

Université Pierre et Marie Curie  
Paris 6

**MÉMOIRE  
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE  
« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE  
DE BIOLOGIE MÉDICALE »**

**Comparaison des logiciels d'exploitation  
des données des contrôles internes de qualité**

Burgard Marianne  
Année 2011

## Note au lecteur

Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire » « Assurance Qualité du laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné.

Marianne Burgard  
Praticien Hospitalier  
Laboratoire de Virologie  
Hôpital Necker  
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

## **Remerciements**

**Je tiens à remercier le Docteur Anne Vassault pour m'avoir proposé cet intéressant sujet et pour m'avoir conseillée.**

## Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Contexte réglementaire et normatif</b>	<b>1</b>
1-1 Norme iso 15189	1
1-2 Guide technique d'accréditation en biologie médicale, document SH GTA 01, Révision 00, Mai 2011	1
1-3 Recommandations de la Société Française de Biologie Clinique	2
1-4 Guide technique d'accréditation en biologie médicale, document LAB GTA 06	4
<b>2 Spécificités des contrôles internes de qualité en Virologie</b>	<b>6</b>
2-1 Variabilité des techniques	6
2-2 Variabilité du niveau d'automatisation	6
2-3 Absence de valeur de référence	7
2-4 Absence d'évaluation externe de qualité	7
2-5 Nature des CIQ utilisés en virologie	7
<b>3 Gestion actuelle des résultats des CIQ dans le laboratoire de Virologie de l'hôpital Necker</b>	<b>8</b>
<b>4 Annonce du plan</b>	<b>8</b>
<b>Méthodologie</b>	<b>9</b>
<b>1 Enquête auprès des laboratoires de virologie de l'AP-HP</b>	<b>9</b>
<b>2 Comparaison des logiciels</b>	<b>9</b>
<b>2-1 Choix des logiciels</b>	<b>9</b>
2-1-1 Logiciels dédiés à l'analyse des CIQ	9
2-1-2 Logiciels dédiés à l'analyse des CIQ associé à un programme de comparaison inter-laboratoires des résultats par Internet	9
2-1-3 Logiciels de SGL	9
2-1-4 Logiciels de gestion de la qualité	9
2-1-5 Logiciels embarqués liés aux automates d'analyse	10
<b>2-2 Critères de comparaison</b>	<b>10</b>
<b>Résultats</b>	<b>11</b>
<b>1 Gestion des CIQ par les laboratoires de virologie de l'AP-HP</b>	<b>11</b>
<b>2 Comparaison des logiciels</b>	<b>11</b>
<b>2-1 Méthodes d'analyse des résultats des CIQ</b>	<b>11</b>
2-1-1 Statistiques de base	11
2-1-2 Choix de la référence pour l'analyse statistique des CIQ	11
2-1-3 Règles de Westgard	12
2-1-3-1 Disponibilité des règles de Westgard	12
2-1-3-2 Paramétrage autonome des règles de Westgard pour chaque analyse	13
2-1-4 Critiques des règles de Westgard	13
2-1-4-1 Modification des règles de Westgard	13
2-1-4-2 Cas particulier de MultiQC	14
2-1-5 Moyenne géométrique mobile pondérée : EWMA	14
2-1-6 Cusum	15
2-1-7 Cartes de calibration	15

2-1-8 Intervalle d'acceptation et notion de pertinence médicale	15
2-1-9 Analyse multidimensionnelle	16
2-1-10 Moyenne des patients	17
2-1-11 Programmes inter-laboratoires	17
2-1-11-1 Validation immédiate des résultats	17
2-1-11-2 Analyse rétrospective de la qualité de réalisation des analyses	17
2-1-11-3 Définition des groupes de laboratoires	17
2-1-12 Evaluation de l'incertitude de mesure	18
2-1-13 Calcul de la capabilité	18
2-1-13-1 Capabilité dans MultiQC	18
2-1-13-2 Capabilité dans Unity Real Time et InterQC	18
2-1-14 Aide à la définition des objectifs analytiques et au choix de la procédure de CIQ	18
2-1-14-1 Dans Unity Real Time	18
2-1-14-2 Dans InterQC	20
<b>2-2 Comparaison des logiciels sur le plan pratique</b>	<b>20</b>
2-2-1 CIQ pris en charge	20
2-2-2 Paramétrage des analyses et des lots de contrôles	20
2-2-3 Entrée des résultats des CIQ	21
2-2-4 Validation	21
2-2-5 Affichage des tableaux de résultats individuels des CIQ	22
2-2-6 Affichage des cartes de contrôle de Levey-Jennings ou Shewhart	22
2-2-7 Autres tableaux de données et rapports	23
2-2-8 Autres représentations graphiques	25
2-2-9 Gestion des résultats des évaluations externes de Qualité (EEQ)	25
2-2-10 Gestion des CIQ qualitatifs	26
2-2-11 Procédure de changement du lot de CIQ	26
2-2-12 Ordre de passage d'un CIQ	26
2-2-13 Traçabilité des événements	26
2-2-14 Peremption des CIQ	27
2-2-15 Autres fonctions proposées	27
2-2-16 Langue	28
2-2-17 Manuel d'utilisation	28
2-2-18 Coût	28
2-2-19 Besoins en informatique	28
2-2-20 Sécurité	28
<b>3 Limites de l'étude</b>	<b>29</b>
<b>4 Synthèse des Avantages et Inconvénients des 6 logiciels</b>	<b>29</b>
<b>Conclusion</b>	<b>30</b>
<b>Références</b>	<b>31</b>

## Glossaire

CIQ : contrôle interne de qualité

Cusum : cumulative sum, cumul dans le temps des déviations à la moyenne

CV : Coefficient de Variation

EEQ : évaluation externe de la qualité

EWMA : exponentially weighted moving average, moyenne géométrique mobile pondérée

IET : indice d'écart-type

RCV : rapport des coefficients de variation

SGL : Système de Gestion de Laboratoire

## Introduction

Les contrôles internes de qualité (CIQ) sont des substituts aux échantillons de patients, qui permettent un contrôle statistique des processus afin de surveiller en temps réel la fiabilité du système d'analyse et des résultats des patients.

Les CIQ sont analysés régulièrement parallèlement aux échantillons de patients et leurs résultats sont analysés. L'analyse statistique consiste à fixer la limite entre les fluctuations aléatoires naturelles des CIQ et les déviations accidentelles dues à des causes spéciales.

Il est nécessaire d'éviter à la fois l'acceptation de résultats faussant l'interprétation clinique de l'examen et de sur-interpréter une variabilité sans conséquence clinique à l'origine d'un rejet inutile.

## 1 Contexte réglementaire et normatif

Les règlements (sauf la norme 15189) sont présentés par ordre chronologique en commençant par les plus récents. Les recommandations déjà signalées dans un autre règlement ne sont pas répétées.

### 1-1 Norme iso 15189

La norme iso 15189 (chapitre 5.6.1) oblige à l'utilisation des CIQ. Les informations doivent être **claires** afin de permettre des décisions techniques et médicales.

### 1-2 Guide technique d'accréditation en biologie médicale, document SH GTA 01, Révision 00, Mai 2011 (chapitres 6.19 et 6.23)

- Le CIQ doit couvrir la **totalité du processus** et être différent du matériau d'étalonnage ou fixant le seuil.
- Le test de **plusieurs niveaux de concentrations** est recommandé, dont
  - au moins un dans la zone du seuil de décision clinique pour les méthodes à résultats quantitatifs,
  - au moins un dans la zone des faiblement positifs pour les méthodes à résultats qualitatifs à effet de seuil
  - au moins un de charge égal à 3 fois le seuil pour les méthodes de biologie moléculaire.

- Chaque laboratoire est tenu de définir de façon efficace et pertinente des **seuils d'alarme et d'action** pour chaque contrôle, basés en particulier sur les **besoins cliniques**.
- En cas de **changement du lot de contrôle de qualité**, l'utilisation simultanée de l'ancien et du nouveau lot est recommandée afin de définir les critères d'acceptation du nouveau lot.
- Le résultat des contrôles doit être  **systématiquement relié à chaque résultat d'analyse**.
- La participation à des **comparaisons inter-laboratoires** quel que soit leur type est obligatoire, telles les comparaisons inter-laboratoires de données de contrôle interne de qualité par un organisme extérieur.

### **1-3 Recommandations de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), Groupe de travail « Accréditation des laboratoires de Biologie Médicale » (1)**

- En dehors de l'identification en temps réel des erreurs lors de l'analyse, 3 autres objectifs sont mentionnés
  - **Preuve de la maîtrise** du système analytique
  - **Prévention** des anomalies
  - **Evaluation de l'incertitude des résultats**

En dehors de la validation en temps réel, les résultats doivent être interprétés de façon différée à **moyen terme** et à **long terme**.

- Le diagramme de **Levey-Jennings** est à la base du suivi en temps réel.
- « Les fonctionnalités essentielles sont les suivantes : **archivage** des résultats ; **calcul automatique** des moyennes, écart-type, coefficient de variation (CV)... ; **gestion des alertes** en fonction des limites acceptables définies ; **gestion des règles d'interprétation** ; élaboration des diagrammes de Levey-Jennings ; établissement de **tableaux de bord récapitulatifs** des résultats et des alertes ; gestion de la **traçabilité des actions** ; **suivi des non-conformités, des corrections et actions correctives**. »
- La **valeur cible** et la **variabilité** doivent être évalués dans les **conditions du laboratoire**. Pour référence de la valeur cible, il est recommandé de prendre en considération au moins 15 mesures en 15 jours. La référence peut rester mobile si le système est stable ou être fixée et renouvelée à chaque changement de lot

de réactifs en cas de variabilité, et dans ce cas, la période de référence doit inclure les événements ordinaires.

Pour les résultats différant de la moyenne de plus de 2 écarts-types, il est recommandé une analyse intégrant en particulier les 2 niveaux de CIQ.

- Les **règles de Westgard** sont citées pour exploiter les résultats en temps réel. (2)
- Pour fixer les **limites d'acceptabilité utilisées mensuellement**, la SFBC donne la possibilité d'utiliser les limites de la littérature, les variations individuelles, les variations biologiques des résultats, les performances médianes des autres laboratoires établies d'après les programmes inter-laboratoires. L'intérêt de ces limites est également pour la prise immédiate de décision en cas de résultat non validé statistiquement.
- Il est recommandé de tester au moins **2 échantillons de niveau différent**. Ceci est à optimiser en fonction de la zone de décision clinique et du domaine de mesure, des performances de l'analyse, du taux de détection d'erreur et de faux rejet.
- La **fréquence des contrôles** est d'au moins 1 par série. Elle est déterminée d'après le risque accepté, la stabilité de la technique, le taux de détection des non-conformités et une analyse coût-bénéfice en fonction du nombre d'échantillons à retester en cas de refus d'un CIQ.
- La **composition** des CIQ est similaire à la matrice des échantillons cliniques. Le laboratoire peut préparer ses propres CIQ en l'absence d'échantillon commercial adapté.
- Les **programmes de comparaison inter-laboratoires** permettent d'évaluer la **justesse** d'une analyse en mesurant le biais en % de déviation ou le z-score en indice d'écart-type (IET).

L'évaluation de la **fidélité** par le rapport des coefficients de variation (RCV) a l'inconvénient d'être variable avec les performances des autres laboratoires.

La SFBC souligne que la fidélité intermédiaire est la composante principale de l'incertitude de mesure.

- La mise en place du programme inclut **8 étapes** d'après la SFBC
  - 1 définir la spécification de **fidélité** ou d'erreur totale
  - 2 sélectionner les **matériaux et les niveaux**

3 définir les **caractères** statistiques, les valeurs cibles et les limites d'acceptabilité de **chaque CIQ**

4 définir les règles **d'interprétation**, la **fréquence**, le **nombre** de niveaux qui dépendent de la performance de l'analyse

5 prévoir les **probabilités** de détecter **erreurs critiques et faux rejets**

6 spécifier les **objectifs de performance** de chaque analyse

7 définir la **procédure** de vérification des échantillons en cas de CIQ **hors-contrôle**

8 évaluer **l'incertitude de mesure**

Les **non-conformités** doivent faire l'objet de la définition d'une conduite à tenir et les causes périodiquement analysées afin de définir des actions correctives.

#### **1-4 Guide technique d'accréditation en biologie médicale, document LAB GTA 06, juillet 2005**

En attente de la parution de la nouvelle version du guide SH GTA 06 prévue avant fin 2011, nous avons consulté le guide LAB GTA 06 datant de 2005. Seuls les éléments absents des recommandations SH GTA 01, la SFBC

- La formule de l'**erreur totale** définie par Fraser est rappelée = somme de écart-type multiplié par le facteur z et du biais. Le facteur z est recommandé à 1.63 (risque 5%) ou 2.3 (risque 1%)
- La probabilité de **détecter des erreurs** est recommandée à 0.9 et la probabilité d'un **faux rejet** le plus proche possible de 0.
- Pour aider au choix des règles de maîtrise et du nombre de CIQ, il est recommandé d'utiliser les **courbes d'efficacité** des cartes de contrôle (probabilité de détection en fonction du niveau de variabilité) et les **diagrammes de spécifications opérationnelles** (relation entre le programme de contrôle de qualité et les niveaux de performance d'une méthode).

Il est mentionné que l'indice d'écart-type n'est pas une mesure pertinente de la justesse lorsque l'écart-type du groupe de comparaison est trop élevé. Celui-ci peut donc être remplacé par un écart-type acceptable.

- Les **objectifs analytiques** peuvent être fixés
  - à partir des **variations biologiques**, suivant les recommandations de Ricos introduisant **3 niveaux de performance** : optimal, souhaitable, minimal. L'objectif de l'imprécision est à 0.25, 0.5, 0.75 fois le CV intra-individu. L'objectif du biais est à 0.125, 0.25, 0.375 fois la racine carrée de

la somme du CV intra-individu élevé au carré et du CV inter-individus élevé au carré. L'objectif de l'erreur totale est à 1.65 fois l'imprécision ajoutée au biais. Pour les résultats de virologie où les valeurs sont toujours pathologiques, le CV inter-individus ne peut pas être calculé.

- à partir de **l'état de l'art de la méthode** dans la base de données de Vassault. L'objectif de fidélité, évalué par la reproductibilité est égal à 1.33 fois la répétabilité. L'objectif de l'erreur totale est égal à 2 fois la racine carrée de la somme de la justesse élevée au carré et de la reproductibilité élevée au carré. Ces objectifs peuvent également être calculés à partir des **comparaisons inter-laboratoires** des données de contrôle interne de qualité.
- La **performance** d'une méthode peut être évaluée par le calcul de **sigma** (indice de capabilité) qui mesure le rapport entre la performance réelle et la performance demandée (Westgard 2001). Sigma peut être calculé par la différence entre l'erreur totale admissible et le biais calculée en nombre de CV. Un indice de valeur 6 est optimal (approche « six sigma »), de valeur 3 est minimal. Le choix de la valeur de l'erreur totale acceptable doit être justifié. La valeur du sigma permet l'optimisation du choix des règles de Westgard et du nombre de CIQ à passer, ainsi que de comparer les performances des méthodes entre elles.
- Il est proposé également de suivre la **moyenne des normaux** pour évaluer la stabilité des résultats. Ceci ne peut s'appliquer à la virologie.
- L'utilisation de **moyennes mobiles** est préconisée pour sensibiliser la détection des petits décentrages.
- Pour les méthodes **d'analyse quantitatives à résultat qualitatif** (semi-quantitatives), très fréquentes en virologie, des recommandations spécifiques sont données. Il est conseillé de fixer les bornes en ajoutant ou soustrayant à la moyenne 3 écarts-types divisé par la racine carrée de l'effectif de la population.
- Un CIQ faible permet de suivre les variations éventuelles de sensibilité d'une méthode et peuvent être suivis en **pourcentage de détectabilité**. Il est possible que certains résultats de ce contrôle soient négatifs.
- Dans le cadre du **dépistage**, la moyenne des échantillons négatifs peut être interprétée avec la règle du « six sigma » en déterminant le coefficient

multiplicateur de l'écart-type d'après le ratio des 2 populations non-négatifs et parfaitement négatifs.

- Tout **écart** aux règles définies doit entraîner une **décision du biologiste** : dérogation, période de surveillance, refaire la série, recalculer des limites acceptables. Si 1 seul point est hors des limites, il est recommandé d'accepter la technique en surveillant.
- Un contrôle oublié doit être considéré comme hors-limites.
- Comme première approche de **l'estimation de l'incertitude**, il est proposé de prendre le plus grand des CV observés sur les différents lots de réactifs et de définir ainsi la zone grise.
- **L'impression périodique** des cartes de suivi est recommandée.

## **2 Spécificités des contrôles internes de qualité en Virologie**

En virologie, les CIQ doivent répondre à plusieurs caractéristiques

### **2-1 Variabilité des techniques**

Il existe 4 types de techniques en virologie

- des techniques de sérologie à résultat qualitatif. Il s'agit de la majorité des techniques de sérologie virale : HIV, HAV, HCV, CMV, EBV, HTLV-1, rougeole, oreillons, varicelle. On peut en rapprocher les techniques immuno-enzymatique de détection d'antigène viral dont seul le résultat qualitatif est interprété : par exemple, l'antigène HBS ou l'antigène HIV p24.
- des techniques de sérologie à résultat quantitatif: anticorps ant-HBS, rubéole.
- des techniques de biologie moléculaire de quantification virale : HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, BKV, HSV, VZV ...La quantification de la charge virale est importante en tant que marqueur pronostique et de suivi thérapeutique.
- des techniques de détection virale qualitative d'après la morphologie: détection des antigènes des virus respiratoires par immuno-fluorescence, détection d'effet cytopathogène viral en culture cellulaire.

Ces types de techniques ont des niveaux de tolérance médicale de la variabilité des résultats très différents.

### **2-2 Variabilité du niveau d'automatisation**

La majorité des techniques de sérologie sont totalement automatisées et bénéficient donc du transfert automatisé des résultats de l'automate vers le système de gestion

du laboratoire (SGL) contrairement à la majorité des techniques de biologie moléculaire partiellement automatisées qui font intervenir une saisie manuelle des résultats.

### **2-3 Absence de valeur de référence**

La détection du virus étant toujours pathologique, il n'existe donc évidemment pas de valeur normale de la charge virale ou du taux d'anticorps comme pour un paramètre biochimique. Il n'existe pas de donnée publiée d'erreurs totales acceptables.

Il est exceptionnel de disposer d'un CIQ commercial avec une valeur assignée. La justesse ne pourra être approchée que par une approche inter-laboratoires, inter-méthodes.

### **2-4 Absence d'évaluation externe de qualité**

Pour certains marqueurs de virologie, il n'existe pas de campagnes de comparaisons inter-laboratoires ponctuelles, même au niveau international. Il s'agit par exemple des sérologies HSV (IgG, IgM), Rougeole (IgG, IgM), Oreillons (IgG, IgM).

Il est recommandé, au minimum dans ce cas, de participer à des comparaisons inter-laboratoires de données de contrôle interne de qualité par un organisme extérieur.

### **2-5 Nature des CIQ utilisés en virologie**

#### **2-5-1 Sérologie**

Il existe des CIQ commerciaux pour tous les tests de sérologie sauf pour la recherche d'IgM oreillons, IgM rougeole et d'IgM varicelle-zona.

Il s'agit des CIQ Accurun commercialisés par la firme Ingen et des CIQ Virotrol commercialisés par la firme Biorad. La majorité n'ont pas de valeur assignée.

Certains nécessitent d'être pré-dilués afin que le résultat soit proche du seuil.

#### **2-5-2 Biologie moléculaire**

Il existe des suspensions virales purifiées diluées dans du plasma pour la majorité des virus.

Pour les virus HIV, HBV, HCV, des CIQ Accurun, Amplitrol, et Advanced Biotechnologies avec valeur assignée le plus souvent sont disponibles.

Pour les virus adénovirus, CMV, EBV, HSV-1 et 2, Grippe, Rubéole, VRS, VZV, Advanced biotechnologies fabrique des suspensions virales purifiées quantifiées en unités infectieuses, mais non en nombre de copies d'ADN : Ces solutions virales doivent être diluées dans des matrices similaires aux échantillons des patients : sang total (EBV), urines (CMV), sécrétions respiratoires (VRS, grippe). Mais pour les virus

intracellulaires comme l'EBV, le contrôle ainsi reconstitué s'approche des échantillons cliniques sans être strictement identique.

Pour les virus BK virus, HPV, rougeole, parvovirus, Para-influenza, Métapneumovirus, il n'existe pas à ma connaissance de suspensions virales purifiées commercialisées. De la même façon, il n'existe pas de CIQ commercial à type de suspension de cellules infectées pour la quantification de l'ADN VIH. Dans ces cas, des pools d'échantillons cliniques positifs doivent être utilisés.

### **3 Gestion actuelle des résultats des CIQ dans le laboratoire de Virologie de l'hôpital Necker**

Le logiciel Med LabQC est actuellement utilisé pour interpréter les données des CIQ. Il s'agit d'un logiciel libre conçu par le Dr Philippe Marquis, biochimiste au CHR de Metz au cours de la décennie 1990-2000.

Le logiciel Med LabQC présente plusieurs inconvénients et ne répond pas à la réglementation actuelle

- Absence d'autonomie inter-tests des règles d'interprétation
- Lourdeur de la gestion et de la traçabilité des changements de lots,
- Saisie impossible des causes de non-conformité et des actions correctives
- Absence de traçabilité de la validation du biologiste et des actions
- Absence de lien entre les résultats des CIQ et des patients
- Absence de transfert automatisé des résultats depuis les automates,
- Gestion d'un logiciel supplémentaire non disponible en version multi-postes , ni en version française

Ces différents points nous ont montré la nécessité de rechercher le logiciel le mieux adapté à la virologie et répondant aux recommandations actuelles.

### **4 Annonce du plan**

Cette étude a consisté à

- Décrire les logiciels utilisés pour la gestion des CIQ dans les laboratoires de virologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)
- Comparer les avantages et inconvénients des différents types de logiciels permettant la gestion des CIQ sur le plan de l'analyse des résultats d'abord, puis sur le plan de l'utilisation pratique du logiciel.

- Choisir le logiciel idéal pour un laboratoire de virologie.

## **Méthodologie**

### **1 Enquête auprès des laboratoires de virologie de l'AP-HP**

L'enquête a été faite par téléphone en juin 2011 auprès des 9 laboratoires de virologie de l'AP-HP et a porté sur les logiciels actuellement utilisés ou prévus d'être utilisés dans un avenir proche.

### **2 Comparaison des logiciels**

#### **2-1 Choix des logiciels (Table 1)**

Les logiciels inclus dans cette comparaison ont été choisis en sélectionnant 1 ou 2 logiciels dans chacune des 5 grandes classes de logiciels de gestion des CIQ (1). Les logiciels utilisés dans les laboratoires de virologie de l'AP-HP ont été privilégiés.

**2-1-1 Logiciels dédiés à l'analyse des CIQ : logiciel MultiQC.** Il s'agit de la nouvelle version plus perfectionnée et payante du logiciel libre MedLabQC actuellement utilisé au laboratoire. Il a été également conçu par le Dr Philippe Marquis et peut être téléchargé sur le site [www.multiqc.com](http://www.multiqc.com). Notice : MultiQC 7.0 – User manual, (108 pages).

#### **2-1-2 Logiciels dédiés à l'analyse des CIQ associé à un programme de comparaison inter-laboratoires des résultats par Internet**

Ces logiciels sont gérés par les fabricants ou distributeurs de CIQ.

- logiciel **InterQC** vendu par Ingen, distributeur des CIQ Accurun (Seracare). Ce logiciel a été fabriqué par la firme espagnole Vitro. Notices : InterQC Help manual, version 2.2.00.R0 (134 pages), INTERQC ingen Manuel simplifié tout client (32 pages), InterQC : methodology used (4 pages) téléchargé sur le site [www.interqc.com](http://www.interqc.com).
- logiciel **Unity Real Time** vendu par Biorad, fabricant des CIQ Virotrol. Notice : Unity Real Time 2.0 ®, Guide de référence pour la gestion experte du contrôle de qualité (510 pages).

**2-1-3 Logiciels de SGL :** logiciel Glims de MIPS, futur logiciel exclusif de biologie de l'AP-HP. Notice : Glims 7.3 manual (chapitres concernant les CQ : 71 pages)

**2-1-4 Logiciels de gestion de la qualité :** logiciel Kalilab distribué par Netika . Notice : Kalilab, Chapitre 9 – Gérer les contrôles Qualité (Internes-Externes) (16 pages).

Parmi les 4 principaux logiciels de gestion de la qualité, Blue Medi santé (BlueKango) et Sapa (Inlog) ne comportent pas de module intégré permettant l'analyse des CIQ.

DL Santé, producteur du logiciel Armure, produit également le logiciel Biomanager, système de gestion de la production du laboratoire qui comporte une partie dédiée à l'analyse des CIQ. Ce logiciel est en cours de modification sur différents points importants, dont l'amélioration des connexions avec Armure. La version améliorée n'étant pas disponible, il a été décidé de ne pas décrire la version précédente.

**2-1-5 Logiciels embarqués liés aux automates d'analyse :** automate Architect d'Abbott, automate de sérologie. Notice : Architect system, Operations manual, 201837-108. (chapitres concernant les CQ 116 pages), Architect ci8200, configuration des contrôles (15 pages), Architect ci8200, résultats (8 pages). Aucun des 3 automates principaux de charge virale HIV et Hépatites (Abbott, Biomérieux, Roche) ne permet la gestion des CIQ autres que les contrôles des trousse.

**Table 1 : Récapitulatif des 6 logiciels comparés.**

	<b>Architect</b>	<b>Glims</b>	<b>InterQC</b>	<b>Kalilab</b>	<b>MultiQC</b>	<b>Unity Real Time</b>
<b>Classe</b>	Automate	SGL	Dédié + inter-labos	Qualite	Dédié	Dédié + inter-labos
<b>Fabricant</b>	Abbott	Mips	Ingen, Vitro	Netika	Marquis	Biorad

## 2-2 Critères de comparaison

L'étude de chaque logiciel a été basée sur la notice de paramétrage et d'utilisation et une démonstration du fonctionnement (sauf pour Glims).

Les différents points étudiés dans cette comparaison ont été

- Analyse des résultats
  - Règles de Westgard
  - Autres méthodes d'analyse
  - Intervalle de tolérance médicale
  - Programmes inter-laboratoires
  - Evaluation de l'incertitude de mesure
  - Calcul de la capabilité
  - Aide au choix des objectifs analytiques et de la procédure de CIQ
- Utilisation pratique
  - CIQ pris en charge

- validation, traçabilité des actions correctives, non-conformités
- Tableaux et représentations graphiques
- Gestion des EEQ
- Procédure de changement de lot
- Coût

Lorsqu'un de ces critères appartient aux recommandations officielles, il est noté : SH GTA 01, SFBC ou LAB GTA 06 dans le chapitre « Résultats ».

## **Résultats**

### **1 Gestion des CIQ par les laboratoires de virologie de l'AP-HP**

Les 9 laboratoires interrogés ont rapporté l'utilisation actuelle ou prochainement prévue de

- un logiciel dédié avec programme de comparaisons inter-laboratoires.
  - InterQC dans 4 cas
  - Unity Real Time dans 1 cas
- du SGL
  1. Glims, dans 1 cas
  2. Netlab associé à un tableau excel pour le calcul des statistiques dans 1 cas
- du logiciel de l'automate d'analyses
  3. Architect dans 1 cas.
  4. PGP, concentrateur, qui peut être considéré comme un automate virtuel dans 1 cas.

Deux laboratoires n'utilisent pas de système informatique pour analyser leurs résultats de CIQ.

Un laboratoire a décrit l'utilisation simultanée ou très prochaine de 3 systèmes.

## **2 Comparaison des logiciels**

### **2-1 Méthodes d'analyse des résultats des CIQ**

#### **2-1-1 Statistiques de base (SFBC)**

La moyenne, l'écart-type, le CV sont calculés automatiquement dans les 6 logiciels.

#### **2-1-2 Choix de la référence pour l'analyse statistique des CIQ**

La moyenne et l'écart-type de référence auxquels sont comparées les données des CIQ peuvent avoir plusieurs origines.

InterQC présente la particularité de permettre l'utilisation comme référence de chacune des règles, soit des données internes au laboratoire soit des données du programme inter-laboratoires.

La période servant de référence est fixée de différentes façons :

**A Période flottante** dans laquelle chaque nouvelle technique est intégrée. Ce principe est intéressant au début de l'utilisation d'un nouveau lot mais ne doit pas être utilisé à long terme car les dérives lentes peuvent être masquées sauf si le système est stable (SFBC).

Ce mode de calcul peut être utilisé par les 6 logiciels.

Unity Real Time laisse par ailleurs la possibilité de définir la période flottante au dernier mois, aux 6 derniers mois, à une plage de dates ou à l'ensemble de la période d'utilisation du lot en cours.

Pour InterQC, il s'agit d'une période mobile qui contient constamment les 40 dernières données. Le logiciel a la particularité d'inclure une procédure d'identification et d'exclusion des valeurs aberrantes.

### **B Période fixée. (SFBC)**

Ce mode de calcul est possible pour tous les logiciels sauf Architect (où le processus n'est pas automatisé mais peut être fait manuellement), et InterQC.

Dans MultiQC, il est possible d'utiliser comme référence plusieurs périodes non contiguës, ce qui permet d'exclure des périodes où des problèmes auraient été rencontrés.

Dans Glims, la période fixée est toujours au début de l'utilisation d'un lot.

### **C Moyenne et Ecart-type prédéfinis**

Tous les logiciels permettent d'utiliser comme référence des valeurs prédéfinies de moyenne et d'écart-type ou de coefficient de variation.

MultiQC conseille ce mode de paramétrage dès l'accumulation d'un nombre suffisant de données, en utilisant comme valeur cible la moyenne géométrique mobile pondérée (EWMA) que nous allons revoir.

Dans Glims, MultiQC et Unity Real Time, lors d'un changement de lot, un écart-type prédéfini (déterminé avec le lot précédent) peut être utilisé alors que la moyenne du nouveau lot est calculée sur une période flottante.

Architect donne la possibilité d'enregistrer 2 types de moyenne et écart-type prédéfini (attendu et fabricant).

### **2-1-3 Règles de Westgard**

#### **2-1-3-1 Disponibilité des règles de Westgard (SFBC)**

Six règles ont été proposées par James Westgard ( $1_{2S}$ ,  $1_{3S}$ ,  $2_{2S}$ ,  $R_{4S}$ ,  $4_{1S}$  et  $10_x$ ) pour améliorer l'analyse des cartes de Levey-Jennings en intégrant les données des essais antérieurs et pour tenter de distinguer les erreurs aléatoires des erreurs systématiques. Elles sont disponibles dans 5 des 6 logiciels évalués. Elles sont absentes du logiciel MultiQC, alors qu'elles étaient présentes dans la version antérieure MedLabQC.

#### **2-1-3-2 Paramétrage autonome des règles de Westgard pour chaque analyse (SFBC)**

Les règles de Westgard doivent être choisies et combinées en fonction de la qualité nécessaire et de la performance de chaque analyse.

Architect ne permet pas le paramétrage indépendant des règles de Westgard pour chaque analyse. Pour InterQC, le paramétrage se fait au niveau de l'ensemble des analyses d'un instrument, mais d'autres règles spécifiques de chaque test sont proposées (QC director) et il est conseillé de placer les règles de Westgard paramétrées par instrument en mise en garde pour éviter d'augmenter les faux rejets.

Les 3 autres logiciels permettent le paramétrage indépendant des règles de Westgard pour chaque analyse.

### **2-1-4 Critiques des règles de Westgard**

Tous les logiciels sauf Architect considèrent les 6 règles de Westgard classiques insuffisantes et proposent en supplément ou en substitution d'autres méthodes d'analyse des données des CIQ. Les règles de Westgard classiques sont critiquées d'une part pour leur sensibilité insuffisante, ce qu'essaye d'améliorer par exemple la méthode EWMA, et d'autre part pour l'induction de rejets excessifs, ce à quoi doit remédier l'intervalle d'acceptation basé sur la tolérance médicale.

#### **2-1-4-1 Modification des règles de Westgard**

Quatre logiciels ont complété les règles de Westgard

Unity Real Time a ajouté 10 règles dont l'utilisation est suggérée dans le module Westgard advisor conçu par J Westgard :  $1_{2.5S}$ ,  $1_{3.5S}$ ,  $1_{4S}$ ,  $1_{5S}$  (erreur systématique, parfois aléatoire),  $3_{1S}$ ,  $7_X$ ,  $8_X$ ,  $9_X$ ,  $12_X$  (biais systématique si 1 niveau de contrôle ou erreur systématique si plusieurs niveaux de contrôle) et  $7_T$  (progression)

Glims a ajouté la règle Su3 (mesure de la déviation combinée des CIQ, addition des valeurs absolues des % d'écart à la moyenne de 3 CIQ) et donne la possibilité de paramétrer n'importe quelle règle. Glims permet également de paramétrer un nombre limite de CIQ situés du même coté de la moyenne (Processus Trend Check).

InterQC a ajouté les règles suivantes  $1_{2.5S}$ ,  $1_{3.5S}$ ,  $3_{1S}$  et  $6_X$  dont le choix est conseillé pour chaque analyse dans le module QC director.

Kalilab a ajouté la règle  $7_T$ .

Architect et Glims spécifient des détails aux règles existantes : niveau du contrôle identique, run identique.

#### **2-1-4-2 Cas particulier de MultiQC**

Le logiciel MultiQC ne propose pas les règles de Westgard, que l'auteur P Marquis considère comme surannées mais utilise la distance de plus de 3 écarts-types à la moyenne comme limite d'un CIQ hors contrôle.

Par contre, il offre d'autres possibilités d'analyse, en particulier la moyenne géométrique mobile pondérée (EWMA) que nous reverrons.

MultiQC présente aussi la particularité de remplacer le nombre d'écarts-types toléré autour de la moyenne par le ratio égal au nombre total de points divisé par le nombre de signaux d'erreur, appelé average run length (parcours moyen avant rejet exprimé en points de contrôle) ou ARL. Par exemple une limite à +/- 2 écart-types correspond à ARL égal à 22, +/- 3 écarts-types à ARL égal à 370. Ceci a l'avantage d'une expression plus concrète.

#### **2-1-5 Moyenne géométrique mobile pondérée : EWMA**

La moyenne géométrique mobile pondérée (EWMA: exponentially weighted moving average) améliore la détection des petites dérives par rapport à la carte de Shewhart et aux règles classiques de Westgard (3). L'utilisation de moyennes mobiles est citée par LAB GTA 06.

Le calcul d'EWMA est possible dans MultiQC, Glims (processus trigger check du nom du premier descripteur de la méthode) et Kalilab.

Le calcul consiste à incorporer à la moyenne précédente une fraction lambda (facteur de pondération) de la dernière concentration mesurée. Ceci permet d'aplanir les variations aléatoires pour mettre en évidence seulement les tendances significatives.

Lambda est fixé par défaut à 0.15 dans MultiQC et 0.10 dans Glims.

La moyenne des résultats d'EWMA est égale à la moyenne classique.

Une plage de validité d'EWMA peut être définie dans MultiQC et dans Glims, mais pas dans Kalilab.

Dans MultiQC, la limite acceptable de variation d'EWMA est préconisée à 1 écart-type pour lambda à 0.10. Le dépassement de cette limite prédit la survenue prochaine de résultats hors-contrôles, ce qui permet d'optimiser la prévention des anomalies comme recommandé dans SH GTA 01.

Dans Glims, les limites acceptables sont définies par l'indice TTS (trigg tracking signal) pré-configuré en fonction de l'indice de pondération et de l'intervalle de confiance (4).

MultiQC offre la possibilité de réinitialiser EWMA lors de changements des conditions d'analyse pour éviter de fausses alarmes.

### **2-1-6 Cusum**

InterQC a la particularité de présenter le résultat CUSUM (cumulative sum) (5). Il s'agit du cumul dans le temps des déviations à la moyenne. Ce calcul permet également de détecter plus rapidement les petites dérives que les cartes de Shewhart et les règles de Westgard. Par contre l'inconvénient est qu'il n'est pas possible de saisir des limites autorisées.

### **2-1-7 Cartes de calibration**

MultiQC propose l'analyse des CIQ par le principe des cartes de calibration. Il s'agit de remplacer chaque vecteur de CIQ par la fonction liant les valeurs trouvées aux valeurs théoriques.

### **2-1-8 Intervalle d'acceptation et notion de pertinence médicale**

Tous les logiciels sauf Architect et InterQC offrent la possibilité d'ajouter au contrôle statistique un intervalle d'acceptation fixé par l'utilisateur.

Ce mode peut être utilisé de différentes façons.

En virologie où les analyses qualitatives avec signal quantitatif sont très fréquentes, un intervalle est intéressant, puisque la seule exigence est d'avoir un résultat supérieur au seuil.

Ce mode peut également être utilisé pour prendre en compte les limites fournies par le fabricant.

Enfin, le principal intérêt de ce mode d'analyse est de pouvoir saisir un intervalle de pertinence médicale de la variation d'un résultat. Le but de cet intervalle est d'éviter une sur-interprétation des valeurs statistiques avec un rejet excessif de techniques, alors que la dérive statistique constatée n'a aucune conséquence médicale sur les résultats des patients (SH GTA 01). MultiQC (Acceptance chart) et Unity Real Time insistent beaucoup sur cette notion.

MultiQC propose une carte de validation basé sur l'intervalle d'acceptabilité, l'EWMA entouré d'un intervalle mobile de 3 écarts-types à court terme.

L'intervalle d'acceptation médicale doit être fixé par l'utilisateur en fonction des besoins cliniques, de la variation biologique, des recommandations professionnelles ou en dernier recours des règles actuelles de l'art (comparaison inter-laboratoires, essais d'aptitude) de la variable analysée. Par définition, la fluctuation dans cet intervalle ne doit pas modifier les conséquences du résultat en termes de diagnostic, pronostic, suivi thérapeutique. L'amplitude de l'intervalle d'acceptation doit être en premier lieu définie pour chaque analyse.

L'utilisation d'un intervalle d'acceptation médicale est particulièrement intéressante quand celui-ci excède largement la variabilité aléatoire inhérente à l'analyse. Elle permet d'accepter les résultats hors contrôle statistique mais compris dans l'intervalle d'acceptabilité, ce qui induit une économie en temps et en coût, en évitant de retester le CIQ et/ou les patients et/ou de recalibrer. L'action corrective est retardée.

Ceci est d'autant plus fréquent que les instruments récents de laboratoire sont souvent plus précis que cela n'est médicalement nécessaire.

Dans MultiQC, l'intervalle d'acceptation peut être définie pour l'ensemble des concentrations ou pour une zone de concentrations et peut être fixée soit en valeur relative, soit en valeur absolue.

Dans Glims (accuracy check) et dans Kalilab, l'intervalle est paramétré en valeur relative, dans Unity Real Time soit en valeur relative soit en valeur absolue.

### **2-1-9 Analyse multidimensionnelle**

Les CIQ sont souvent utilisés à plusieurs niveaux (SH GTA 01, SFBC).

MultiQC permet l'analyse simultanée de plusieurs niveaux de CIQ (dont l'association est nommée vecteur) par la méthode de l'indice T2 de Hotelling (ARL fixé par défaut à 200) (3). Ceci permet de valider un vecteur alors qu'un des CIQ le composant est hors contrôle et d'améliorer la détection des erreurs aléatoires.

### **2-1-10 Moyenne des patients (LAB GTA 06)**

MultiQC et Glms permettent le calcul des résultats moyens ou médians des patients en temps réel. Cette procédure n'a pas d'intérêt en virologie où la variabilité des résultats des patients est beaucoup plus grande que la variabilité de l'analyse.

### **2-1-11 Programmes inter-laboratoires (SH GTA 01, SFBC)**

Unity Real Time et InterQC comportent une phase de comparaison inter-laboratoires des résultats des CIQ.

#### **2-1-11-1 Validation immédiate des résultats**

Dans InterQC, la validation immédiate des données se fait systématiquement par référence aux données des autres laboratoires en utilisant les règles de Westgard. La justesse (biais mesuré en IET), et la fidélité (RCV) sont immédiatement calculées et une alarme peut être déclenchée. Les résultats sont considérés acceptables jusqu'à 2. La moyenne de chaque laboratoire est considérée pour éviter l'influence disproportionnée des laboratoires en fonction de leur nombre de données.

Unity Real Time permet de comparer à tout moment ses résultats avec ceux des autres laboratoires par la procédure InstantQC, mais offre également d'autres méthodes intra-laboratoire de validation immédiate des résultats.

#### **2-1-11-2 Analyse rétrospective de la qualité de réalisation des analyses**

L'analyse rétrospective des résultats, permet également d'évaluer plus globalement la qualité de réalisation de l'analyse comparativement aux autres laboratoires en calculant justesse (IET, ou z-score), précision (RCV), erreur totale et capacité (LAB GTA 06).

Ceci permet de déterminer si le laboratoire répond aux exigences de qualité fixées en comparant l'erreur totale à l'erreur totale acceptable.

Cela permet aussi d'optimiser le choix des processus de CIQ comme nous le reverrons.

### **2-1-11-3 Définition des groupes de laboratoires**

La comparaison à différents groupes de laboratoires est possible.

Dans Unity Real Time, 3 niveaux de groupe sont possibles : groupe de pairs (groupe de comparaison idéal avec même instrument, lot, niveau, réactif, méthode d'analyse, unités et température), groupe de méthode (utilisant réactifs et instrument différents), groupe constitué par tous les laboratoires (même lot, niveau, unités et température).

Dans InterQC, il existe 2 niveaux intermédiaires supplémentaires : réactif commun, fabricant commun.

### **2-1-12 Evaluation de l'incertitude de mesure (SFBC)**

Elle est calculée par les logiciels Kalilab par référence aux données des évaluations externes de la qualité (EEQ), et par les logiciels InterQC et Unity Real Time, par référence aux données de CIQ des programmes inter-laboratoires.

### **2-1-13 Calcul de la capabilité (SFBC, LAB GTA 06)**

La connaissance de la capabilité permet d'alléger le processus de CIQ des analyses à capabilité élevée. Au contraire, la procédure des CIQ devient de plus en plus importante au fur et à mesure que la capabilité diminue.

#### **2-1-13-1 Capabilité dans MultiQC**

Dans MultiQC, la capabilité d'une analyse peut être quantifiée soit par l'indice de capabilité CP (Capacity Process) égal au ratio de l'intervalle d'acceptabilité médicale divisé par 6 écarts-types d'EWMA soit par l'indice de capabilité uni-latéral CPK, égal au ratio de la différence minimale entre limite d'acceptabilité et moyenne divisé par 3 écart-types. La capabilité est considérée acceptable si ces indices sont supérieurs à 1.3 et excellente s'ils sont supérieurs à 2. En dessous de 1.3, la reproductibilité de l'analyse doit être améliorée pour éviter les écarts statistiquement validés mais non tolérables médicalement .

Dans la validation des résultats par l'intervalle d'acceptation, la limite acceptable de CPK est fixée par défaut à 1.

#### **2-1-13-2 Capabilité dans Unity Real Time et InterQC**

Dans ces deux logiciels où la valeur du biais est disponible, le calcul de Sigma est possible (LAB GTA 06) (6). InterQC propose de calculer Sigma en utilisant différentes définitions d'erreur totale acceptable.

InterQC conseille de considérer une valeur de Sigma entre 3 et 4 avec réserve.

## **2-1-14 Aide à la définition des objectifs analytiques et au choix de la procédure de CIQ**

### **2-1-14-1 Dans Unity Real Time**

Le logiciel Unity Real Time contient le module Westgard advisor mis au point par J Westgard avec Biorad, qui recommande pour chaque analyse les règles statistiques à appliquer et le nombre de CIQ à tester pour optimiser la procédure en terme de sensibilité de détection des erreurs, diminution des faux rejets, diminution du coût.

La procédure suggérée est basée sur les objectifs de performance choisis (en particulier, erreur totale acceptable), les données historiques du laboratoire et les données du groupe consensuel choisi intra ou inter-laboratoires.

Le logiciel aide au choix de l'erreur totale acceptable en proposant plusieurs modes de calcul : +/- 3 écarts-types, en fonction de l'état de l'art du CV du groupe consensuel ou en fonction des données publiées, incluant en particulier les données de variation biologique intra-individu et en prenant en compte le niveau de performance choisi (optimal, souhaitable ou minimal calculés à l'aide des limites de variation biologique recommandés par Ricos. Les seuils sont 0.5 et 1 pour l'IET, et 1 et 1.5 pour le RCV).

Westgard Advisor recommande des règles statistiques d'interprétation des CIQ automatiquement ou en fonction de certains critères choisis manuellement : nombre de contrôles pris en compte par série, plage de dates (avec données représentatives), niveau de contrôle choisi, groupe de comparaison.

Le graphique OPSpec (spécification et processus opérationnels) (LAB GTA 06) représente la justesse et la fidélité de l'analyse par rapport aux limites acceptables qu'une procédure de CIQ peut tolérer pour le choix d'une certaine erreur totale acceptable et d'un certain pourcentage de détection des erreurs.

Ce schéma permet donc de choisir la procédure de CIQ la plus adaptée et montre indirectement comment une amélioration de la justesse et de la fidélité de l'analyse peuvent permettre de simplifier la procédure.

La conformité des procédures de CIQ doit être également régulièrement contrôlée afin d'ajuster le choix des règles, réduire les faux rejets, diminuer les répétitions de CQ et les recalibrations inutiles. Unity Real Time facilite cette révision rétrospective grâce à la mise à disposition d'objectifs analytiques tels que Erreur totale-BV (erreur totale acceptable) et pertinence médicale (intervalle d'acceptation), que nous avons déjà vus, et également Imprécision-BV et état de l'art.

Les objectifs de l'imprécision-BV sont basés sur les données publiées.

L'état de l'art fournit la valeur optimale de la fidélité calculée d'après le programme inter-laboratoires (CV médian).

#### **2-1-14-2 Dans InterQC**

Le logiciel InterQC offre une démarche similaire de conseil de règles d'analyse statistique des données internes par le module QC director, mais ne conseille pas le nombre de CIQ à tester.

L'erreur totale acceptable peut être calculée d'après les recommandations de différentes sociétés savantes ou d'après la variabilité biologique. La hiérarchie des références permettant le calcul est paramétrable.

L'erreur critique sera calculée.

Pareillement à Unity Real Time, le choix des règles statistiques sera basé sur les données internes, les données externes du groupe consensuel et des paramètres fixés par l'utilisateur : probabilité limite de faux positifs et de détection des erreurs, type de règle choisie (simple ou combinée), nombre de CIQ impliqués.

Le logiciel calcule la probabilité de détection de biais, de détection d'infidélité et de faux rejet en fonction des règles statistiques choisies (SFBC).

Un graphe des courbes de puissance en fonction de l'erreur critique peut être vu pour la courbe sélectionnée (LAB GTA 06).

Si une règle existe déjà, le système essaye de l'optimiser à chaque revue d'objectif

Le délai entre deux revues d'objectifs peut être paramétré dans InterQC.

### **2-2 Comparaison des logiciels sur le plan pratique**

#### **2-2-1 CIQ pris en charge**

Tous les logiciels sauf InterQC permettent l'enregistrement de tout CIQ qu'il soit de trousse, indépendant commercial ou indépendant artisanal. Unity Real Time ne propose le programme inter-laboratoires que pour les CIQ Biorad.

InterQC est disponible pour les CIQ Accurun. L'utilisation pour d'autres CIQ doit faire l'objet d'un paramétrage spécifique payant par le fabricant et ne peut pas faire l'objet d'un programme inter-laboratoires.

### **2-2-2 Paramétrage des analyses et des lots de contrôles**

Les 6 logiciels prévoient l'enregistrement indépendant des CIQ et des analyses, puis le paramétrage de la liaison car un même CIQ est souvent utilisé dans plusieurs analyses.

Kalilab présente l'intérêt de récupérer les données des CIQ déjà créés dans le module d'administration des produits.

Unity Real Time et InterQC exigent des données détaillées concernant les analyses, nécessaires à la définition des groupes de pairs du programme inter-laboratoires (marque de la trousse ou de l'instrument, fabricant des réactifs, méthode, l'unité de mesure, température de fonctionnement des enzymes).

Les 6 logiciels permettent la duplication des paramètres d'une analyse ou d'un lot de CIQ pour éviter la saisie répétée des données.

Unity Real Time et MultiQC permettent l'organisation des analyses en panels ou profils qui facilitent la saisie et la validation des données.

Les logiciels permettent en général le suivi de plusieurs niveaux par analyse (SH GTA 01): jusqu'à 6 pour MultiQC, 9 pour Unity Real Time.

### **2-2-3 Entrée des résultats des CIQ**

les 6 logiciels permettent l'entrée manuelle, ou automatique des données si la connexion avec les automates ou éventuellement le SGL ou un logiciel concentrateur a été paramétrée.

Glims a l'intérêt de ne pas nécessiter de connexion supplémentaire.

Glims et Architect relient directement le résultat des contrôles à chaque résultat d'analyse (SH GTA 01). Pour les autres logiciels, le lien est indirect passant par la date et l'heure de l'analyse.

Unity Real Time et InterQC permettent de saisir des données résumées, c'est-à-dire remplacées par leurs caractéristiques statistiques.

InterQC ne permet pas la traçabilité de la personne ayant saisi les données.

Glims permet de différencier des résultats officiels et non officiels.

### **2-2-4 Validation**

Les 6 logiciels nécessitent une validation des données des CIQ. La validation peut être automatique, semi-automatique ou manuelle.

Seuls Unity Real Time et Kalilab prévoient une validation initiale par le technicien et une validation secondaire par le biologiste et en assurent la traçabilité. Ceci peut également faire l'objet d'un paramétrage spécifique dans Glims.

Unity Real Time enregistre la date et l'heure de la validation.

Dans MultiQC et Architect les résultats en attente de validation sont regroupés dans une liste en cours. Dans Glims, il est possible de récapituler en permanence l'état validé ou rejeté des CIQ des séries en cours de passage.

Dans les 6 logiciels, chaque règle peut être paramétrée pour induire soit un rejet, soit une mise en garde lorsqu'elle n'est pas respectée (SH GTA 01).

Glims permet d'attribuer un degré de sévérité à chaque règle.

Dans Unity real Time, Glims et Kalilab le rejet d'une règle peut induire automatiquement un message automatique, une action corrective obligatoire (comme un nouveau test du CIQ), l'entrée obligatoire d'un commentaire décrivant la cause de non-validation. Kalilab et Glims peuvent créer une non-conformité.

Dans Unity Real Time, le rejet d'un résultat induit le rejet de la série.

Dans Unity Real Time et InterQC, l'état rejeté ou accepté peut être modifié manuellement. Ces modifications peuvent être tracées.

Lors du non-respect d'une règle, Glims et Architect inscrivent un alarme au niveau des résultats des patients. Dans Glims, cette alarme empêche la validation automatique des résultats des patients.

Les commentaires, actions correctives, causes d'erreurs sont prédéfinis dans des bibliothèques dans Unity Real Time, InterQC, Glims et Kalilab (SFBC). Des textes libres sont également possibles dans Unity Real Time et Glims.

### **2-2-5 Affichage des tableaux de résultats individuels des CIQ**

Les tableaux de résultats des CIQ font figurer les éléments suivants

- Dans les 6 logiciels :
  1. statistiques mises à jour automatiquement avec: moyenne, écart-type, CV, nombre de points. (SFBC)
  2. Alarme ou rejet avec code couleur
  3. Commentaire lié à un point
- Dans certains logiciels :
  1. EWMA : MultiQC, Kalilab et Glims.
  2. Ecart-type attendu, moyenne attendue : Architect.

3. Z score (différence entre le résultat et la moyenne attendue calculé en nombre d'écart-types) : Unity Real Time
4. Noms des règles violées Unity Real Time, InterQC, Architect.  
Gravité des règles violées : Glims.
5. Révision : Unity real Time, Glims
6. Action corrective: Unity real Time, InterQC

### **2-2-6 Affichage des cartes de contrôle de Levey-Jennings ou Shewhart (SFBC)**

Elle est possible dans tous les logiciels et présente toujours

- La moyenne et les valeurs moyenne +/- 1, 2, 3 écart-types.
- La couleur de fond de la carte est différente dans les zones en-deça de 2 écart-types, entre 2 et 3 écart-types et au-delà de 3 écart-types.
- Les points rejetés sont exclus de la ligne et représentés différemment.
- Les commentaires associés à des points

Dans certains logiciels, sont représentés en plus :

- la valeur cible du fabricant : MultiQC, Kalilab, Architect,
- la valeur cible de objectif analytique (InterQC) avec limites de décision : Unity Real Time, Glims
- les moyennes flottante et fixée : Unity Real Time
- les limites supérieures et inférieures du rejet : MultiQC, Glims, Kalilab
- la ligne EWMA (Kalilab) et ses limites supérieure et inférieure de rejet (par défaut +/- 1 écart-type) : MultiQC. La ligne EWMA peut être réinitialisée en cas de changement des conditions analytiques : MultiQC.
- un symbole de validité de l'analyse de plusieurs niveaux (vecteur) : MultiQC
- les données peuvent être présentées en valeur absolue ou en % autour de la moyenne : InterQC, Glims.
- Les causes d'erreur et actions correctives : InterQC, Glims
- Les événements pouvant modifier les résultats analytiques : MultiQC, InterQC, Glims
- Le graphique peut représenter les données internes ou les données d'un groupe de comparaison : Unity Real Time, InterQC
- Plusieurs niveaux ou plusieurs lots ou plusieurs CIQ peuvent être superposés sur un même schéma : Unity Real Time, Glims

- La présentation peut être limitée aux valeurs acceptées, rejetées, exclues : InterQC.
- EEQ, représentée à une distance d'EWMA du CIQ égal au biais (en %) par rapport au groupe de pairs. La couleur du point de l'EEQ symbolise le niveau du biais par rapport à l'intervalle de tolérance médicale : MultiQC

## **2-2-7 Autres tableaux de données et rapports**

Des synthèses très variées sont disponibles en fonction des logiciels.

Ces synthèses peuvent être imprimées ou conservées sous version électronique, pouvant constituer des audits officiels : Unity Real Time, InterQC, Glims.

Des rapports mensuels (SFBC) automatiques sont possibles avec récapitulatif statistique et représentation graphique : Unity Real Time, InterQC, Glims, Architect.

Les tableaux suivants plus spécifiques sont disponibles

- biais, CV et indice de capabilité (quality diagnostic) : MultiQC
- Erreur totale, erreur aléatoire, erreur systématique, erreur totale acceptable : InterQC
- Incertitude de mesure, biais : Kalilab
- Pourcentage de données n'ayant violé aucune règle, ni objectif analytique : Unity Real Time
- Données violant les règles, associées à une action ou commentaire : Unity Real Time, InterQC
- Révision des données : Unity Real Time, Glims
- Rapport d'aide au choix des règles (Westgard advisor) : Unity real time
- Risque de faux rejet et possibilité de détection d'erreurs systématiques ou aléatoires en fonction du choix des règles : InterQC
- Règles choisies avec commentaire : InterQC
- Glims (et à un moindre degré Architect) permet de paramétrer de nombreux tableaux en fonction du statut d'évaluation, de lots en cours ou non, du nombre de points, de la fiabilité de la qualité, des points en alarme ou rejetés le jour.
- Statistiques externes immédiates: Comparaison aux autres laboratoires du groupe consensuel à tout moment avec indice d'écart-type et rapport de coefficient de variation: Unity Real Time (instant QC sur demande), InterQC

(automatiquement à chaque entrée données, comparaison globale et avec le groupe le plus spécifique).

- Statistiques externes rétrospectives : rapports mensuels ou trimestriels
  1. Histogramme comparatifs des moyennes du laboratoire et de plusieurs groupes de laboratoires : InterQC
  2. Performance du laboratoire avec IET et RCV, (alerte si  $>2$ ) : Unity Real Time
  3. Rejets de données par rapport aux données du groupe consensuel : Unity Real Time
  4. Histogramme des moyennes, indices de justesse et de fidélité mensuels comparatif du laboratoire et du groupe consensuel.
  5. Ensemble des données obtenues par lot de CIQ

### **2-2-8 Autres représentations graphiques**

Cartes d'acceptation figurant EWMA, encadré des limites à  $\pm 3$  écart-types à court terme fluctuant autour de la moyenne et les limites de la tolérance médicale. EWMA peut être initialisé après un changement des conditions analytiques. Les cartes d'acceptation sont un outil pragmatique mais utilisable seulement quand l'index de capabilité est supérieur à 2 : MultiQC

Histogramme des valeurs de CIQ avec intervalle d'incertitude (3 écarts-types) et intervalle de tolérance, (quality diagnostic) : MultiQC

Histogramme des moyennes mensuelles pour mettre en évidence les tendances à long terme : Unity Real Time

Graphe multi-niveaux : moyenne interne des différents niveaux d'un CIQ par référence aux valeurs externes, InterQC

Graphe des moyennes et des écart-types mensuels internes et externes, InterQC

Diagramme représentant le biais et la fidélité de plusieurs niveaux ou de plusieurs CIQ : Unity Real Time (diagramme de Yundt), InterQC

Graphe cusum: différences à la moyenne cumulées, InterQC

Cartes de calibration : MultiQC

Histogramme des résultats des patients : MultiQC

Diagramme de Youden pour représenter des données appariées pour 2 niveaux ou 2 CIQ : Unity Real Time, Glims, Kalilab

Graphiques OPSpecs : Unity real time

Graphique des erreurs : totale acceptable, aléatoire, systématique, InterQC

Courbes de puissance : probabilité de détection de l'erreur aléatoire ou systématique en fonction de l'erreur critique pour 1 règle choisie, InterQC.

### **2-2-9 Gestion des résultats des évaluations externes de Qualité (EEQ)**

Trois logiciels permettent la saisie des résultats des EEQ : MultiQC, InterQC et Kalilab.

Kalilab apporte le plus de fonctionnalités : alerte sur la date limite pour rendre le résultat, paramétrage d'un passage régulier, saisie de la moyenne, de l'écart-type et du CV du compte-rendu, ainsi que du résultat du CIQ testé le même jour, calcul du biais et de l'incertitude de mesure liée à la justesse, validation, création éventuelle d'une non-conformité, récapitulatif de toutes les EEQ.

MultiQC permet la saisie des résultats des EEQ pour le laboratoire et pour le groupe pair et affiche le % d'erreur avec référence à la tolérance médicale mais ne suggère pas d'utiliser ces résultats pour le calcul de l'erreur totale.

### **2-2-10 Gestion des CIQ qualitatifs (LAB GTA 06)**

Elle est possible dans Kalilab et pour certaines analyses dans Unity Real Time mais pas en virologie.

### **2-2-11 Procédure de changement du lot de CIQ**

MultiQC et Glims prévoient une procédure spécifique pour un nouveau lot.

- Moyenne flottante systématique en conservant la même variabilité que le lot précédent (semi-learning mode) : MultiQC

- Test en parallèle de l'ancien et du nouveau lots (SH GTA 01) pendant une période d'évaluation de durée paramétrable. A l'issue de ce délai, cette période peut être automatiquement considérée comme référence avec impression automatique d'un rapport : Glims

Les 6 logiciels permettent de fermer des lots qui ne sont plus utilisés. Cela peut être déclenché automatiquement dans MultiQC et Glims.

### **2-2-12 Ordre de passage d'un CIQ**

Glims peut induire le passage des CIQ après un certain délai évalué en temps ou en nombre d'échantillons. Le passage peut être prévu en début, milieu ou fin de technique.

MultiQC, Kalilab et Architect peuvent émettre un message informant de la nécessité du passage.

### **2-2-13 Traçabilité des événements**

Dans MultiQC et InterQC, les événements qui peuvent influencer les résultats analytiques sont montrés sur les cartes de contrôle avec des symboles spécifiques et peuvent faire l'objet de récapitulatifs.

- Nouveau lot de réactifs : MultiQC, InterQC, Remarque sur les réactifs : MultiQC, Blanc réactif : MultiQC
  - Calibration : MultiQC, InterQC, Nouveau lot de calibration : InterQC
  - Nouveau flacon de CIQ : MultiQC, Changement des paramètres du CIQ : MultiQC
  - Maintenance de l'instrument : MultiQC, InterQC
  - Contrôle de linéarité, de Répétabilité Comparaison de méthodes : MultiQC

Un paramétrage étendu à différents tests est possible.

Dans Glims les caractéristiques des réactifs, lots, fournisseurs, appareils, dates de début et fin peuvent être enregistrés et sont liés aux résultats.

Kalilab utilise des liens avec les données déjà enregistrées concernant les réactifs, les lots, la reconstitution, la maintenance des appareils.

#### **2-2-14 Peremption des CIQ**

Dans Unity Real Time et Kalilab, les CIQ périmés ne peuvent pas être utilisés. Un message d'avertissement sur une péremption prochaine peut être paramétré dans Unity Real Time.

Dans InterQC, Glims, Architect, les dates de péremption sont saisies et un message d'alerte s'affiche.

#### **2-2-15 Autres fonctions proposées**

- **Export des données**

L'export est possible avec tous les logiciels.

- **Data de simulation**

MultiQC peut créer des données factices dans un but de démonstration répondant à un CV et à un coefficient de corrélation entre niveaux choisis.

- **Analyseurs doubles**

En cas d'une même analyse effectuée par 2 appareils différents MultiQC propose d'utiliser 2 EWMA couplées apparaissant sur la même carte. Ceci met en évidence le biais entre les 2 appareils afin d'effectuer un ajustement du facteur de calibration si le biais est trop important pour la capabilité de l'analyse.

- **Contrôle de la répétabilité**

MultiQC permet d'interpréter les données d'essais de répétabilité.

- **Détermination de la zone de linéarité**

MultiQC permet le suivi de l'erreur de non-linéarité et de définir la zone de concentrations pour laquelle l'erreur est inférieure à la tolérance.

InterQC permet le contrôle de la zone de linéarité, et affiche un graphe d'écart à la moyenne théorique pour chaque niveau.

- **Comparaison de méthodes**

MultiQC permet de tracer les graphes d'équivalence, les graphes de différence et de faire figurer la zone d'erreur médicalement tolérée (polygone de tolérance).

### **2-2-16 Langue**

MultiQC est disponible seulement en version anglaise.

### **2-2-17 Manuel d'utilisation**

D'un point de vue pratique, tous les manuels sont clairs.

Les manuels de MultiQC et d'Unity Real Time ont l'avantage de fournir des explications théoriques statistiques didactiques et détaillées.

Le manuel de MultiQC peut être téléchargé gratuitement.

Le manuel d'Architect a l'inconvénient d'une redondance importante de l'information

### **2-2-18 Coût (prix approximatifs à faire confirmer par la firme)**

Le coût est très variable entre les logiciels

- MultiQC 300 USD/site et test gratuit pendant 1 mois.
- Unity Real Time 2200 euros (8 postes, incluant Westgard advisor) et abonnement annuel de 400 euros quel que soit le nombre de CIQ. La connexion au SGL ou à un automate revient à environ 4000 euros. La connexion semi-automatique par boîtier coûte 1100 euros/automate.
- InterQC abonnement annuel de 300 euros/an pour 2 CIQ mono ou multi-paramétriques. La connexion automatique à un automate coûte 1000 euros et semi-automatique par boîtier 1500 euros par automate.
- Kalilab, logiciel de qualité coûte de 3000 à 10 000 euros en fonction du nombre de modules .
- Glims et Architect : l'utilisation des modules de qualité n'entraîne aucun coût.

### **2-2-19 Besoins en informatique**

MultiQC n'est pas un logiciel multi-postes. L'installation est recommandée en connexion avec chaque automate. Un accès par un 2<sup>ème</sup> utilisateur est possible par partage du fichier d'origine à condition de pas utiliser ensemble la même analyse et de ne pas utiliser le logiciel lorsque la configuration est en cours de modification. Unity Real Time et Kalilab sont des logiciels multi-postes, qui doivent être connectés à chaque automate ou au SGL ou à un logiciel concentrateur. Il en est de même pour Glims, mais la connexion est déjà réalisée.

InterQC est uniquement accessible en ligne et nécessite le navigateur Internet Explorer

### **2-2-20 Sécurité**

Un mot de passe pour chaque utilisateur est nécessaire dans les 6 logiciels et il existe dans tous plusieurs niveaux d'utilisateurs : 2 dans MultiQC, 5 dans InterQC, 8 domaines d'autorisation dans Unity Real Time.

Unity Real Time, InterQC et Kalilab prévoient un délai d'expiration du mot de passe.

### **3 Limites de l'étude**

La principale limite de cette étude est le manque d'utilisation pratique de ces logiciels. La comparaison est basée sur une démonstration et sur le manuel du logiciel.

Le défaut d'utilisation est surtout regrettable pour la fonction la plus novatrice et la plus intéressante : l'aide à la définition de la procédure de CIQ d'Unity Real Time et InterQC dont l'application à la virologie n'a pas pu être testée.

Pour Kalilab, seul le chapitre du manuel dédié à la gestion des CIQ a pu être consulté et ceci a pu masquer certaines fonctions du logiciel.

### **4 Synthèse des Avantages et Inconvénients des 6 logiciels**

Quatre logiciels (MultiQC, Unity Real Time, InterQc et Glims) ont le grand avantage de proposer des outils d'analyse statistique plus sensibles et plus spécifiques que les 6 classiques règles de Westgard et de faire intervenir la notion de tolérance médicale.

Dans ce cadre, Unity Real Time et InterQC présentent un double avantage supplémentaire

- Données inter-laboratoires permettant la validation immédiate des techniques et l'évaluation de la performance rétrospective de chaque test, en

particulier de l'incertitude des résultats. Ces données sont particulièrement intéressantes pour les techniques quantitatives de charge virale. Mais Biorad et Ingen ne commercialisent des CIQ que pour le HIV, le HBV et le HCV et non pour les autres virus. Ingen a l'intérêt de fournir des CIQ de plusieurs niveaux de charge virale par virus (Accurun), mais le coût du programme est lié au nombre de CIQ. Pour les techniques sérologiques à résultat qualitatif, le choix entre Biorad et Ingen dépend aussi de la disponibilité en CIQ proches du seuil.

- Aide au choix des règles d'interprétation et de plus pour Unity Real Time conseil du nombre de CIQ mais nous ne pouvons pas nous prononcer sur l'utilisation pratique de ces modules en virologie où, contrairement à la biochimie, tous les résultats positifs sont anormaux et où il n'y a pas de consensus de tolérance médicale de la variabilité.

Sur le plan pratique, Glims répond à toutes les recommandations et présente le plus d'avantages: automatisation possible du passage des CIQ, de l'interprétation et de la validation en fonction de critères prédéfinis, du blocage des résultats non valides, traçabilité des actions, suivi des non-conformités, lien des résultats des patients avec les CIQ, automatisation de tableaux de bord récapitulatifs, utilisation d'un seul logiciel, import des données de CIQ sans connexion ni saisie supplémentaires, archivage des résultats. Il présente l'inconvénient de demander un paramétrage informatique initial important pour chaque analyse.

Kalilab présente 2 avantages spécifiques: exploiter les données des EEQ pour calculer le biais et utiliser les données de gestion des stocks déjà enregistrés dans le logiciel.

Nous ne voyons pas d'avantage particulier à l'utilisation d'Architect.

## **Conclusion**

Glims semble la façon la plus simple et la plus maîtrisée pour gérer les CIQ. Il dispose de tous les outils statistiques d'interprétation des données mais n'offre pas d'aide pour choisir parmi ces outils et ne permet pas l'évaluation de l'incertitude. Afin de choisir les règles d'interprétation les plus efficaces, il nous semble important d'y associer au moins transitoirement un logiciel avec programme inter-laboratoires et aide au choix, Unity Real Time ou InterQC, qui permettent de plus l'évaluation de l'incertitude. Cette stratégie de choix de Glims ne peut pas être généralisée à

d'autres SGL qui ne fourniraient pas autant d'outils statistiques, ni une gestion aussi sécurisée des CIQ.

## Références

1 Recommandations de la Société Française de Biologie Clinique, Groupe de travail « Accréditation des laboratoires de Biologie Médicale », annales de biologie clinique 2010, 68, HS1, 203-222

2 Westgard, J O., Barry, P L., Hunt, M R., Groth, T. (1981). A Multi-Rule Shewhart Chart for Quality Control in Clinical Chemistry. *Clinical Chemistry*, 27/3, 493–501

3 Marquis P, Masseyeff R (2002) Evaluer une méthode de contrôle de qualité interne : application au contrôle multidimensionnel, *Annales de Biologie Clinique*. Volume 60, Numéro 5, 607-16, Septembre - Octobre 2002

4 Cembrowski G, Westgard J, Eggert A, Toren C (1975) Trend detection in control data : optimization and interpretation of Trigg's technique for trend analysis. *Clinical Chemistry* 21/10, 1396-1405

5 Westgard JO, Groth T, Aronsson T, De Verdier CH. (1977). Combined Shewhart–CUSUM Control Chart For Improved Quality Control in Clinical Chemistry. *Clinical Chemistry* 23/10, 1881–1887.

6 Llopis MA, Trujillo G, Llovet MI, Tarrés E, Ibarz M, Biosca C, Ruiz R, Kirchner MJ, Alvarez V, Busquets G, Doménech MV, Figueres C, Minchinela J, Pastor RM, Perich C, Ricós C, Sansalvador M, Palmada MS. (2011) [Quality indicators and specifica-](#)

[tions for key analytical-extranalytical processes in the clinical laboratory. Five years' experience using the Six Sigma concept.](#) Clin Chem Lab Med. 2011 Mar;49(3):463-70

## Résumé

**Objectif:** Définir le logiciel d'exploitation des données des contrôles internes de qualité (CIQ) le plus adapté à un laboratoire de virologie

**Méthodes :** Une enquête téléphonique a recensé les logiciels utilisés dans les laboratoires de virologie de l'AP-HP. Six logiciels représentant les 5 classes de logiciels gérant les CIQ et utilisés à l'AP-HP ont été comparés grâce au manuel d'utilisation et à une démonstration : logiciel dédié aux CIQ : MultiQC, logiciel dédié aux CIQ avec programme inter-laboratoires : InterQC (Ingen et Vitro) et Unity Real Time (Biorad), logiciel de SGL : Glims (MIPS), logiciel de gestion de la qualité : Kalilab (Netika), logiciel embarqué sur un automate : Architect (Abbott).

**Résultats :** 5 des 9 laboratoires de l'AP-HP ont rapporté l'utilisation actuelle ou prochaine d'un logiciel dédié avec programme inter-laboratoires et 2 laboratoires n'utilisent pas de logiciel.

MultiQC, Unity Real Time, InterQc et Glims présentent d'autres outils d'analyse que les règles de Westgard : EWMA, Cusum, intervalle de tolérance médicale, analyse multidimensionnelle, valeur moyenne des patients. Unity Real Time et InterQc, grâce à leur programme inter-laboratoires, permettent de calculer incertitude de mesure, justesse, précision comparée, capacité, et aident à définir pour chaque analyse les objectifs analytiques et les règles d'interprétation des données les plus efficaces en terme de détection des erreurs, d'absence de faux rejet et de cout.

Sur le plan pratique, Unity real Time, Glims et Kalilab répondent le mieux aux recommandations concernant les alertes, les actions correctives, les non-conformités et la gestion à moyen terme des tableaux de bord. Glims présente l'intérêt de ne pas nécessiter le travail sur 2 logiciels différents lors des validations, ni de connexion supplémentaire et de lier directement résultats des CIQ et des patients.

**Conclusion** Le logiciel Glims est placé en première position (sans que ceci puisse être étendu aux autres SGL). L'association à Unity Real Time ou InterQc, au moins pendant une phase transitoire est également recommandée afin choisir les règles statistiques les plus efficaces et fixer les objectifs.

