérives avant que celles-ci n'entraînent des erreurs significatives. Une répartition homogène de part et d'autre de la moyenne représente la courbe idéale avec une bonne distribution dans la zone de confiance (figure 6). Alors qu'une courbe désarticulée en dents de scie signale la présence d'erreurs aléatoires importantes donnant une mauvaise précision avec un grand risque d'avoir des valeurs «hors contrôle». Si plusieurs valeurs sont situées du même côté de la cible (moyenne), il s'agit d'un biais correspondant à une dérive ou un décalage selon les cas nécessitant une action corrective. La figure 7 présente un exemple de carte de contrôle interne de la glycémie présentant des erreurs aléatoire, grossière et une dérive ascendante.

Actions correctives

Toute erreur identifiée implique une action corrective. Toute action corrective doit être notifiée et décrite.

Les actions correctives des erreurs aléatoires

Elles sont dues à la qualité du spécimen de contrôle ou à l'analyseur. Il faut donc vérifier l'identification, le numéro de lot, la date de péremption, les conditions de stockage et de stabilité du spécimen de contrôle. Sur l'analyseur, il est également indispensable de vérifier le système de prélèvement, le processus de mélange du milieu réactionnel, la propreté des cuves réactionnelles, le système de mesure (photomètre, lampe, trajet optique) et la stabilité de la température. Une maintenance rigoureuse permet de minimiser la plupart des

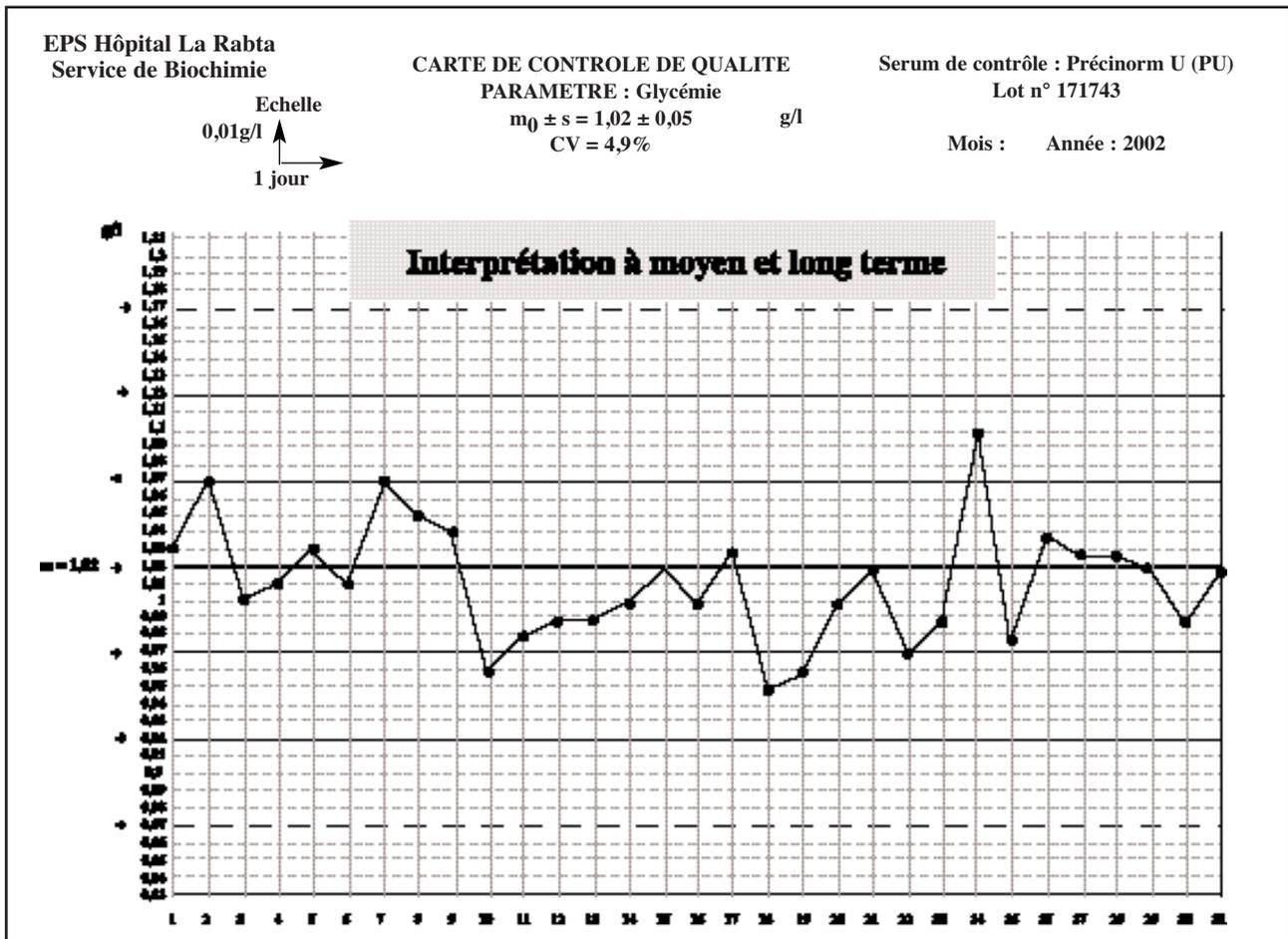


Figure 6 : Exemple de carte de contrôle interne de la glycémie

m : moyenne, S : écart type, CV : coefficient de variation

La carte de contrôle comporte en abscisse les jours du mois et en ordonnées les valeurs trouvées

Une répartition homogène de part et d'autre de la moyenne représente la courbe idéale avec une bonne distribution dans la zone de confiance

erreurs liées à l'analyseur.

Les actions correctives des erreurs systématiques ou d'exactitude

Elles sont soit constantes ou proportionnelles

Les erreurs systématiques constantes sont identifiées par le calcul du biais de 2 spécimens de contrôle à deux niveaux de concentration. Ce biais, établi par la différence entre la valeur observée et la valeur cible, est de même signe et de même ordre de grandeur pour les deux spécimens (tableau I) (3).

Dans ce cas, l'erreur concerne le réactif et les conditions

opératoires de la réaction. Il faut donc vérifier l'aspect, la date de péremption, les conditions de préparation, de stockage, de stabilité du réactif et les conditions opératoires.

Les erreurs systématiques proportionnelles sont identifiées par le calcul du rapport des valeurs observées sur les valeurs cibles de deux spécimens de deux niveaux de concentration. Dans ce cas les 2 spécimens de contrôle présentent un rapport de même ordre de grandeur (tableau II).

L'erreur systématique proportionnelle est principalement due au calibrage. Il faut vérifier le calibrateur (étalon), son identification, son numéro de lot, sa date de péremption, les

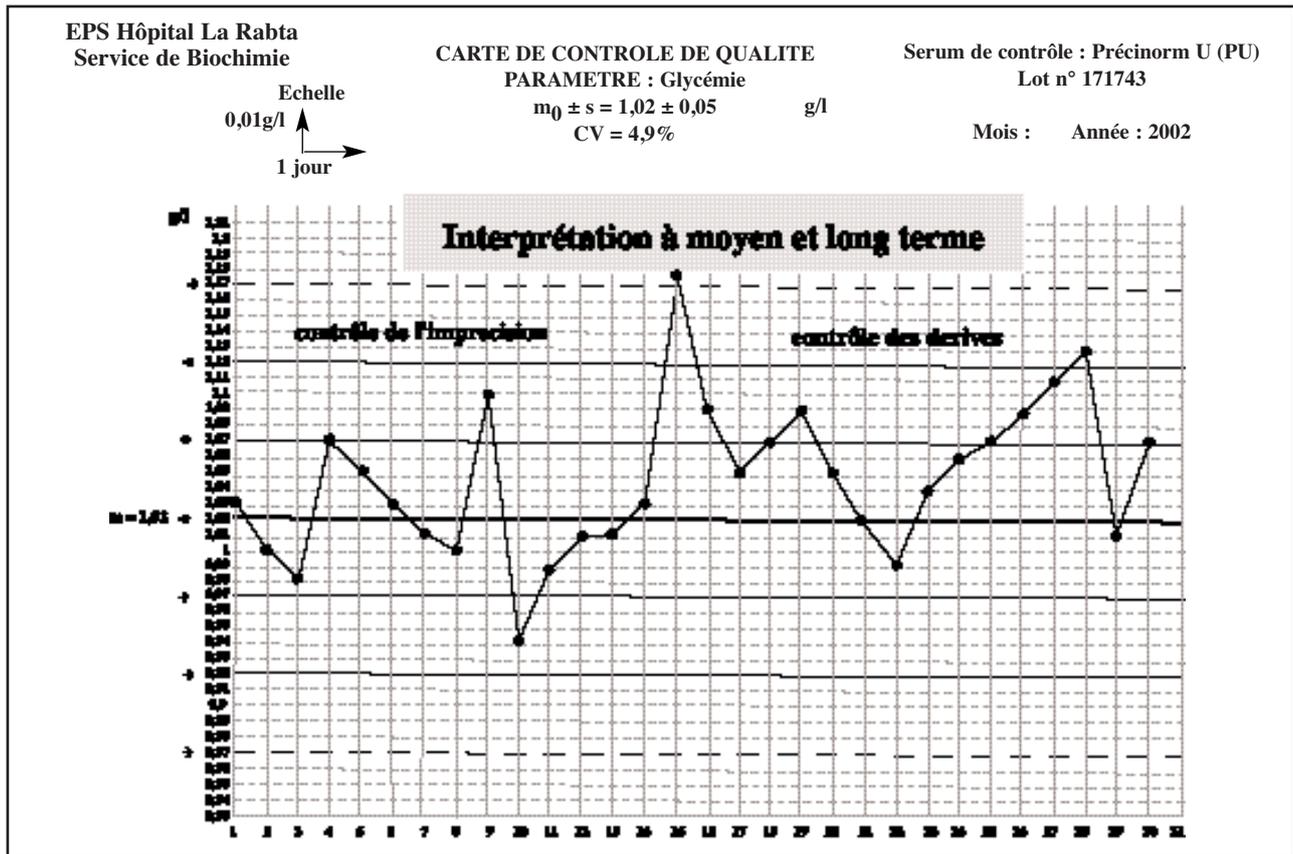


Figure 7 : Exemple d'interprétation à moyen et long terme d'une carte de contrôle de la glycémie

m : moyenne, S : écart type, CV : coefficient de variation

La carte de contrôle comporte en abscisse les jours du mois et en ordonnées les valeurs trouvées

De J1 à J14 : erreurs aléatoires. Imprécision acceptable avec dispersion les valeurs de façon aléatoire au tour de la moyenne.

J15 : erreur grossière

J22 à J28 : présence d'une dérive ascendante

conditions de préparation, de stockage, de stabilité et la correspondance de la valeur du calibrateur avec celle du numéro de lot. Pour les mesures cinétiques, il faut vérifier la valeur du facteur. Pour les mesures électrochimiques, il faut vérifier la pente de la réaction.

Les actions correctives des erreurs grossières

Elles peuvent concerner le paramétrage de la technique sur l'analyseur, le réactif, la calibration ou le spécimen de contrôle. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une erreur d'identification, de positionnement ou de reconstitution du spécimen de contrôle.

Critères d'acceptabilité

Le contrôle de qualité ne peut être efficace que s'il y a une formulation préalable de la qualité requise. Cette dernière correspond aux critères d'acceptabilité déterminés par les sociétés savantes. Ces critères sont destinés aux biologistes dans leur pratique de validation des performances des techniques utilisés et aux organismes compétents qui effectuent des expertises lors de l'évaluation ou de la validation de nouveaux réactifs, techniques ou systèmes analytiques. Les normes d'acceptabilité varient en fonction de l'analyse considérée c'est-à-dire des performances analytiques, de l'intervalle des valeurs de référence, des variations biologiques intra individuelles et interindividuelles, du

Tableau I : Exemple d'erreurs d'exactitude systématique constante

	Valeurs Observées	Valeurs Cibles	Biais	Rapport
Contrôle A	1,25	1,00	+ 0,25	1,25
Contrôle B	3,25	3,00	+ 0,25	1,05

Tableau II : Exemple d'erreurs d'exactitude systématique proportionnelle

	Valeurs Observées	Valeurs Cibles	Biais	Rapport
Contrôle A	1,25	1,00	+ 0,25	1,25
Contrôle B	3,75	3,00	+ 0,75	1,25

niveau de concentration et de l'état d'art (performances analytiques obtenues, à un moment donné, dans 20 à 50% des laboratoires les plus performants et résultats des enquêtes de contrôle de qualité intra et/ou inter-laboratoires) (12).

Ces limites d'acceptabilité telles que rapportées pour les principaux paramètres utilisés dans les laboratoires d'analyses médicales par A.Vassault et al (12) correspondent à l'évaluation externe de la qualité. Pour le CQI, et en absence de normes établies, les tolérances maximales pour chaque analyte devraient correspondre à des limites plus faibles (de la moitié au tiers) que les limites rapportées dans le cadre de l'évaluation externe de la qualité. Cette démarche s'explique par le fait que les facteurs de variabilité intra laboratoire (équipement, personnel, réactif, environnement...) sont beaucoup plus faibles que ceux en interlaboratoire.

Conclusion

Le contrôle de qualité est utilisé de façon quotidienne dans nos laboratoires, mais seul le traçage des cartes permet d'identifier les erreurs et de suivre la reproductibilité des résultats.

Ces dernières années, et encore très récemment ont été publiés des textes de loi qui codifient de façon rigoureuse cette pratique. Le but du législateur est d'améliorer la sécurité du patient en lui faisant bénéficier de résultats biologiques fiables. Le contrôle de qualité interne renseigne

essentiellement sur la reproductibilité et la précision des résultats. Il doit être complété par un contrôle de qualité externe qui renseigne sur l'exactitude des résultats.

Annexe 1

Procédure opératoire générale selon A. Vassault et al (5)
Gestion des contrôles de qualité - PO3Q

Contrôle de qualité interne : PO3OI

A) Références des spécimens de contrôle

- 1- Poste de travail concerné
- 2- Nature du spécimen
 - origine du produit, état (lyophilisé, ou liquide)
 - conditionnement (flacon, ampoule)
- 3- nom du spécimen et nombre de niveaux de contrôle (1, 2 ou 3)
- 4- nom et adresse du fournisseur
- 5- date de réception inscrite sur le bon de livraison et sur l'emballage
- 6- lieu de stockage et date de péremption

B) Mode d'emploi

- 1- spécimens prêts à l'emploi ou prétraitement nécessaire
- 2- existence d'une fiche technique dans le coffret (oui -non)
- 3- sinon ; décrire la technique de reconstitution et indiquer :
 - le délai d'attente avant utilisation
 - les conditions de conservation après reconstitution
 - date de péremption

C) Mode d'utilisation :

Il doit être conforme aux protocoles spécifiques mis en place dans le laboratoire, et en relation avec la procédure opératoire de l'appareillage et/ou de l'analyse concernés

Le mode d'utilisation doit donc notamment décrire :

- 1- le positionnement dans l'appareil selon qu'il s'agit d'un emplacement préétabli ou non
- 2- la fréquence et les moments de passage au cours de la journée
- 3- le nombre et les niveaux de contrôle concernés
- 4- la fréquence de renouvellement des spécimens de contrôle (risque de concentration par évaporation, risque de contamination inter échantillon)

Le mode d'utilisation doit également faire figurer :

- 5- la date de mise en œuvre et le numéro du lot concerné
- 6- les valeurs cibles et les zones de tolérance
- 5- le support sur lequel sont transcrits les résultats (informatique ou papier, liste des résultats ou graphiques, etc...) et l'archivage.

D) Exploitation des résultats

1) Exploitations graphiques

a) compilation graphique chronologique par niveau :

Pour débiter ce type d'exploitation, chaque jour les valeurs observées sont portées sur un diagramme de Levey - Jenning, caractérisé par un trait horizontal définissant la valeur cible et une zone de tolérance définie par les intervalles ± 2 et ± 3 écart types autour de cette valeur.

Lorsque 30 données sont disponibles, les calculs de la moyenne et de la dispersion autour de cette moyenne et de la dispersion autour de cette moyenne (ou écart type) permettant au laboratoire le suivi de sa propre reproductibilité.

b) compilation graphique simultanée (à deux niveaux)

La construction de deux diagrammes orthonormés définissant la moyenne ± 2 écart types pour chaque niveau de contrôle permet d'établir un graphique de Youden dont chaque point est la résultante de coordonnées (niveau «bas» et niveau «élevé»).

2) Mesures correctives en cas de dysfonctionnement

Dès lors qu'une ou plusieurs valeurs sont écartées de la zone de fluctuation tolérée, une procédure doit indiquer clairement la succession des actions à entreprendre :

- a) vérification de la valeur observée par une nouvelle mesure du spécimen
- b) vérification de la procédure de préparation (volume de reconstitution, température, délai d'attente) et la procédure de conservation
- c) invalidation de la série des mesures effectuées en aval et /ou en amont
- d) recherche des causes analytiques pouvant expliquer cette déviance en étudiant notamment :
 - les valeurs observées pour les autres niveaux du même contrôle
 - la validité de la courbe de calibrage éventuelle
 - la valeur de la moyenne obtenue avec les spécimens de patients (moyenne dite «des patients normaux»). Elle sera judicieusement comparée à celle observée dans la

série immédiatement précédente ou dans une série choisie de façon aléatoire, les valeurs des niveaux de contrôle étant à ce moment satisfaisantes.

- La qualité du système analytique en se reportant aux procédures spécifiques de bon fonctionnement, de bonne utilisation et de maintenance de l'appareillage et de l'analyse concernés

E) Procédure alternative

Cette procédure définit l'attitude à suivre lorsque du fait des conclusions tirées de l'exploitation du contrôle de qualité interne, une technique d'analyse et / ou un appareillage sont écartés pour un temps du fonctionnement du laboratoire.

Cette procédure décrit notamment :

- le devenir des spécimens biologiques en attente
- la mise en oeuvre d'une autre technique - la transmission à un confrère
- les conséquences

Il faut de plus :

- Etablir la liste des personnes à prévenir
- Mettre en œuvre le traitement nécessaire des prélèvements
- Déclencher la mise en route d'un second appareillage
- Effectuer un appel au service après vente pour l'analyseur concerné si nécessaire
- Consigner sur les documents correspondants :
 - La défaillance du contrôle de qualité
 - Les attitudes correctives décidées
 - L'incident ou la panne survenus sur l'appareil concerné et les gestes correctifs entrepris (maintenance immédiate, changement d'une pièce, intervention SAV par téléphone ou sur place)
 - Remettre en état de fonctionnement l'appareil concerné conformément à sa procédure opératoire

Références

1. Loi N°2002-54 du 11 juin 2002. Journal Officiel de la République Tunisienne du 14 juin 2002 ; 49 : 1404-8.
2. Guide de bonne pratique de laboratoire (GBPL). 2^{ème} édition Mai 2004. Ministre de la santé publique.
3. Le Moel G, Piton C, Pontezière C, Claisse C, laureau C, marie B, Francoual J, Laromiguière M, Jacob N. Assurance

qualité : contrôle de qualité interne et évaluation externe de la qualité. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000 ; 58 : 103-10.

4. Guide de bonne exécution des analyses de biologies médicales. Arrêté du 26 novembre 1999. *Journal Officiel de la République Française* du 14 décembre 1994 ; 17 : 193-201.

5. Vassault A, Dumont G, Labbé D. Contrôle de qualité inter-laboratoire. Cahier de Formation spécial GBEA Biochimie 1994. Procédure générale. Formation continue conventionnelle. Ed Bioforma Paris, II, 35-39.

6. Commission validation des techniques. Dictionnaire des termes à l'usage de la validation de techniques. Documents A *Ann Bio Clin* 1986; 44 : 679-85.

7. Guenet D, Moineau MP, Morin J F, Codet J P. Exploitation

des contrôles de qualité les cartes de Levey - Jennings sont elles suffisantes en pratique quotidienne ? *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006 ; 21 : 172-180.

8. Marquis P, Masseyeff R. Evaluer une méthode de contrôle de qualité interne : application au contrôle multidimensionnel. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60: 607-16.

9. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 1950 ; 20 : 1059-6.

10. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27 : 493-501.

11. Dechert J, Case KE. Multivariate approach to quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1959-63.

12. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R,