

Retour vers le futur

Journée Contrôle de Qualité en Biologie Médicale

26 juin 2007, Maison de la Chimie (Paris)

La biologie médicale est une pratique qui évolue et qui évolue vite... C'est un domaine où la réglementation en matière de gestion du contrôle qualité connaît depuis quelques temps des éclairages novateurs. La société Bio-Rad* a donc organisé le 26 juin dernier, une journée complète sur le thème du contrôle de la qualité en biologie médicale à la Maison de la Chimie à Paris, en présence du Dr James O. Westgard, une autorité mondiale en la matière.

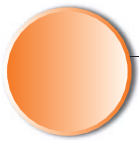


De gauche à droite : Claude Giroud, Alain Daunizeau, James Westgard et Guillaume Lefèvre.

Les participants :

- **Dr James O. Westgard** (Université du Wisconsin, États-Unis)
- **Dr Alain Daunizeau** (CH Dr Schaffner, Lens)
- **Dr Guillaume Lefevre** (GHU Hôpital Tenon, Paris)
- **Dr Claude Giroud** (Marketing manager Europe - Quality insurance program Bio-Rad)

*Bio-Rad - 3, boulevard Raymond Poincaré - 92430 Marnes-la-Coquette - Tél. : 01 47 95 60 00 - Fax : 01 47 41 91 33 - www.bio-rad.com



Lorsqu'un test diagnostique est effectué dans un laboratoire d'analyses médicales, la finalité de ce test est l'obtention d'un résultat. Celui-ci peut-être celui d'un patient ou d'un contrôle qualité (CQ) et il peut-être qualitatif, quantitatif ou semi-quantitatif. Le contrôle de qualité est l'ensemble des méthodes statistique utilisées pour contrôler et évaluer le processus analytique. Elles exigent des dosages réguliers de contrôle en même temps que les échantillons de patients, et la comparaison des résultats de contrôle aux limites statistiques spécifiques. Les résultats de CQ sont utilisés pour valider les résultats des patients qui peuvent ensuite être employés afin de poser un diagnostic ou mettre en place une thérapie. D'où l'importance de ces contrôles et la nécessité pour les biologistes de les employer à bon escient.

Le docteur Claude Giroud (directeur marketing Europe de Bio-Rad) était particulièrement fier d'accueillir le docteur James Westgard, pour la journée de contrôle qualité organisée à la Maison de la Chimie. James Westgard a été directeur du laboratoire de biologie clinique de l'université du Wisconsin (États-Unis) et professeur de pathologie. Il a dédié sa carrière à l'étude de la qualité analytique, auteur de centaines de publications sur le sujet il anime également de très nombreux colloques. Il lui a d'ailleurs été rendu hommage lors de l'introduction de la journée : « Grâce à une innovation constante, James Westgard a toujours su mettre à la disposition de la communauté des laboratoires de biologie médicale un certain nombre d'outils qui ont permis de dédramatiser des concepts complexes et surtout d'incrémenter le contrôle qualité en routine ».

L'hôte de marque de cette rencontre s'est attaché à expliquer aux 200 biologistes présents comment appliquer de façon actuelle les fameuses règles qui portent son nom. Il a également montré le chemin restant à parcourir afin que les performances des systèmes d'analyses soient correctement contrôlées. Non sans humour, le spécialiste américain a débuté sa présentation par une question pleine de malice à l'auditoire : « Combien d'entre vous pensaient que j'étais mort puisque des règles portent mon nom ? Et combien préféreraient que je le sois ? ». Car les règles de Westgard, pour universelles qu'elles soient désormais, sont parfois mal comprises ou appliquées de façon inappropriée. Un bref rappel par leur créateur s'impose.

Les règles de Westgard

C'est en 1981 que le docteur James Westgard publie un article sur le contrôle qualité en laboratoire d'analyses (WESTGARD JO, BARRY PL, HUNT MR, A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry, *Clinical Chemistry*, 1981, 27, 493-501) établissant les bases de l'évaluation de la qualité des séries analytiques dans ces laboratoires. Les éléments du système reposent sur les principes de contrôle du processus statistique utilisé dans l'industrie américaine depuis les années 1950



(tracé de Shewhart), et transposé dans les laboratoires (diagramme de Levey-Jennings). Le système de Westgard comporte cinq règles élémentaires qui peuvent être utilisées individuellement ou en combinaison (règles multiples). Une notation abrégée permet d'exprimer aisément ces règles : N_L représente le nombre de données de contrôle à évaluer (N) et leur limite statistique d'évaluation (L). Ainsi la première règle, 1_{2S} (ou 1_{2ET} en français), est violée lorsqu'une valeur de contrôle excède les limites de plus ou moins deux écarts-types ($\pm 2ET$). Il ne faut cependant pas oublier que, sans erreur analytique surajoutée – c'est à dire lorsqu'un processus analytique est sous contrôle – environ 68 % des valeurs de CQ sont comprises entre $\pm 1ET$ par rapport à la moyenne, et 95,5 % sont comprises entre $\pm 2ET$. Environ 4,5 % de toutes les données seront donc en dehors de ces limites quand le processus est sous contrôle bien qu'elles soient correctes. Certains laboratoires considèrent d'ailleurs à tort que toute valeur de contrôle en dehors des limites $\pm 2ET$ est hors contrôle ce qui les induit à rejeter trop fréquemment de bonnes séries. Il en découle une perte de temps pour la remise des résultats, une surcharge de travail et une consommation accrue de réactifs. Le docteur Westgard va même plus loin en affirmant : « Que se passe-t-il si une alarme incendie retentit une première fois ? On évacue. Lorsqu'on se rend compte que c'était une fausse alerte, on reprend le travail. Mais si une alarme retentit une deuxième fois, notre réaction change. Et c'est là le problème ». Des alertes à répétition seraient donc également néfastes à la bonne conduite des analyses.

Le scientifique américain propose donc de s'en tenir à la limite des 3 écarts-types ($\pm 3ET$) dans laquelle se trouvent 99,7 % des valeurs de CQ. Seules 0,3 % des valeurs seront situées hors limites et associées à un état d'erreur significatif. La règle associée est donc notée 1_{3S} . Elle détecte les erreurs aléatoires inacceptables et peut aussi indiquer le début d'une erreur systématique importante. La seconde règle de Westgard détecte uniquement ces erreurs systématiques : notée 2_{2S} ses critères d'infraction

sont l'apparition dans la série de deux résultats CQ consécutifs supérieurs à 2ET du même côté de la moyenne. Deux applications sont possibles : intra et inter-séries. Enfreindre la règle intrasérie indique une erreur systématique qui affecte potentiellement toute la courbe analytique. Enfreindre la règle inter-séries indique que seule une partie de la courbe est affectée par l'erreur. En revanche la troisième règle, R_{4s} , détecte uniquement les erreurs aléatoires et s'applique seulement à la série en cours. Elle est enfreinte s'il y a au moins une différence de 4 écarts-types entre des valeurs de contrôle dans la série. La quatrième règle, 4_{1s} , n'implique pas nécessairement le rejet de la série analytique. Elle est violée lorsque quatre résultats consécutifs supérieurs à 1ET sont situés du même côté de la moyenne. Cette règle est typique d'une erreur systématique mineure ou d'un biais analytique cliniquement non significatif. Enfin, la cinquième et dernière règle émise par Westgard est appelée 7_x , 8_x , 9_x , 10_x ou 12_x suivant que 7, 8, 9, 10 ou 12 résultats de contrôle se trouvent du même côté de la moyenne, indépendamment de l'écart-type, la règle de contrôle 7_x étant bien plus sensible au biais analytique que la 12_x (la probabilité que 7 mesures soient du même côté de la moyenne est très supérieure à celle que 12 mesures le soient).

Le docteur James Westgard a ensuite rappelé l'importance du choix des règles et de leur application logique. Il a notamment souligné l'absurdité de comparer des valeurs entre deux séries qui ont été réalisées dans des conditions différentes, avec des méthodes qui n'étaient pas forcément les mêmes. Selon lui l'emploi de deux matériaux de contrôle distincts doit conduire à l'utilisation des règles 1_{3s} , 2_{2s} et R_{4s} pour une seule série de mesures, et de la règle 4_{1s} en supplément dans le cas où $R=2$ (deux séries de mesures) voire de la règle 8_x si $R=4$. Avec trois matériaux de contrôle, pour une détection maximale des erreurs, le chercheur préconise l'utilisation des règles 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 3_{1s} et si nécessaire de leur adjoindre 6_x ou 9_x (pour $R=2$ ou 3). Le créateur de ces règles s'est attaché ensuite à présenter de façon didactique l'application de ces bases dans des séries de mesures de contrôle.

« Alors, pourquoi s'ennuyer avec toutes ces règles de CQ ? » a lancé l'universitaire goguenard. « Pour améliorer la détection des erreurs, pour minimiser les rejets inutiles de séries analytiques, et pour obtenir des informations sur les erreurs et aider à mettre en place les mesures qui s'imposent ». Toutefois les règles multiples de CQ ne sont pas toujours nécessaires, particulièrement dans les systèmes hautement automatisés. Elles sont recommandées pour les méthodes analytiques moins performantes (4 sigma ou moins) et s'imposent lorsque le biologiste veut identifier l'erreur qu'il rencontre, aléatoire ou systématique. Rappelons que le calcul du biais et de sigma est présenté dans la 3^e édition des « Good Laboratory Practices for QC » du Clinical Laboratory Standard Institute américain publiée en juin 2006. Les directives générales sont, elles, précisées par la norme ISO 15189.

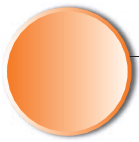
Un point sur la réglementation

Le docteur Alain Daunizeau, consultant auprès de l'AFSSAPS pour l'organisation du contrôle national de qualité, a présenté les différents référentiels et les différentes réglementations en vigueur en France. Historiquement les premiers décrets sont apparus à la fin des années 1930 et concernaient le diagnostic de la syphilis et celui de la grossesse. Les laboratoires devaient déjà être agréés ou habilités, ils devaient employer des personnels compétents et les actes médicaux devaient être surveillés (ordonnance, signature, traces écrites). Un premier texte important est publié dans l'immédiat après-guerre, la loi du 18 mars 1946 qui définit l'analyse médicale, fixe le niveau de connaissances nécessaires, précise les conditions matérielles d'installation et d'équipement et prévoit, pour la première fois, différents contrôles (technique, méthodologique, administratifs...). « *Il s'agit donc de l'origine de la traçabilité* » souligne Alain Daunizeau. Le texte suivant, la loi 75-626 du 11 juillet 1975, institue pour la première fois un contrôle national obligatoire placé sous l'autorité du Ministre de la santé. Aujourd'hui, trois réglementations coexistent et toutes ont pour objectif la maîtrise de la qualité :

- une réglementation spécifique, le G.B.E.A. (Guide de Bonne Exécution des Analyses) qui contraint les laboratoires à la conformité ;
- une réglementation générale, les ordonnances « Juppé » d'avril 1996, qui obligent les établissements de soins à effectuer des démarches de certification;
- un environnement normatif, ISO 9000/17025/15189, où la démarche de certification des laboratoires est volontaire.

Le GBEA, qui a connu deux versions (en 1994 et 1999), établit des consignes très strictes en matière d'assurance de qualité. Celle-ci est placée sous la responsabilité d'un référent au sein de chaque laboratoire chargé d'organiser deux types de contrôles : les contrôles internes, et des évaluations externes. Le CQ interne est donc tout aussi indispensable que le CQ externe.

Le contrôle interne est défini comme « l'ensemble des procédures mises en œuvre dans un laboratoire en vue de permettre un contrôle de la qualité des résultats des analyses au fur et à mesure de leur exécution ». L'interprétation des résultats qu'il génère, en particulier grâce aux règles de Westgard, autorise la validation des résultats des analyses, qui « ne doit être effectuée qu'après avoir vérifié les indicateurs de bon fonctionnement des instruments ». Elle permet aussi d'évaluer les performances analytiques des automates d'analyse. Le coefficient de variation (CV) permet ici d'évaluer ces performances en interne. Le cas échéant, le contrôle interne permet de détecter des dysfonctionnements, et surtout d'en déterminer la cause pour y remédier efficacement. Le GBEA précise qu'en cas de dysfonctionnement révélé par ces contrôles internes, des mesures correctives doivent être prises. Le système analytique doit donc être maîtrisé de façon à maintenir un CV



acceptable et garantir de cette façon la qualité des résultats.

L'évaluation externe consiste en un contrôle rétrospectif via une confrontation de résultats inter-laboratoires qui permet de corriger les erreurs de justesse grâce à un repère extérieur, et aussi de comparer les performances analytiques des différentes techniques disponibles sur le marché. L'AFSSAPS est chargée de l'exécution technique du contrôle national de qualité : elle organise les contrôles, analyse les résultats et les transmet à chaque laboratoire, publie des annales et tient à jour le fichier des laboratoires. D'autre part la Commission du Contrôle de Qualité, implantée auprès du Ministère de la Santé, émet un avis sur les problèmes que posent certaines analyses délicates (groupage sanguin, sérologie VIH, certains diagnostics parasitaires). En cas de résultat erroné, le laboratoire est tenu de prendre des mesures correctives et d'en vérifier l'efficacité. Une traçabilité totale doit être assurée, la trace des décisions prises étant aussi indispensable que celle des résultats bruts. L'archivage du contrôle national doit être conservé pendant cinq ans, celui des autres opérations de contrôle pendant trois ans.

Il existe en France d'autres structures d'évaluation externe autorisées (ASQUALAB, CTCB, PRO-BIOQUAL) tandis que les fabricants de sérums de contrôle comme Bio-Rad participent également à la maîtrise de la qualité.

Accréditation et certification

L'accréditation des établissements de soins a été confiée à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 1997, agence qui est devenue la Haute Autorité en Santé (HAS) en 2004. L'HAS rappelle que les laboratoires travaillant avec les établissements de soins doivent respecter les règles du GBEA. Pour la certification, il est également précisé que « les démarches qualité pour le fonctionnement des LABM sont

relatives au GBEA et à celles, volontaires, qui relèvent des normes ISO de type accréditation (15189 ou 17025) ». Cet environnement normatif d'ailleurs s'est peu à peu rapproché des LABM puisque la norme ISO 17025 datant de 1999 concerne les laboratoires d'étalonnage et d'essais tandis que la norme ISO 15189 concerne spécifiquement les laboratoires d'analyses médicales. Cette dernière mentionne la mise en place nécessaire d'un système de management de la qualité qui n'est pas clairement défini par le GBEA. En revanche, comme indiqué dans le GBEA, elle prescrit la pratique régulière de contrôles internes et la participation à des programmes d'évaluation externe. L'accréditation selon cette norme ISO 15189 est une démarche volontaire qui peut être validée par le COFRAC.

Alain Daunizeau a ensuite présenté quelques exemples pratiques montrant la nécessité de ces contrôles, par exemple, pour l'hémoglobine glyquée : ils ont conduit à l'abandon des méthodes par électrophorèse ou par chromatographie d'affinité, analytiquement non satisfaisantes, au profit d'autres méthodes comme les chromatographies liquides. Des exigences de performance sont aussi demandées aujourd'hui pour l'accréditation : pour HbA1c par exemple, le CV de la technique doit être inférieur à 3 %. Pour les troponines, de moins de 10 % au 99^e percentile d'une population de référence. « *Il y a donc des méthodes moins précises à abandonner d'urgence* ». Pour la biologie délocalisée, la norme ISO 22870 est apparue en 2002 : elle garantit que les résultats doivent être équivalents en terme de qualité à ceux qui seraient obtenus si l'analyse avait été réalisée dans le LABM. « *La norme 15189 est devenue une référence internationale, et peut-être le futur GBEA pour la France* » a conclu le docteur Daunizeau.

Des règles de Westgard aux objectifs analytiques

Le docteur Lefèvre a ensuite placé le contrôle qualité dans une perspective future, au delà du simple dosage et de l'interprétation des résultats par le LABM. Le CQ, externe comme interne, a différents objectifs : la validation analytique des résultats, la maîtrise et le suivi de l'analyse et l'application à la validation biologique. L'évaluation interne permet en premier lieu de déceler les anomalies et les erreurs de mesure et d'y remédier immédiatement. La fréquence de ces contrôles est « à définir » suivant le GBEA mais elle est suggérée par les fabricants. Elle doit être ajustée par le biologiste en fonction du flux de travail et du coût, de la stabilité des spécimens biologiques et de l'organisation (interprétation des CQ en présérie, vérification des dérives pré et post-séries). Le biologiste doit prendre garde à ne pas sous-contrôler les analy-



ses à faible fréquence d'utilisation en respectant la règle d'un contrôle par 24 heures. Le choix des bornes de validation est également à déterminer mais les limites d'acceptabilités sont données par le Syndicat Français de Biologie Clinique. Le contrôle externe de qualité lui, permet une confrontation inter-laboratoires permettant d'améliorer la qualité du travail de l'ensemble. Il a ensuite été montré que le CQ ne concernait que la réalisation de l'analyse tandis que toutes les étapes en amont (prélèvement, transport des échantillons, réception, tri...) et en aval (validation, envoi des résultats) n'étaient pas incluses. Le docteur Lefèvre a de ce fait rappelé que la préparation du patient (état général, jeun, altitude, posture...) induisait des variations pré-analytiques. Selon le spécialiste, environ 1 prélèvement sur 5 au laboratoire serait touché par une erreur : 14 % en phase pré-analytique, 0,2 % en phase analytique, 2,2 % en phase post-analytique et 5 % en phase finale. Il a ensuite souligné que les résultats biologiques étaient également soumis à la variation biologique (intra et inter-individuelle – CVi et CVw). Certains tests de biochimie sont dits « à faible individualité », les résultats pouvant être

comparés aux valeurs de référence de la population normale (LDH, CRP, AST, urée, BNP, glucose, ...), tandis que d'autres sont « à forte individualité », les valeurs de références étant inadaptées pour suivre une évolution biologique (IgA, PAL, LDL cholestérol, myoglobine, triglycérides...). Dans l'interprétation des résultats en série, il est possible de définir un taux de changement critique (TCC) pour chaque test : il permet de dire si la modification mesurée chez l'individu est cliniquement significative (supérieure à la somme de toutes les variations). Correctement appliqué, le TCC permet de déclencher des alarmes. Mais ce TCC n'est pas défini pour tous les analytes et il suppose une distribution gaussienne des composants de la variation. « *D'où les limites de cet outil purement statistique* » rappelle le docteur Lefèvre qui conclut : « *Le contrôle qualité participe à la maîtrise métrologique des analyseurs, à la détermination de l'incertitude des analyses et indirectement, à la validation biologique* ».

Enfin, pour terminer cette journée, riche en enseignements, le docteur James Westgard a effectué une présentation intitulée « The truth about quality today – Myths versus Metrics » sur l'application du CQ dans le système de soins aux États-Unis. Il a souligné l'importance de la détermination du sigma pour chaque test de contrôle qualité et du niveau nécessaire de précision de ces tests dans une démarche clinique. Ses qualités d'orateur et sa simplicité ont particulièrement marqué tous les participants de cette rencontre. Des auditeurs qui ont apprécié les efforts de simplification faites par l'expert américain, en dépit de la barrière de la langue, et les présentations claires des intervenants français.

POUR EN SAVOIR PLUS

- «Basic QC Practices» (2nd Edition) 2002, 340 p.
- «Basic Planning for Quality» 2000, 272 p.
- «Basic Method Validation» (2nd Edition) 2003, 292 p.
- Site web : www.westgard.com