

Université Pierre et Marie Curie
Paris 6

MEMOIRE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME UNIVERSITAIRE
« ASSURANCE QUALITE AU LABORATOIRE
DE BIOLOGIE MEDICALE »

REDACTION DE LA PROCEDURE DE VERIFICATION DES METHODES
&
MISE EN APPLICATION EN HEMOSTASE

DERICK DANIEL Amélie
2011

Directeur du mémoire :

« 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. »

DERICK DANIEL Amélie
Biologiste
Praticien Hospitalier au CH de Dreux

Remerciements

Merci à l'ensemble des enseignants du DU Assurance qualité au laboratoire de Biologie Médicale de Paris 6,

de m'avoir transmis leurs connaissances et leurs expériences me permettant d'acquérir des compétences solides dans le domaine de la qualité.

Merci à Mme Aline SECHER, chef du service de Biologie Médicale de Dreux,

de m'avoir autorisé à suivre cette formation qui me sera très utile pour l'exercice de ma profession.

Merci à Laure et Magali,

de m'avoir fait partager leurs expériences professionnelles.

Merci à Hélène, ma collègue,

pour ses encouragements et ses conseils.

Merci à toute l'équipe des techniciens du laboratoire de Dreux,

pour leur investissement dans notre démarche qualité, leur collaboration à ce travail et plus particulièrement à Françoise ABENS, notre cadre qualité et à Emeric, notre référent en Hémostase.

Et un grand merci à Magali ANNETTE-REISCH, ma collègue,

d'avoir encadré mon travail et pour ses nombreux conseils judicieux.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	- 7 -
1. METHODOLOGIE	- 8 -
1.1. PLANIFICATION.....	- 8 -
1.2. REALISATION.....	- 9 -
1.2.1. <i>Travail sur la documentation</i> :.....	- 9 -
1.2.1.1. <i>Rédaction de la procédure générale de vérification des méthodes</i>	- 9 -
1.2.1.2. <i>Etat des lieux de la documentation en Hémostase</i>	- 9 -
1.2.1.3. <i>Autres données bibliographiques</i>	- 11 -
1.2.2. <i>Travail sur la vérification des méthodes</i> :.....	- 12 -
1.2.2.1. <i>Rédaction de la procédure</i>	- 12 -
1.2.2.2. <i>Détermination des critères d'acceptabilité et interprétation des 1ères données expérimentales</i>	- 13 -
1.2.2.3. <i>Constitution du dossier de vérification de méthodes</i>	- 13 -
2. RESULTATS	- 14 -
2.1. PROCEDURE DE VERIFICATION DES METHODES.....	- 15 -
2.2. TABLEAU COMPARATIF DES CRITERES D'ACCEPTABILITE EN HEMOSTASE.....	- 15 -
2.3. TABLEAU RECAPITULATIF DE L'ETAPE DE VALIDATION OPERATIONNELLE.....	- 15 -
2.4. FORMULAIRE SH FORM 43 : EXEMPLE DU TP.....	- 17 -
3. ANALYSE ET INTERPRETATION	- 17 -
3.1. NECESSITE D'ORGANISER LE LABORATOIRE AUTOUR DE LA DEMARCHE QUALITE AU PREALABLE.....	- 17 -
3.2. PRE REQUIS : MISE A JOUR DE LA DOCUMENTATION NECESSAIRE.....	- 18 -
3.3. PAUVRETE DES RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	- 18 -
3.4. ABSENCE DE CONTROLES INTERNES EXTERNALISES CHEZ STAGO.....	- 19 -
CONCLUSION	- 19 -
ANNEXES	- 20 -
BIBLIOGRAPHIE	- 40 -

GLOSSAIRE

CE : Communauté Européenne

CIQ : Contrôles Internes de la Qualité

COQL : Comité d'Organisation de la Qualité au Laboratoire

CQ N : Contrôle Qualité niveau Normal

CQ P : Contrôle Qualité niveau Pathologique

CQ : Contrôle Qualité

DDIR : D-Dimères

DM-DIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*

E : Enregistrement

EEQ : Evaluation Externe de la Qualité

ETP : Equivalent Temps Plein

F : Fibrinogène

GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

GRAAL : Groupe d'Aide à l'Accréditation des Laboratoires

LABM : Laboratoires d'Analyses Médicales

MO : Mode Opérateur

PG : Procédure Générale

PMA : Procréation Médicale Assistée

PT : Procédure Technique

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Taux de Prothrombine (%)

TQ : Temps de Quick (secondes)

INTRODUCTION

Le service de biologie médicale du Centre Hospitalier de Dreux est un laboratoire polyvalent qui réalise 26 Millions de B par an. L'équipe est constituée de quatre biologistes ainsi qu'un interne selon les semestres, un cadre supérieur, deux cadres, 26 techniciens (ETP) et 3 secrétaires. Nous disposons d'un dépôt de sang et travaillons en collaboration avec le laboratoire de procréation médicale assistée (PMA).

Après un audit organisationnel initial réalisé en septembre 2010, la direction du Centre Hospitalier de Dreux a fait le choix de conserver son laboratoire. Elle s'est donc logiquement engagée à soutenir le laboratoire dans sa démarche d'accréditation en vue des échéances 2013 et 2016 (2014 et 2018 ?) et a, dans ce but, engagé un organisme d'accompagnement à l'accréditation pour nous guider et nous conseiller. Le laboratoire a néanmoins comme obligation d'avancer dans son projet d'accréditation à coût constant, ce qui représente un déficit de taille.

Dans cette perspective, le laboratoire a modifié son organisation autour de la qualité. Nous avons créé une cellule qualité (Comité d'organisation de la qualité au laboratoire, le COQL) pour coordonner notre démarche. De plus en vue de l'échéance de 2013, le laboratoire a décidé de présenter à l'accréditation 3 portées : l'Hémostase, l'Hématocytologie et l'Immuno-Hématologie.

Le but de ce travail est d'avancer en ce sens, en commençant par le secteur d'Hémostase et la validation des méthodes. L'ensemble des analyses réalisées au laboratoire étant des méthodes « normalisées » d'analyse de biologie médicale utilisant des méthodes / équipements / réactifs « fournisseur » correspondant à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV) marqués CE (portée flexible standard A), il s'agit d'une vérification des performances annoncées par le fabricant et souhaitées par le laboratoire. Le secteur d'Hémostase possède deux automates, le STA-R évolution® et le STA-Satellite®, installés respectivement en avril 2007 et décembre 2009, sur lesquels l'ensemble des techniciens est amené à travailler.

Dans ce mémoire, je présente les différentes actions que nous avons réalisées, basées sur un planning fixé initialement, avec notamment la rédaction d'une procédure générale de vérification des méthodes et sa mise en application sur 3 analyses de routine en Hémostase, le Temps de Prothrombine (TP), le Temps de Céphaline Activée (TCA) et le Fibrinogène (F). Pour cela, avant d'interpréter les premiers résultats analytiques, nous avons cherché à établir nos limites d'acceptabilité. Je décris également les difficultés auxquelles nous nous sommes confrontés aux différentes étapes de notre travail.

1. METHODOLOGIE

Nous avons travaillé selon le principe de gestion de projet décrit par Deming, le PDCA : avec une étape de planification au cours du mois de janvier, une étape de réalisation depuis le mois de mars, la phase d'évaluation (étude du dossier de vérification des méthodes analytiques en Hémostase, audit du secteur par notre organisme accompagnateur) et la phase d'amélioration se feront par la suite.

1.1. Planification

Voici le planning prévisionnel que nous avons établi au début de notre travail :

Actions	Avant le	Personnes impliquées
Rédaction de la 1^{ère} version de la procédure	11/03/11	Biologiste qualificative et RAQ
État des lieux des documents existants	08/04/11	Biologiste et techniciens référents
Recherche bibliographique		Biologiste
Détermination du protocole de vérification		Biologiste et techniciens référents
Expérimentations ou exploitation des 1^{ères} données & traitement statistique	02/05/11	Biologiste et techniciens référents
Validation opérationnelle Rédaction du dossier	20/05/11	Biologiste
Validation / Amélioration de la procédure	31/05/11	Biologiste qualificative et RAQ

Tableau 1 : Planning prévisionnel de la vérification de méthodes en Hémostase

1.2. Réalisation

1.2.1. Travail sur la documentation :

Au préalable, nous avons, avec notre technicienne qualifiée, remis à jour la procédure des procédures afin de fixer, notamment, les règles de rédaction documentaire, d'homogénéiser le vocabulaire employé (procédure technique (PT), mode opératoire (MO), enregistrement (E)...) et d'utiliser ces termes à bon escient. Nous avons également rédigé la maquette de procédure technique (PT) du laboratoire. Elle doit être rédigée pour chaque méthode (une par automate ou technique manuelle) et regroupe l'ensemble des informations concernant chaque méthode et demandées par la norme.

Une fois cette étape réalisée, nous avons pu entreprendre la rédaction de la procédure de vérification des méthodes comme annoncé dans le planning prévisionnel.

1.2.1.1. Rédaction de la procédure générale de vérification des méthodes

Cette procédure n'existait pas. Nous avons initié notre démarche par sa rédaction afin de nous familiariser avec les exigences de la vérification des méthodes et ainsi, de structurer au mieux notre travail par la suite.

Pour la rédaction de cette procédure de vérification des méthodes, nous nous sommes largement inspiré d'un document mis à la disposition des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicales (LABM) par le Cofrac en avril dernier, le SH GTA 04 [1] afin de répondre au mieux à leurs exigences et à celles des normes NF EN ISO 15189 et 22870 [2, 3].

1.2.1.2. Etat des lieux de la documentation en Hémostase

- Nous avons, pour commencer, fait l'inventaire des nombreux documents à notre disposition au poste technique d'Hémostase :

CONTENANT / SUPPORT	DOCUMENTATION EN HEMOSTASE	LOCALISATION
Format papier et www.stago.fr	<u>STA-R évolution®</u> Guide d'utilisation STAR-Evolution – Stago Manuel de référence STAR-Evolution – Stago	Paillasse d'Hémostase
Classeur noir « STA-R Evolution »	P01 - Hémostase sur automate Stago STAR-R Evolution Fiche de vie de l'automate Enregistrement des calibrations Enregistrement des maintenances Enregistrement des interventions Stago	Placard « Hémostase »
Disque dur du PC qualité	Archivage des données brutes automates (patients et CQI)	Bibliothèque
Format papier et www.stago.fr	<u>STA Satellite®</u> Guide d'utilisation STA Satellite – Stago Manuel de référence STA Satellite - Stago	Paillasse d'Hémostase
Classeur noir « STA-Satellite »	P02 - Hémostase sur automate Stago STA-Satellite Fiche de vie de l'automate Enregistrement des calibrations Enregistrement des maintenances Enregistrement des interventions Stago	Placard « Hémostase »
Disque dur du PC qualité	Archivage des données brutes automates (patients et CQI)	Bibliothèque
Classeur vert « Documentation Hémostase »	P03 - Gestion du contrôle qualité en hémostase MO01 - Réalisation d'un TP : Taux de Prothrombine et INR MO02 - Réalisation d'un TCA : Temps de Céphaline activée MO03 - Réalisation d'un TCK : Temps de Céphaline-Kaolin MO04 - Réalisation d'un dosage de Fibrinogène MO05 - Réalisation d'un dosage de D-Dimère MO06 - Réalisation d'un dosage de l'antithrombine MO07 - Réalisation d'un dosage de l'héparine : Anti-XA MO08 - Détermination du temps de thrombine TT MO09 - Recherche semi-quantitative des PDF MO10 - Recherche d'ACC de type lupique MO11 – Dosage des facteurs de coagulations II, V, VII, X	Paillasse d'Hémostase Placard « Hémostase »
Classeur des commandes	Enregistrement des commandes	Bureau des cadres

Tableau 2 : Cartographie de la documentation en Hémostase

- Dans un 2nd temps, nous avons réalisé les différentes mises à jour nécessaires en appliquant notre nouvelle procédure technique (cf. **Annexe I**), avant de nous attaquer au travail de vérification des méthodes en Hémostase. Ce travail a été réalisé avec le technicien référent en Hémostase et le cadre qualité au cours des mois de mai et juin 2011. Une consultante de notre société d'accompagnement, qualicienne dans un laboratoire privé accrédité, nous a conseillé dans toutes ces avancées.

Voici les différentes modifications réalisées :

- Documents créés :

- Un mode opératoire « MO - Maintenance » pour chacun de nos automates d'Hémostase, le STA-R évolution® et le STA-Satellite® , la documentation fournisseur ne semblant suffire en ce domaine, le technicien référent a réalisé un MO permettant une exécution correcte de cette tâche par l'ensemble des techniciens qui ce succèdent en Hémostase.
- Un mode opératoire « MO - Gestion du contrôle qualité (CQ) en Hémostase » qui complète la procédure existante « Gestion des contrôles qualité » et apporte quelques informations utiles et spécifiques au secteur d'Hémostase. Ce mode opératoire remplacera le document nommé improprement « PT - Gestion du contrôle qualité en hémostase » qui faisait doublon avec la procédure générale (PG) de gestion des CQ du laboratoire.
- La procédure « PT - Recherche semi-quantitative des PDF ». En effet, cette analyse n'étant pas réalisée sur les automates d'hémostase, mais de manière manuelle, elle nécessite à elle seule la rédaction d'une procédure technique.

- Documents supprimés :

- La procédure « PT - Gestion du contrôle qualité en hémostase »
- Le mode opératoire « MO - Recherche semi-quantitative des PDF »

- Documents mis à jour :

Les autres documents existants ont été relus, modifiés ou mis à jour si nécessaire. Les guides d'utilisation fournisseur des deux automates, rédigés clairement, étant utilisés en 1^{ère} intention par le technicien en poste en Hémostase pour la réalisation de la majorité des analyses, nous avons notamment restreint les modes opératoires à des fiches synthétiques résumant les informations essentielles. (cf. **Annexe II**)

Nous avons pu récupérer d'autres données utiles auprès de notre fournisseur (Stago) [4] :

- Un tableau de reconstitution et de stabilité des réactifs réactualisé
- Les fiches de données de sécurité

Les notices des réactifs sont également consultables sur l'espace client de leur site « www.stago.fr ».

1.2.1.3. *Autres données bibliographiques*

Avant de pouvoir établir les spécifications et limites d'acceptabilité analytiques, nous avons entrepris, non sans rencontrer un certain nombre de difficultés, une recherche bibliographique (critères de performance proposés par des sociétés savantes,

recommandations, textes réglementaires, attentes du prescripteur...) afin de compléter et d'évaluer la documentation technique émanant de notre fournisseur (notices, fiches techniques...).

La littérature à ce sujet en Hémostase s'avérant pauvre, nous nous sommes essentiellement appuyés sur la démarche présentée par le Dr S.Marion (Hôpital Paul Brousse - Service Immuno-Hématologie - VILLEJUIF [5] lors de la réunion du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) en octobre 2007 à Lille. Parmi les différentes approches permettant d'établir les spécifications en matière de performance analytique, S.Marion évoque deux approches dans la littérature retenues en biochimie :

- L'approche de Ricos et coll [6] où les objectifs analytiques (le biais (B%), l'imprécision (I%) (fidélité) et l'erreur totale (TE%) sont établis en fonction des variations biologiques intraindividuelles (CVw) et interindividuelles (CVg) du paramètre considéré. Ces objectifs s'avèrent, pour les quelques paramètres étudiés en Hémostase, difficiles à satisfaire.
- L'approche de Vassault et coll [7] est basée sur l'état de l'art de la méthode et les limites acceptables sont obtenues à partir de programmes de comparaisons interlaboratoires de données de contrôle de qualité interne.

Dans l'étude de S.Marion, les limites acceptables établies pour la reproductibilité et la fidélité sont fixées, arbitrairement, au niveau de l'intervalle situé entre 90 et 100 % des résultats obtenus lors d'expérimentations sur un grand nombre de plasmas.

Un article rédigé par l'équipe du service d'Immunologie et d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Antoine (APHP) en 2006 traite de l'évaluation de l'automate d'hémostase ACL TOP™ sans jamais faire notion de critères de performances ou de limites d'acceptabilité de référence. Ils interprètent leurs différents essais en fonction de la pertinence clinique de leurs résultats, de la concordance de l'automate testé avec leurs automates actuels (biais, intervalles de confiances acceptables...) et concluent à l'aptitude de l'automate testé en fonction de l'appréciation « subjective » des résultats obtenus. [8]

1.2.2. Travail sur la vérification des méthodes :

1.2.2.1. Rédaction de la procédure

La rédaction de la procédure nous a permis de structurer la démarche à suivre.

Cf. paragraphe 1.2.1.1.

1.2.2.2. Détermination des critères d'acceptabilité et interprétation des 1ères données expérimentales

Nous avons d'abord fait le point sur les expérimentations réalisées par notre technicien référent sous le contrôle de la société Stago à l'installation des automates (le STA-R évolution® en avril 2007 et le STA-Satellite® en décembre 2009) :

- Etude de la répétabilité (n=30),
- Etude de la reproductibilité (n=30),
- Etude de la contamination et
- Une comparaison de techniques à l'installation du 2^{ème} automate, le STA-Satellite®.

Selon notre procédure de vérification des méthodes (cf. **Annexe III**) et le SH-GTA 04 [1], il nous reste à établir :

- La justesse
- L'incertitude de mesure

Il s'avère qu'établir ces critères de performance repose essentiellement sur une analyse de nos contrôles qualité (CIQ et EEQ).

Afin de pouvoir réaliser la validation opérationnelle de ces différents paramètres, c'est-à-dire statuer sur leur conformité, nous avons ensuite établi un tableau comparatif des spécifications et critères d'acceptabilité que nous avons pu recueillir dans la littérature (données essentiellement issues de la présentation de S.MARION [5]) et des données de conformité de notre fournisseur [9, 10].

Ces exigences une fois définies, nous avons pu débiter l'interprétation statistique de nos données expérimentales. A noter que les essais réalisés sur notre Back-up, le STA-satellite n'ont porté que sur les 4 analyses (TP, TCA, F, DDIR) pour lesquelles il est programmé en cas de panne de notre automate principal, le STA-R évolution.

Nous avons également exploité les résultats des Contrôles Internes de la Qualité (CIQ) et des Evaluation Externe de la Qualité (EEQ).

1.2.2.3. Constitution du dossier de vérification de méthodes

Nous avons commencé à compléter le formulaire SH FORM 43 mis à la disposition des laboratoires de biologie médicale par le Cofrac en avril 2011 pour constituer le dossier de vérification de méthodes des analyses quantitatives (concernant les analyses qualitatives, un autre formulaire existe : le SH FORM 44).

2. RESULTATS

Voici le tableau initial de notre planning prévisionnel complété par l'état actuel de nos avancées :

	Avant le	Personnes impliquées	Etat d'avancement
Rédaction de la 1^{ère} version de la procédure	11/03/11	Biologiste qualificatrice et RAQ	Réalisé
État des lieux des documents existants	08/04/11	Biologiste et techniciens référents	Réalisé
Recherche bibliographique		Biologiste	Informations incomplètes
Détermination du protocole de vérification		Biologiste et techniciens référents	Réalisé partiellement avec les données recueillies
Expérimentations ou exploitation des 1^{ères} données & traitement statistique	02/05/11	Biologiste et techniciens référents	Bien avancé
Validation opérationnelle Rédaction du dossier	20/05/11	Biologiste	En cours
Validation / Amélioration de la procédure	31/05/11	Biologiste qualificatrice et RAQ	En cours

Tableau 3 : Planning prévisionnel et état d'avancement

2.1. Procédure de vérification des méthodes

Cette procédure est une procédure générale (PG) qui s'applique à tous les secteurs analytiques du laboratoire. Elle décrit les responsabilités de chacun et présente de façon synthétique sous forme de tableau les éléments importants du SH GTA 04 afin de faciliter sa mise en application au laboratoire. Sa bonne utilisation permettra une présentation homogène de l'ensemble des dossiers de vérification des méthodes analytiques dans les différents secteurs du laboratoire quel que soit le biologiste responsable et rendra ainsi leur consultation par le Cofrac plus aisée. (cf. **Annexe III**)

A partir de cette expérience dans le secteur d'Hémostase, la procédure de vérification va être revue et améliorée, si nécessaire, pour faciliter sa compréhension. La validation finale de cette procédure est prévue lors du COQL du 03/11/11.

2.2. Tableau comparatif des critères d'acceptabilité en Hémostase

Nous avons voulu regrouper dans un même tableau l'ensemble des critères de performance à étudier dans le cadre de notre vérification de méthodes en Hémostase en regard des limites d'acceptabilité proposées par le fournisseur, des diverses sources bibliographiques et des limites d'acceptabilité que nous nous fixons finalement. Ce tableau établi au préalable a pour but de faciliter et d'optimiser l'étape d'interprétation statistique des données analytiques obtenues auparavant (expérimentations initiales, CQI, EEQ). Il servira également au suivi des performances en routine. Il sera associé au dossier de vérification de méthodes et permet de présenter de façon claire et succincte notre démarche au Cofrac.

Malheureusement, ce tableau est incomplet pour l'instant du fait du manque de données bibliographiques. (cf. **Annexe IV**) [1, 5, 6, 9-11]

2.3. Tableau récapitulatif de l'étape de validation opérationnelle

Ce tableau donne une vue d'ensemble des performances analytiques de nos automates d'Hémostase. Il pourra ensuite être complété par les données du suivi en routine afin de mieux visualiser l'évolution des performances analytiques par paramètre et faciliter ainsi la mise en place d'action correctives rapides et adaptées.

	Critères de performances	Résultats	Critères d'acceptabilité	Conclusion
TP	Répétabilité (TP en sec.)	CV CQ N = 0,94% CV CQ P = 0,80%	CV CQ N < 1,5% CV CQ P < 2%	Conforme
	Reproductibilité (TP en %)	CV CQ N = 3,22% CV CQ P = 2,20%	CV CQ N < 5% CV CQ P < 5%	Conforme
	Justesse	NA		
	Exactitude (TP en %)	Biais CQN = ? Biais EEQ1 = 3 % Biais EEQ2 = -2,4 %	Biais ≤ ± 10 % Biais ≤ ± 12 %	? Conforme Conforme
	Comparaison de méthodes	Y = 0,93 X + 4,70 Nb. de déviants = 0	Pente(a) : 0.9-1.1 Ordonnée à l'orig. (b) : +/-5%	Conforme
TCA (sec.)	Répétabilité	CV CQ N = 0,96% CV CQ P = 0,60%	CV CQ N < 1,5% CV CQ P < 2%	Conforme
	Reproductibilité	CV CQ N = 3,50% CV CQ P = 3,07%	CV CQ N < 5% CV CQ P < 5%	Conforme
	Justesse	NA		
	Exactitude	Biais CQN = - 3,69 % Biais EEQ1 = 6,1 % Biais EEQ2 = 3,6 %	Biais ≤ ± 15 % Biais ≤ ± 12 % Biais ≤ ± 12 %	Conforme
	Comparaison de méthodes	Y = 1,07 X - 3,22 Nb. de déviants = 2	Pente(a) : 0.9-1.1 Ordonnée à l'orig. (b) : +/-5%	Conforme
F (g/L)	Répétabilité	CV CQ N = 1,37% CV CQ P = 2,85%	CV CQ N < 4% CV CQ P < 5%	Conforme
	Reproductibilité	CV CQ N = 2,31% CV CQ P = 2,67%	CV CQ N < 6% CV CQ P < 6%	Conforme
	Justesse	NA		
	Exactitude	Biais CQN = - 5,49 % Biais EEQ1 = - 1,0 % Biais EEQ2 = 1,6 %	Biais ≤ ± 20 % Biais ≤ ± 12 % Biais ≤ ± 17 %	Conforme
	Comparaison de méthodes	Y = 0,91 X + 0,19 Nb. de déviants = 3	Pente(a) : 0.9-1.1 Ordonnée à l'orig. (b) : +/-5%	Conforme

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la conformité de 3 analyses, le TP, le TCA et le F réalisées sur le STA-R évolution pour les critères de performances évalués.

Rq1 : Pour l'évaluation de l'exactitude, le résultat du biais le plus défavorable (entre le biais/groupe de pairs et le biais /moyenne générale) a été reporté dans ce tableau.

Rq2 : Ces résultats sont à nuancer car les conclusions de conformité sont basées essentiellement sur une interprétation par rapport aux limites d'acceptabilité du fournisseur.

2.4. Formulaire SH FORM 43 : exemple du TP

Afin de constituer le dossier de vérification de méthodes nous avons complété le formulaire SH FORM 43. Quelques données manquent encore et seront complétées par la suite. (cf.**Annexe V**)

3. ANALYSE ET INTERPRETATION

Ce travail réalisé en Hémostase nous a permis de mieux maîtriser la vérification des méthodes, d'impliquer les techniciens référents dans notre démarche qualité et va nous permettre d'aborder les secteurs d'Hématocytologie et d'Immuno-Hématologie avec une certaine expérience.

Les objectifs de notre planning prévisionnel n'ont pas tous été remplis dans le temps imparti du fait d'un certain nombre de difficultés rencontrées et d'actions préalables à mener non prises en compte dans le programme au départ :

3.1. Nécessité d'organiser le laboratoire autour de la démarche qualité au préalable

- Création du comité d'organisation de la qualité au laboratoire (COQL)

Cette cellule qualité est constituée des quatre biologistes dont la chef de service qui est également RAQ (Responsable Assurance Qualité), des trois cadres du laboratoire et d'une technicienne qualicienne. Cette cellule qualité se réunit de façon bimensuelle afin de faire le point sur les projets en cours et de fixer les prochains objectifs.

- Modification des rôles des cadres de santé

Les deux cadres de santé voient leurs fonctions évoluer pour devenir cadres qualité. Ils sont chargés d'encadrer et de manager la qualité au laboratoire.

➤ Création d'un poste de technicienne qualitiennne

Une technicienne du laboratoire qui possède une formation qualité a été détachée à plein temps pour faire avancer le projet qualité. Elle partage son expérience qualité avec le reste de l'équipe du laboratoire, rédige certaines procédures et autres documents qualité et réalisera par la suite des audits.

➤ Aménagement d'un poste technicien dédié à la qualité

Du fait de l'objectif d'accréditation à coût constant et de la nécessité de dégager du temps technicien pour pouvoir faire avancer la qualité, le laboratoire a dû modifier son organisation de façon importante : diminution du nombre de postes techniques, réduction de la fréquence de réalisation de certaines analyses, passage de deux à un technicien plus un technicien d'astreinte la nuit...

Cette réorganisation a permis de créer, outre les changements que nous venons de voir, un poste technicien dédié à la qualité où différents techniciens, notamment les référents se succèdent pour mettre à jour la documentation qualité.

3.2. Pré requis : mise à jour de la documentation nécessaire

Avant de débiter notre travail proprement dit dans la vérification des méthodes en Hémostase, il était nécessaire de mettre à jour la procédure des procédures, de rédiger une maquette de la procédure technique définissant le modèle à suivre pour la rédaction de l'ensemble des procédures techniques par la suite et pour actualiser la documentation en Hémostase.

3.3. Pauvreté des ressources bibliographiques

Lors de nos recherches bibliographiques, nous avons rencontré des difficultés à recueillir des documents traitant des critères de performances et des limites d'acceptabilité pour les analyses d'Hémostase. Nous avons contacté par mail le GEHT afin de leur demander si, à leur connaissance, il existe dans la littérature un référentiel des spécifications et normes d'acceptabilité en ce domaine. Un des membres du GEHT nous a répondu qu'« un travail sur ces normes d'acceptabilité en hémostase était en cours mais que pour le moment il n'avait pas de référence bibliographique à nous proposer ». Ces échanges avec le GEHT seront conservés comme enregistrement à présenter au Cofrac pour illustrer notre démarche et les difficultés rencontrées.

3.4. Absence de contrôles internes externalisés chez Stago

Les contrôles internes externalisés n'existant pas, à l'heure actuelle, chez notre fournisseur, nous n'avons pu pour l'instant évaluer la justesse. Néanmoins, ces CIQ externalisés sont en développement chez Stago ; nous compléterons donc ce paramètre dans le dossier de vérification lorsqu'ils seront disponibles.

CONCLUSION

Nous avons dans ce travail initié la démarche d'accréditation dans le secteur d'Hémostase. Des données bibliographiques manquant encore, le dossier de vérification de méthodes en Hémostase, en cours de rédaction, sera complété par la suite. Il nous faut maintenant poursuivre ce travail pour l'ensemble des analyses réalisées en Hémostase. De nouvelles expérimentations ne seront finalement programmées ultérieurement que dans le cadre du suivi des performances analytiques dans la pratique quotidienne.


Grâce à la rédaction de la procédure générale de vérification des méthodes et aux avancées en terme d'organisation de la qualité au laboratoire, nous allons pouvoir également débiter cette démarche pour les deux autres portées choisies, l'Hématocytologie et la l'Immuno-Hématologie, en vue de notre accréditation partielle en 2013.

Dans cette perspective, il reste à envisager, entre autre, la rédaction de la procédure de gestion de la portée flexible, tout le versant du préanalytique, l'habilitation du personnel...

ANNEXES

ANNEXE I : MAQUETTE DE PROCEDURE TECHNIQUE POUR AUTOMATE ET TECHNIQUE MANUELLE	21
ANNEXE II : MO « REALISATION D'UN TP : TAUX DE PROTHROMBINE ET INR »	24
ANNEXE III : PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES	25
ANNEXE IV : TABLEAU COMPARATIF DES CRITERES DE PERFORMANCE ET DES LIMITES D'ACCEPTABILITE EN HEMOSTASE	34
ANNEXE V : SH FORM 43 – FICHE TYPE QUANTITATIF – EXEMPLE DU TP : TAUX DE PROTHROMBINE SUR LE STA-R EVOLUTION®	35

Annexe I : Maquette de procédure technique pour automate et technique manuelle

	Service de BIOLOGIE C.H de DEUX – Hôpital V. JOUSSELIN 44, Avenue du Président KENNEDY – BP69 28102 DREUX Cedex
N°Version : AQO – PT - 001	Page 1 sur 3
MAQUETTE DE PROCEDURE TECHNIQUE POUR AUTOMATE ET POUR TECHNIQUE MANUELLE	

Lorsqu'un paragraphe est non applicable, noter le titre du paragraphe et préciser « Non applicable ».

1. Objet de l'analyse et domaine d'application

Préciser que cette procédure décrit l'utilisation de l'automate en routine ou qu'elle décrit la technique manuelle selon le cas.

Elle s'applique aux techniciens et aux biologistes utilisant l'appareil.

Préciser les limites d'application de la procédure (une autre procédure traite peut-être d'un aspect non mentionné dans cette présente procédure).

2. Définitions et abréviations

3. Références

Exemples :

- Site web : mettre le lien direct
- Guide d'utilisation de l'analyseur
- Fiches techniques fournisseur
- Spécifications techniques des analyseurs
- Textes réglementaires

4. Documents associés

Citer les documents internes qui accompagnent la procédure.

5. Responsabilités

Les techniciens utilisant l'automate sont responsables de la technique et de la validation technique.

Les biologistes sont responsables de la validation biologique et de la transmission des résultats.

6. Principe de la méthode

Faire un résumé du principe ou renvoyer aux fiches techniques fournisseurs (classeurs + liens web).

	NOM + VISA	FONCTION	DATE	
Rédaction	DANIEL	Biologiste	04/07/11	Date de diffusion
Validation				Date d'application
Vérification				Date de révision



MAQUETTE DE PROCEDURE TECHNIQUE POUR AUTOMATE ET POUR TECHNIQUE MANUELLE

7. Spécification des performances

Préciser par exemple la linéarité, la fidélité, l'exactitude exprimée en tant qu'incertitude de mesure, la limite de détection, l'étendue de mesure, la justesse de la mesure, la sensibilité analytique et la spécificité analytique ou renvoyer aux fiches techniques. Cela peut également être un renvoi vers le dossier de qualification de l'automate.

8. Type de spécimen biologique et conservation avant analyse

Faire référence au Manuel de prélèvement et aux pré-requis des fiches techniques fournisseurs.
Inclure la préparation des échantillons le cas échéant.

Durée, lieu et température de conservation avant analyse : faire référence au tableau des stabilités des analytes.

9. Volume nécessaire à la réalisation de l'analyse

10. Conservation des spécimens après analyse

Durée, lieu et température de conservation : faire référence au tableau des stabilités des analytes.

11. Equipements, consommables et réactifs

Pour les réactifs, préciser le cas échéant, leur préparation, conservation, péremption après reconstitution, etc.

Inclure les calibrateurs et les contrôles à la liste des réactifs.
Renvoyer éventuellement à des modes opératoires.

12. Calibration

13. Instructions techniques

Description brève et renvoi possible à un document technique associé (Mode Opérateur (MO)).

- Différentes modalités de fonctionnement
- Alarmes à connaître et conduite à tenir
- Résolution des problèmes
- Modalités pratiques de vérification de résultats (recherche de dossier, visualisation, réédition de résultats, renvoi vers le SIL via le concentrateur de données)
- Procédure dégradée en cas de problèmes de transmission de données au SIL

14. Conservation des enregistrements

- lots des réactifs (y compris calibrateurs et contrôles)



MAQUETTE DE PROCEDURE TECHNIQUE POUR AUTOMATE ET POUR TECHNIQUE MANUELLE

- résultats patients
 - paramétrage informatique (automate et concentrateur)
- Enumérer les enregistrements conservés et renvoyer vers la procédure des modes de conservation de tous les enregistrements.

15. Procédures de contrôle de la qualité

Faire un renvoi vers la procédure générale de gestion des CQ et indiquer les points spécifiques à la technique : - fréquence de passage des contrôles qualité,
- limites acceptables des contrôles qualité,
- conduite à tenir si contrôles non conformes, etc.

Référencer les documents annexes s'ils existent.

16. Interférences et sources potentielles de variation des résultats

Troubles, hémolyse, ictère, réactions croisées, etc.

17. Mode dégradée en cas de problème technique

Utilisation de back up identique ou non quand un automate est en panne, que le CQ est non-conforme ou en cas de rupture de réactifs.

18. Principes du calcul et expression des résultats

Préciser les formules de calcul utilisées et les unités d'expression des résultats.

19. Valeurs de références et valeurs d'alerte ou critiques

Les valeurs de référence se trouvent dans le document valeurs de référence. Pour certains paramètres, les valeurs de référence ont été réajustées en fonction de la population du laboratoire. Les valeurs d'alerte ou critiques sont contenues dans le document valeurs d'alerte ou critiques. Les alarmes qualitatives sont à détailler.


20. Validation des résultats

Les résultats sont validés au niveau du concentrateur. Les règles de validation sont déterminées par les biologistes et paramétrées, permettant la standardisation du processus de validation. Les alarmes sont revues par les techniciens et les biologistes responsables en validation du secteur. Les résultats sont ensuite transférés au système informatique central.

21. Précautions de sécurité

Ex : Gants, hotte, élimination des déchets...
Préciser uniquement les précautions spécifiquement liées à la technique.

Annexe II : MO « Réalisation d'un TP : Taux de Prothrombine et INR »


	Centre Hospitalier de Dreux	Référence COA-MO-001	Version n°1	Page 1/1
REALISATION D'UN TP : Taux de Prothrombine et INR				

Technique :

		Appareils automatisés	
Appareils		STA-R évolution®	STA-Satellite®
Secteur		Automate principal de routine	Back up - Mise en route systématique le Jeudi
Echantillon		Prélèvement sur tubes citratés 0.109M BD (réf 363047 et réf 363048)	
Réactif		Sta-Néoplastine CI 10 (réf 00666)	
Etalon		Pool normal de la population locale pour le calcul du temps témoin	
Etalonnage		Précalibration usine, lot réservé à l'année	
CQI	Fréquence Validation	Sta-System control N et P COA-MO-001	Sta-System control N et P COA-MO-001
Corrélation des automates		Les deux automates sont corrélés à l'installation Suivi : passage des CQ sur les deux automates 1 / semaine	
CQE		Probioqual et contrôle national - COA-MO-001	
Dosage	Prise d'essai Incubation Réactif	Test chronométrique (voir méthodologie test)	
Limites de la méthode		- Conformité du prélèvement - Notion de traitement Thrombolytique	
Résultats	Unités INR si traitement AVK Valeurs usuelles	g/L Calculé par l'automate $INR = (TP \text{ patient sec} / TP \text{ témoin sec})^{1.5}$ > 70 %	
Critères de vérification		TP < 60 % en absence d'AVK	
Validation		PT BYG	
Incertitudes de mesures		SH GTA 14 – AQO-PG-001 Valeur mesurée +/- $2 \cdot \sqrt{[(S \text{ repro})^2 + (\text{biais}/\sqrt{3})^2]}$	
Valeurs urgentes à téléphoner		TP < 60 % en absence d'AVK TP < 20% avec AVK (soit un INR > 5)	

	NOM + VISA	FONCTION	DATE	
Rédaction	Emeric	Techn. référent Hémostase	19/05/11	Date de diffusion
Validation				Date d'application
Vérification				Date de révision

Annexe III : Procédure de vérification de méthodes analytiques

	Service de BIOLOGIE C.H de DEUX – Hôpital V. JOUSSELIN 44, Avenue du Président KENNEDY – BP69 28102 DREUX Cedex
N° Version : AQO – PG - 001	Page 1 sur 9
PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES	

I Objet et domaine d'application

Cette procédure décrit les différentes étapes de la vérification des méthodes « normalisées » d'analyse de biologie médicale utilisant des méthodes / équipements / réactifs « fournisseur » correspondant à l'utilisation de DM-DIV marqués CE (portée flexible standard A).

Il s'agit d'une vérification des performances annoncées par le fabricant et souhaitées par le laboratoire. Cela permet de confirmer la validité des résultats obtenus.

Cette procédure s'applique à l'ensemble des analyses de biologie médicale adoptées au laboratoire lors de leur mise en application. Un suivi des performances analytiques sera également réalisé dans le temps.

II Définitions et abréviations

1 - Définitions :

TERME	DEFINITION	AUTRE APPELATION
Analyte	Constituant d'un échantillon avec une propriété mesurable.	
Biais	Estimation d'une erreur systématique = moyenne série de mesures - valeur de référence Il varie en sens inverse de la justesse.	Erreur de justesse
Coefficient de Variation (CV)	= écart-type / moyenne (pour un caractère non négatif) Il peut être exprimé en pourcentage.	Ecart type relatif
Contamination	Introduction d'un composant dans un mélange réactionnel auquel il n'appartient pas.	
Critères d'Acceptabilité	Critères selon lesquels les performances d'une technique sont jugées satisfaisantes.	
Critères de performance	Paramètre caractérisant la procédure analytique (linéarité, fidélité, justesse...)	
Dérive	Variation continue ou incrémentale dans le temps d'une indication, due à des variations des propriétés métrologiques d'un instrument de mesure.	Dérive instrumentale
Domaine d'analyse	Intervalle de concentrations (ou autre quantité) d'un analyte pour lequel la technique est applicable.	Domaine de mesurage Gamme de mesure
Erreur	Différence entre la valeur mesurée d'une grandeur et la valeur de référence.	Erreur de mesure
Etalon	Il présente une valeur déterminée et une incertitude de mesure associée et est utilisé comme référence.	
Etalonnage	Opération qui permet d'établir une relation permettant d'obtenir un résultat de mesure à partir d'une indication de mesure.	Calibration

	NOM + VISA	FONCTION	DATE
Rédaction	DANIEL	Biologiste	Date de diffusion
Validation			Date d'application
Vérification			Date de révision



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

Intervalle de mesure	Ensemble des valeurs de grandeurs d'une même nature qu'un instrument de mesure ou un système de mesure donné peut mesurer avec une incertitude expérimentale spécifiée, dans des conditions déterminées.	Domaine d'analyse, gamme de mesure
Erreur aléatoire	= résultat d'un mesurage - moyenne nb \times mesurages (conditions de répétabilité) = Erreur - Erreur systématique	
Erreur de justesse	Erreur systématique d'un instrument de mesure.	
Erreur systématique	= moyenne nb \times mesurages (conditions de répétabilité) - valeur vraie du mesurande.	
Exactitude	Etroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande.	Exactitude de mesure
Fidélité	Etroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés dans des conditions spécifiées (de répétabilité ou de reproductibilité). La fidélité est en général exprimée numériquement par des caractéristiques telles que l'écart-type, la variance ou le coefficient de variation.	
Incertitude	Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande. (L'incertitude de mesure comprend en général plusieurs composantes.)	
Justesse	Etroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées et une valeur de référence.	Justesse de mesure
Limite de détection	Plus petite valeur de mesurande dont une procédure d'analyse peut indiquer la présence avec un niveau de confiance spécifié. \neq limite inférieure d'un intervalle de mesure \neq sensibilité	Concentration détectable minimale
Limite de quantification	Valeur la plus faible du mesurande dans un échantillon pouvant être mesurée avec une incertitude de mesure spécifiée, dans des conditions de mesure déterminées.	Limite inférieure de détermination / de quantification / de mesure
Linéarité	Aptitude à fournir des valeurs mesurées qui sont directement proportionnelles à la valeur du mesurande dans l'échantillon.	
Matrice	Milieu dans lequel se trouve l'analyte.	
Mesure	Processus consistant à obtenir expérimentalement une ou plusieurs valeurs que l'on peut raisonnablement attribuer à une grandeur.	Mesurage
Mesurande	Grandeur que l'on veut mesurer.	
Méthodes de type quantitatif	Elles fournissent un résultat chiffré, sur une échelle continue à partir de la mesure d'un signal en relation directe avec une quantité (analyte, molécule, substance, cellule...) ou une activité donnée de l'analyte (enzymes). Sont également assimilés au type quantitatif, les examens fournissant un résultat de type qualitatif, extrapolé à partir de la mesure d'un signal continu quantifiable (absorbance...), avec interprétation par rapport à un seuil.	
Méthodes de type qualitatif	Elles n'apportent pas d'information sur la quantité de l'analyte (cellule, organisme...) mais seulement sur sa présence ou son absence (positif/négatif) ou l'identification de la caractéristique recherchée.	
Adopter une méthode - Portée A	Intégrer dans la portée d'accréditation une méthode reconnue (méthode normalisée, méthodes / équipements / réactifs « fournisseur » correspondant à l'utilisation des DM-	Adopter Portée flexible standard A



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

	DIV marqués CE,...)	
Répétabilité	Fidélité de mesure pour les mêmes conditions opératoires (même procédure de mesure, mêmes opérateurs, même système de mesure, mêmes conditions de fonctionnement et même lieu) avec des mesurages répétés dans une courte période de temps.	
Reproductibilité intra-laboratoire	Fidélité de mesure dans des conditions opératoires différentes (opérateurs, lots de réactifs) avec des mesurages répétés dans un intervalle de temps important.	Fidélité intermédiaire
Sensibilité analytique	Quotient de la variation d'une indication de mesure par la variation correspondante de la valeur de la grandeur mesurée (pente de la courbe d'étalonnage).	
Sensibilité diagnostique	Probabilité qu'un dispositif donne un résultat positif en présence du marqueur cible.	
Spécificité analytique	Capacité d'un système de mesure à produire des résultats de mesure, pour un ou plusieurs mesurands, qui ne dépendent ni les uns des autres ni de toute autre grandeur. Le manque de spécificité analytique est appelé « interférence analytique » (réactivité croisée...).	Sélectivité d'une procédure de mesure
Spécificité diagnostique	Aptitude d'une procédure d'analyse de DIV à reconnaître l'absence d'un marqueur cible.	
Vérification de méthode	Confirmation par des preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites. La validation des méthodes utilisées par la LBM en portée A est réduite à une vérification sur site.	
Valeurs de référence	Résultats obtenus pour un constituant donné dans une population de référence dont les individus sont exempts de pathologie ou de traitement susceptibles de modifier leurs valeurs.	

2 - Abréviations :

- CIQ ou CQI : Contrôle Interne de Qualité
- DM-DIV : Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- EEQ ou CEQ : Evaluation Externe de la Qualité
- EBMD : Examens de biologie médicale délocalisée
- LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
- NA : Non applicable

III Document de référence

- Norme NF EN ISO 15189
- Norme NF EN ISO 22870
- Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en Biologie Médicale - SH-GTA 04 - Cofrac - Avril 2011
- Guide d'évaluation des incertitudes de mesures des analyses de Biologie médicale – LAB GTA 14 – Novembre 2006
- SH FORM 43/44 - Cofrac - 15/04/11
- Les contrôles de la qualité analytique en Biologie Médicale - LAB GTA 06 – Juillet 2005



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

IV Documents associés

- Tableur - MatriceDeValidation - Jacques Darolles (JD)
- SH FORM 43 - Cofrac

V Responsabilités

Les responsabilités liées à la vérification initiale d'une méthode analytique sont décrites dans le logigramme ci-après.

La confirmation des performances en routine est sous la responsabilité des biologistes responsables et des techniciens référents du secteur concerné.

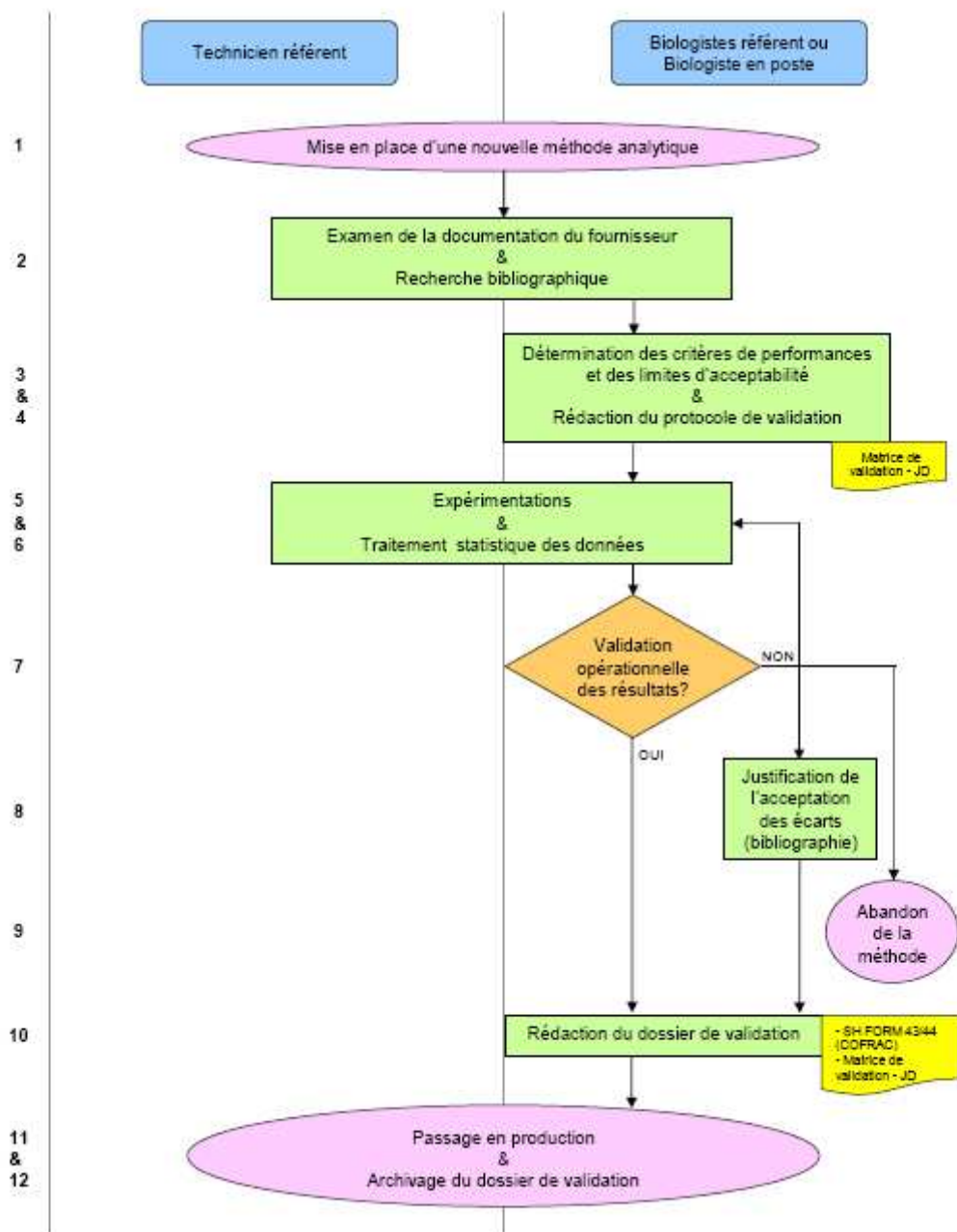
L'ensemble des activités décrites dans cette procédure est globalement sous la responsabilité du biologiste du secteur.

VI Descriptif de l'activité

1 - Vérification initiale :

PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

1.1 Etapes de la vérification d'une méthode analytique :





PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

Les commentaires suivant correspondent aux étapes du logigramme numérotées dans la colonne de gauche.

Etape 1 : Lors de la mise en place d'une nouvelle méthode analytique, la vérification des performances de cette nouvelle technique ainsi que la comparaison à une éventuelle méthode déjà utilisée au laboratoire doivent être réalisées, dans la mesure du possible, avant le passage en production.

Etape 2 : L'ensemble des références bibliographiques utilisées devra être référencé dans le dossier de validation.

Etape 3 : Les critères de performances et les limites d'acceptabilité sont à établir par le biologiste à l'aide, notamment, des recommandations émanant des différentes sociétés savantes, en prenant en compte les variations biologiques inter-individuelles et intra-individuelles, les besoins des cliniciens et l'état de l'art.

Etape 4 : Voir paragraphe 1.2 et 1.3

Etape 5 : L'ensemble des résultats des expérimentations : la performance du matériel, la conformité aux spécifications et notamment les données brutes des automates constituent des enregistrements à conserver à la disposition du Cofrac. Il en est de même pour les n° de lot des réactifs utilisés.

Etape 6 : Le traitement statistique des données doit être réalisé au fur et à mesure des expérimentations et du recueil des résultats afin d'adapter si nécessaire le protocole opératoire.

Etape 7 : Absence de commentaire pour cette étape.

Etape 8 : Si l'on dépasse les spécifications que l'on s'est fixé, il faudra justifier l'acceptation des écarts observés afin de pouvoir conclure à l'aptitude de la méthode.

Etape 10 : Ce dossier devra comporter les éléments suivants :

- Présentation de la technique, de l'appareillage et du mode opératoire, domaine d'application et but de la vérification de méthode,
- Détermination des critères de performances (paramètres) à vérifier,
- Détermination des spécifications ou limites acceptables (objectifs à atteindre) de ces critères,
- Vérification bibliographique,
- Plan d'expérience et mise en œuvre expérimentale dans le laboratoire,
- Compilation et traitement statistique des données obtenues,
- **Conclusion et décision** quant à la validation opérationnelle de la technique, au regard des spécifications (limites acceptables) initialement fixées.

Ce dossier de vérification sera constitué en complétant les items des paramètres étudiés selon la méthode analytique au niveau du tableur « Matrice de validation » - JD et en y associant les résultats analytiques. Il devra conclure à l'aptitude de la méthode ou du système analytique.

Etape 12 : Le dossier de validation est un enregistrement à archiver dans le logiciel qualité et une version papier est conservée dans le bureau des archives.

Le dossier de validation de méthode est un enregistrement constitué d'éléments de preuve tels que la bibliographie, les données brutes issues des automates, les interprétations statistiques des résultats...



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

1.2 Tableau récapitulatif des éléments que doit comporter le dossier de vérification selon le type de méthode :

PARAMETRES A VERIFIER ET/OU A CONNAITRE	Méthode d'analyse quantitative	Méthode d'analyse qualitative
Spécificité	Bibliographie	Bibliographie
Sensibilité	NA	Bibliographie
Fidélité (répétabilité et reproductibilité)	Bibliographie Vérification sur site	NA
Justesse	Bibliographie Vérification sur site dès que possible	NA
Intervalle de mesure (Limite de quantification et limites de linéarité)	Bibliographie Vérification sur site si nécessaire	NA
Incertitudes / facteurs de variabilité et évaluation	Bibliographie Vérification sur site	NA
Contamination entre échantillons (s'il y a lieu)	Bibliographie Vérification sur site pour les paramètres sensibles	Bibliographie Vérification sur site pour les paramètres sensibles
Stabilité des réactifs (après ouverture, embarqués)	Bibliographie	Bibliographie
Robustesse	NA	Bibliographie
Interférences (Ilgémie, hémoglobine plasmatique, bilirubine, médicaments)	Bibliographie Vérification sur site si nécessaire	NA
Valeurs de référence	Bibliographie Vérification sur site dès que possible, si justifié	NA
Comparaison avec une méthode de référence	Bibliographie (si existe)	Bibliographie
Comparaison avec méthode déjà utilisée au LBM (appareil en miroir, EBMD)	Bibliographie (si existe) Vérification sur site (si possible)	Bibliographie (si existe) Vérification sur site (si possible)
Analyse des discordances Ex : Etude des faux positifs et des faux négatifs	Bibliographie Vérification sur site	NA

1.3 Contenu du protocole de validation

La rédaction d'un protocole de validation va permettre de maîtriser l'étape de l'expérimentation en optimisant notamment le temps passé. Ce document devra comporter les éléments suivants :

- Une présentation de la méthode analytique (principe, renvoi au mode opératoire, type d'analyte).
- Le personnel habilité qui réalisera les expérimentations.
- Les critères de performances à étudier (cf. paragraphe 1.2.) et les limites d'acceptabilité déterminés.
- La planification des expérimentations (dates, critères de validation étudiés, mode opératoire)



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

1.4 Méthodes de calcul des critères de performances

Critères de performance	Principe	Méthodes de calcul
Répétabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : opérateur, lot de réactifs, instrument et étalonnage identique dans un délai court. - Utiliser au minimum 2 niveaux de concentration choisis en fonction des valeurs physiologiques dont un proche de la zone décisionnelle si possible. - A réaliser pour chacune des matrices (sérum, urine, LCR...) et pour chaque analyte. 	$CV (\%) = (s / m) \times 100$ Effectif idéal = 30 (justification dans le cas contraire : coût, durée d'analyse...)
Fidélité intermédiaire = Reproductibilité intra-laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un des facteurs : opérateur, temps, lot de réactifs, étalonnage... - Classiquement évaluées à partir des résultats de CIQ. - 2 niveaux minimum. 	$CV (\%) = (s / m) \times 100$ Sur au moins 15 jours avec 30 déterminations
Justesse	<ul style="list-style-type: none"> - Quantifiée par le biais = comparaison de la moyenne de plusieurs dosages de CIQ à la valeur cible. - En l'absence d'externalisation des CIQ : le laboratoire établit l'inexactitude = comparaison des valeurs obtenues sur des EEQ aux valeurs cibles. La valeur cible retenue est la moyenne de l'ensemble des participants (si les seuils de décision sont standardisés) ou celle du groupe de pairs (même méthode). 	$Biais (\%) = (m-v)/v \times 100$ $Inexactitude (\%) = (x-v)/v \times 100$ v : valeur cible x : valeur pour l'EEQ
Estimation de l'incertitude (LAB GTA 14)	<ul style="list-style-type: none"> - La fidélité et la justesse permettent une approche de l'estimation de l'incertitude associée au résultat. U_1 : estimation de l'incertitude due à la fidélité (repro.) U_2 : estimation de l'incertitude due à la justesse U_0 : estimation de l'incertitude combinée U : incertitude élargie conventionnellement calculée - En l'absence de CIQ externalisés, l'incertitude de justesse (U_2) sera estimée avec les EEQ. - Résultat : R = valeur mesurée +/- U (unité) 	$U_1 = S \text{ repro}$ $U_2 = \text{biais}/\sqrt{3}$ $U_0 = \sqrt{(U_1)^2 + U_2^2}$ $U = 2.U_0$

Pour l'évaluation des autres critères de performances nécessaires, se référer au SH GTA 04 (Cofrac).

2 – Confirmation des performances en routine :

Le suivi des performances analytiques en pratique quotidienne sera assuré par l'exploitation statistique des contrôles internes de qualité (CIQ) et l'évaluation externes de la qualité (EEQ) (Cf. LAB GTA 06 dans l'attente de la parution du SH GTA 06 du Cofrac). (Il faudra également être attentif aux informations issues de la réactovigilance.)



PROCEDURE DE VERIFICATION DE METHODES ANALYTIQUES

- Méthodes d'analyse quantitative :

Il convient d'assurer une vérification périodique notamment :

- de la **fidélité intermédiaire** (reproductibilité intra-laboratoire) qui devra être réévaluée à chaque changement de lot.
- de la **justesse** et de l'**inexactitude**
- des **valeurs de référence** de la méthode pour la population du laboratoire avec une adaptation éventuelle.

Pour assurer ce suivi régulier, un tableur simple d'utilisation sera élaboré et complété avec une périodicité préétablie permettant de visualiser clairement les performances analytiques.


- Méthodes d'analyse qualitative :

La **spécificité** et la **sensibilité** diagnostique sont les paramètres essentiels à maîtriser.

Annexe IV : Tableau comparatif des critères de performance et des limites d'acceptabilité en Hémostase

Répétabilité									
	Echantillon	Nombre	CV (%) <i>Stago</i>	CV (%) <i>littérature</i>	CV (%) retenu				
TP/PT (sec.)	CQ N	≥ 30	< 1,5		< 1,5				
	CQ P	≥ 30	< 2,0		< 2,0				
TCA/APTT (sec.)	CQ N	≥ 30	< 1,5		< 1,5				
	CQ P	≥ 30	< 2,0		< 2,0				
F (g/L)	CQ N	≥ 30	< 4,0		< 4,0				
	CQ P	≥ 30	< 5,0		< 5,0				
Fidélité intermédiaire = Reproductibilité									
	Echantillon	(Nombre)	CV (%) <i>Stago</i>	CV (%) <i>Ricos/S.Marion</i>	CV (%) retenu				
TP/PT (sec./%)	CQ N	≥ 30	< 5,0	< 2,0 / < 7,0	< 5,0				
	CQ P	≥ 30	< 5,0	< 2,0 / < 7,0	< 5,0				
TCA/APTT (sec.)	CQ N	≥ 30	< 5,0	< 7,0	< 5,0				
	CQ P	≥ 30	< 5,0	< 7,0	< 5,0				
F (g/L)	CQ N	≥ 30	< 6,0	< 5,3 / < 7,0	< 6,0				
	CQ P	≥ 30	< 6,0	< 5,3 / < 7,0	< 6,0				
Justesse (cas des contrôles internes externalisés)									
NA									
Exactitude (cas des contrôles externes ponctuels)									
	Echantillon	Nombre	Biais (%) <i>Probioqual</i>	Biais (%) <i>S.Marion</i>	Biais (%) retenu				
TQ (%)	EEQ ponctuel	1	Variable selon EEQ	Variable selon EEQ mais > biais fournisseur	Limites acceptables fournisseur				
TCA (sec.)	EEQ ponctuel	1	Variable selon EEQ	Variable selon EEQ mais > biais fournisseur	Limites acceptables fournisseur				
F (g/L)	EEQ ponctuel	1	Variable selon EEQ	Variable selon EEQ mais > biais fournisseur	Limites acceptables fournisseur				
Incertitudes									
Mode de calcul	CIQ + EEQ $U = 2.Uc = 2.\sqrt{(U1^2 + U2^2)} = 2.\sqrt{[(S\text{ repro})^2 + (\text{biais}/\sqrt{3})^2]}$ Rq : En l'absence de CIQ externalisé, l'incertitude de justesse (U2) sera estimée avec les EEQ.								
Résultat	R = valeur mesurée + / - U (unité)								
		Incertitude due à la fidélité U1=S repro	Incertitude due à la justesse U2=biais/√3	Incertitude combinée Uc=√(U1²+U2²)	Incertitude élargie U=2.Uc	Interprétation littérature			
Exemple du TP/PT (%)	CQ N m=100,83	3,25	–	3,4	6,8				
	EEQ cible : 97,12	–	1,73						
	CQ P m=41,27	0,91	–	1,49	2,98				
	EEQ cible : 40,99	–	1,39						
Comparaison de méthodes - Y = a X + b et Nb de déviants									
	STAGO			Littérature			Critères retenus		
	Pente a	Ordonnée à l'origine b	%acceptable de valeurs discordantes	Pente a	Ordonnée à l'origine b	%acceptable de valeurs discordantes	Pente a	Ordonnée à l'origine b	%acceptable de valeurs discordantes
TP	0,9-1,1	+/- 5 %					0,9-1,1	+/- 5 %	
TCA	0,9-1,1	2 sec.					0,9-1,1	2 sec.	
F	0,8-1,2	0,25 g/L					0,8-1,2	0,25 g/L	

Annexe V : SH FORM 43 – Fiche type quantitatif – Exemple du TP : Taux de prothrombine sur le STA-R évolution®

	FICHE TYPE QUANTITATIF VERIFICATION (PORTEE A) / VALIDATION (PORTEE B) D'UNE METHODE DE BIOLOGIE MEDICALE	RÉFÉRENCE : SH FORM 43
		INDICE DE RÉVISION : 00
		DATE D'APPLICATION : 15/04/11

Note : le laboratoire se référera au tableau du § 9.1.1 du Document Cofrac SH GTA 04 pour connaître les paramètres à déterminer dans le cadre d'une vérification sur site (portée A) ou d'une validation (portée B) et complètera une fiche par examen de biologie médicale

EXAMEN DE BIOLOGIE MEDICALE :

TP : Taux de Prothrombine

DESCRIPTION DE LA METHODE	
Analyte/Mesurande :	Temps de Quick
Principe de la Mesure :	Test chronométrique
Méthode de mesure :	Comparer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation du plasma à étudier à celui d'un témoin normal servant de référence.
Type d'échantillon primaire (urine, sang, ...) :	Plasma
Type de récipient, Additifs (tubes, ...) :	Tubes citratés 0.109 M BD 1 vol. de citrate pour 9 vol. de sang
Prétraitement de l'échantillon (centrifugation, dilution, ...) :	Centrifugation 2700g pendant 10 min thermostatée (18-22°C)
Unités :	Secondes (Taux de prothrombine en pourcentage)
Intervalles de référence ¹ :	> 70 %
Marquage CE (Oui/Non) :	Oui
Codage C.N.Q. (s'il existe) :	4802G
Instrument (analyseur automatique, etc.) :	STA-R évolution
Référence du réactif (référence fournisseur, version notice) :	STA®-Néoplastine® Cl Ⓢ (réf 00888) Notice 28332 05 – Novembre 2009
Matériau d'étalonnage (références)/ Raccordement métrologique :	Etalon fournisseur
Type d'étalonnage, nombre de niveaux et valeurs :	Précalibration usine – Lot réservé à l'année

MISE EN ŒUVRE	
Opérateur(s) habilité(s) ayant réalisé la vérification de méthode :	Techniciens habilités à la pailleasse sous la responsabilité du référent en hémostase
Procédure de validation :	AQO-PG-001 Procédure de vérification de méthodes analytiques
Procédure de gestion de la portée flexible :	PG - Procédure de gestion de la portée flexible (en cours d'élaboration)
Période d'évaluation :	A l'installation
Date de mise en service :	10/04/2007
Autorisation de mise en service par :	A.SECHER

¹ Indiquer les valeurs de référence si différentes en fonction de l'anticoagulant. Tenir compte du sexe, âge...



FICHE TYPE QUANTITATIF

VERIFICATION (PORTEE A) / VALIDATION
(PORTEE B) D'UNE METHODE DE BIOLOGIE
MEDICALE

RÉFÉRENCE : SH FORM 43

INDICE DE RÉVISION : 00

DATE D'APPLICATION : 15/04/11

MAITRISE DES RISQUES		
Données d'entrée	Points critiques à maîtriser	Modalités de maîtrise
Type d'échantillon primaire (urine, sang, Type de récipient (tubes, ...), Additifs :	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement sur tube citraté - Niveau de remplissage des tubes (du fait de la dilution par l'anticoagulant) - Qualité du prélèvement : absence de caillot 	<ul style="list-style-type: none"> - Tube témoin de tube QI au niveau du poste enregistrement permettant de déterminer si Conforme/NC majeure /NC absolue - Recherche d'un caillot pour tout prélèvement dont TP < 60 sans antériorité ni traitement AVK - MO : Réalisation d'un TP : Taux de Prothrombine et INR - PG : Procédure de réception et d'enregistrement des demandes d'analyses
Prétraitement de l'échantillon (centrifugation, dilution, ...):	<ul style="list-style-type: none"> - Centrifugation 10 min à 2700g thermostatée (18-22°C) - Conservation du plasma : * 8h à 20 ± 5°C * Ne pas conserver à 2-8°C 	PG - Prise en charge des échantillons
Main d'œuvre (habilitation du personnel) : Préciser les références des procédures et enregistrements.	Grille des compétences Habilitation	PG - Habilitation du personnel Enr- ...
Conditions ambiantes requises (ex : Température, organisation des locaux, éclairage,...) :	Température STA-R : 15-32°C Réactif : 15-30°C Humidité : 20-80%	<ul style="list-style-type: none"> - Climatisation - Sonde de température et humidité raccordée étalonnée métrologiquement
Référence du réactif (référence fournisseur, version) :	Réf : 00666	Date de péremption & date limite d'utilisation après ouverture : <ul style="list-style-type: none"> - Logiciel gestion de stock - Automate quand réactif à bord - PG - gestion réception des réactifs
Matériau de référence :	Etalon préparé à partir de tissu cérébral frais de lapin	STA®-Néoplastine® CI Ⓢ précalibrée Code-barre dans coffret réactif renfermant les informations nécessaires : (n°lot, réf, date péremption, paramètres de calibration, valeur de l'ISI)
Equipements : Exigences métrologiques* (définir les paramètres critiques) Exigences informatiques* spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> - Volume - Temps - Qualité de l'eau (eau osmosée) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation d'une maintenance préventive avec une périodicité déterminée et vérification de ces points. Le fournisseur doit indiquer sur son rapport les vérifications qu'il a effectuées avec les résultats. - Eau osmosée : fournisseur doit donner ses résultats.

* item à renseigner si nécessaire



FICHE TYPE QUANTITATIF

VERIFICATION (PORTEE A) / VALIDATION
(PORTEE B) D'UNE METHODE DE BIOLOGIE
MEDICALE

RÉFÉRENCE : SH FORM 43

INDICE DE RÉVISION : 00

DATE D'APPLICATION : 15/04/11

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE

Préciser le type et référence d'échantillon (échantillon contrôle, pool de sérum, ...) :

Répétabilité:

Echantillons	Nombre (N)	Moyenne ²	Ecart-type	CV (%)	CV (%) Stago	CV (%) limite (hors fournisseurs ³)	Conclusion ⁴
Sta-System Control N (réf 00678)	30	104 % 12,5 sec	2,56 0,12	2,46 0,94	? < 1,5 %		Conforme
Sta-System Control P (réf 00678)	30	44 % 19,4 sec	0,63 0,15	1,44 0,80	? < 2,0 %		Conforme

Conclusions : Conforme aux spécifications fournisseurs.

Fidélité intermédiaire :

Echantillons	Nombre (N)	Moyenne ²	Ecart-type	CV (%)	CV (%) Stago	CV (%) limite (S.MARION)	Conclusion ⁴
Sta-System Control N (réf 00678)	30	100,83 %	3,25	3,22	< 5,0 %	< 7,0 %	Conforme
Sta-System Control P (réf 00678)	30	41,27 %	0,91	2,20	< 5,0 %	< 7,0 %	Conforme

Conclusions : Conforme aux spécifications fournisseurs.

Justesse (approche de la) :

Cas des contrôles internes externalisés

Echantillons	Nombre (N)	Valeurs Labo ²	Cible (groupe de pairs)	Moyenne générale (toutes techniques)	Biais (%) /groupe de pairs	Biais (%) /moyenne générale	Biais (%) limite ³ S.MARION	Conclusion ⁴
Echantillon CIQ niveau 1				NA			10 %	
Echantillon CIQ niveau 2				NA			10 %	

Conclusions : NA

² Nombre de chiffres significatifs

³ Sociétés savantes, publications (SFBC, GEHT, RICOS, QUALAB, CLIA...). Préciser la référence utilisée.

⁴ Conforme/non conforme



FICHE TYPE QUANTITATIF

VERIFICATION (PORTEE A) / VALIDATION
(PORTEE B) D'UNE METHODE DE BIOLOGIE
MEDICALE

RÉFÉRENCE : SH FORM 43

INDICE DE RÉVISION : 00

DATE D'APPLICATION : 15/04/11

Exactitude :

Cas des contrôles externes ponctuels

Echantillons	Nombre (N)	Valeur Labo ⁵	Cible (groupe de pairs)	Moyenne générale (toutes techniques)	Biais (%) /groupe de pairs	Biais (%) /moyenne générale	Biais (%) limite ⁶ Fournisseur	Conclusion
Echantillon CQN								
Echantillon ponct 11E01	1	100 %	99,58 %	97,12 %	0,4 %	3 %	± 10 %	Conforme
Echantillon ponct 11E02	1	40%	41,23 %	40,99 %	- 3,0 %	- 2,4 %	± 12 %	Conforme

Conclusions :

INCERTITUDES (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) :	
Mode de calcul (cf. SH GTA 14) :	$CIQ + EEQ$ $2 \cdot \sqrt{(U \text{ fidélité}^2 + U \text{ justesse}^2)}$ $U = 2 \cdot U_c = 2 \cdot \sqrt{(U_1^2 + U_2^2)} = 2 \cdot \sqrt{[(S \text{ repro})^2 + (\text{biais}/\sqrt{3})^2]}$
Quantification de l'incertitude (niveau 1) :	100,42 +/- 6,8 %
Quantification de l'incertitude (niveau 2) :	40,64 +/- 2,98 %
Interprétation :	

Conclusions :

COMPARAISON DE METHODES :	
Données bibliographiques (Stago) :	<u>Critères de comparaison de systèmes :</u> * Pente (a) 0.9 - 1.1 * Ordonnée à l'origine (b) : +/- 5%
Méthode précédente, autre méthode utilisée dans le laboratoire, appareil en miroir ou EBMD :	STA-R Evolution : automate de routine STA-Satellite (Back up) : nouvel automate
Nombre de mesures :	50
Intervalle de comparaison adaptée à l'activité du laboratoire :	18 à 108 %
Méthode d'exploitation des résultats :	Droite des moindres rectangles
Equation de la droite de régression :	$Y = 0,93 X + 4,70$
Diagramme des différences et/ou des rapports :	Nombre de déviants = 0
Conclusions et dispositions ⁷ :	Conforme

⁵ Nombre de chiffres significatifs

⁶ Sociétés savantes, publications (SFBC, GEHT, RICOS, QUALAB, CLIA...). Préciser la référence utilisée.

⁷ Le laboratoire précise les dispositions mises en œuvre (par exemple : utilisation transitoire et documentée d'un facteur de correction).



FICHE TYPE QUANTITATIF

VERIFICATION (PORTEE A) / VALIDATION
(PORTEE B) D'UNE METHODE DE BIOLOGIE
MEDICALE

RÉFÉRENCE : SH FORM 43

INDICE DE RÉVISION : 00

DATE D'APPLICATION : 15/04/11

INTERVALLE DE MESURE (indispensable en portée B) (si possible et pertinent, ex : troponine, micro albumine, plaquettes, PSA, TSH) :

Mode de détermination :	NA
Limite inférieure de linéarité (de quantification)/ Profil de fidélité :	NA
Limite supérieure de linéarité :	NA

INTERFERENCES

(ex : Hémolyse, turbidité, bilirubine, médicaments - à prendre en compte dans les facteurs de variabilité - à évaluer si nécessaire) :

Vérification bibliographique (Stago):	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement avec caillot : raccourcit ou allonge le TQ. - Importance de respecter le rapport entre le volume d'anticoagulant et celui du sang. En cas de variation importante de l'hématocrite, modifier la quantité d'anticoagulant en fonction. - Héparines : [HNF] > 1 UI/ml [HBPM] > 1,5 UI anti-Xa/ml - Inhibiteurs de la thrombine (hirudine, argabotran...)
Vérification :	NA

CONTAMINATION

(indispensable en portée B et pour les paramètres sensibles en portée A)

Inter échantillon pour les paramètres sensibles (par exemple Ag HBS, β HCG) :	$C = (B1 - B3) / A_{MOY} * 100$
Inter réactif si nécessaire (par exemple : LDH et ALAT, cholestérol et phosphate, lipase et triglycérides) :	NA
Vérification bibliographique :	
Vérification :	C = - 0,4 %

Commentaires éventuels :

Lors de nos recherches bibliographiques, nous avons rencontré des difficultés à recueillir des documents traitant des critères de performances et des limites d'acceptabilité pour les analyses d'Hémostase. Nous avons contacter par mail le GEHT afin de leur demander si, à leur connaissance, il existe dans la littérature un référentiel des spécifications et normes d'acceptabilité en ce domaine. Un des membres du GEHT nous a répondu qu'« un travail sur ces normes d'acceptabilité en hémostase était en cours mais que pour le moment il n'avait pas de référence bibliographique à nous proposer ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Cofrac, *SH-GTA-04 - Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale*. avril 2011.
2. AFNOR, *Laboratoires d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 15189*. août 2007.
3. AFNOR, *Analyses de biologie délocalisées (ADB) - Exigences concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 22870*. mai 2006.
4. Stago. *Espace client*. <http://extranet.stago.com/>.
5. MARION, S. *Les normes d'acceptabilité à l'usage de validation des techniques*. oct.2007: http://site.geht.org/site/Les-Actions/Les-Groupes-de-travail/Automatisation-en-hemostase/Automatisation-en-hemostase_53_631.html.
6. Ricos and coll, *Current databases on biological variation: pro, cons and progress*. Scand J Clin Lab Invest, 1999. 59: p. 491-500.
7. Vassault and coll, *Analyses de biologie médicale: spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques*. Ann Biol Clin, 1999. 57: p. 685-695.
8. V. Eschwège, C. Catillon, and A. Robert, *Évaluation de l'automate d'hémostase ACL TOPTM (Instrumentation Laboratory)*. Ann Biol Clin, 2006. 64 (3): p. 259-64.
9. Stago, *Corrélation de systèmes*. Groupe d'Aide à l'Accréditation des Laboratoires (GRAAL) janv.2010.
10. Stago, *Critères de Fidélité (Répétabilité & Reproductibilité)*. Groupe d'Aide à l'Accréditation des Laboratoires (GRAAL), janv.2010.
11. Cofrac, *LAB GTA 14 - Guide d'évaluation des incertitudes de mesures des analyses de biologie médicale*. Nov.2006.

Amélie DERICK épouse DANIEL

TITRE

Rédaction de la procédure de Vérification des méthodes & Mise en application en Hémostase

RESUME

Le laboratoire du Centre Hospitalier de Dreux a une activité de biologie polyvalente et réalise 26 Millions de B par an. En vue de l'échéance de 2013, le laboratoire a fait le choix d'accréditer 3 portées : l'Hémostase, l'Hématocytologie et l'Immuno-Hématologie.

Dans ce travail, nous traitons de la validation des méthodes en Hémostase. L'ensemble des analyses réalisées au laboratoire étant des méthodes « normalisées » d'analyse de biologie médicale utilisant des méthodes / équipements / réactifs « fournisseur » correspondant à l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV) marqués CE (portée flexible standard A), il s'agit d'une vérification des performances annoncées par le fabricant et souhaitées par le laboratoire.

Pour initier notre démarche, nous avons entrepris la rédaction de la procédure générale de vérification des méthodes qui servira dans les différents secteurs analytiques du laboratoire. Nous avons ensuite mis en application cette procédure en Hémostase pour 3 analyses de routine, le Temps de Prothrombine (TP), le Temps de Céphaline Activée (TCA) et le Fibrinogène (F). Une maquette de procédure technique a également été rédigée afin de pouvoir mettre à jour notre documentation notamment en Hémostase.

Nous avons commencé la rédaction du dossier de vérification en complétant le formulaire mis à disposition des laboratoires d'analyse médicale par le Cofrac, le SH FORM 43 pour les analyses quantitatives. Du fait de la pauvreté des sources bibliographiques traitant des critères de performances et des limites d'acceptabilité en Hémostase, ce dossier est pour l'instant incomplet.