

Université Pierre et Marie Curie -
Sorbonne Universités

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

**Amélioration de la gestion des contrôles internes de qualité sur
la chaîne APS d'un plateau technique automatisé
multidisciplinaire**

TRAN Cong Tri

2014-2015

NOTE AU LECTEUR

Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité au 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.

Auteur

TRAN Cong Tri

Assistant Hospitalo-Universitaire en Virologie

Département des agents infectieux

CHU d'Angers

4 rue Larrey

49933 Angers

Remerciement

Je tiens à remercier tout d'abord l'ensemble des intervenants pour la qualité de leur enseignement, et pour nous avoir transmis leurs expériences et connaissances.

Je souhaite également remercier l'ensemble de mes collègues biologistes, qui m'ont permis de dégager du temps pour participer à ce DU et m'ont aidé dans la réalisation de ce projet.

Un grand merci également à la cellule qualité du laboratoire qui m'aura beaucoup aiguillé et conseillé, et pour tout le temps qu'ils m'auront consacré.

Enfin, je veux remercier l'ensemble des équipes ayant participé à ce travail pour leur disponibilité et leurs efforts, notamment les biologistes responsables et cadres des différentes unités et tout particulièrement les techniciens référents du PTA.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	7
1)	Intérêt et objectifs	7
2)	Limites de l'étude.....	7
3)	Annonce du plan.....	8
II.	CONTEXTE ET ETAT DES LIEUX.....	9
1)	Présentation du laboratoire.....	9
2)	Gestion des CIQ sur la chaîne APS au début de l'étude	9
3)	Points à améliorer.....	11
III.	PROJETS/PLAN D'ACTION.....	13
IV.	MISE EN PRATIQUE.....	15
1)	Nouvelle règles d'alerte : Règle 10 _x et règle 4 _{1s}	15
2)	Période probatoire	15
3)	Seuils.....	15
4)	Clôture et encadrement des séries	16
5)	Rédaction de documents opératoires	17
6)	Formation.....	17
V.	RESULTATS.....	18
1)	Formation.....	18
2)	Nouvelle règles d'alerte : Règle 10 _x et règle 4 _{1s}	18
3)	Modification des seuils d'acceptabilité	18
4)	Non-conformités	19
VI.	DISCUSSION	20
VII.	CONCLUSION.....	21
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	22
IX.	ANNEXES.....	23

ABREVIATIONS

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIQ : Contrôle interne de qualité

COFRAC : Comité français d'accréditation

CV : Coefficient de variation

ET (ou S) : Ecart-type (ou déviation standard)

ETP : Equivalent temps plein

LBM : Laboratoire de biologie médicale

NC : Non-conformité

PTA : Plateau technique automatisé

RAQ : Responsable assurance qualité

I. INTRODUCTION

L'Assurance Qualité est devenue un pilier incontournable de la vie des laboratoires de biologie médicale (LBM), dont la dynamique s'est beaucoup accélérée notamment depuis la loi n°2013-442 du 30 mai 2013, imposant l'accréditation de 50% des examens en 2016 et 100% en 2020. Néanmoins, outre l'aspect réglementaire, la démarche qualité s'inscrit dans une volonté d'harmonisation des pratiques et surtout de garantie de la qualité des résultats fournis par les LBM. Ainsi, les contrôles internes de qualité (CIQ) ont pris une place majeure dans la maîtrise du processus analytique et leur gestion est un point essentiel dans le processus d'accréditation.

1) Intérêt et objectifs

Ce travail porte sur l'amélioration de la gestion des CIQ sur une chaîne robotisée APS de chez Abbott, réalisant des tests de chimie et d'immuno-analyse, sur un plateau technique automatisé (PTA) multidisciplinaire. Il a pour objectif tout d'abord, de répondre aux exigences liées à l'accréditation, avec la norme NF EN ISO 15189 dans sa version 2012 (§5.6.2 plus précisément) et le SH REF 02 (Révision04), en s'appuyant entre autre, sur les recommandations du guide technique d'accréditation SH GTA 06. Mais surtout, la « bonne » gestion des CIQ s'inscrit dans une démarche de vérification et de surveillance des performances du processus analytique, afin de garantir la qualité des résultats produits et délivrés aux patients et aux prescripteurs. De plus, l'analyse des erreurs et non-conformités permettra d'essayer de les prévenir dans le futur, participant ainsi à la démarche d'amélioration continue. Enfin, l'implication de différentes unités au sein du laboratoire au niveau de la chaîne APS et du PTA, est un moyen pour essayer de partager et d'harmoniser les pratiques et également de dynamiser et entraîner les différents acteurs de ces unités.

2) Limites de l'étude

Cette étude n'a porté que sur la gestion des CIQ et ne s'est pas intéressée à la comparaison interlaboratoire ni à la comparaison entre différents équipements du même laboratoire. Initialement, une approche multidisciplinaire avait été envisagée

pour l'ensemble des unités travaillant sur le PTA (biochimie, hématologie, hémostase, hormonologie, pharmaco-toxicologie et sérologie virale, bactérienne et parasitaire), mais s'est révélée trop complexe à mettre en place. Ainsi, bien que les discussions aient été menées avec le plus grand nombre, en essayant de confronter au mieux les pratiques de chaque unité, finalement, ce travail s'est concentré uniquement sur les examens réalisés sur la chaîne APS du PTA, comportant les analyses de biochimie et hormonologie, pharmaco-toxicologie et les différentes sérologies (unités de virologie et de parasitologie). Cette approche multidisciplinaire a cependant entraîné une certaine « lourdeur » dans la prise de décision et la réalisation du projet. Ainsi, les différents projets et propositions n'ont pu tous être mis en place pour ce mémoire et restent encore à finaliser en pratique.

3) Annonce du plan

Ce mémoire a essayé de suivre le modèle de la « roue de Deming ».

- ↪ La planification (Plan) : **Contexte et état des lieux et Projets/Plan d'action**
 - Nécessité de réaliser un état des lieux sur la gestion des CIQ sur la chaîne APS du PTA du centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Angers.
 - Propositions après constitution d'un groupe de travail.
- ↪ La réalisation (Do) : **Mise en pratique**
 - Mise en pratique du projet
- ↪ L'évaluation (Check) : **Résultats**
 - Analyses des données obtenues
- ↪ Et les corrections (Act) : **Discussion**
 - Problèmes rencontrés
 - Solutions envisagées

II. CONTEXTE ET ETAT DES LIEUX

1) Présentation du laboratoire

Le laboratoire du CHU d'Angers est un laboratoire à site unique, faisant intervenir 183 technicien(ne)s (≈ 163 équivalents temps plein (ETP)) et 81 biologistes médicaux ($\approx 74,5$ ETP) et réalisant environ 4,4 millions d'examens par an. Le laboratoire est entré dans la démarche d'accréditation COFRAC pour les examens de biologie médicale des familles Virologie, Auto-immunité, Pharmacologie-toxicologie et Génétique constitutionnelle selon la norme NF EN ISO 15189 (version 2007) (n° accréditation 8-3495) depuis octobre 2014 (soit $\approx 1\%$ des examens). Pour répondre à l'obligation de 50% des examens accrédités au 31 octobre 2016 avec au moins un examen par famille, les examens réalisés sur le PTA, avec notamment les examens de biochimie, vont devoir passer à l'accréditation, justifiant en partie ce travail. Le PTA regroupe différentes disciplines : Biochimie et Hormonologie, Hématologie et Hémostase, Pharmaco-toxicologie, Virologie et Parasitologie, avec 30 techniciens plus ou moins polyvalents. On peut néanmoins diviser schématiquement le PTA en 3 secteurs avec la chaîne d'hématologie, la chaîne d'hémostase, et la chaîne APS, sur laquelle porte ce travail, réalisant les examens de routine de biochimie, d'hormonologie, de pharmaco-toxicologie, de sérologie virale, bactérienne et parasitaire. La chaîne APS est liée à 6 automates Architect de chez Abbott, trois « I2000 » et trois « C16000 ». Habituellement 10 techniciens sont présent pour le fonctionnement quotidien de la chaîne APS, avec deux techniciens de « maintenance » réalisant les maintenances journalières des 6 automates (3 le matin et 3 l'après midi) avec l'aide d'un technicien de « validation ».

2) Gestion des CIQ sur la chaîne APS au début de l'étude

Il existe une procédure de gestion des CIQ au niveau transversal sur le pôle de biologie médicale, ainsi qu'un document opératoire spécifique pour la chaîne APS, mais qui restait encore relativement incomplet.

Les CIQ utilisés sont pour la plupart des CIQ dépendants du fournisseur (contrôle Abbott ou Technopath, commercialisé par Abbott également), mono et multiparamétriques, avec 2 ou 3 niveaux pour chaque contrôle.

Les cibles utilisées sont celles indiquées par le fournisseur, en partie réévaluées après les premières semaines d'utilisation pour certaines analyses. Les seuils sont, pour la très grande majorité des examens, ceux définis par le fournisseur également avec des bornes pouvant être très large (notamment en sérologie).

La fréquence de passage dépend du volume d'échantillons à analyser, en général, un par jour après la maintenance, avec un 2^{ème} CIQ par jour pour les examens de biochimie réalisés les plus fréquemment, et permettant d'encadrer la part la plus importante des analyses réalisées dans la matinée.

Les CIQ sont préparés, dosés et analysés par les techniciens du PTA (gestion de 2 automates pour les techniciens au poste), uniquement sur la valeur obtenue (pas de visualisation de la courbe de Levey-Jennings sauf en cas de rejet du CIQ), sur le logiciel AMS (Omnilab). Le suivi à moyen et long terme n'est pas fait dans certaines disciplines, et sinon de manière hétérogène et non systématique, en fonction du biologiste.

Les règles d'interprétation des résultats des CIQ sont les règles de Westgard suivantes (Figure 1) :

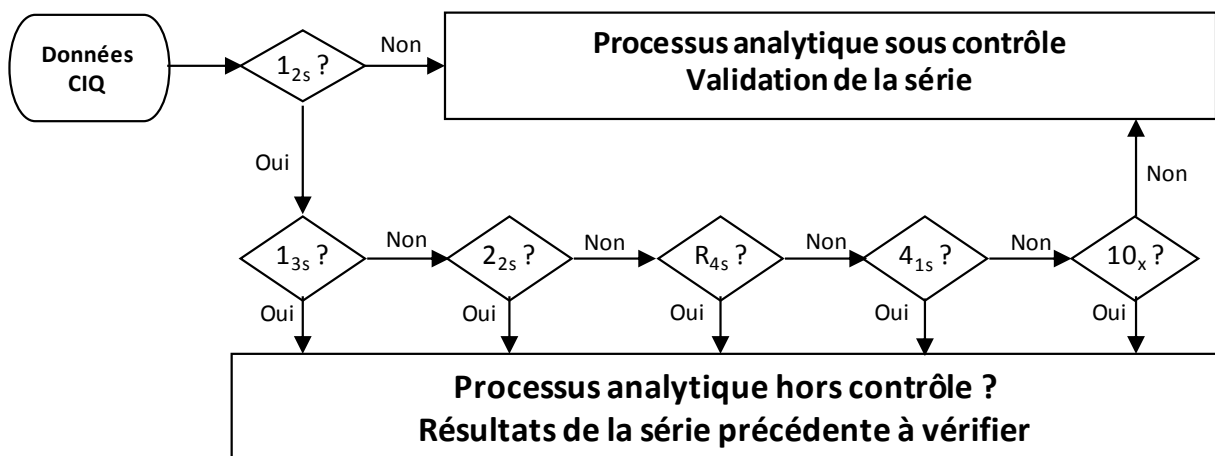


Figure 1 : Règles d'interprétation des résultats des CIQ sur AMS sur le PTA initialement

Des règles d'alerte existent (1_{2s} , 4_{1s} et 10_x) mais ne sont pas opérationnelles.

En cas de rejet, les analyses ne sont plus réalisées jusqu'à la correction du problème et l'obtention d'un CIQ conforme. En revanche, des fiches de non conformité et l'étude d'impact ne sont pas réalisées et tracées de manière systématique.

3) Points à améliorer

Ainsi, différents points sont à améliorer pour répondre aux exigences normatives et éventuellement aux recommandations (SH GTA 06) :

- *Norme ISO 15189 (v2012) §5.6.2.1 Généralités :*
« *Le laboratoire doit concevoir des procédures de contrôle de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue.* »

↳ Procédure de gestion des CIQ à finaliser

- *Norme ISO 15189 (v2012) §5.6.2.2 Matériaux de contrôle qualité :*
« *Les matériaux de contrôle qualité doivent être régulièrement inspectés en fonction de la stabilité de la procédure et du risque de nuisance sur le patient en raison d'un résultat erroné.* »

- *SH REF 02 (v04) §5.6.2 :*
« *Le LBM définit et décrit la notion de série en fonction de son activité et des types d'examens réalisés. Il met en œuvre des CIQ sur plusieurs niveaux de concentration, en début et en fin de série ou à fréquence définie (temps ou nombre d'analyses) en fonction d'une analyse argumentée et documentée, des spécifications des méthodes ou en cas d'intervention sur le processus analytique (ex. changement de réactifs, maintenance,...) »*

↳ Fréquence de passage des contrôles à réévaluer pour clôturer les séries

- *SH REF 02 (v04) §5.6.2 :*
« *Des seuils d'alarme et d'action sont à définir* »
 - *SH GTA 06 §9.1.5 Période probatoire/chevauchement*
« *A chaque changement de lot d'échantillons de contrôle, le laboratoire veille à anticiper l'établissement des valeurs cibles et des seuils d'interprétation.* »
 - *§9.1.7 Choix des seuils d'alarme et seuils d'action*

↳ Cibles à définir par le laboratoire avant utilisation : période probatoire

↳ Seuils à réévaluer (pertinence ?)

↳ Règles d'alerte à exploiter pour l'interprétation des résultats des CIQ ?

- *Norme ISO 15189 (v2012) 5.6.2.3 Données du contrôle qualité*
« *Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de telles tendances sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées.* »

↳ Absence de suivi à moyen clairement défini, à harmoniser au moins dans chaque discipline

- Norme ISO 15189 (v2012) 5.6.2.3 Données du contrôle qualité

« Le laboratoire doit disposer d'une procédure visant à éviter de libérer les résultats des patients en cas de défaillance du contrôle qualité.

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

- SH REF 02 (v04) §5.6.2 :

« En cas de CIQ non conforme, le LBM s'attache à évaluer l'impact sur les résultats rendus depuis le précédent CIQ non conforme »

↳ Traçabilité des non-conformités et des études d'impact

III. PROJETS/PLAN D'ACTION

Le plan d'action prévu initialement prévoyait :

Février	✓ Etat des lieux
Mars Avril	✓ Groupe de travail : - Achat CIQ? - Procédures - Réévaluation fréquences, cibles et ET
Mai	✓ Formation
Juin	✓ Mise en application
Juillet	✓ Retour d'expériences
Aout	✓ Vérification et suivi d'indicateurs

Un groupe de travail a été constitué comprenant deux biologistes (en biochimie et en virologie), des techniciens du PTA (un référent qualité et un référent « chaîne »), associés à la cellule qualité du laboratoire. Différentes propositions ont été établies avec ce groupe de travail et il s'est rapidement révélé nécessaire de porter la discussion à l'ensemble du PTA dans un souci d'harmonisation et pour valider ou non ces propositions. Ainsi, une réunion a été menée avec un représentant de chaque discipline : biologistes de biochimie, d'hormonologie, de pharmarco-toxicologie, d'hémostase, d'hématologie, de virologie (représentant également la parasitologie pour la sérologie après concertation au niveau du département des agents infectieux), techniciens du PTA (référent qualité et référent « chaîne »), le cadre du PTA et le RAQ (nouveau RAQ arrivé en avril). Différentes décisions ont ainsi été prises :

- ↳ Rédaction de documents opératoires communs pour l'ensemble des examens réalisés sur la chaîne APS.
- ↳ Mise en place des périodes probatoires définissant a priori la cible des CIQ avant leur utilisation en routine.
- ↳ Choix des seuils et bornes des CIQ : pas de consensus, à définir en fonction des analyses/disciplines (fonction reproductibilité au laboratoire, sociétés savantes, ou valeurs fournisseurs)

- ↪ Volonté d'encadrer les séries, définies au maximum par un délai de 24h soit entre chaque maintenance quotidienne d'automate, voir plus court en fonction du volume d'analyse (notamment en biochimie avec jusqu'à 300 analyses par automates, soit des séries de 150 analyses en théorie avec un CIQ « intersérie » déjà en place), impliquant en pratique de rajouter des CIQ avant les maintenances (contrôle après maintenance et avant la maintenance suivante à mettre en place pour encadrer les séries).

- ↪ Règles d'interprétation des CIQ : introduction des règles d'alerte 4_{1s} et 10_x pour suivre la dérive à court terme
Décision de débiter une série après maintenance uniquement avec un CIQ entre +/- 2S (pour éviter un 2_{2s} en fin de série)

- ↪ Revue à moyen terme des CIQ sur les courbes de Levey Jenning par les biologistes, proposition d'une fréquence au minimum hebdomadaire, à définir par chaque discipline.

- ↪ Insister sur l'importance de la traçabilité, en particulier des non-conformités liées aux CIQ et des études d'impact.

- ↪ Formation des techniciens et des biologistes.

IV. MISE EN PRATIQUE

1) Nouvelle règles d'alerte : Règle 10_x et règle 4_{1s}

Les règles d'alerte ont été mises en place avec l'aide du coordinateur informatique du PTA dès le début du travail pour pouvoir les tester et vérifier leur déclenchement (Figure 2).

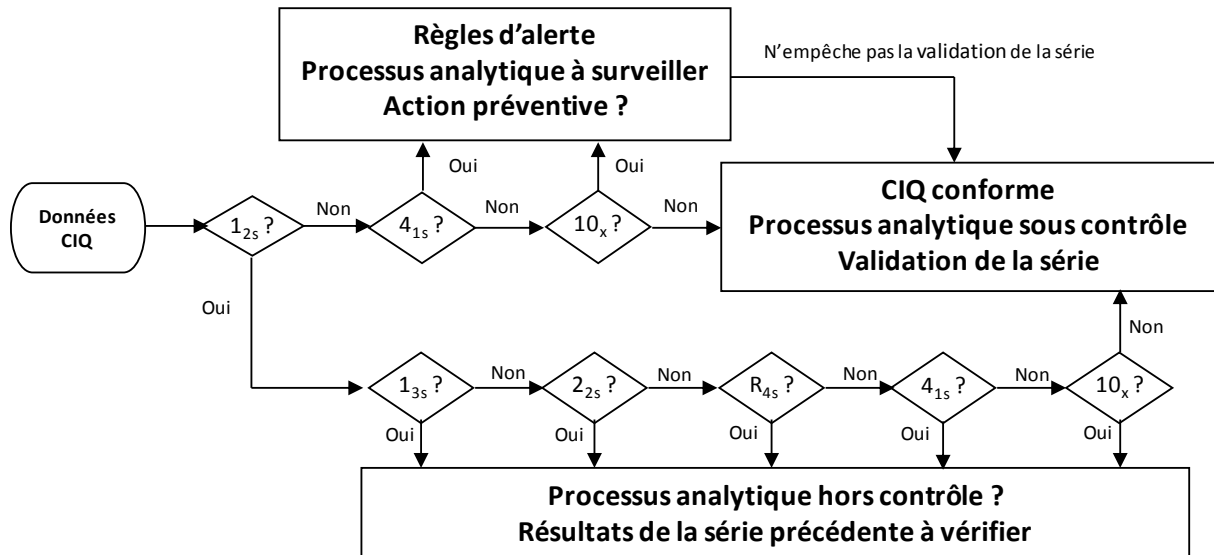


Figure 2 : Règles d'interprétation des résultats des CIQ mis en place sur AMS sur le PTA

2) Période probatoire

Création de « double » pour chaque contrôle pour la période probatoire, afin de récupérer directement sur l'automate la valeur cible moyenne calculée après 10 passages (sur 5 à 10 jours ouvrables).

Modification de la cible sur le logiciel AMS sur lequel sont suivis les contrôles, traçabilité des modifications des cibles sur une feuille d'enregistrement et sur AMS.

Anticipation du changement des lots avec le cadre à chaque réception d'un nouveau lot de contrôle.

3) Seuils

Pour la sérologie infectieuse, les seuils d'acceptabilité fournisseurs très larges ont été remplacés progressivement par les valeurs des écart-types (ou à l'aide des CV) obtenues pour la fidélité intermédiaire (reproductibilité) sur une période longue (1 an dans le cadre des dossiers de vérification/validation de méthode par exemple) (Annexe IV)

4) Clôture et encadrement des séries

Pour l'encadrement des séries, s'est posé un problème de faisabilité lié à l'organisation actuelle sur le PTA. La chaîne comportant 6 automates, 3 ont leur maintenance en début de matinée et les 3 autres en fin de matinée et début d'après midi. Un encadrement des maintenances par des contrôles serait envisageable dans le cours de la journée, mais pour les maintenances de début de matinée, le passage des contrôles juste avant maintenance ne semble a priori pas envisageable. En effet, le passage par les techniciens de nuit avant l'arrêt de l'automate n'a pas été jugé faisable. Et la réalisation par le technicien du matin entrainerait un redémarrage de la chaîne trop tardif, pendant la période de forte activité (lié au temps de passage des contrôles et de l'arrêt de l'automate avant la maintenance avec le passage des CIQ réalisé jusque là). Ainsi, pour ces 3 automates, il a été décidé de réaliser la clôture la veille au soir, et de « masquer » les analyses réalisées en parallèle sur un autre appareil ou pouvant attendre la maintenance. Seules les urgences sans autres solutions de recours seraient analysées, et le faible volume d'analyses alors non clôturé par un CIQ serait un risque jugé acceptable.

Un autre problème est lié à la charge de travail rajoutée, notamment en sérologie où sont passé 35 CIQ monoparamétriques chaque jour, sur un seul automate. Ainsi, la possibilité d'utiliser des CIQ multiparamétriques afin d'alléger le travail a été étudiée. Une première recherche a permis de sélectionner 2 séries de contrôles intéressant dans leur gamme : les Accurun® de chez Ingen et les Virotrol®/Viroclear® de chez Biorad (Tableau 1).

	Accurun (Ingen)	Virotrol/Viroclear® (Biorad)
Matrice	A partir de sérum ou plasma	A partir de sérum
CIQ titrés ?	Non	Non
Cibles proche du seuil ?	Acceptable	Acceptable
Prêt à l'emploi	Oui, possibilité de passage direct sans mettre en godet	Oui
Stabilité des lots	Au moins 12 mois (2-8°C)	18 mois (2-8°C)
Stabilité après ouverture	60 jours (2-8°C)	60 jours (2-8°C)
Nombre de paramètres	4 à 10 paramètres par contrôle	5 à 10 paramètres par contrôle
Possibilité de comparaison interlaboratoire	Oui	Oui

Tableau 1 : Caractéristiques des CIQ multiparamétriques à choisir

Les caractéristiques de ces contrôles sont comparables, basées sur la pertinence clinique (cibles près du niveau des seuils de décision clinique, matrices proches des échantillons biologiques), la facilité d'emploi (stockage, prêt à l'emploi ou à reconstituer, mise en godet ou passage direct, délai de péremption et conservation après ouverture, gamme et nombre de marqueurs contrôlés par un contrôle multiparamétrique). Le point déterminant a finalement été le coût, et ce sont donc les contrôles Accurun qui ont été choisis et testés. L'achat de ces contrôles est toujours en cours de négociation.

Enfin, pour les contrôles possédant 3 niveaux, afin de limiter le nombre de contrôles à utiliser, 2 niveaux (bas et haut) sont passés après maintenance (pour débiter la série) et la clôture est réalisée à partir d'un seul niveau (normal).

5) Rédaction de documents opératoires

Des documents opératoires ont été rédigés présentant notamment la gestion des CIQ non conformes (**Annexe I**).

6) Formation

Des présentations « power point » (**Annexe II**) ont été préparées pour la formation théorique des techniciens ainsi que des biologistes (diaporama plus approfondi). Un questionnaire sous forme de QCM a été proposé pour valider les connaissances des éléments importants (**Annexe III**).

V. RESULTATS

1) Formation

Les formations ont commencé à être réalisées pour les techniciens, mais n'ont pas encore été mises en place pour les biologistes. L'évaluation à chaud par QCM s'est révélée satisfaisante pour les premières personnes formées (taux de bonne réponse $\geq 14/20$).

2) Nouvelle règles d'alerte : Règle 10_x et règle 4_{1s}

Les valeurs cibles initialement utilisées étant encore celle du fournisseur pour la plupart des CIQ, de nombreuses alertes ont donc accompagné la mise en place de ces nouvelles règles sur AMS, notamment la règle 10_x . La modification des cibles par les valeurs obtenues lors des périodes probatoires devaient permettre de réduire les alertes trop fréquentes. Malheureusement, il s'est avéré que même en reciblant sur des valeurs obtenues au laboratoire, la règle 10_x se déclenchait encore trop fréquemment, sans apport véritable pour améliorer la surveillance de dérive, et au contraire risquait de masquer des alertes justifiées. Ainsi, il a été envisagé de retirer cette règle d'alerte au profit éventuellement d'une autre règle comme la règle 7_T , se déclenchant après 7 valeurs consécutives croissantes ou décroissantes (en cours de demande).

La règle 4_{1s} a amené à des reciblages sur quelques paramètres (3 depuis le mois de juillet sur des paramètres de biochimie et pharmacologie).

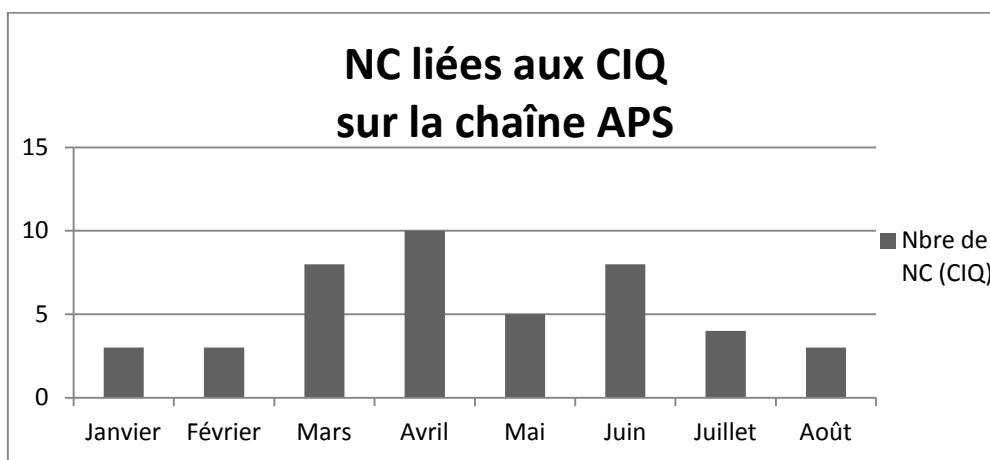
3) Modification des seuils d'acceptabilité

Pour les CIQ de sérologie, avec les seuils calculés au laboratoire à partir de données de reproductibilité de l'année 2014, le nombre de CIQ non conforme n'augmentait pas de manière significative et restait dans les valeurs attendus des 5% en dehors de la limite des 2S (**Annexe IV**). De plus, ces nouveaux seuils étaient systématiquement en dessous du seuil fournisseur, à l'exception du CIQ négatif de la sérologie de l'hépatite A IgG. Ceci est lié à des résultats de CIQ négatifs trop élevés ayant fait l'objet de plusieurs fiches de non-conformité. Après investigation, il semble s'agir d'une erreur aléatoire, sans aucune anomalie du système automate détectée et persistant même après changement de lot de réactif et de contrôle. Une investigation est en cours auprès du fournisseur (Abbott, avec cependant la notion

d'une reformulation du réactif en cours). Ces non-conformités répétées ont entraîné une modification des seuils d'interprétation des résultats patients avec introduction d'une zone douteuse entraînant une repasse automatique et une attention particulière. Sinon, hormis pour ce dosage, le reste des données pour l'instant permet de confirmer le choix de ces valeurs seuils.

4) Non-conformités

La gestion des non-conformités (NC) liées aux CIQ sur le PTA et plus particulièrement sur la chaîne APS est encore en voie d'amélioration. L'évolution du nombre des non-conformités depuis 2015 est représentée ci-dessous.



On observe une forte augmentation des déclarations de non-conformités depuis mars suite à l'introduction des règles d'alerte, qui ont entraîné des reciblages (avant l'introduction des périodes probatoires), et qui ont été tracés comme des non-conformités. Cependant, peu de non-conformités concernant le système analytique à proprement parlé ont été noté pour l'instant. Il semble encore difficile d'exploiter des indicateurs sur les non-conformités liés au CIQ sur la chaîne APS pour l'instant.

VI. DISCUSSION

L'élaboration de ce mémoire a permis d'améliorer la gestion des CIQ sur le plateau technique automatisé et de sensibiliser l'équipe du PTA pour une première visite du COFRAC en 2016. Une concertation avec les différentes disciplines a pu ainsi être menée et aboutir à des décisions communes. Ceci a été pour moi un objectif important dans un CHU, ayant théoriquement un seul laboratoire, mais avec des unités fonctionnelles relativement bien séparées avec d'importantes disparités dans l'avancée dans la démarche d'accréditation. Mais, l'implication de tous ces acteurs a également été responsable de retard dans les prises de décision et de leur application, bien que l'adhésion des équipes aient été relativement bonne, pouvant témoigner de l'intégration de la démarche qualité au sein du laboratoire. Une difficulté de plus a été de travailler avec une équipe commune à différentes disciplines et non pas avec celle du service auquel j'appartiens et avec qui j'avais l'habitude de travailler. Ceci a néanmoins été une expérience très enrichissante. Le temps ou plutôt l'organisation de ce temps a été le facteur limitant de ce travail. Tout ceci a conduit à un certain retard dans la réalisation du projet et ne permet pas d'évaluer encore totalement les progrès et les points à améliorer.

La formation des biologistes devra être réalisée comme celle des techniciens, l'évaluation n'a pas encore été réalisée de façon obligatoire après la formation, mais devra sûrement être intégrée à terme. Les modes opératoires avec notamment la gestion des non-conformités ont été simplifiés, et n'abordent pas pour l'instant l'analyse fine de l'erreur pour distinguer une erreur aléatoire, d'une erreur systématique constante ou proportionnelle. Celle-ci a été jugée trop complexe dans la pratique quotidienne par les techniciens, et est donc restée cantonnée à la formation des biologistes afin d'orienter les investigations en cas de CIQ non conforme dans une idée de travail conjoint technicien-biologiste.

La déclaration des non-conformités et la traçabilité des actions ont fait l'objet d'un point d'attention particulier, et a permis d'augmenter le nombre de non-conformités concernant les CIQ. Cependant, les non-conformités se limitant uniquement aux CIQ eux même ne sont pas (encore) déclarées, du fait de la surcharge de travail déjà apporté et de l'absence de répercussion directe sur les résultats. Cependant, ceci ne permet pas d'évaluer des problèmes de formation sur

le passage/reconstitution des CIQ ou encore sur les CIQ eux même (notamment leur stabilité), et sera probablement à ré-aborder dans le futur. En ce qui concerne, les seuils d'interprétation des résultats des CIQ, ceux-ci ont surtout été réévalués pour la sérologie, et semblent pour l'instant adaptés. Certaines disciplines ont pris les données des sociétés savantes, d'autres ont gardé les données fournisseurs pour certains paramètres. Ceci sera peut être à revoir pour éventuellement harmoniser les pratiques. La règle 7_T pour l'interprétation des CIQ est en cours de demande et son utilité sera également à évaluer pour ne pas déclencher des alertes inutiles comme pour la règles 10_x .

En ce qui concerne l'encadrement des séries avec l'introduction de CIQ avant la maintenance suivante, ce projet n'a pas encore pu être totalement mis en place. Pour les CIQ de biochimie, ceci a pu être testé en « divisant » les 3 niveaux de CIQ (niveaux « haut » et « bas » en début et « normal » en fin de série), sans augmenter le coût et le volume des CIQ utilisés. Pour les autres disciplines, et surtout pour la sérologie, la faisabilité est toujours en cours d'étude. Une autre proposition était de tester sur une période significative (30 jours par exemple) l'encadrement des séries, pour vérifier ou non « l'absence » de dérive durant la série qui permettra d'affiner l'analyse de risque et d'argumenter le choix de la clôture de la série par un CIQ.

VII. CONCLUSION

Ce travail a permis d'améliorer la gestion des CIQ, un domaine primordial du processus analytique, sur la chaîne APS du plateau technique automatisé, représentant un volume d'analyses majeur pour le laboratoire. Le développement du projet a également permis de dynamiser les différentes équipes dans leur implication dans la démarche d'assurance qualité. Les objectifs de l'amélioration de la gestion des CIQ ne sont pas encore tous totalement atteints, mais la démarche d'amélioration continue a été mise en marche.


VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Norme NF EN ISO 15189 : Novembre 2012. « Laboratoires d'analyse de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. »
2. SH GTA 06. « Contrôle de qualité en biologie médicale. » Révision 00, 06/2012, COFRAC, Section Santé Humaine.
3. SH GTA 01. « Guide Technique d'Accréditation en biologie médicale. » Révision 01, 04/2015, COFRAC, Section Santé Humaine.
4. SH REF 02. « Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme NF EN ISO 15189 : 2012 Révision 04, 10/2013
5. Giannoli JM, Szymanowicz A. Propositions de recommandations pour l'utilisation pratique des contrôles interne de qualité (CIQ) dans un laboratoire de biologie médicale. *Ann Biol Clin.* 2011;69(4):489-98.
6. Scherrer F, Boisson RC, Cartier R, Cohen R, Eynard JC, Poggi B, Grafmeyer D. Réflexion sur le choix des limites acceptables dans les programmes d'évaluation externe de la qualité. *Ann Biol Clin.* 2007;65(6):677-84.
7. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin.* 1999;57(6):685-95.
8. Parvin CA. Assessing the Impact of the Frequency of Quality Control Testing on the Quality of Reported Patient Results. *Clinical Chemistry.* 1 déc 2008;54(12):2049-54.

IX. ANNEXES

<u>Annexe I :</u>	Document opératoire de gestion des CIQ sur la chaîne APS du PTA..	24
<u>Annexe II :</u>	Présentation pour la formation des techniciens.....	35
<u>Annexe III :</u>	Evaluation de la formation sur la gestion des CIQ sur le PTA (proposition en cours).....	39
<u>Annexe IV :</u>	Modification des seuils d'interprétation en sérologie virale et conséquence sur le pourcentage de résultat de CIQ en dehors des 2S par rapport à la moyenne.....	41

Annexe I : Document opératoire de gestion des CIQ sur la chaîne APS du PTA

Plateau de Biologie Hospitalière - CHU Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 9	Gestion des CIQ sur la chaîne APS	Ref : BIO-90490-DO-0092 V01 Version : 01 Applicable le : 01-09-2015 
--	--	--

1. Objet :

Ce document opératoire décrit la gestion des contrôles de qualité interne sur le PTA, sur la chaîne APS (C16000 et I2000), qui a pour objectif la validation des séries d'analyse (contrôle de l'étalonnage et de la fidélité), la détection des erreurs et leur interprétation en vue, si besoin, de la programmation de corrections et d'actions correctives.

L'analyse de tendance rétrospective permet de mettre en place des mesures préventives et garantir la qualité du système analytique.

2. Champs d'application :

Analyseurs : C16000, I2000

Lieu : PTA

Examens concernés : Biochimie, Hormonologie, Pharmacologie-Toxicologie, Sérologie infectieuse

3. Documents de référence et documents associés :

Normes NF EN ISO 15189 (version 2012)

Documents COFRAC SH GTA 06

BIO-90490-DO-0053 V02 : « Contrôles sur C16000 et I2000 »

BIO-90490-DO-0064 V01 : « Maintenance C16000 et I2000 »

BIO-90490-DO-0081 V01 : « Gestion des contrôles qualité sur AMS »

BIO-90490-DO-0094 V01 : « Gestion de la période probatoire sur la chaîne APS »

BIO-90490-FO-035 V01 : « Suivi des cibles et seuils des CIQ sur la chaîne APS »

BIO-87300-FO-017 V01 : « Fiche de non-conformité »

BIO-87300-PR-007 V01 : « Gestion des contrôles de qualité internes & externes »

4. Définition des responsabilités :

Activités	Responsabilité
Choix des spécimens de contrôle Élaboration du programme de contrôle interne de qualité	Biologiste
Commandes et stockage Suivi des consommations	Cadre PTA
Préparation des échantillons de contrôle (prétraitement, reconstitution, décongélation, etc.) Dosage des échantillons de contrôle	Techniciens PTA
Interprétation immédiate, détection des non-conformités	Techniciens PTA
Correction (action curative)	Techniciens PTA et biologiste
Interprétation à moyen terme Interprétation à long terme	Biologiste
Actions correctives, actions préventives Évaluation des actions correctives	Biologiste et référent qualité PTA
Mises à jour (valeurs cibles, limites d'acceptabilité, etc.)	Biologiste et techniciens PTA
Archivage des non conformités	Référent qualité PTA
Archivage des résultats de CIQ	Techniciens PTA



5. Matériaux de contrôle :

Choix de nouveaux CIQ :

Le choix des CIQ tient compte de :

- la pertinence clinique :
 - o cibles au niveau des seuils de décision clinique
 - o matrices proches des échantillons biologiques
- la facilité d'emploi :
 - o Stockage
 - o Prêt à l'emploi ou reconstitution, mise en godet
 - o Délai de péremption et conservation après ouverture
 - o Multiparamétrique ou monoparamétrique
- du coût

Liste des CIQ : Cf **Annexe I** : liste des CIQ sur la chaîne APS

Détermination des paramètres des CIQ :

Les **valeurs cibles** sont définies :

- Initialement par la moyenne des valeurs obtenues pendant la période probatoire, sur 10 valeurs obtenues sur 5 jours
- et sont réévaluées périodiquement

Les **limites d'acceptabilité** sont définies

- selon les analyses et Unités Fonctionnelles (limites fournisseurs, sociétés savantes et publications, fidélité intermédiaire du laboratoire...)
- et doivent être inférieures ou égales aux limites fixées lors de la validation/vérification de méthode

⇒ Ces données sont disponibles pour chaque échantillon de contrôle sur AMS et sur le formulaire dédié (BIO-90490-FO-035 V01 : « Suivi des cibles et seuils des CIQ sur la chaîne APS »).

La **périodicité des dosages** relève d'une analyse de risque et prend en compte notamment :

- la fréquence de l'analyse
- la stabilité des échantillons et du système analytique (définition de série)
- du coût et de la charge de travail

⇒ Ces données sont disponibles pour chaque échantillon de contrôle dans l'**Annexe I** : liste des CIQ sur la chaîne APS

6. Organisation :

Changement de lot de CIQ (période probatoire) :

1- Avant la fin du lot de contrôle actuel (par exemple, lors de l'ouverture du dernier coffret), dosage des CIQ du **nouveau lot** d'échantillons de contrôle (comme un patient) dans 10 séries différentes en parallèle avec le lot en cours qui permet la vérification analytique de chaque série.

⇒ Cf BIO-90490-DO-0094 V01 : « Gestion de la période probatoire sur la chaîne APS



Passage des contrôles :

- **Après chaque maintenance**, des contrôles sont passés permettant ainsi de débiter la série.
On ne débutera une série qu'avec un contrôle compris entre -2S et +2S.
Sinon, une correction s'impose.

- Pour les grandes séries de dosage, un **contrôle au cours de la série (« inter série »)** peut être réalisé, qui validera les échantillons passés précédemment et autorisera le passage des échantillons suivants, afin de limiter les éventuelles études d'impact.

- **Avant la prochaine maintenance**, des contrôles sont passés permettant de clôturer la série et valider les échantillons passés précédemment.

En pratique : Cf **Annexe I** : liste des CIQ sur la chaîne APS

7. Mode opératoire :

Cf BIO-90490-DO-0053 V02 : « Contrôles sur C16000 et I2000 »
BIO-90490-DO-0081 V01 : « Gestion des contrôles qualité sur AMS »

8. Analyse à court terme des données, Non-conformité et Action curative :

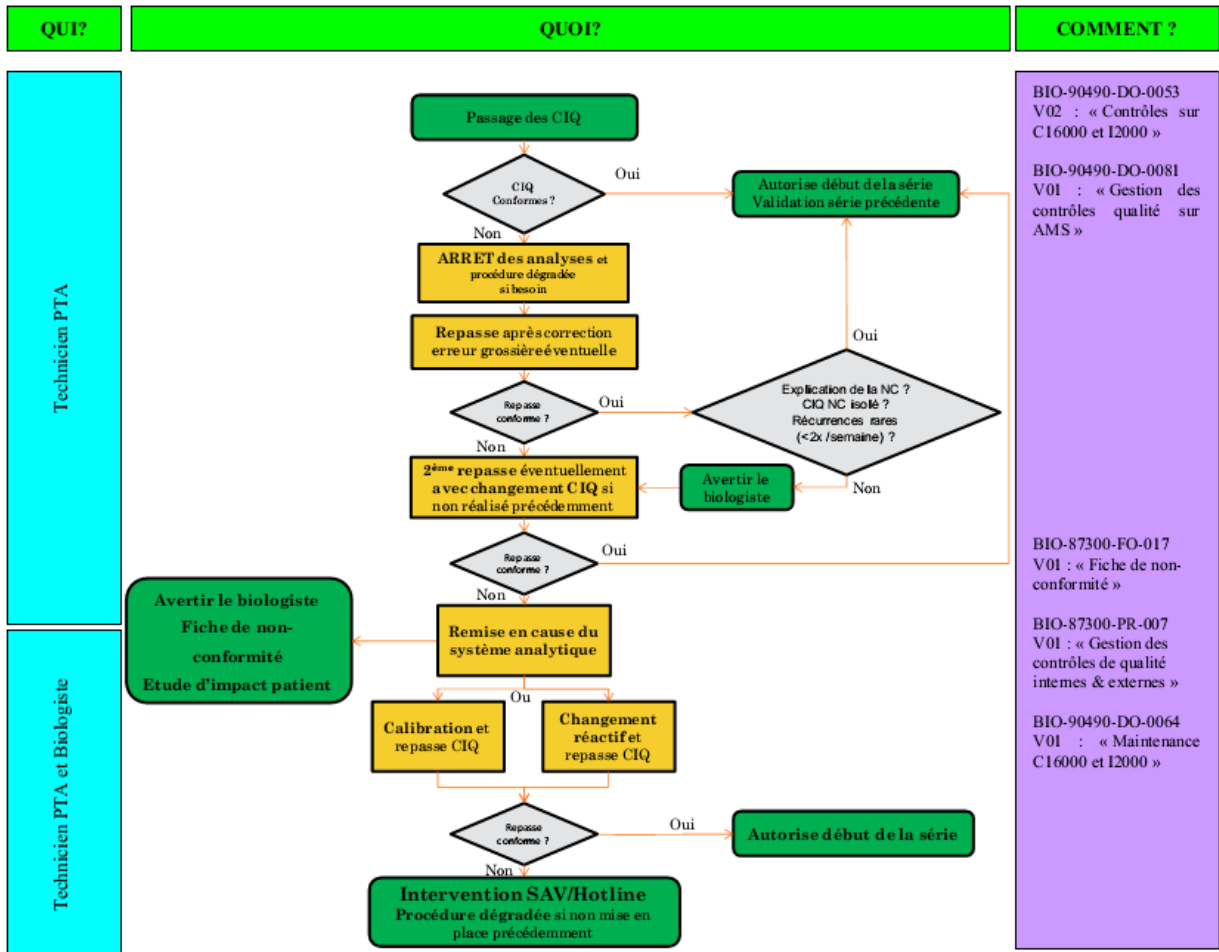
La conformité ou non-conformité des résultats des CIQ est définies sur AMS selon les règles de Westgard définies en **Annexe II** :

- ❖ En cas de résultats de **CIQ conformes**, ces résultats sont « validés » par le technicien responsable de la maintenance, validant la série passée et autorisant la prochaine série.
- ❖ En cas de **règles d'alerte uniquement**, les CIQ restent conformes et n'empêche pas la validation de la série précédente ou le démarrage de la série suivante. Il s'agit d'une alerte sur une potentielle dérive du système, pouvant faire l'objet d'une action préventive pour éviter d'arriver à un processus hors contrôle et des CIQ non-conformes. Alerter le biologiste.
- ❖ En cas de résultats de **CIQ non conforme (règle de rejet)**, AMS bloque la validation des analyses concernées :

On essayera de déterminer la cause et de la corriger en s'aidant de :

- la facilité de détection (erreur grossière : inversion, reconstitution, identité, lot)
- la fréquence des erreurs potentielles
- des modifications éventuelles du système analytique (nouveau réactif / coffret / lot / calibrateur, fin de réactif / coffret / lot / calibrateur)

Le technicien rédigera ensuite une fiche de non-conformité



Si la NC concerne le système analytique, le technicien prévient le biologiste responsable, qui devra évaluer l'impact sur les résultats des patients, analysés dans la série précédente (BIO-87300-PR-007 V01 : « Gestion des contrôles de qualité internes & externes »).

Les actions à entreprendre seront définies par le biologiste et dépendra de l'unité fonctionnelle concernée (reprise de toute la série en cas de faible volume par exemple, ou seulement des échantillons pouvant être impactés par le CIQ non-conforme, ou échantillonnage pour remonter jusqu'au moment de la « dérive »)

Ces actions doivent être tracées dans la fiche de non-conformité.



9. Analyse à moyen et long terme :

A moyen terme :

- Réévaluation de la moyenne et éventuellement de l'ET
- Surveillance et recherche de phénomène de dérive :
 - Règle d'alarme : $4\sigma_s$, $10\sigma_x$
 - ⇒ Action préventive :
 - Maintenance +++
 - Eventuellement reciblage

A enregistrer +++

A long terme :

- Suivi du coefficient de variation calculé périodiquement, comparé au CV prédéfini par le laboratoire et au CV du fournisseur de réactif.
- Suivi d'indicateurs :

Ex :

- Nombre de non-conformités par type par mois
- Nombre de corrections par type et par appareillage par mois.
- CV annualisés (avec le même lot)

10. Archivages :

Enregistrement des résultats des CIQ lors des maintenances (Cf BIO-90490-DO-0064 V01 : « Maintenance C16000 et I2000 »)

Archivage des non-conformité concernant les CIQ sur la chaîne APS dans l'onglet correspondant.



Annexe I : Règles de d'acceptabilité des CIQ sur AMS pour les automates I2000 et C16000

Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité
					Après maintenance	* Intersérie *	Avant maintenance		
I2000-3	Multichem IA Plus	ACE	3	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	-20°C	2 jours à +4°C
		AFP							
		CKMB							
		DHEA							
		FSH							
		HCG							
		LH							
		Prolactine							
		Progestérone							
		SHBG=SBP							
		T3L							
		T4L							
I2000-3	ARCHITECT BNP Controls	BNP	3	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	+4°C	Date de péremption
	ARCHITECT Estradiol Controls	Estradiol	3						

Maintenance vers 11h45

Début de série :
Juste après maintenance

Clôture :
Juste avant la maintenance

Analyse en miroir

Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité
					Après maintenance	* Intersérie *	Avant maintenance		
I2000-4	Multichem IA Plus	ATPO	3 niveaux	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3	/	Niveau 2	-20°C	2 jours à +4°C
		C Peptide							
		Cortisol							
		Ferritine							
		Folate							
		Gentamycine							
		HCG							
		Insuline							
		Progestérone							
		PSA Libre							
		PSA Total							
		T4L							
		Troponine							
		TSH							
I2000-4	ARCHITECT BNP Controls	BNP	3 niveaux	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 3	/	Niveau 2	+4°C	Date de péremption
	Lyphocheck Whole Blood Control	Folate érythrocytaire	2 niveaux						

Maintenance vers 11h45

Début de série :
Juste après maintenance

Clôture :
Fin de journée vers 17h

Analyse en miroir



Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité
					Après maintenance	* Intersérie *	Avant maintenance		
I2000-5	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Controls	Ac anti-VIH1/2 et Ag p24	4	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	4		4	+4°C	Date de péremption
	ARCHITECT Anti-HCV Controls	Ac anti-VHC	2		2		2		
	ARCHITECT HBsAg Qualitative II Controls	AgHBs	2		2		2		
	ARCHITECT Anti HBs Controls	Ac anti-HBs	3		3		3		
	ARCHITECT Anti HBe II Controls	Ac anti-HBe	2		2		2		
	ARCHITECT CMV IgG Controls	IgG anti-CMV	3		3		3		
	ARCHITECT CMV IgM Controls	IgM anti-CMV	2		2		2		
	ARCHITECT HAVAb-IgG Controls	IgG anti-VHA	2		2		2		
	ARCHITECT HAVAb-IgM Controls	IgM anti-VHA	2		2		2		
	ARCHITECT rHTLV-III Controls	Ac anti-HTLV	2		2		2		
	ARCHITECT Rubella IgG Controls	IgG anti-Rubéole	3		3		3		
	ARCHITECT Syphilis TP Controls	Ac anti-tréponémique	2		2		2		
	ARCHITECT Toxo IgG Controls	IgG anti-toxo	3		3		3		
	ARCHITECT Toxo IgM Controls	IgM anti-toxo	2		2		2		
Multichem IA Plus	Digoxine	3	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	-20°C	2 jours à +4°C	
	Acide Valproïque								
	Vancomycine								

Maintenance vers 6h45

Début de série :
Juste après maintenance

Clôture :
Fin de journée vers 17h



Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité
					Après maintenance	" Intersérie "	Avant maintenance		
C16000-1	Multichem S Plus	Acét = Paracétamol	3	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	-20°C	5 jours à +4°C
		A2M							
		Apo A							
		Apo B							
		B2M							
		Chlore*							
		Cholestérol*							
		CO2*							
		Créatinine*							
		Ethanol							
Fer*									
Glucose*									
Haptoglobine*									
HDL*									
K*									
Lactate*									
LDL									
Na*									
Orosomucoïde									
Préalbumine									
Protides*									
Transferrine									
Trigycérides*									
Urée*									
C16000-1	Liquid Assayed Multiquant® Level2	Chlore	1				Niveau 2		
		Cholestérol							
		CO2							
		Créatinine							
		Fer							
		Glucose							
		Haptoglobine							
		HDL							
		K							
		Lactate							
Na									
Protides									
Prot urinaire									
Trigycérides									
Urée									
	Bile acids controls	Ac biliaire	2	3mL H2O distillé, laisser 15 min puis agiter et laisser 30 min	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2	+4°C	20 aliquots de 150µL 1 mois à -20°C
	HA control set	Ac Hyal	2	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		Date de péremption
	Ammonia Controls	Ammoniac	3		Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2		1 mois
	Quantia Lp(a) control	Lipoprotéine A	2	1mL H2O distillé, laisser 15 min puis agiter	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		15 jours
	Microalbumin controls	Microalbumine	2	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		6 mois
	Quantia Myoglobin control	Myoglobine	2	3mL H2O distillé, laisser 5 min puis agiter	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		15 jours
	Multichem U	Protéine urinaire*	2	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		
Chlore urinaire									
Créatinine urinaire									
Glucose urinaire									
K urinaire									
Microalbumine urinaire									
Na urinaire									
Urée urinaire									

Maintenance vers 16h

Début de série :
Juste après maintenance

Clôture :
Juste avant la maintenance

Analyse en miroir * paramètre avec intersérie



Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité	
					Après maintenance	* Intersérie *	Avant maintenance			
C16000-2	Multichem S Plus	Ac urique*	3	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	-20°C	5 jours à +4°C	
		ALAT*								
		Albumine								
		Amikacine								
		Amylase*								
		ASAT*								
		Bili D*								
		Bili T*								
		Calcium*								
		Chlore								
CO2*										
CPK*										
Créatinine*										
CRP										
GGT*										
Glucose*										
K*										
LDH*										
Lipase*										
Lithium										
Na*										
PAL*										
Phosphore*										
Protides*										
Tobramycine										
Urée*										
C16000-2	Liquid Assayed Multiqua® Level 2	Ac urique	1				Niveau 2			
		ALAT								
		Amylase								
		ASAT								
		Bili D								
		Bili T								
		Calcium								
		Chlore								
		CPK								
		CO2								
Créatinine										
GGT										
Glucose										
K										
LDH										
Lipase										
Na										
PAL										
Phosphore										
Protides										
Urée										
C16000-2	Tox controls	ADT	2	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2	+4°C	20 jours	
	DOA MCI control set	Amphétamine	2		Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		Date de péremption	
		Benzo Uri								
		Cocaine Uri								
		Méthadone Uri								
	Contrôles Buprénorphine	Buprén Uri	2		Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		60 jours	
	Cafféine control	Caféine	1		3mL H2O distillé, agiter pour dissoudre et laisser 1h	Niveau 1			Niveau 1	3 mois
	Cannabinoïdes control	Cannabis urinaire	2		Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2			Niveau 1 et Niveau 2	Date de péremption
	DOA MCI control set	Ecstasy Uri	2			Niveau 1 et Niveau 2			Niveau 1 et Niveau 2	
	DOA MCI control set	Méthadone Uri	2			Niveau 1 et Niveau 2			Niveau 1 et Niveau 2	
Multichem U	Amylase urinaire	2				Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2		
	Ac urique urinaire									
	Calcium urinaire									
	Chlore urinaire									
	Créatinine urinaire									
	Glucose urinaire									
	K urinaire									
	Na urinaire									
	Phosphore urinaire									
	Urée urinaire									

Maintenance vers 13h

Début de série :
Juste après maintenance

Clôture :
Juste avant la maintenance

Analyse en miroir * paramètre avec intersérie



Automate	Contrôles	Analyses	Niveau	Reconstitution	Fréquence			Stockage	Stabilité
					Après maintenance	" Intersérie "	Avant maintenance		
C16000-6	Multichem S Plus	Ac urique* ALAT* Albumine ASAT* Bili D* Bili T* Calcium* Chlore* CO2* CPK* Créatinine* CRP Ethanol Fer* GGT* Glucose* K* Lactate* LDH* Lipase* Na* PAL* Phosphore* Protides* Urée*	3	Décongeler pendant 30 min, homogénéiser	Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2	-20°C	5 jours à +4°C
	Liquid Assayed Multiquant® Level 2	Ac urique ALAT ASAT Bili D Bili T Calcium Chlore CPK CO2 Créatinine Fer GGT Glucose K Lactate LDH Lipase Na PAL Phosphore Protides Prot urinaire Urée	1			Niveau 2			
	Ammonia Controls	Ammoniac	3		Niveau 1 et Niveau 3		Niveau 2		
	Multichem U	Protéine urinaire* Ac urique urinaire Calcium urinaire Chlore urinaire Créatinine urinaire Glucose urinaire K urinaire Na urinaire Phosphore urinaire Urée urinaire	2	Prêt à l'emploi, homogénéiser avant utilisation	Niveau 1 et Niveau 2		Niveau 1 et Niveau 2	+4°C	30 jours

Maintenance vers 6h45

Début de série :
 Juste après maintenance

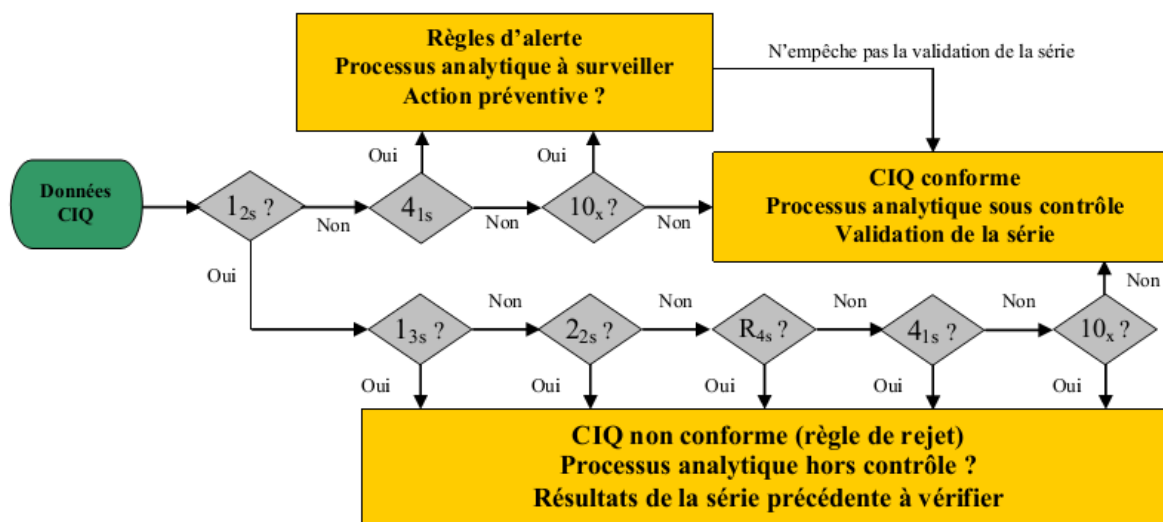
Clôture :
 Fin de journée vers 17h

Analyse en miroir

* paramètre avec intersérie



Annexe II : Règles de d'acceptabilité des CIQ sur AMS pour les automates I2000 et C16000



Règles d'alarmes :

- 1_{2s} : 1 valeur éloignée de plus de 2 écart-types de la moyenne,
- 4_{1s} : 4 valeurs consécutives éloignées de plus de 1 écart-type du même côté de la moyenne,
- 10_x : 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

Règles de rejet :

- 1_{3s} : 1 valeur éloignée de plus de 3 écart-types de la moyenne,
- 2_{2s} : 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écart-types du même côté de la moyenne,
- R_{4s} : 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types.
- 4_{1s} ou 10_x associée à une règle 1_{2s}

Annexe II : Présentation pour la formation des techniciens

FORMATION (THÉORIQUE) POUR LA GESTION DES CIQ SUR LE PTA

TRAN Cong Tri
AHU virologie
CHU Angers

PLAN

- Objectifs du CIQ
- Définition d'une série
- Règles d'acceptation et de rejet
 - Valeurs cibles et seuils
 - Règles de Westgard
- Gestion d'un CIQ non-conforme
- Etude d'impact
- Analyse à moyen et long terme

OBJECTIFS DU CIQ

- Les CIQ permettent
 - D'assurer (en partie) la qualité du système analytique
 Et donc la qualité des résultats obtenues
- De « préparer l'avenir et valider le passé »

⇒ CIQ conformes :

- permettent de débiter une série
- et de valider la série précédente

DÉFINITION D'UNE SÉRIE

FRÉQUENCE DE PASSAGE DES CIQ

- La notion de série est à définir par le laboratoire pour chaque analyse :
 - En théorie : Période de stabilité du système analytique (pas de modification de réactif, calibration ou intervention)
- Conditionne la fréquence de passage des CIQ, avec :
 - Le volume des analyses, la stabilité des échantillons, le coût et la charge de travail
- Chaque série : à encadrer par des CIQ

En pratique idéalement :
 Au minimum, un CIQ après maintenance et un CIQ avant la prochaine maintenance

Possibilité de contrôle intermédiaire « inter-série » en cas de volume important, stabilité courte...

RÈGLES D'ACCEPTATION ET DE REJET

- Nécessité de définir une cible et des valeurs seuils :
 - Cibles :
 - Période probatoire pour définir la valeur propre à notre laboratoire
 - Moyenne des valeurs (10 au min) du nouveau CIQ (nouveau lot) passé en parallèle avec le CIQ actuel qui permet de valider la qualité du système analytique

- Seuils (ET et CV) :
 - Définir les bornes d'acceptation
 - Mettre en évidence les problèmes
 - Mais Ne pas alerter inutilement
 - Différents choix : fournisseurs, littérature, expérience du laboratoire...

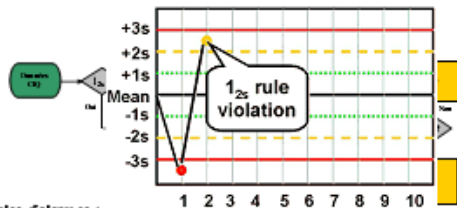
RÈGLES DE WESTGARD

Règles d'alarmes :

- 1s: 1 valeur écartée de plus de 2 écart-types de la moyenne,
- 4s: 4 valeurs consécutives écartées de plus de 1 écart-type du même côté de la moyenne,
- 10s: 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

CIQ CONFORME : pas d'impact immédiat sur le rendu de résultat
 Mais à surveiller : prévenir le biologiste (dérive à prévenir?)

RÈGLES DE WESTGARD

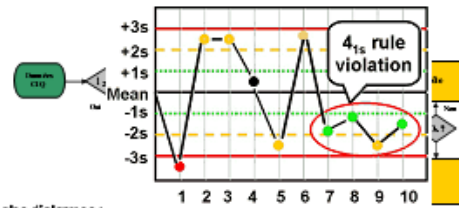


Règles d'alarmes :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 2 écart-types de la moyenne,
- 4_s: 4 valeurs consécutives éloignées de plus de 1 écart-type du même côté de la moyenne,
- 10_s: 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

CIQ CONFORME : pas d'impact immédiat sur le rendu de résultat
 Mais à surveiller : prévenir le biologiste (dérive à prévenir?)

RÈGLES DE WESTGARD

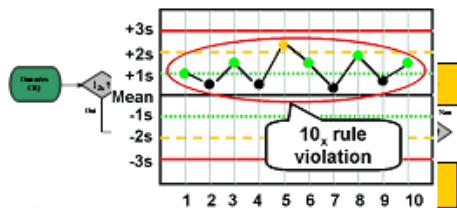


Règles d'alarmes :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 2 écart-types de la moyenne,
- 4_s: 4 valeurs consécutives éloignées de plus de 1 écart-type du même côté de la moyenne,
- 10_s: 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

CIQ CONFORME : pas d'impact immédiat sur le rendu de résultat
 Mais à surveiller : prévenir le biologiste (dérive à prévenir?)

RÈGLES DE WESTGARD

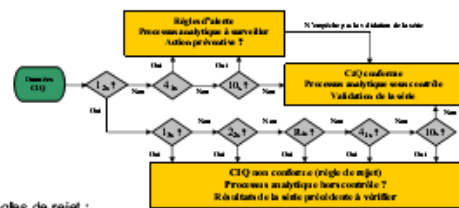


Règles d'alarmes :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 2 écart-types de la moyenne,
- 4_s: 4 valeurs consécutives éloignées de plus de 1 écart-type du même côté de la moyenne,
- 10_s: 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

CIQ CONFORME : pas d'impact immédiat sur le rendu de résultat
 Mais à surveiller : prévenir le biologiste (dérive à prévenir?)

RÈGLES DE WESTGARD



Règles de rejet :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 3 écart-types de la moyenne,
- 2_s: 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écart-types du même côté de la moyenne,
- R_s: 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types.
- 4_s ou 10_s, associée à une règle 1_s.

CIQ NON-CONFORME :
 À corriger avant de débiter une nouvelle série et évaluer l'impact sur les résultats de la série passée

RÈGLES DE WESTGARD

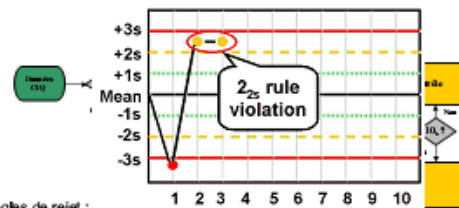


Règles de rejet :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 3 écart-types de la moyenne,
- 2_s: 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écart-types du même côté de la moyenne,
- R_s: 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types.
- 4_s ou 10_s, associée à une règle 1_s.

CIQ NON-CONFORME :
 À corriger avant de débiter une nouvelle série et évaluer l'impact sur les résultats de la série passée

RÈGLES DE WESTGARD

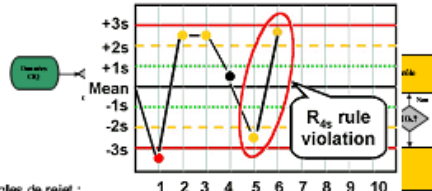


Règles de rejet :

- 1_s: 1 valeur éloignée de plus de 3 écart-types de la moyenne,
- 2_s: 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écart-types du même côté de la moyenne,
- R_s: 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types.
- 4_s ou 10_s, associée à une règle 1_s.

CIQ NON-CONFORME :
 À corriger avant de débiter une nouvelle série et évaluer l'impact sur les résultats de la série passée

RÈGLES DE WESTGARD

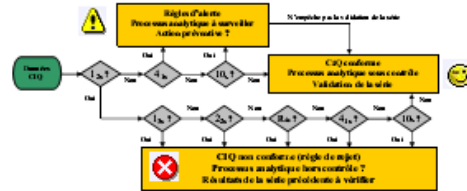


Règles de rejet :

- 1_s : 1 valeur éloignée de plus de 3 écart-types de la moyenne,
- 2_s : 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écart-types du même côté de la moyenne,
- R_{4s} : 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types.
- 4_s ou 10_s associée à une règle 1_s

CIQ NON-CONFORME :
 A corriger avant de débiter une nouvelle série et évaluer l'impact sur les résultats de la série passée

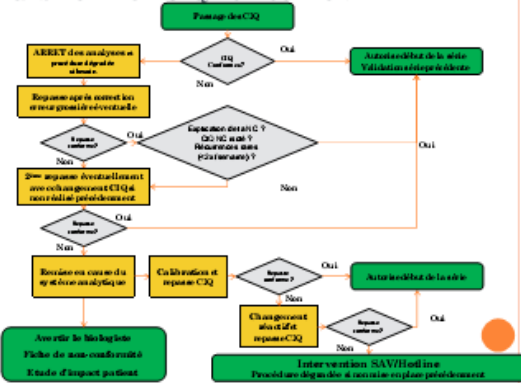
RÈGLES DE WESTGARD



Exemple d'application des règles sur AMS :



GESTION D'UN CIQ NON CONFORME



GESTION D'UN CIQ NON CONFORME

- Pensez à tracer les actions réalisées dans AMS (information pour les personnes suivantes au poste) ou tout autre moyen de gestion des CIQ pour les autres secteurs
- Alerter le biologiste :
 - En cas de CIQ en zone d'alerte (pour la première fois)
 - En cas de CIQ non-conforme (rejet) :
 - Sauf erreurs « grossière »

ETUDE D'IMPACT

- Risque d'impact sur résultats patient :
 - Pour les analyses de la série précédente en cas de NC sur CIQ de fin de série
 - Si NC du système analytique :
 - réactifs, calibrations, automates
 - mais pas CIQ (révision, reconstitution...)
 - Décision du biologiste (possible NC technique et statistique, sans conséquence clinique...) : à tracer dans la fiche de non-conformité +++

ETUDE D'IMPACT

- Risque potentiel sur toute la série précédente :
 - Décision de reprendre toute la série (petit volume d'analyse, et stabilité des échantillons)
 - Des échantillons « impactés » par le contrôle
 - Ou recherche de la période du début de la dérive par échantillonnage (en fonction du volume de l'analyse)
- Stratégie à définir avec le biologiste responsable

ETUDE D'IMPACT

A moduler en fonction de la significativité clinique également

- Définir les limites d'acceptabilité de la réanalyse :
 - Habituellement : Différence (%) $\leq 2,8 \times CV_{\text{repto}}$ (à ce niveau)
 - (ou Différence (%) = Différence/moy valeurs obtenues)

Exemple :

- 1^{er} passage = 65
 - 2^{ème} passage = 70
 - $CV_{\text{repto}} = 3\%$ ($= 0,03$)
- Différence (%) = $5/67,5 = 7,4\%$
 Différence limite = $2,8 \times 0,03 = 8,4\%$
Résultats concordants
- 1^{er} passage = 65
 - 2^{ème} passage = 75
 - $CV_{\text{repto}} = 3\%$ ($= 0,03$)
- Différence (%) = $10/70 = 14,3\%$
 Différence acceptable = $2,8 \times 0,03 = 8,4\%$
Résultats discordants

- Interprétation par le BIOLOGISTE

Etude d'impact		Niveau			
Paramètre	Entre 0 et 100	Niveau	XX		
CV _{repto}	3,0%	CV _{repto}	0,03%		
2,8x CV	8,40%	4,2x CV	0,00%		
4,2x CV	12,60%	Autre	0,00%		
Autre					
Date	1 ^{er} passage	2 ^{ème} passage	Date	1 ^{er} passage	2 ^{ème} passage
01-1	65	70	01-1	65	70
01-2	65	70	01-2	65	70
01-3	65	72	01-3	65	72
01-4			01-4		
01-5			01-5		
01-6			01-6		

- 1^{er} passage = 65
 - 2^{ème} passage = 70
 - $CV_{\text{repto}} = 3\%$ ($= 0,03$)
- Différence (%) = $5/67,5 = 7,4\%$
 Différence limite = $2,8 \times 0,03 = 8,4\%$
Résultats concordants
- 1^{er} passage = 65
 - 2^{ème} passage = 75
 - $CV_{\text{repto}} = 3\%$ ($= 0,03$)
- Différence (%) = $10/70 = 14,3\%$
 Différence acceptable = $2,8 \times 0,03 = 8,4\%$
Résultats discordants


- Interprétation par le BIOLOGISTE

ANALYSE À MOYEN ET LONG TERME

- Responsabilité des biologistes :
 - Suivi des courbes de Levey-Jenning :
 - ⇒ Suivi et anticipations des dérives
 - Suivi des CV_{repto} périodiquement (mensuel, trimestriel, ou semestriel...) :
 - ⇒ Surveillance des performances automates/réactifs
 - Suivi des NC sur les CIQ :
 - ⇒ Indicateurs qualité et action corrective/préventive

- Merci de votre attention

Annexe III : Evaluation de la formation sur la gestion des CIQ sur le PTA
(proposition en cours)

Plateau de Biologie Hospitalière - CHU Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 9	Evaluation de la formation sur la gestion des CIQ PTA	Ref : BIO-87300-FO-XXX V01 Version : 01 Applicable le : XX-XX-2015 
--	--	---

QCM d'évaluation : Note sur 20

2 points par QCM en l'absence de faute

1 point si une faute,

Note requise : $\geq 14/20$

0 points à partir de 2 fautes

Date	NOM Prénom	UF/Fonction	VISA	Note	Conclusion

- 1) Concernant les CIQ :
 - A. Ils ne sont pas obligatoires, mais seulement recommandés pour les examens de biologie médicale.
 - B. Ils servent uniquement à autoriser le début de la série d'analyse.
 - C. Ils permettent de valider les analyses de la série précédente.
 - D. Ils permettent à eux seuls de garantir la fiabilité/qualité des résultats.
 - E. Ils ne peuvent pas être fabriqués par le laboratoire.

- 2) Concernant la notion de série :
 - A. La définition des séries d'analyses conditionne le passage des contrôles.
 - B. Sur la chaîne APS, une série d'analyses peut être définie par l'ensemble des analyses réalisées entre 2 maintenances.
 - C. Les séries démarrent et se terminent au même moment pour tous les automates de la chaîne.
 - D. Pour des analyses réalisées en continue, une série peut être définie par une durée de fonctionnement (8h, 12h ou 24h par exemple).
 - E. Pour des analyses réalisées en continue, une série peut être définie par nombre d'analyse (50, 100 ou 200 par exemple).

- 3) Concernant la fréquence de passage des CIQ :
 - A. En cas de nouvelle calibration, une nouvelle série démarre, il est nécessaire de passer des CIQ.
 - B. En cas de changement de réactif, une nouvelle série débute, il est nécessaire de passer des CIQ.
 - C. La fréquence de passage des CIQ dépend en grande partie de la stabilité du système analytique.
 - D. La fréquence de passage des CIQ est également conditionnée par le volume d'analyses.
 - E. La fréquence de passage des CIQ doit être la même pour toutes les analyses d'un même automate.

- 4) Concernant la période probatoire :
 - A. Elle permet de tester un nouveau lot de CIQ, en parallèle avec le lot en cours qui permet de vérifier le fonctionnement du système analytique.
 - B. Elle permet de définir les seuils (bornes) d'acceptabilité du CIQ au laboratoire.
 - C. Elle doit être réalisée tout juste avant le changement de lot de CIQ.
 - D. Elle doit être réalisée sur une période de 30 jours permettant d'obtenir 30 valeurs.
 - E. En cas de dépassement des seuils d'acceptabilité du fournisseur, il faut prévenir le biologiste.

- 5) Concernant les seuils d'acceptabilité :
 - A. Ce sont obligatoirement ceux du fournisseur
 - B. Ils peuvent être définis par le laboratoire selon ces données propres, ou ceux de sociétés savantes.
 - C. Ils devraient être choisis selon leur pertinence, de manière à détecter au mieux les problèmes éventuels.
 - D. Ils ne doivent pas évoluer dans le temps.
 - E. Ils doivent être étroits pour écarter tout risque de dérive et défaillance du système analytique, quitte à entraîner de nombreux CIQ non conformes, pas nécessairement justifiés.



- 6) Concernant les règles d'interprétation (règles de Westgard) :
- A. En cas de « smiley » 😊, les CIQ sont conformes.
 - B. Les règles de rejet sont signalées sur AMS par un triangle jaune avec un point d'exclamation ⚠️
 - C. Les règles 1_{3s} , R_{4s} et 2_{2s} sont des règles de rejet.
 - D. En cas de règles de rejet, les analyses peuvent continuer à être réalisées, mais le biologiste doit être informé.
 - E. En cas de règles d'alerte, les analyses peuvent continuer à être réalisées, mais le biologiste doit être informé.
- 7) Concernant les règles d'interprétation (règles de Westgard) (suite) :
- A. La règle 4_{1s} correspond à 4 valeurs consécutives à plus d'1 écart-type (ET ou S) du même côté de la moyenne.
 - B. La règle R_{4s} correspond à 4 valeurs consécutives à plus d'1 écart-type (ET ou S) du même côté de la moyenne.
 - C. La règle 1_{2s} , à elle seule, est une règle de rejet.
 - D. La règle 1_{3s} correspond à une valeur éloignée de plus de 3 écart-types (ET ou S) de la moyenne.
 - E. Les règles échouées pour un CIQ sont visibles sur AMS.
- 8) Concernant la gestion des CIQ non conformes :
- A. En cas de CIQ non conforme pour un examen, il faut arrêter les analyses pour cet examen.
 - B. En cas de CIQ non conforme, en première intention, il faut refaire une calibration (étalonnage)
 - C. En cas de CIQ non conforme, en première intention, il faut vérifier l'absence d'erreur grossière lié au CIQ.
 - D. En cas de CIQ non conforme, d'autres non-conformités sont à rechercher sur les autres niveaux ou sur les autres paramètres d'un même CIQ en cas de CIQ multiparamétrique.
 - E. En cas de CIQ non conforme, si la première repasse est conforme, on peut être sûr qu'il n'y a aucun problème du système analytique.
- 9) Concernant la gestion des CIQ non conformes (suite) :
- A. Le biologiste doit être averti en cas de CIQ non conforme, non lié uniquement au CIQ (inversion, reconstitution,...).
 - B. En cas de CIQ non conforme, et notamment lorsque la non-conformité touche le système analytique, une fiche de non-conformité doit être réalisée.
 - C. En cas de CIQ non conforme, les actions curatives (ou correctrices) doivent être tracées sur AMS.
 - D. En cas de CIQ non conforme lié à un problème sur le système analytique, une étude d'impact sur les résultats « patients » doit être réalisée.
 - E. En cas de CIQ non conforme lié à un problème sur le système analytique, la correction du problème et l'obtention d'un CIQ valide permettent de valider la série précédente.
- 10) Concernant l'étude d'impact :
- A. Une étude d'impact peut être réalisée en cas de CIQ non conforme, lorsqu'il s'agit d'un CIQ clôturant une série d'analyses (CIQ de fin de série).
 - B. S'il s'agit d'une non-conformité concernant uniquement le CIQ lui-même, il n'y a pas d'impact sur les résultats « patients »
 - C. L'étude d'impact est à tracer avec la fiche de non-conformité.
 - D. Pour vérifier l'impact sur les résultats « patients », les échantillons de la série précédente peuvent être redosés, la stratégie de repasse est à définir avec le biologiste.
 - E. La concordance entre les résultats obtenus est interprétée par le biologiste, en théorie la différence devant être inférieure à 2,8 fois le coefficient de variation de productibilité (CV_{repro})

Annexe IV : Modification des seuils d'interprétation en sérologie virale et conséquence sur le pourcentage de résultat de CIQ en dehors des 2S par rapport à la moyenne

Contrôles	"Niveau"	Données actuelles (fournisseurs)				Données calculées / labo				% hors 2S
		Cibles/ Titre	ET	Seuils/Limites (2S)		Cibles/ Titre	ET	Seuils/Limites (2S)		
ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Controls	Négatif	0,25	0,125	0	0,5	0,12	0,05	0,02	0,22	2,5%
	VIH 1	6,35	2,575	1,2	11,5	4,09	0,30	3,49	4,69	5,0%
	VIH 2	4,91	1,69	1,53	8,29	3,48	0,30	2,88	4,08	3,3%
	Ag p24	3,23	0,68	1,87	4,59	3,11	0,30	2,51	3,71	5,0%
ARCHITECT Anti-HCV Controls	Négatif	0,3	0,15	0	0,6	0,05	0,02	0,01	0,09	1,2%
	Positif	3,42	0,86	1,71	5,13	3,13	0,35	2,43	3,83	4,7%
ARCHITECT HBsAg Qualitative II	Négatif	0,42	0,215	-0,01	0,85	0,22	0,10	0,02	0,42	2,2%
	Positif	3,5	0,875	1,75	5,25	3,49	0,15	3,19	3,79	4,4%
ARCHITECT Anti HBs Controls	Négatif	1	0,5	0	2	0,02	0,10	0,00	0,22	2,3%
	Positif	15	2,5	10	20	13,3	1,5	10,3	16,3	1,3%
	Positif fort	80	10,4	59,2	100,8	80,2	4,0	72,2	88,2	2,7%
ARCHITECT Anti Hbc II Controls	Négatif	0,4	0,2	0	0,8	0,13	0,05	0,03	0,23	3,6%
	Positif	2,73	0,615	1,5	3,96	2,92	0,15	2,62	3,22	4,8%
ARCHITECT CMV IgG Controls	Négatif	1,55	0,775	0	3,1	0,02	0,05	0,00	0,12	2,5%
	Positif	30	7,5	15	45	28,1	2,5	23,1	33,1	4,7%
	Positif fort	150	37,5	75	225	146	15	116	176	4,3%
ARCHITECT CMV IgM Controls	Négatif	0,3	0,15	0	0,6	0,25	0,05	0,15	0,35	1,9%
	Positif	2,3	0,58	1,14	3,46	2,44	0,35	1,74	3,14	1,9%
ARCHITECT HAVAb-IgG Controls	Négatif	0,28	0,14	0	0,56	0,29	0,20	0,00	0,69	4,2%
	Positif	2,28	0,625	1,03	3,53	2,19	0,20	1,79	2,59	4,4%
ARCHITECT HAVAb-IgM Controls	Négatif	0,325	0,163	-0,001	0,651	0,12	0,05	0,02	0,22	4,6%
	Positif	1,875	0,328	1,219	2,531	1,75	0,30	1,15	2,35	4,5%
ARCHITECT rHTLV-I/II Controls	Négatif	0,345	0,173	-0,001	0,691	0,17	0,06	0,05	0,29	4,9%
	Positif	4,135	1,033	2,069	6,201	4,00	0,25	3,50	4,50	4,2%
ARCHITECT Rubella IgG Controls	Négatif	2	1	0	4	0,02	0,05	0,00	0,12	2,5%
	Positif	25	5	15	35	27,0	2,0	23,0	31,0	4,3%
	Positif fort	300	60	180	420	323	40	243	403	4,3%
ARCHITECT Syphilis TP Controls	Négatif	0,2	0,1	0	0,4	0,05	0,02	0,01	0,09	0,0%
	Positif	2,5	0,625	1,25	3,75	2,66	0,20	2,26	3,06	3,1%

RESUME

Le laboratoire du centre hospitalo-universitaire d'Angers est entré dans la démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189, avec l'obtention en 2014 de l'accréditation pour certains de ces examens, mais qui reste insuffisant pour répondre à l'exigence réglementaire demandant au moins 50% des examens accrédités en 2016. Ainsi, l'accréditation des examens réalisés sur le plateau technique automatisé (PTA) est devenue indispensable et la gestion des contrôles internes de qualité (CIQ) est un élément majeur du processus analytique à maîtriser.

La gestion initiale des CIQ sur le PTA manquait de formalisation et d'harmonisation. Ce travail a permis de réunir les différentes unités autour de la question de la gestion des CIQ et de s'accorder sur plusieurs points afin d'harmoniser les pratiques. Ce projet a également contribué à entraîner les différentes équipes dans la même dynamique de démarche d'accréditation. Des améliorations ont donc été proposées, avec la mise en place de périodes probatoires, la modification des seuils de rejet pour certaines analyses plus proches des résultats obtenues au laboratoire, la mise en place de règle d'alerte avec un suivi à moyen terme plus systématique. La fréquence de passage des CIQ avec la définition des séries et leurs clôtures est un autre sujet d'amélioration, qui est en cours de finalisation au laboratoire.

Ainsi, ce travail a permis d'engager différentes équipes sur un plateau technique multidisciplinaire dans la démarche d'accréditation. Il reste cependant à être évalué à plus long terme afin de s'assurer de la pérennité du système et de rechercher les points à perfectionner dans une démarche d'amélioration continue.