



Michel DUMONTET<sup>1</sup>

# Mise en oeuvre, utilisation et exploitation du contrôle de qualité afin d'assurer la validation analytique, la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et la détermination de l'incertitude de mesure

## RÉSUMÉ

Le contrôle de qualité interne permet normalement la validation analytique des résultats, mais aussi, si les valeurs cibles et les limites d'acceptabilité sont judicieusement choisies, de s'assurer d'une bonne maîtrise métrologique (fidélité intermédiaire et justesse) des instruments et méthodes d'analyses. Il peut enfin contribuer à l'expression de l'incertitude de mesure associée aux résultats analytiques obtenus. Par ailleurs, la nouvelle norme NF EN 14136 réglemente et organise l'évaluation externe de la qualité indispensable à la comparaison des performances des divers instruments et méthodes d'analyses.

## MOTS-CLÉS

Contrôle de qualité, matériau de contrôle, instrument, maîtrise métrologique, incertitude de mesure.

## Implementation, use, and exploitation of quality control to assure analytical validation, metrologic control of analysis instruments and determination of uncertainty of measurement.

## SUMMARY

*The internal quality control allows normally the analytical validation of results, but also, if the target values and the limits of acceptability are rationally chosen, to make sure of a good metrologic control (reproducibility and trueness) of analysis instruments and methods. It can finally contribute to the expression of the uncertainty of measurement linked to the analytical results acquired with these instruments and methods.*

*Moreover, the new norm EN 14136 regulates and organizes the external quality assessment, necessary to compare the performances of the various analysis instruments and methods.*

## KEYWORDS

Quality control, control material, instrument, metrologic control, uncertainty of measurement.

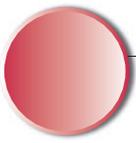
## I - Introduction

Le contrôle de qualité, initialement institué pour le contrôle des produits manufacturés, a pris dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) une double forme. Le GBEA (1) distingue en effet le Contrôle de Qualité Interne (CQI), élément clef de la validation analytique des résultats et l'Évaluation Externe de la Qualité (EEQ), contrôle rétrospectif inter-laboratoires des résultats fournis par les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

Dans un précédent article (2), nous avons abordé

la problématique de la maîtrise métrologique des instruments d'analyse automatiques constitués de divers éléments (systèmes de prélèvement et de distribution, de thermostatisation, de mesure, etc.), très souvent inaccessibles directement aux vérifications métrologiques par l'utilisateur. Le contrôle de qualité, s'il est judicieusement adapté, permet alors la maîtrise métrologique et le suivi de l'ensemble du système analytique qui comprend l'instrument, la méthode, les réactifs, les matériaux d'étalonnage (étalons ou calibrateurs) que la directive européenne 98/79/CE regroupe sous le

<sup>1</sup> Laboratoire Claude Bernard – CH René Dubos - av. de l'Île de France - 95300 Pontoise - E-Mail : michel.f.dumontet@free.fr



## NOTE

Les différentes normes évoquées dans cet article sont diffusées par l'AFNOR : [www.afnor.fr](http://www.afnor.fr).

vocabulaire de Dispositifs Médicaux de Diagnostic *in Vitro* ou DMDIV (3).

Il a par ailleurs été récemment proposé d'utiliser le CQI afin de déterminer l'incertitude de mesure associée aux résultats analytiques (4).

Nous développons ici les conditions de mise en oeuvre, d'utilisation et d'exploitation des contrôles de qualité qui permettent d'assurer cette triple mission de validation analytique des résultats, de maîtrise et de suivi de l'ensemble des systèmes analytiques ou DMDIV quant à la fidélité intermédiaire et à la justesse, et d'expression de l'incertitude de mesure associée aux résultats analytiques.

## II – Fidélité intermédiaire, justesse, exactitude de mesure et erreur totale

Afin d'éviter les confusions il est important de respecter la terminologie. D'après le Vocabulaire International de Métrologie (VIM) (5) la fidélité intermédiaire, jusqu'ici souvent dénommée reproductibilité intra-laboratoire, est l'écart entre les valeurs mesurées obtenues par des analyses répétées du même spécimen ou de spécimens similaires avec la même procédure opératoire, dans le même lieu, pendant une période de temps étendue, mais avec d'autres conditions susceptibles de changer. Elle peut s'exprimer à l'aide d'un écart-type ( $s$ ) ou d'un Coefficient de Variation ( $CV$ ).

La justesse (de mesure) est l'« *étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini (NDA : en fait un très grand nombre) de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence* » (5). La justesse ne doit pas être confondue avec l'exactitude (de mesure) qui est l'« *étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie du mesurande* » (5), le mesurande étant la grandeur que l'on veut mesurer, par exemple la concentration en mmol/L de glucose dans le plasma.

Enfin, en biologie médicale, on désigne souvent sous le terme d'erreur totale (ET) la somme de l'erreur de justesse (erreur systématique ES) et du défaut de fidélité (erreur aléatoire  $2s$ ) ;  $ET = ES + 2s$ . Fidélité intermédiaire et justesse constituent les éléments essentiels de la validation des méthodes et systèmes analytiques, puis de leur suivi : pour donner des résultats exacts un instrument, une méthode doivent être à la fois fidèles et justes.

## III – Origine et principe du CQI

Les systèmes de CQI des analyses quantitatives proposés utilisent des statistiques gaussiennes, ils supposent une distribution normale des résultats et établissent des valeurs cibles et des limites acceptables.

Dès l'année 1924, les bases du contrôle de qualité sont posées aux États-Unis dans une note interne rédigée par W. A. Shewhart alors employé au sein

du premier département d'assurance de la qualité qui venait d'être créé par la société Western Electric. Ce document fondateur décrit un procédé statistique de contrôle de la qualité des produits manufacturés, les données recueillies étant reportées sur des cartes de contrôles (6).

Dès 1947, Belk et Sunderman (7) signalent la grande dispersion des résultats obtenus par différents laboratoires sur des échantillons provenant d'un même spécimen biologique.

En 1950, pour une meilleure maîtrise de la qualité des analyses quantitatives, Levey et Jennings (8) préconisent d'associer à l'emploi de matériaux de contrôle des cartes de contrôle dans les LABM. Cet emploi est rapidement adapté par Henry et Segalove (9) afin d'utiliser des observations individuelles.

La simple observation visuelle des cartes de contrôle de Shewhart apporte de précieux renseignements mais leur interprétation demeure subjective et elles sont peu sensibles aux dérives modérées. En 1977, afin de faciliter la détection précoce des dérives, Westgard, Groth, Aronsson et de Verdier ont proposé de compléter les cartes de Shewhart par la méthode des sommes cumulées CUSUM (cumulated sum) (10). Cette proposition intéressante n'a pu alors être retenue du fait d'un maniement trop délicat en l'absence d'outil informatique.

Dans une série d'articles de 1977 à 1981, Westgard se penche sur un ensemble de critères de décision d'ordre statistique, l'objectif étant de pouvoir prendre des décisions immédiates, plutôt que de pratiquer des études rétrospectives sur une vingtaine ou plus d'observations antérieures. Au tout début des années 1980, Westgard (11) propose des règles de contrôle (dites de sensibilisation) telles qu'il y ait une faible probabilité de rejets intempestifs des séries analytiques et une probabilité élevée de détection des erreurs systématiques ou aléatoires, un taux de rejet inférieur à 5 % semblant un objectif souhaitable. Nous exposerons ici la démarche qui s'appuie sur ces règles qui, quoique non exemptes de faiblesses sur lesquelles nous reviendrons, demeurent les plus utilisées du fait de divers avantages :

- utilisation manuelle possible à l'aide des cartes de contrôle en l'absence d'informatique ;
- intégration de plus en plus fréquente dans le logiciel des automates d'analyses ;
- transparence du système facilitant l'identification du type d'erreur et la recherche de sa cause.

Pour chaque analyte et dans chaque série analytique il est recommandé d'inclure régulièrement, de manière aléatoire parmi les spécimens de patients, des spécimens de contrôle du même lot, à aux moins deux niveaux de concentration. L'exploitation des résultats obtenus avec ces matériaux de contrôle se fait :

- au fur et à mesure de leur analyse, à l'aide de cartes de contrôle, informatisées ou non, permettant, si les critères appropriés sont remplis, que les séries de spécimens de patients dans lesquelles ils sont inclus, puissent être validées analytiquement selon les exigences du point I.-2.2 du GBEA (1) ;
- à la fin de chaque mois, par exemple, par le calcul statistique rétrospectif de la moyenne des valeurs ob-

## Mise en oeuvre, utilisation et exploitation du contrôle de qualité afin d'assurer la validation analytique, la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et la détermination de l'incertitude de mesure

tenues (m), de leur écart-type (s) et du coefficient de variation (CV), ce qui permet de déterminer la fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) et éventuellement la justesse obtenues et de s'assurer de la maîtrise de la méthode et de l'instrument par rapport à des exigences pré-établies en fonction des performances analytiques antérieures ou de mettre en évidence une éventuelle perte de fidélité, perte de justesse ou dérive du système analytique ;

- sur une longue période de plusieurs mois par le calcul de la fidélité intermédiaire qui inclut alors de nombreuses composantes de l'incertitude de mesure et peut être utilisée pour la détermination de l'incertitude élargie (4) laquelle, selon la norme NF EN ISO 15189 (12), devrait être associée au résultat du patient chaque fois que cela est nécessaire (HbA1c, cholestérol, cholestérol HDL, triglycérides, troponine, suivis thérapeutiques par exemple).

### IV – Comparabilité métrologique des résultats analytiques et traçabilité métrologique des matériaux de référence

Il est nécessaire que les résultats analytiques puissent être comparés dans le temps ou d'un laboratoire à l'autre, chaque fois que cela est possible. Il y a comparabilité métrologique lorsque les résultats sont reliés à une référence métrologique déterminée par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure (5). Pour ce faire la directive 98/79/E (3) indique que « la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage et/ou matériaux de contrôle doit être garantie par des procédures de mesure de référence existantes et/ou des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur ». Le fabricant doit donc garantir à l'utilisateur que les valeurs cibles attribuées aux étalons de travail et aux matériaux de contrôle titrés sont reliées aux étalons internationaux de niveau supérieur par des méthodes de référence chaque fois que cela est possible et peuvent donc être considérées comme des valeurs vraies. Le fabricant doit également communiquer les incertitudes de mesure associées à ces valeurs attribuées. A ce jour, les matériaux de contrôle répondant à ces exigences apparaissent progressivement sur le marché.

### V - Choix des matériaux de contrôle pour les contrôles de qualité

La fabrication des matériaux de contrôle est particulièrement délicate, notamment pour ceux ayant des concentrations anormales pour de trop nombreux analytes, ce qui peut conduire, occasionnellement, à des artefacts responsables de comportements anormaux avec certaines techniques.

Les matériaux de contrôle utilisés pour les contrôles de qualité doivent répondre à certaines caractéristiques qui ont été inventoriées par Bowers (13) :

- matrice aussi proche que possible de celle des spécimens de patients ;
  - lots assez importants et assez stables pour pouvoir être utilisés pendant au moins une année (pour les CQI) ;
  - homogénéité à l'intérieur du même lot ;
  - concentrations choisies en fonction des intervalles de référence, proches des seuils de décision clinique ou éventuellement tenant compte des limites de détection ou de linéarité des méthodes utilisées.
- Il faut également s'assurer que les concentrations en triglycérides (turbidité) et bilirubine ne sont pas trop élevées, que la viscosité est proche de celle des spécimens biologiques (temps d'écoulement voisins avec la même pipette à la même température), que le comportement du matériau de contrôle est proche de celui des spécimens des patients vis-à-vis des électrodes (gaz du sang, électrolytes) et des activités enzymatiques.

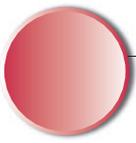
Compte tenu de leur coût les matériaux de contrôle titrés sont en général réservés aux EEQ et à la résolution des problèmes d'erreur de justesse rencontrés (voir XI - Vérification de la fidélité et de la justesse obtenues). Il est nécessaire de s'assurer que les valeurs annoncées ont été déterminées par des laboratoires de référence et, chaque fois que cela est possible, que la traçabilité métrologique est assurée avec le Système International d'unités (SI) par l'intermédiaire notamment de procédures opératoires de référence et d'étalons de référence de niveau supérieur documentés.

Pour les CQI la fidélité peut parfaitement être suivie à l'aide de matériaux de contrôle non titrés (5) ; lorsque les CQI sont exploités en inter-laboratoires la justesse pourra également être contrôlée par rapport à la moyenne des résultats des participants avec les précautions signalées au point XI de cet article (Vérification de la fidélité et de la justesse obtenues). Il est recommandé de choisir et d'utiliser simultanément deux matériaux de contrôle à des concentrations différentes ; la différence entre les concentrations permet de préciser le type de l'erreur de mesure, aléatoire ou systématique, de type proportionnel ou constant (14). Pour certains analytes dont l'intervalle de mesure est trop important (hCG,  $\alpha$ -foeto-protéine, estradiol...) il est souhaitable de couvrir celui-ci à l'aide d'un troisième matériau de contrôle.

Par ailleurs, le GBEA (1) spécifie au point V. -3 que les matériaux de contrôle ne peuvent en aucun cas se substituer aux étalons de travail (souvent appelés calibrateurs) et inversement.

### VI - Intérêt du contrôle de qualité interne exploité en inter-laboratoires

Compte tenu des éléments évoqués précédemment, il est particulièrement intéressant de s'adresser à des as-



sociations de contrôle de qualité ou à des sociétés qui fournissent les mêmes lots de matériaux de contrôle à de nombreux laboratoires et assurent l'exploitation statistique de leurs résultats en calculant les reproductibilités intra-laboratoire, intra-technique, inter-laboratoires ainsi que les moyennes qui leur sont associées. Certaines associations calculent également le CV, l'erreur de justesse et l'erreur totale par rapport aux CV, erreur de justesse et erreur totale acceptables.

De plus les associations de contrôle de qualité établissent, lorsqu'elles s'approvisionnent auprès des fabricants, des cahiers des charges fixant les concentrations souhaitables pour les différents analytes, les triglycérides et la bilirubine, vérifient l'homogénéité des spécimens à l'intérieur d'un même lot, procèdent à des essais de vieillissement accéléré afin de s'assurer de la stabilité, à des vérifications de comportement et fournissent systématiquement, ou à la demande, des conseils. Ces CQI exploités en inter-laboratoires apportent ainsi un complément indispensable aux programmes d'évaluation externe de la qualité.

## VII - Fréquence des contrôles et positionnement des spécimens de contrôle

Le GBEA (1) spécifie au point V-3 que les modes opératoires (procédures analytiques) doivent préciser la fréquence de passage des contrôles. La procédure du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), ([www.clsi.org](http://www.clsi.org)), relative au contrôle de qualité interne (15) apporte des précisions utiles. Ainsi, les matériaux de contrôle doivent être utilisés à l'intérieur de chaque série analytique, celle-ci étant définie comme l'intervalle de temps ou le nombre d'analyses pendant lequel on peut escompter que la justesse et la fidélité du système analytique demeureront stables. Cette définition permet de rapporter la série analytique à un lot de spécimens de patients, un nombre précis d'analyses effectuées ou une durée spécifique qui, le plus souvent, ne devrait point excéder 24 h. Le fabricant doit définir cette constance en indiquant la durée pendant laquelle la justesse et la fidélité du système analytique, incluant instruments et réactifs, doivent demeurer suffisamment stables et recommander la fréquence d'utilisation des matériaux de contrôle. Les biologistes du laboratoire doivent ajuster cette durée en tenant compte :

- de la nécessité d'analyser les résultats des contrôles avant que les résultats des patients ne soient validés ;
- de la nécessité de ré-examiner les résultats des patients obtenus depuis le contrôle précédent si un contrôle ne respecte pas les règles édictées (voir XII) ;

- de la stabilité des spécimens biologiques ;
- des types de flux de travail et des coûts.

Ainsi il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence préconisée par le fabricant pour les contrôles, par exemple quatre fois par 24 h pour des électrolytes analysés sur un automate travaillant en continu. L'analyse des matériaux de contrôle doit être effectuée dans les mêmes conditions que celles appliquées aux spécimens biologiques (1). Il est donc en général préférable d'utiliser un positionnement aléatoire des spécimens de contrôle à l'intérieur de chaque série analytique. Celui-ci conduit à une meilleure estimation de l'incertitude de mesure qu'un positionnement fixe. Il faut particulièrement éviter le positionnement fixe juste après les étalons de travail, en effet ce type de positionnement minore particulièrement l'estimation de l'incertitude de mesure (il s'agit alors plutôt d'un contrôle d'étalonnage). Enfin, pour certains systèmes analytiques, il peut être souhaitable d'encadrer les spécimens de patients par des spécimens de contrôles placés en début et fin de série pour s'assurer de l'absence de dérive du système analytique.

## VIII - Spécifications analytiques de fidélité intermédiaire et de justesse

Pour chaque analyte des spécifications ont été établies notamment en termes de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire), d'erreur de justesse (biais) et d'erreur totale en fonction principalement de trois types de critères : critères d'exigences cliniques ; critères de variation biologique intra et inter-individuelle ; critères fondés sur l'état de l'art.

### 1. Critères d'exigences cliniques

Pour quelques analytes des objectifs ont été définis à l'échelon international en fonction d'exigences cliniques de diagnostic, d'instauration ou de suivi de traitement médicamenteux, ainsi :

- pour la troponine, au niveau du seuil décisionnel, le CV intra-laboratoire ne doit pas dépasser 10% (16, 17) ;
- pour l'HbA1c le CV intra-laboratoire ne doit pas dépasser 3% et l'erreur de justesse de la méthode utilisée par rapport à la méthode de référence du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ne doit pas excéder  $\pm 1\%$  (18) ;
- pour les analytes du bilan lipidique se référer aux recommandations du National Cholesterol Education Program (NCEP) (19) voir Tableau I.

### Tableau I

Bilan lipidique : performances acceptables pour le CV de reproductibilité, l'erreur de justesse et l'erreur totale selon le NCEP (19).

|                          | CV de reproductibilité   | Erreur de justesse | Erreur totale |
|--------------------------|--|--------------------|---------------|
| <b>Cholestérol total</b> | < 3%   | < 3%               | < 9%          |
| <b>Cholestérol LDL</b>   | < 4%   | < 4%               | < 12%         |
| <b>Cholestérol HDL</b>   | CV $\leq 4\%$ pour $\geq 0,420$ g/L<br>écart-type $\leq 0,0017$ g/L pour $< 0,420$ g/L | < 5%               | < 13%         |
| <b>Triglycérides</b>     | < 5%   | < 5%               | < 15%         |

Mise en oeuvre, utilisation et exploitation du contrôle de qualité afin d'assurer la validation analytique, la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et la détermination de l'incertitude de mesure

## 2. Critères de variation biologique intra et inter-individuelle

Différents auteurs, Cotlove (20), Harris (21), Fraser (22), puis Ricos (23) définissent les spécifications minimales, souhaitables et optimales de fidélité intermédiaire (CV de reproductibilité analytique : CVa), d'erreur de justesse (biais : B) et d'erreur totale (ET) en fonction des variations biologiques intra-individuelle (CVi) et inter-individuelle (CVg) (voir *tableau II*); les spécifications souhaitables étant :

- $CVa < 0,50 CVi$  ;
- $B < 0,25 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$  ;
- $ET < 0,25 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2} + 1,65 (0,50 CVi)$ .

Les spécifications pour l'ensemble des analytes font l'objet d'une mise à jour régulière que le lecteur intéressé pourra consulter sur le site [www.westgard.com](http://www.westgard.com). Ces exigences, davantage d'ordre physiologique que métrologique, sont tantôt trop strictes par rapport aux performances insuffisantes des systèmes analytiques actuels pour quelques analytes (calcium, sodium...), tantôt insuffisantes par rapport aux performances qu'il est possible d'obtenir et ne permettent donc pas une alerte précoce en cas de dégradation progressive des performances. En revanche, elles doivent inciter les biologistes à une vigilance extrême pour les analytes dont les variations biologiques sont faibles (calcium, sodium) et les sensibiliser à l'absolue nécessité de tenir compte des variations biologiques lors de l'interprétation des résultats.

## 3. Critères fondés sur l'état de l'art

Cette démarche offre l'intérêt de s'appuyer sur les performances analytiques réellement obtenues par un grand nombre de laboratoires participant à divers contrôles de qualité intra-laboratoire et inter-laboratoires pour définir des exigences réalistes qui puissent être atteintes par tous (24). Le groupe de travail SFBC «Normes de validation du protocole de validation de techniques» (25) fixe comme objectif souhaitable un niveau de performance au moins égal à celui obtenu avec les 50% des meilleurs résultats d'un grand nombre de laboratoires participant aux divers contrôles de qualité français (voir *tableau II*).

## IX – Détermination des objectifs de fidélité intermédiaire, de justesse et d'erreur totale

La détermination d'objectifs préalablement définis pour la fidélité intermédiaire, la justesse et l'erreur totale est une étape essentielle trop souvent effectuée de manière empirique. Afin d'assurer la maîtrise métrologique des systèmes analytiques, il est nécessaire de s'appuyer sur les performances passées du système analytique, pendant une période de temps où les performances du processus analytique sont stables et suffisamment longue (si possible quelques mois) pour intégrer le maximum de composantes de l'incertitude de mesure (changement d'opérateur, changement des

|                          | CVi | CVg  | CVa | Erreur de justesse | Erreur totale |
|--------------------------|-----|------|-----|--------------------|---------------|
| <b>Créatinine</b>        | 4,3 | 12,9 | 4,5 | 7,8                | 9,0           |
| <b>Glucose</b>           | 5,7 | 6,9  | 2,4 | 4,4                | 5,0           |
| <b>Sodium</b>            | 0,7 | 1,0  | 1,1 | 1,4                | 1,8           |
| <b>Potassium</b>         | 4,8 | 5,6  | 1,6 | 3,1                | 3,5           |
| <b>Chlorure</b>          | 1,2 | 1,5  | 1,6 | 1,9                | 2,5           |
| <b>Bicarbonate</b>       |     |      | 8,0 | 6,0                | 10            |
| <b>Protéines totales</b> | 2,7 | 4,0  | 2,4 | 3,8                | 4,5           |
| <b>Calcium total</b>     | 1,9 | 2,8  | 1,6 | 1,7                | 2,3           |
| <b>Magnésium</b>         | 3,6 | 6,4  | 3,2 | 5,1                | 6,0           |
| <b>Phosphates</b>        | 8,5 | 9,4  | 3,3 | 4,5                | 5,6           |

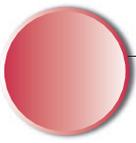
conditions d'environnement, changement des lots de réactifs et d'étalons de travail, etc.) et de s'assurer que la fidélité intermédiaire (écart-type, coefficient de variation), la justesse et l'erreur totale ainsi obtenues sont acceptables par rapport aux spécifications cliniques de consensus lorsqu'elles existent (16, 18, 19) ou aux spécifications analytiques de la SFBC (25), par exemple.

## X – Détermination de la valeur cible et des limites acceptables, cartes de contrôle

Le point V. -3 du GBEA (1) indique que les procédures analytiques (modes opératoires) doivent préciser les valeurs acceptables pour chaque constituant. Afin d'assurer une maîtrise appropriée du système analytique, les limites acceptables doivent être déterminées à partir de la valeur cible m effectivement obtenue sur ce système plus ou moins deux fois l'écart-type ou le CV de reproductibilité acceptable.

Avant l'utilisation d'un nouveau lot de matériau de contrôle et pour chaque analyte, en parallèle avec le matériau précédent encore en usage, doit être déterminée la moyenne des résultats, qui sera considérée comme valeur cible, sur une succession de vingt analyses effectuées vingt jours différents et en s'assurant que le processus analytique est stable pendant cette période ; à défaut de cette démarche, qui offre l'avantage d'intégrer les sources de variations journalières intervenues pendant ces vingt jours, la moyenne pourra être établie à partir des valeurs obtenues pendant cinq jours différents à raison de quatre analyses par jour. L'écart-type retenu pour la détermination des limites acceptables pourra être celui obtenu sur une longue

**Tableau II**  
CV biologiques intra-individuels (CVi) et inter-individuels (CVg) dans le sérum d'après (23) et normes d'acceptabilité pour le CV de reproductibilité analytique (Cva), pour l'erreur de justesse et pour l'erreur totale dans le plasma selon l'état de l'art (25) en %.



période de stabilité avec le matériau précédent si les valeurs cibles de l'ancien et du nouveau matériau sont proches ; à défaut l'écart-type sera obtenu à partir des résultats précédents obtenus pendant vingt jours.

Les moyennes et surtout les écarts-types obtenus présentent parfois des variations non négligeables d'un mois à l'autre : des valeurs plus représentatives pourront alors être obtenues en calculant la moyenne et l'écart-type à partir des résultats obtenus sur plusieurs mois (15).

En l'absence de matériau antérieur, lors de l'installation d'une nouvelle analyse par exemple, et dans l'attente d'un nombre suffisant de valeurs, des limites d'acceptabilité provisoires peuvent être déterminées à partir des valeurs cibles spécifiées par l'association de contrôle de qualité ou le fabricant et à partir des spécifications de fidélité intermédiaire (voir VIII - Spécifications analytiques de fidélité intermédiaire et de justesse).

Lorsqu'il s'agit de matériaux de contrôle titrés, les limites d'acceptabilité indiquées par le fabricant sont généralement beaucoup trop larges pour permettre une maîtrise efficace des systèmes analytiques.

Lorsque cette fonction n'est pas intégrée par l'informatique de l'automate, par exemple en auto-immunité, coprologie ou toxicologie spécialisée, une carte de contrôle de Shewhart (graphique de Levey-Jennings) sera préparée manuellement pour chaque analyte. Pour chaque analyte et chaque niveau de contrôle, on construira un graphique portant en abscisse les temps et en ordonnée les concentrations. Les limites à deux et trois écarts-types seront matérialisées. Les résultats des contrôles seront reportés au fur et à mesure de leur obtention permettant notamment une observation plus aisée et une validation analytique efficace en fonction de règles de contrôle appropriées.

## XI – Vérification de la fidélité et de la justesse obtenues

Il est nécessaire de s'assurer que l'écart-type (ou le CV de reproductibilité) obtenu respecte l'objectif de fidélité intermédiaire.

Par ailleurs, la vérification de la justesse et donc de la pertinence de la valeur cible retenue se révèle particulièrement délicate à plusieurs titres :

- de nombreux analytes ne peuvent actuellement être reliés à une référence métrologique soit que le mesurande ne puisse être exactement défini, soit qu'il n'existe point pour eux d'étalon international et/ou de méthode de référence (4) ;
- les matériaux de contrôle répondant aux exigences de traçabilité métrologique de la directive européenne sont encore peu nombreux et coûteux ;
- il est (théoriquement) nécessaire d'avoir un nombre infini de valeurs mesurées.

La valeur cible retenue doit être comparée à une valeur de référence :

- La comparaison sera faite par rapport à la valeur assignée d'un matériau de contrôle certifié (5), donc répondant aux exigences de la directive européenne

et dont la commutabilité (5) est assurée, lorsque des étalons internationaux et/ou des méthodes de référence existent et notamment lorsque les résultats des patients doivent être interprétés en fonction de seuils de décision clinique établis par consensus. Il peut être nécessaire de répéter cette comparaison afin de s'assurer de la permanence de la justesse ;

- A défaut d'un matériau de contrôle répondant aux exigences ci-dessus on préférera le plus souvent pour le CQI des matériaux de contrôle non titrés exploités en inter-laboratoires et la comparaison sera faite par rapport à la moyenne des résultats de l'ensemble des participants utilisant la même méthode ou le même groupe de méthodes, après élimination des résultats aberrants par l'organisme de contrôle. Cette moyenne peut alors être considérée comme valeur « conventionnellement vraie » en gardant à l'esprit qu'il peut arriver que cette moyenne puisse être polluée, notamment lorsqu'une méthode est modifiée par son fabricant et que les participants aux contrôles continuent d'utiliser les mêmes codes réactifs. Malgré ce risque cette solution est préférable à l'utilisation d'un matériau de contrôle titré dont la notice d'utilisation ne ferait pas état de la traçabilité métrologique des valeurs assignées et ne préciserait pas qu'elles ont été déterminées par un laboratoire de référence.

Si l'erreur de justesse est supérieure aux recommandations il faudra rechercher la cause de l'anomalie, si nécessaire avec l'aide de l'organisme de contrôle, et entreprendre l'action corrective nécessaire. Il faut éviter d'appliquer aux résultats analytiques un facteur de correction en fonction de la moyenne des participants, ce serait utiliser le matériau de contrôle comme matériau d'étalonnage, ce type d'utilisation est proscrit par le GBEA, et pourrait éventuellement entraîner un biais au niveau de la moyenne des participants.

## XII - Règles de contrôle de Westgard

La série analytique est validée si les résultats de chacun des spécimens de contrôle sont à l'intérieur des limites acceptables  $m \pm 2s$ .

La série analytique doit être rejetée selon l'une des règles suivantes :

- 1 3 s : le résultat de l'un des spécimens de contrôles de la série se situe au-delà de  $m \pm 3s$  ;
  - 2 2 s : deux résultats se situent au delà de  $m \pm 2s$  ; ces deux résultats étant :
    - soit consécutifs et concernant le même spécimen de contrôle ;
    - soit simultanés et concernant chacun l'un des spécimens de contrôle de niveaux différents.
  - R 4 s : le résultat de l'un des spécimens de contrôle se situe au delà de  $m_1 + 2s_1$ , le résultat de l'autre spécimen de contrôle se situe en deçà de  $m_2 - 2s_2$  ;
  - Les règles 4 1 s (4 résultats consécutifs au delà d'1 s) et 10 x (10 résultats consécutifs du même côté de la moyenne) associées avec un résultat au-delà de  $m \pm 2s$  sur l'autre spécimen de contrôle doivent plutôt être considérées comme des règles d'alerte.
- S'arrêter aux règles de Westgard, analyser de nouveau les matériaux de contrôle ou ré-étalonner sont, à ce

## Mise en oeuvre, utilisation et exploitation du contrôle de qualité afin d'assurer la validation analytique, la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et la détermination de l'incertitude de mesure

stade, des pratiques dangereuses et qui n'assurent pas la maîtrise métrologique des DMDIV. Il est indispensable avant toute autre action, de rechercher la cause de rejet, d'apporter la correction nécessaire et d'entreprendre l'action correctrice appropriée pour que l'éventuelle anomalie rencontrée ne se renouvelle pas.

### XIII - Recherche et traitement des causes de rejet, actions correctives

En cas de rejet, il est nécessaire :

- d'examiner les graphiques de Levey-Jennings des résultats des deux spécimens de contrôle ;
- de rechercher une éventuelle erreur grossière ;
- puis, selon le type de règle enfreinte ou l'aspect des cartes de contrôle, de rechercher les causes d'une erreur aléatoire ou d'une erreur systématique constante ou proportionnelle, comme A. Vassault, avec sa grande expérience du contrôle de qualité, l'a parfaitement développé et exposé (14).

#### 1. Les erreurs grossières

Elles peuvent être dues à :

- une erreur sur le matériau de contrôle (changement de lot, erreur de positionnement) : d'autres analytes sont alors perturbés dans le même sens ou en sens contraire ;
- une mauvaise reconstitution du spécimen de contrôle, suite à un problème de pipetage (erreur de volume, pipette dérégulée, non contrôlée, erreur de liquide de reconstitution) : les résultats de tous les analytes varient alors dans le même sens ;
- une mauvaise conservation du spécimen de contrôle (chute des concentrations de glucose et de bilirubine, augmentation pour les autres analytes) ;
- la congélation ou la décongélation du spécimen de contrôle : vérifier avec un spécimen frais ;
- la préparation ou le positionnement d'un réactif ;
- la reconstitution, le positionnement ou le changement de lot d'un étalon de travail ;
- le paramétrage de l'analyse.

#### 2. Les erreurs aléatoires

Elles sont le plus souvent détectées par la violation des règles 1 3 s et R 4 s : souvent le résultat d'un seul spécimen de contrôle est hors des limites d'acceptabilité, les résultats des deux spécimens de contrôle n'évoluent pas de manière parallèle ou dans le même sens. Les erreurs aléatoires peuvent concerner :

- l'opérateur : exécution incorrecte du processus de mesure ou maintenances de l'instrument non respectées ;
- les réactifs : changement de lot ou détérioration du réactif lors du stockage ou de l'emploi ;

- les instruments : dérèglement du système de prélèvement, du processus de mélange du milieu réactionnel (agitateurs), du photomètre (lampe, filtre, trajet optique, cuves sales) ; il peut être nécessaire d'avoir recours au service après-vente de l'instrument pour mettre en évidence ces dysfonctionnements ;
- Les spécimens de contrôle (voir point précédent 1. erreurs grossières) ;

#### 3. Les erreurs systématiques

Ces erreurs sont le plus souvent mises en évidence par la violation des règles 2 2 s, 4 1 s et 10 x. Les résultats des deux spécimens de contrôle évoluent de manière parallèle ou dans le même sens.

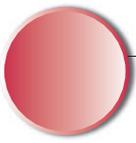
- L'erreur systématique peut être constante : les deux spécimens de contrôle présentent un biais (valeur observée – valeur cible) de même signe et de même grandeur. Il est nécessaire de vérifier :
  - le réactif, son aspect, sa date de péremption, sa stabilité, les conditions de préparation et de stockage; si nécessaire il faut recharger en réactif neuf, ré-étalonner et contrôler l'étalonnage ;
  - les conditions opératoires de la réaction: température (hémotase), pression barométrique (gaz du sang) ;
  - la nature du blanc de la réaction.
- L'erreur systématique peut être proportionnelle : les résultats des deux spécimens de contrôle présentent un rapport de même signe et de grandeur proportionnelle. Le plus souvent l'étalonnage est concerné et il est nécessaire de s'assurer que :
  - l'étalon de travail est relié à l'étalon international lorsqu'il existe ;
  - le titre de l'étalon de travail a été judicieusement choisi en fonction de la technique utilisée et qu'il a été correctement programmé (sinon ré-étalonner et contrôler l'étalonnage) ;
  - l'étalon de travail a été correctement conservé et reconstitué (solvant, pipette, délai) : observer la valeur et l'évolution du signal ;
  - la valeur cible des cartes de contrôle a été judicieusement choisie.

Il ne faut introduire un facteur de correction qu'en dernier recours.

Il est nécessaire d'évaluer si les analyses des patients obtenues depuis le précédent contrôle correct ont été significativement affectées d'un point de vue clinique et dans l'affirmative de recommencer ces analyses.

Les mesures à prendre exigées par le GBEA en cas d'anomalies constatées sont non seulement des corrections immédiates mais aussi des actions correctives afin d'assurer la maîtrise métrologique des DMDIV et d'éviter que les anomalies ne se renouvellent.

Une procédure écrite doit décrire la politique suivie par le laboratoire pour le contrôle de qualité, notamment quant à l'ensemble des thèmes abordés dans les paragraphes IX à XIII; il est nécessaire d'informer le personnel, de le former à cette procédure, de s'assurer qu'elle est comprise, respectée et adéquate, et sinon de l'améliorer.



## XIV - Un regard critique sur les règles de Westgard

D'un point de vue conceptuel, P. Marquis (26, 27) et R. Masseyeff (27, 28) ont brillamment et très finement analysé la problématique de l'exploitation des contrôles de qualité internes et explicité les reproches qui peuvent être faits aux règles de Westgard et que nous ne reprendrons pas de manière détaillée ici. Globalement, les règles de Westgard, tout comme les cartes de contrôles de Shewhart, ne permettent pas d'objectiver mathématiquement la corrélation ou la perte de corrélation qu'il peut y avoir entre les résultats des différents niveaux de matériaux de contrôle : une évolution parallèle des deux graphiques de Levey-Jennings est du ressort de la justesse, alors qu'une disparition de la corrélation entre les niveaux différents traduit une dégradation de la reproductibilité. Elles ne permettent pas non plus la détection précoce des dérives modérées.

L'analyse multidimensionnelle par le test T2 de Hotteling (26) utilise un indice scalaire unique qui combine toutes les informations de dispersion, de moyenne et de corrélation des variables et permet ainsi une meilleure détection des erreurs aléatoires mais manque de sensibilité vis à vis des erreurs systématiques.

L'EWMA (exponentially weighted moving average ou moyenne mobile avec pondération exponentielle) (29) utilise une moyenne mobile glissante et permet notamment de signaler précocement l'apparition d'une erreur de justesse.

En 2001, puis en 2006 (30) Westgard propose l'approche « six sigma » sous la forme d'un indicateur de «capabilité» calculé en fonction de la qualité requise (erreur totale admissible par le CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments), de l'erreur de justesse estimée au taux critique et de la reproductibilité obtenue, l'objectif étant d'atteindre une valeur égale à 6. Selon Westgard cet indicateur permet l'optimisation de l'emploi des règles de Westgard, du nombre des niveaux de matériau de contrôle à mettre en oeuvre et permet de comparer le niveau de performances de différentes méthodes. Toutefois cet indice est étroitement dépendant du critère de qualité requise (par le CLIA en l'occurrence).

Cependant l'emploi dans ces nouvelles méthodes d'un scalaire unique ne doit pas faire oublier que celui-ci exprime à la fois la justesse et la reproductibilité de la méthode et que l'objectif recherché demeure la recherche et le traitement de la cause de l'anomalie rencontrée ce qui nécessite, comme avec les règles de Westgard classiques, l'examen visuel des cartes de contrôle afin de préciser l'origine et la nature des perturbations.

Par ailleurs, tant que les concepteurs de ces nouvelles méthodes statistiques et les biologistes n'auront pas persuadé les industriels d'installer ces logiciels à bord des automates ou des systèmes informatiques de laboratoire, les règles de Westgard classiques demeureront d'actualité.

## XV - Incertitude de mesure

Tout résultat d'analyse est affecté d'une incertitude de mesure que «*le laboratoire doit déterminer chaque fois que cela est pertinent et possible*» (12); en effet, celle-ci caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées à ce résultat. Elle peut être exprimée par un écart-type.

On l'appelle incertitude composée, car elle comprend de multiples composantes, dénommées incertitudes-types, dont les plus importantes doivent être prises en compte : incertitude sur la valeur attribuée à l'étalon de travail, incertitudes-types relatives aux conditions environnementales, changements de manipulateurs, aspirations et dilutions de réactifs et spécimens, mesure du signal, numérisation des données, température, etc. La détermination de chacune de ces composantes selon la méthode recommandée par le «Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure» (31) étant excessivement compliquée, on s'achemine vers la prise en compte de l'incertitude sur la valeur de l'étalon de travail que devrait fournir le fabricant et sur la reproductibilité au long cours obtenue lors du CQI qui intègre la plupart des autres composantes importantes de l'incertitude-type composée relative à la phase analytique (32, 4).

La variabilité pré-analytique due aux modes de prélèvement, de transport, de décantation, de centrifugation, de conservation doit être minimisée par la mise en oeuvre de procédures standardisées rigoureuses et, compte tenu du faible nombre d'études quantitatives, il semble pour l'instant préférable de ne pas la prendre en compte dans l'expression de l'incertitude de mesure proprement dite bien que souvent elle ne soit pas négligeable. Il en va de même, pour d'autres raisons, pour les variations biologiques intra et inter-individuelles (4).

## XVI - Evaluation Externe de la Qualité (EEQ)

Le point I. -2.2 du GBEA (1) précise «*Ce contrôle rétrospectif permet une confrontation inter-laboratoires en vue d'améliorer la qualité du travail de l'ensemble des participants*».

Le guide ISO/CEI 43 (33) et la nouvelle norme européenne NF EN 14136 : juillet 2004 (34), qui adapte ce guide aux besoins des LABM, assignent aux Programmes d'Evaluation Externe de la Qualité (PEEQ) les objectifs suivants :

- déterminer la performance des laboratoires et surveiller la continuité de leurs performances ;
- effectuer des comparaisons entre de nouveaux et d'anciens DMDIV ;
- démontrer la transférabilité des procédures analytiques entre laboratoires ;
- mettre en évidence les difficultés et déficiences dans leur fonctionnement ;
- assurer l'éducation des fournisseurs et utilisateurs quant aux avantages et limites des différentes méthodes, instruments et automates.

## Mise en oeuvre, utilisation et exploitation du contrôle de qualité afin d'assurer la validation analytique, la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et la détermination de l'incertitude de mesure

La norme NF EN 14136 distingue deux types de PEEQ, d'une part, celui dans lequel les échantillons d'enquête ont vu leur valeur déterminée par un laboratoire de référence, qui sert à s'assurer de la justesse des diverses méthodes et, d'autre part, celui « dans lequel les mêmes échantillons d'enquête circulent de façon répétée et fréquente pour démontrer la reproductibilité » des méthodes.

La norme précise ensuite les exigences de conception (nature des échantillons, fréquence des PEEQ, traitement statistique) et les exigences relatives à l'organisateur (compétence, absence d'intérêt commercial, financier ou autre susceptible d'influencer l'indépendance de son jugement, existence d'un comité consultatif médical et scientifique indépendant, présence d'un système de management de la qualité), puis aborde l'évaluation des procédures analytiques, l'utilisation des résultats pour identifier d'éventuelles déficiences, l'archivage des documents et la confidentialité.

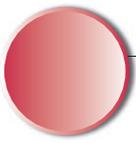
Ces EEQ apportent des éléments précieux à la maîtrise métrologique des automates, des instruments d'analyses, des trousseaux réactifs dans leur choix et leur suivi afin de s'assurer que les performances du laboratoire sont et demeurent acceptables par rapport à l'état de l'art.

## XVII - Conclusion

Un récent document du COFRAC (35), organisme d'accréditation des laboratoires, souligne l'importance du contrôle de qualité en biologie médicale et précise qu'il « est à prendre en termes de maîtrise du processus analytique ». La parution en juin 2006 de la troisième édition de la procédure du « Clinical and Laboratory Standards Institute » (CLSI) relative au contrôle de qualité des analyses quantitatives (15) confirme l'actualité toujours renouvelée de ce sujet. En effet, les objectifs dévolus au contrôle de qualité, notamment interne, se sont étendus de la simple validation des résultats analytiques, à la maîtrise métrologique des instruments d'analyses et des systèmes analytiques et à la détermination de l'incertitude de mesure associée aux résultats analytiques. Ceci nécessite notamment un choix judicieux de la valeur cible et des limites d'acceptabilité, une bonne maîtrise des règles de contrôle, la recherche des causes de rejet et la mise en oeuvre des corrections et actions correctives nécessaires. Trop souvent les résultats des contrôles demeurent sous-exploités faute d'une formation universitaire et continue suffisante des biologistes et techniciens à cet aspect fondamental de leur métier. Par ailleurs, il serait souhaitable, qu'au delà des simples règles de Westgard ou de méthodes plus récentes utilisant un scalaire unique, les logiciels puissent analyser finement les résultats passés, rechercher les causes des anomalies constatées et proposer les corrections et/ou actions correctives à mettre en oeuvre.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Arrêté du 26 novembre 1999, Journal Officiel de la République Française du 11 décembre 1999, I.2.2, I.2.15, V.2, V.3.
- (2) DUMONTET M., Problématique de la maîtrise métrologique des instruments d'analyse automatique, *Spectra biologie*, 2005, 25, 147, 35-39.
- (3) Directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998, relative aux « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* » Journal Officiel des Communautés Européennes 7.12.98, L 331-1 à L 331-37.
- (4) GIROUD D., DUMONTET M., VASSAULT A., BRACONNIER F., FÉRARD G. - Groupe SFBC « Assurance Qualité et Métrologie », Recommandations relatives à l'expression de l'incertitude de mesure des résultats quantitatifs en biologie médicale - Document F, *Ann. Biol. Clin.*, à paraître.
- (5) Vocabulaire International des termes fondamentaux et généraux de Métrologie, 3<sup>e</sup> édition, en préparation.
- (6) SHEWHART W.A., Economic Control of Quality of the Manufactured Products, Van Nostrand, New York, NY, 1931.
- (7) BELK W.P., SUNDERMAN F.W., A survey of the accuracy of chemical analysis in clinical laboratories, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1947, 17, 853-861.
- (8) LEVEY S. AND JENNINGS E.R., The use of control charts in the clinical laboratories, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1950; 20, 1059-1966
- (9) HENRY R.J. AND SEGALOVE M. The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart. *J. Clin. Pathol.*, 1952, 5, 305-311.
- (10) WESTGARD J.O., GROTH T., ARONSSON T., DE VERDIER C., Combined Shewhart-CUSUM control chart for improved quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.*, 1977, 23, 1881-1887.
- (11) WESTGARD J.O., GROTH T., ARONSSON T. *et al.* Performance characteristics of rules for international quality control : probabilities for false rejection and error detection, *Clin. Chem.*, 1977, 22, 1857-1867.
- (12) NF EN ISO 15189, octobre 2003, Laboratoire d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence.
- (13) BOWERS G.M., BURNETT R.W. and Mc COMB R.B., Preparation and use of human serum control materials for monitoring precision in clinical chemistry, *Clin. Chem.*, 1977, 8, 21-27.
- (14) VASSAULT A., Contrôles de qualité et assurance de qualité, Diplôme Universitaire d'assurance de la qualité en biologie médicale, Paris V, février 2001.
- (15) CLSI, Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures, C24-A3, Vol 26, N°25, Third Edition, Wayne PA, June 2006.
- (16) ALPERT J.S., THYGESEN K., ANTMAN E., BASSAND J.P., Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint European society of cardiology/ American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 959-969.
- (17) Groupe de travail mixte SFBC-CNBH « Troponines », Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques, *Ann. Biol. Clin.*, 2005, 63, 245-246.
- (18) SACKS D.B., BRUNS D.E., GOLDSTEIN D.E., MACLAREN N.K., MCDONALD J.M., PARROTT M., Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes melitus, *Clin. Chem.*, 2002, 48, 3, 436-472.
- (19) WARNICK G.R., MYERS G.L., COOPER G.R., RIFAI N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 11-17.
- (20) YOUNG D.S., HARRIS E.K., COTLOVE E., Biological and analytic components of variation in long term studies of serum constituents in normal subjects. IV. Results of a study designed to eliminate long-term analytic deviations, *Clin. Chem.*, 1971, 17, 403-410.
- (21) HARRIS E.K., Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1979, 72, 374-382.



- (22) FRASER C.G., Analytical goals are applicable to all, *JIFCC*, 1990, 2, 2, 84-86.
- (23) RICOS C., ALVAREZ V., CAVA F., GARCIA-LARIO J.V., HERNANDEZ A., JIMENEZ C.V., MINCHINELA J., PERICH C., SIMON M., Current databases on biological variations : pros, cons and progress, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1999, 59, 491-500 – mise à jour 2006 sur [www.westgard.com](http://www.westgard.com)
- (24) WESTGARD J.O., BAVA N., ROSS J.W., LAWSON N.S., Laboratory precision performance. State of the art versus operating specifications that assure the analytical quality required by clinical laboratory improvement amendments proficiency testing, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1996, 120, 621-625.
- (25) VASSAULT A., *et al.* Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques, *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57, 685-695.
- (26) MARQUIS P., Le contrôle multidimensionnel des processus analytiques, *Ann. Biol. Clin.*, 2002, 60, 104-109.
- (27) MARQUIS P., MASSEYEFF R., Evaluer une méthode de contrôle de qualité interne: application au contrôle multidimensionnel, *Ann. Biol. Clin.*, 2002, 60, 607-616.
- (28) MASSEYEFF R., Plaidoyer pour la modernisation du contrôle interne de qualité, *Spectra biologie*, 2002, 22, 28 – 34.
- (29) NEUBAUER A.S., The EWMA control chart: properties and comparison with other quality control procedures by computer simulation, *Clin. Chem.*, 1997, 43, 594-601.
- (30) WESTGARD J.O., Six sigma quality design and control, 2nd ed., Westgard Q, Madison WI, 2006.
- (31) XP X 07 – 020 – juin 1996, Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure.
- (32) WHITE G.H., FARRANCE I., Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing – A Laboratory Implementation Guide, *Clin. Biochem. Rev.*, 2004, 25, S1 – S24.
- (33) Guide ISO/CEI 43, 1997, Essais d'aptitude des laboratoires par inter comparaison .
- (34) NF EN 14136, juillet 2004, Utilisation des programmes d'évaluation externe de la qualité dans l'évaluation de la performance des procédures de diagnostic *in vitro*.
- (35) COFRAC, Les contrôles de qualité analytique en biologie médicale, Document LAB GTA 06 - Révision 00 – Juillet 2005 – [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr) .