



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j **2021**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr

Evaluation Externe de la Qualité en Biochimie / Immuno-Analyses

Marie LOPEZ - PROBIOQUAL



- ProBioQual = **OCIL** créé en 1972
- Plus de **30 biologistes experts bénévoles**
- **50 programmes d'EEQ**
 - Biochimie – Immunochimie
 - Pharmaco-toxicologie
 - Hématologie – Hémostase
 - Sérologie, Bactériologie, Spermiologie, ...
- Plus de **1600 sites** de laboratoires participants
- **Accréditation ISO 17043:2010**



Accréditation n°1-5587
Portée disponible sur www.cofrac.fr

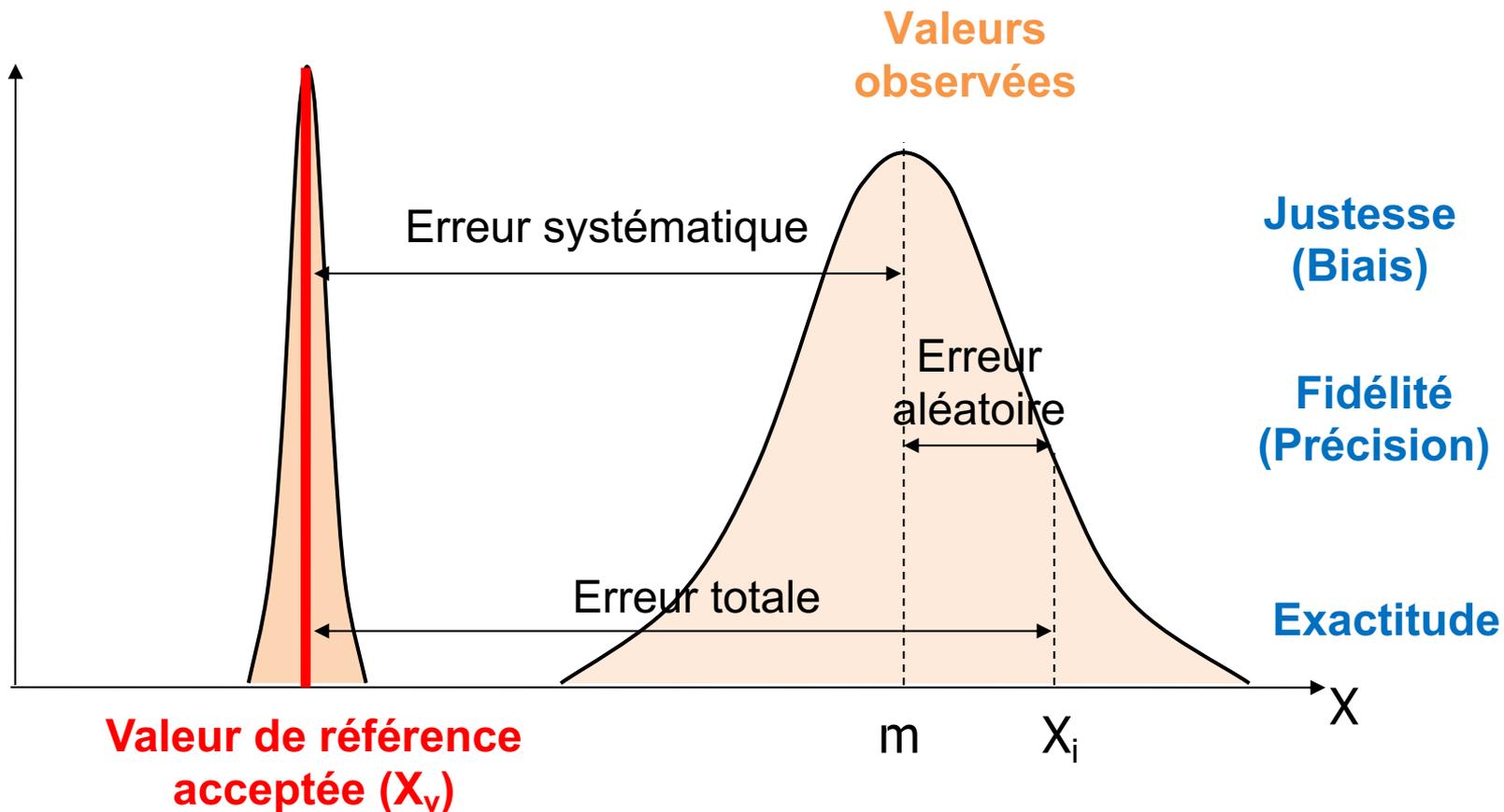


- **Quelques rappels**
- **Comment interpréter ses résultats d'EEQ ?**
- **Que faire devant un résultat non conforme ?**
- **Un outil de comparaison des méthodes**



- **Quelques rappels**
 - Définitions
 - Intérêts de l'EEQ
 - Choix d'un programme d'EEQ
 - Gestion de l'EEQ au laboratoire
- Comment interpréter ses résultats ?
- Que faire devant un résultat non conforme ?
- Un outil de comparaison des méthodes

QUELQUES RAPPELS : DEFINITIONS



EEQ = système servant à vérifier objectivement les **performances** des laboratoires

- Contrôle de **l'exactitude** des résultats :

1 valeur à 1 instant t

- Moyen de comparaison aux autres méthodes
- Evaluation des autres techniques et systèmes analytiques
- Estimation des incertitudes de mesure
- Réactovigilance





CIQ	EEQ
<ul style="list-style-type: none">■ Concentration connue■ Suivi régulier : notion de connaissance du contrôle■ Reflet des performances de fidélité (précision)■ Approche de la « justesse » (CIQ externalisé)	<ul style="list-style-type: none">■ Concentration inconnue■ Passage occasionnel■ Estimation de l'exactitude■ Comparaison par rapport aux autres laboratoires et techniques

Le traitement externe du CIQ ne dispense d'une inscription à un EEQ

QUELQUES RAPPELS : CHOIX D'UN PROGRAMME D'EEQ



- **Choix de l'OCIL** : indépendance, accréditation 17043
- **Nombre de participants** : effectif groupe de pairs → statistiques pertinentes
- **Contenu du programme** : fréquence, matrice des échantillons, volume, pertinence des niveaux proposés, durée de conservation
- **Expertise** : clarté des rapports, commentaires des experts



EEQ = outil de mesure des performances du laboratoire



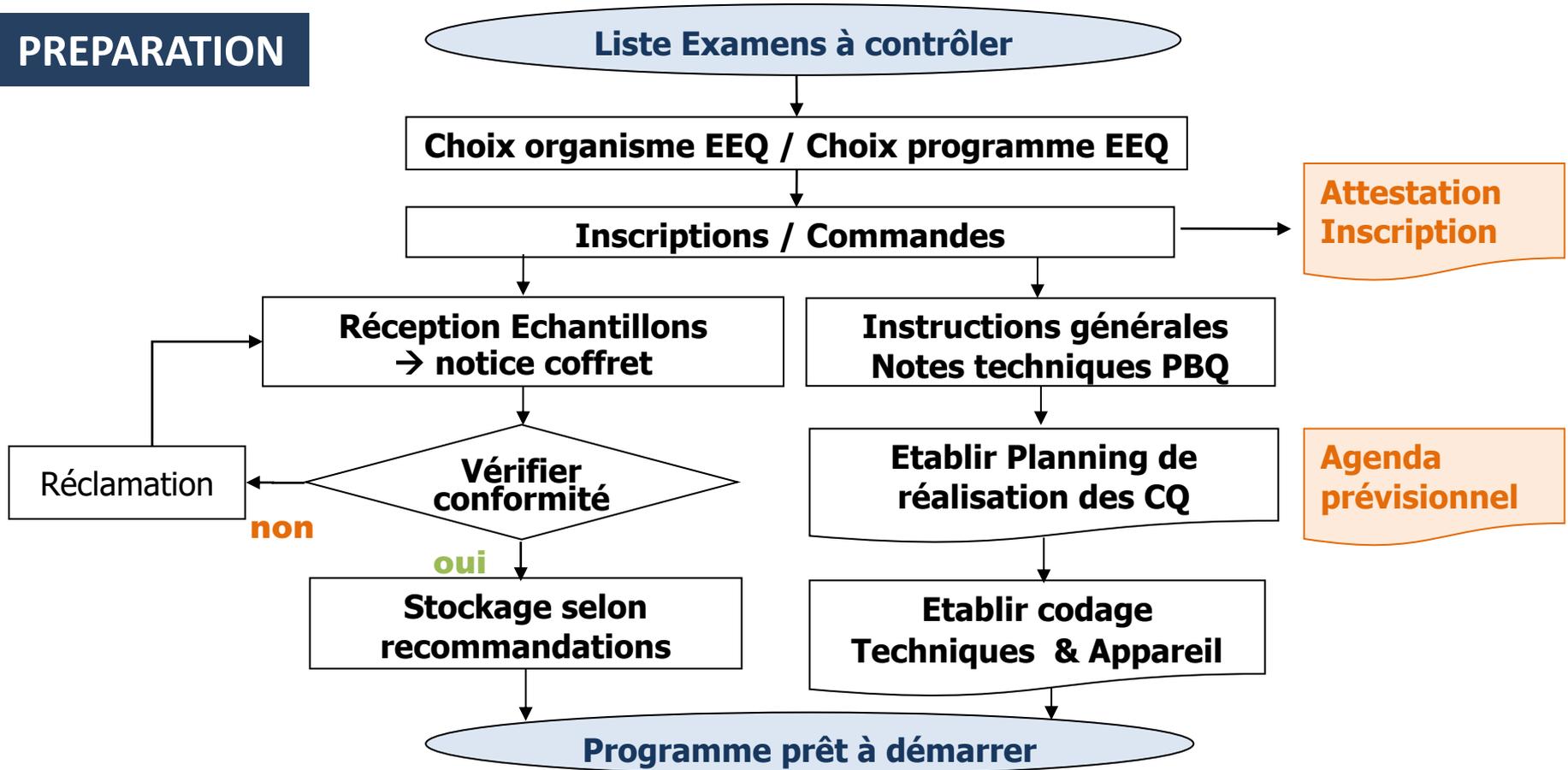
Pas de différence de traitement entre les **échantillons d'EEQ** et ceux de **patients**



Définir un **processus de gestion** du processus d'EEQ



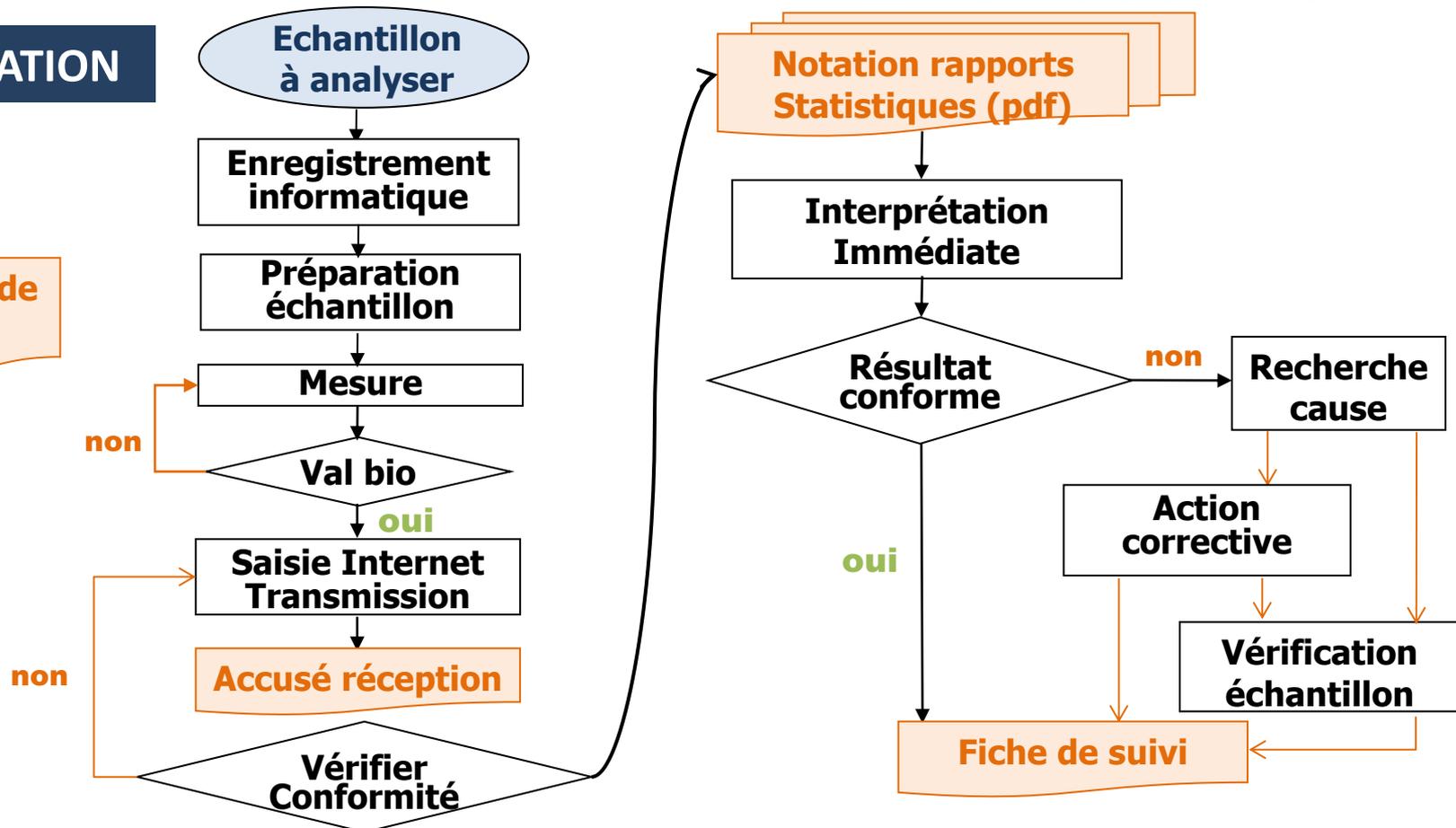
PREPARATION



GESTION DE L'EEQ AU LABORATOIRE



REALISATION



GESTION DE L'EEQ AU LABORATOIRE



- Traiter l'EEQ comme un patient → dossier SIL
- ⊗ *EEQ : moyen de valider les connexions informatiques*
- **1 résultat par analyseur** : si analyse multi-automate, chaque système analytique doit être expertisé
- ⊗ *EEQ : moyen de comparaison des analyseurs*
- **Traçabilité** : fiche de suivi
- **Respect des délais d'envoi**
- **Exploitation immédiate** : au retour des résultats

ANNEXE : EEQ – FICHE DE SUIVI DES CONTROLES

A conserver par le laboratoire (Traçabilité)

Identification du contrôle

Organisme [_____]	Programme [_____]
Date réception [__/__/____]	Visa réception [_____]
Stockage : Lieu [_____]	Conditions [_____]
Identité du contrôle [_____]	Date limite rendu [__/__/____]

Reconstitution si échantillon lyophilisé

Technicien [_____]	Date & heure : __/__/____/____
Volume reconstitution [_____]	N° lot eau distillée [_____]

Réalisation des examens

Technicien [_____]	Date & heure : __/__/____/____
Appareil [_____]	
Analytes [_____]	

Validation *(joindre les résultats)*

Biologiste [_____]	Date : __/__/____
--------------------	-------------------

Transmission résultats

Nom [_____]	Date : __/__/____
Internet <input type="checkbox"/>	Fax <input type="checkbox"/>
	Accusé réception <input type="checkbox"/>

Réception traitement statistique

Nom [_____]	Date : __/__/____
Résultats dans les LA [_____]	
Résultats Non-conformes [_____]	

Action corrective : (joindre justificatif si besoin)	Date réalisation : __/__/____
--	-------------------------------

Visa biologiste _____ Date de clôture du dossier [__/__/____]



- Quelques rappels
- **Comment interpréter ses résultats ?**
 - La notation
 - Le z-score
 - Discordances notation / z-score
 - Groupe de pairs (GP) ou ensemble des résultats (TT)
- Que faire devant un résultat non conforme ?
- Un outil de comparaison des méthodes



- Impératifs vis-à-vis de l'accréditation :
 - **exploiter** les résultats des EEQ, a fortiori les résultats **non satisfaisants**
 - **définir** ce qu'est un résultat non satisfaisant
- 👉 Tenir compte du mode de calcul et des **recommandations de l'OCIL**
- Exemple de ProBioQual : 2 modes d'évaluation :

Notation

Exactitude à atteindre
Mode d'évaluation privilégié

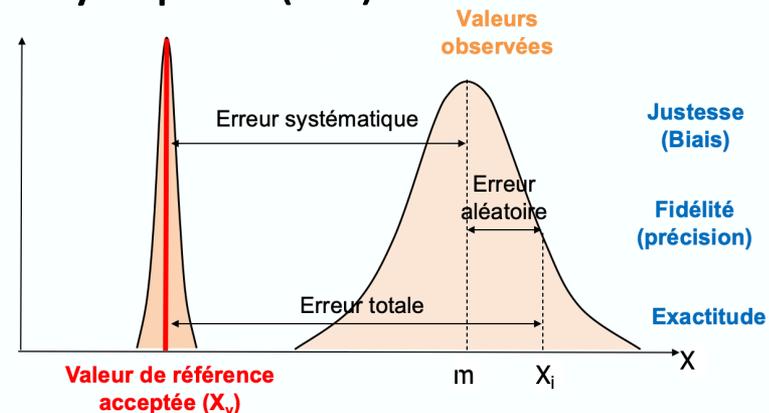
Z-score

Indicateur statistique qui permet de se positionner par rapport aux autres participants

■ Comparaison du **biais** aux objectifs analytiques (LA)

$$B (\%) = \frac{X_i - X_v}{X_v} \times 100$$

X_v = valeur cible ou moyenne robuste déterminée à partir des résultats des participants (algorithme A de la norme 13528)



Représente **l'exactitude** que le laboratoire devrait pouvoir atteindre pour que l'erreur sur le résultat ne modifie pas son interprétation clinique

Valeur Assignée														
						-LA	↓	+LA						
-X	-5	-4	-3	-2	-1	B-	TB	B+	+1	+2	+3	+4	+5	+X
Résultats non conformes						Résultats conformes			Résultats non conformes					



- LA = **Limites acceptables** = niveau d'erreur totale à ne pas dépasser
- **Stratégie pour le choix** des LA conforme à la hiérarchie établie lors de la conférence EFLM de Milan en 2014 :

1. **Critères cliniques** : recommandations professionnelles (bilan lipidique, hémoglobine glyquée)
2. **Variations biologiques** intra- et inter-individuelles (CV_I et CV_G)

$$ET_A < 0,25 (CVI^2 + CVG^2)^{1/2} + 1,65 (0,50 CVI)$$

- Tables de Ricos (dernière maj en 2014)
- Tables EFLM <https://biologicalvariation.eu/>

Etat de l'art :

- Les normes de la SFBC (*Ann. Biol. Clin.* 1999, 57, 685-95)
- L'expérience acquise de l'OCIL

■ Influence du choix de la LA :

■ Exemple du calcium :

	Erreur Totale %	Cible à 2,4 mmol/L
ANSM - SFBC	4,6	2,28 à 2,51
Suisse QUALAB	9	2,18 à 2,62
Ricos Souhaitable	2,55	2,34 à 2,46
PBQ-CQH	3,8	2,31 à 2,49
Suisse CSCQ	5	2,28 à 2,52
Finlande LABQ	3	2,33 à 2,47
Australie AACB/ RCPA	< 2, 50 mM : +/- 0, 10 mM	2,30 à 2,50

☞ CQ répressif / éducatif → LA amélioration de la qualité

- Dépend de la dispersion interlaboratoire de la méthode :

$$\text{Z-score} = \frac{X_i - X_v}{s}$$

- PBQ : écart-type s calculé à partir des résultats des participants
 - « pénalise » les groupes de pairs dont la dispersion est faible
 - « favorise » ceux dont la dispersion est grande

➔ Z-score = **indicateur statistique** qui permet de positionner le résultat du laboratoire par rapport aux autres participants

Interprétation du z-score								
-X	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+X
Discordance avec les autres participants	alarme	accord avec les autres participants	parfait accord avec les autres participants		accord avec les autres participants		alarme	Discordance avec les autres participants

COMMENT INTERPRETER SES RESULTATS : DISCORDANCES NOTE / Z-SCORE



INTERPRETATION DES RESULTATS				
	Résultat hors LA (notation : -1/+1, -2/+2, -3/+3, ...)	Action à mettre en place	Résultat dans les LA (notation : TB, B-/B+)	Action à mettre en place
z-score acceptable ($ z \leq 3$)	Utilisation non conforme aux spécifications analytiques (LA) mais conforme au groupe de comparaison	OUI	Utilisation conforme aux spécifications analytiques (LA) et au groupe de comparaison	NON
z-score hors limites ($ z \geq 3$)	Utilisation non conforme à la fois aux spécifications analytiques et au groupe de comparaison	OUI	Utilisation conforme aux spécifications analytiques mais non conforme au groupe de comparaison	NON

COMMENT INTERPRETER SES RESULTATS : DISCORDANCES NOTE / Z-SCORE



Exemple de discordances entre notes et z-scores

ANALYSE	UNITES	ID	Résultat labo	Moyenne gp pairs	Biais en %	Note gp pairs	Z-score gp pairs	CV% gp pairs
ALAT	U/L	10B16	34	29	17,2	1	1,1	15,9
Bilirubine C	µmol/L	10B13	53	68,9	-22,8	-1	-1,4	16,9
Bilirubine T	µmol/L	11B25	51	44	15,9	1	1,7	9,4
Bilirubine T	µmol/L	10B13	83	77,9	6,3	B+	3,7	1,7
Cholestérol	mmol/L	10B29	5,39	5,09	5,9	B+	4,8	1,2
<u>Orosomucoïde</u>	g/L	12B26	1,29	1,20	7,3	TB	4,8	1,5
Potassium	mmol/L	11B40	1,80	1,90	-5,3	B-	-10,6	0,5

Un CV faible pénalise le z score, un CV élevé le favorise

→ **Intérêt des limites acceptables**

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



■ **Définition** du groupe de pairs (GP) = ensemble de résultats obtenus par des méthodes présentant des **caractéristiques communes** susceptibles d'influencer le résultat

■ Groupe de pair n'est pas forcément synonyme de **couple analyseur / réactif** identique - Exemple du glucose :

- groupe Hexokinase
- groupe Hexokinase en cinétique
- groupe réactif (1 référence commerciale)
- groupe méthode ou réactif + groupe d'analyseurs
- groupe méthode ou réactif + 1 modèle d'analyseur

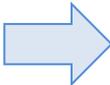
Diminution
croissante
de l'effectif

■ Les caractéristiques du GP doivent donc être **précisées dans le rapport.**

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



- **Ecueil du groupe de pairs** = diminution de l'effectif = impact sur la pertinence de l'analyse statistique
- **Pas de définition** commune du petit effectif :



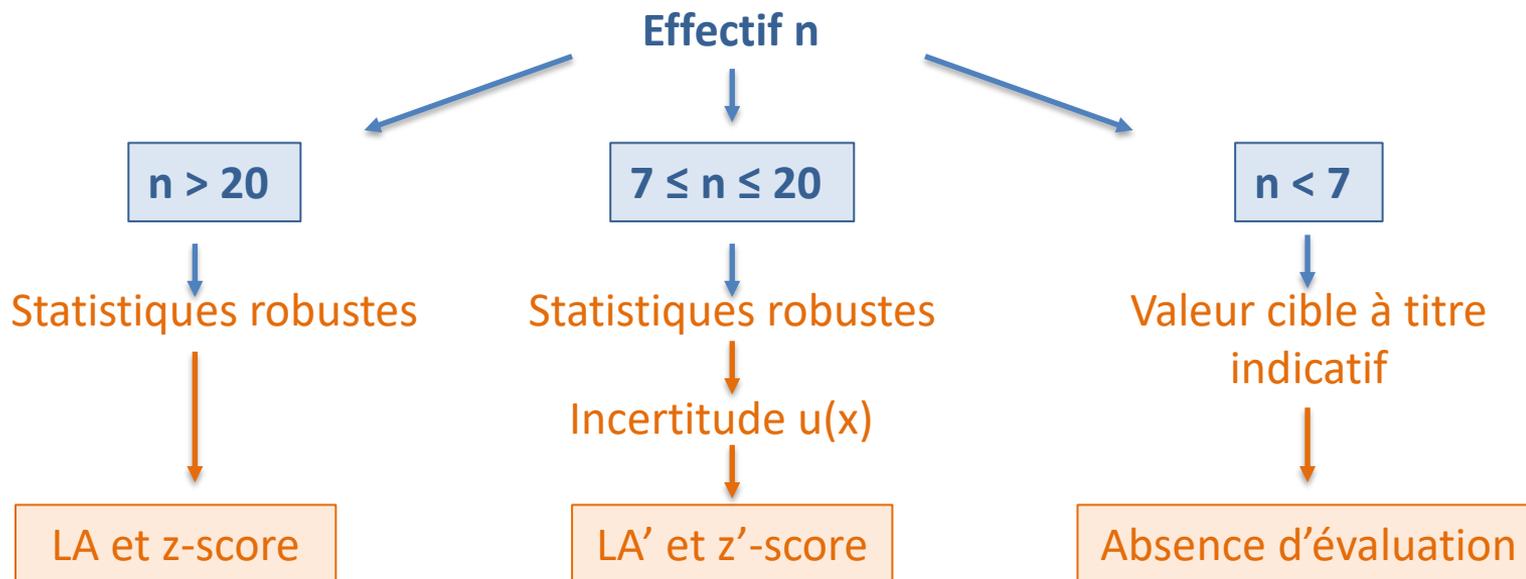
ANSM	15
ECAT (Pays-Bas)	10
Noklus (Norvège)	8
UKNEQAS (GB)	8
PBQ et FAEEQ	7
CSCQ (Suisse)	7
Sciensano (CNQ Belgique)	6
Oequasta (Autriche)	5
Qualicont (Hongrie)	5

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



■ **Si effectif faible** : incertitude-type u de la valeur assignée **non négligeable**

PBQ : si effectif < 20 , calcul du **z'-score** et des **LA modifiées**



GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



■ Exemple de traitement des petits effectifs

21MD07 / ACE (µg/L)		Limites acceptables à ± 26,9 % EFLM souhaitable Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		509	4,11	11,3		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ		126	4,68	4,6	13,9	3,42 - 5,94
- dont Architect	RJ		65	4,69	5,1	14,1	3,43 - 5,95
- dont Alinity	RJ		60	4,68	4,0	13,9	3,42 - 5,94
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		67	3,86	7,6	-6,1	2,82 - 4,90
- dont DxI 600 / 800	QE		66	3,85	7,7	-6,3	2,81 - 4,89
BIOMERIEUX Vidas/ MiniVidas/Vidas 3 LA modifiée (effectif <= 20 : 27,3 %)	DB UGV, UGW, UGT		10	2,19	6,1	-46,7	1,59 - 2,79
				Note : TB	z' score -0,7		Biais -4,6%
CISBIO Bioassays "Elsa 2"	BN		1	3,40			
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		3	3,77			

7 ≤ n ≤ 20

n < 7

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



- 2 facteurs à prendre en compte pour l'évaluation TT :
 - **Commutabilité** de l'échantillon de contrôle
 - **Standardisation** des techniques
- **Echantillon COMMUTABLE :**
 - **Comportement** représentatif des échantillons de **patients**
 - Dépend des **traitements** (surcharges, dilution, lyophilisation, ...)
 - A priori l'idéal : utilisation de **sang frais** issu d'un patient et n'ayant **pas subi de traitement**



■ Echantillon COMMUTABLE :

■ Principales difficultés / sang frais :

- **Stabilité**
- **Concentration** : difficultés à obtenir des concentrations intéressantes (pas seulement au niveau des intervalles de référence)
- **Coût important** (envois à température contrôlée)

→ Echantillon de sang frais ne veut pas dire systématiquement
« échantillon commutable »

→ Un produit congelé peut être commutable



■ Echantillon COMMUTABLE :

■ Comment démontrer la commutabilité ?

Recommandations internationales de l'IFCC publiées en 2018 :

IFCC working group recommendations for assessing commutability Part 1/2/3 – Miller et al. Clin Chem. 2018;64:447–74.

- Comparaison par rapport à la **valeur de référence** :
 - Quand elle existe (méthode de référence disponible pour seulement 34 analytes)
 - Coût +++
 - Délai de réalisation



Comparaison par rapport à la valeur de référence : Exemples HbA1c

20BH98 / Hb A1c (%)		Limites acceptables à ± 5,0 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 15528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	G		461	5,55	2,2		5,27 - 5,83
♦ Valeur de référence (méthode IFCC) : 5,56 %							
ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	1		145	5,49	2,0	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA Minicap Flex Piercing	1M		12	5,47	2,8	-1,4	5,18 - 5,76
SEBIA Capillarys 2 Flex piercing	1C		70	5,49	2,2	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA, CAPI 3 Hb A1c (réf. 2515) w	1D		63	5,50	1,7	-0,9	5,23 - 5,78
CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE	2		201	5,59	1,7	0,7	5,31 - 5,87
BIORAD	2Q, 2O, 2M, 2P DL, DC, NU		83	5,53	2,0	-0,4	5,25 - 5,81
- A1c Variant & Variant II	2O DL, DC, NU		18	5,60	2,6	0,9	5,31 - 5,89
--- dont Variant II dual programme long	2O DL		3	5,37	/		
--- dont Variant II dual programme court	2O DC		12	5,64	1,6	1,6	5,35 - 5,93
- Système D-10	2P		24	5,54	1,5	-0,2	5,26 - 5,82
TECHNIQUES ENZYMATIQUES	9		10	5,55	0,9	0,0	5,27 - 5,83
ABBOTT - Architect systems (rf 4P5221)	9J		10	5,55	0,9	0,0	5,27 - 5,83

→ Lot commutable

20BH05 / Hb A1c (%)		Limites acceptables à ± 5,0 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 15528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	G		530	5,55	3,0		5,27 - 5,83
♦ Valeur de référence (méthode IFCC) : 5,48 %							
ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	1		172	5,49	2,3	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA Minicap Flex Piercing	1M		17	5,50	1,7	-0,9	5,22 - 5,78
SEBIA Capillarys 2 Flex piercing	1C		85	5,49	2,6	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA, CAPI 3 Hb A1c (réf. 2515) w	1D		70	5,50	2,1	-0,9	5,23 - 5,78
CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE	2		221	5,50	1,8	-0,9	5,23 - 5,78
BIORAD	2Q, 2O, 2M, 2P DL, DC, NU		87	5,57	2,7	0,4	5,29 - 5,85
- A1c Variant & Variant II	2O DL, DC, NU		21	5,47	2,3	-1,4	5,20 - 5,74
--- dont Variant II dual programme long	2O DL		5	5,30	/		
--- dont Variant II dual programme court	2O DC		11	5,52	2,2	-0,5	5,23 - 5,81
- Système D-10	2P		29	5,51	1,7	-0,7	5,23 - 5,79
TECHNIQUES ENZYMATIQUES	9		13	4,95	1,7	-10,8	4,70 - 5,20
ABBOTT - Architect systems (rf 4P5221)	9J		13	4,95	1,7	-10,8	4,70 - 5,20

→ Lot non commutable



■ Echantillon COMMUTABLE :

■ Comment démontrer la commutabilité ?

Recommandations internationales de l'IFCC publiées en 2018 :

IFCC working group recommendations for assessing commutability Part 1/2/3 – Miller et al. Clin Chem. 2018;64:447–74.

- Comparaison par rapport à la **valeur de référence** :
- Comparaison des méthodes de dosage sur un **échantillon natif**

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



Comparaison échantillon natif – Exemple HbA1C

SANG FRAIS

20BH98 / Hb A1c (%)		Limites acceptables à ± 5,0 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 15528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	G		461	5,55	2,2		5,27 - 5,83
♦ Valeur de référence (méthode IFCC) : 5,56 %							
ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	1		145	5,49	2,0	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA Mincap Flex Piercing	1M		12	5,47	2,8	-1,4	5,18 - 5,76
SEBIA Capillarys 2 Flex piercing	1C		70	5,49	2,2	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA, CAPI 3 Hb A1c (réf. 2515) w	1D		63	5,50	1,7	-0,9	5,23 - 5,78
CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE	2		201	5,59	1,7	0,7	5,31 - 5,87
BIORAD	2Q, 2O, 2M, 2P <i>DL, DC, NU</i>		83	5,53	2,0	-0,4	5,25 - 5,81
- A1c Variant & Variant II	2O <i>DL, DC, NU</i>		18	5,60	2,6	0,9	5,31 - 5,89
--- dont Variant II dual programme long	2O <i>DL</i>		3	5,37	/		
--- dont Variant II dual programme court	2O <i>DC</i>		12	5,64	1,6	1,6	5,35 - 5,93
- Système D-10	2P		24	5,54	1,5	0,2	5,26 - 5,82
TECHNIQUES ENZYMATIQUES	9		10	5,55	0,9	0,0	5,27 - 5,83
ABBOTT - Architect systems (rf 4P5221)	9J		10	5,55	0,9	0,0	5,27 - 5,83

ECHANTILLON LYOPHILISE

➔ Lot non commutable

20BH05 / Hb A1c (%)		Limites acceptables à ± 5,0 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 15528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	G		530	5,55	3,0		5,27 - 5,83
♦ Valeur de référence (méthode IFCC) : 5,48 %							
ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	1		172	5,49	2,3	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA Mincap Flex Piercing	1M		17	5,50	1,7	-0,9	5,22 - 5,78
SEBIA Capillarys 2 Flex piercing	1C		85	5,49	2,6	-1,1	5,22 - 5,76
SEBIA, CAPI 3 Hb A1c (réf. 2515) w	1D		70	5,50	2,1	-0,9	5,23 - 5,78
CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE	2		221	5,50	1,8	-0,9	5,23 - 5,78
BIORAD	2Q, 2O, 2M, 2P <i>DL, DC, NU</i>		87	5,57	2,7	0,4	5,29 - 5,85
- A1c Variant & Variant II	2O <i>DL, DC, NU</i>		21	5,47	2,3	-1,4	5,20 - 5,74
--- dont Variant II dual programme long	2O <i>DL</i>		5	5,30	/		
--- dont Variant II dual programme court	2O <i>DC</i>		11	5,52	2,2	-0,5	5,23 - 5,81
- Système D-10	2P		29	5,51	1,7	-0,7	5,23 - 5,79
TECHNIQUES ENZYMATIQUES	9		13	4,95	1,7	-10,8	4,70 - 5,20
ABBOTT - Architect systems (rf 4P5221)	9J		13	4,95	1,7	-10,8	4,70 - 5,20

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



Comparaison échantillon natif – Exemple : TSH

POOL SERUM FRAIS

21BI98 / TSH (mUI/L)		Limites acceptables à ± 13,9 % (EFLM optimal) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		360	1,510	10,5		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ		81	1,285	5,8	-14,9	1,106-1,464
- dont Architect	RJ U4Y		37	1,294	8,0	-14,3	1,114-1,474
- dont Alinity	RJ U4Z		43	1,282	3,2	-15,1	1,104-1,460
BECKMAN Access/Dxl/DxC "TSH3"	QE		22	1,435	3,3	-5,0	1,236-1,634
- dont Dxl 600 / 800	QE UCD		22	1,435	3,3	-5,0	1,236-1,634
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		9	1,484	6,5	-1,7	1,263-1,705
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		196	1,620	2,7	7,3	1,395-1,845
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		105	1,613	2,4	6,8	1,389-1,837
- dont Cobas e 801	RD UWS		86	1,630	2,6	7,9	1,403-1,857
SIEMENS Atellica - "TSH3-Ultra"	SW U4U		32	1,446	2,8	-4,2	1,245-1,647
SIEMENS Dimension Vista/EXL	SQ		13	1,476	3,5	-2,3	1,268-1,684
- dont Dimension Vista	SQ DFJ		9	1,479	3,7	-2,1	1,268-1,690

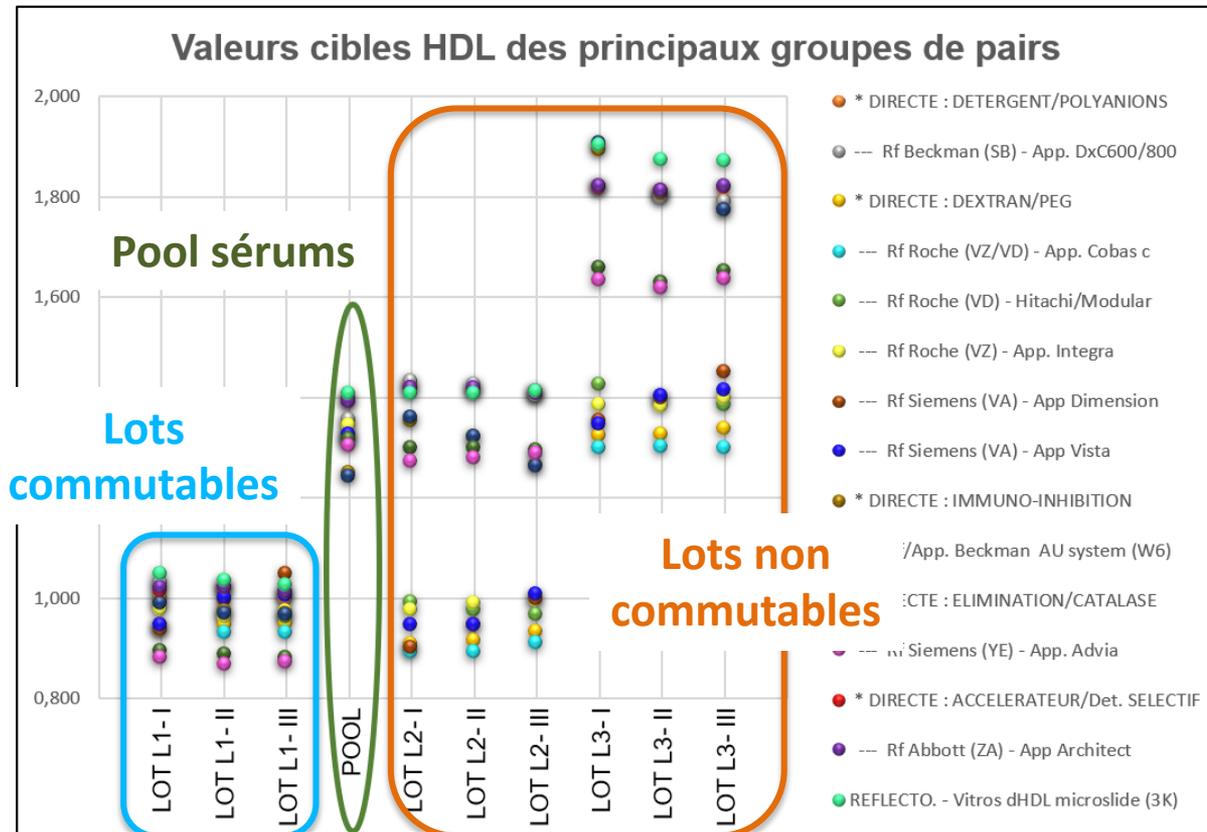
< 0,460 0,985 1,510 2,035 2,560 >

SERUM LYOPHILISE

21MD04 / TSH (mUI/L)		Limites acceptables à ± 13,9 % (EFLM optimal) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		953	3,061	12,3		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ		244	2,649	6,2	-13,5	2,281-3,017
- dont Architect	RJ U4Y		140	2,601	7,5	-15,0	2,239-2,963
- dont Alinity	RJ U4Z		103	2,705	3,6	-11,6	2,329-3,081
BECKMAN Access/Dxl/DxC "TSH3"	QE		119	2,858	4,0	-6,6	2,461-3,255
- dont Access/Access2	QE ULA		9	2,915	3,4	-4,8	2,502-3,328
- dont Dxl 600 / 800	QE UCD		108	2,855	4,0	-6,7	2,458-3,252
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		23	3,087	3,6	0,8	2,658-3,516
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		389	3,393	2,7	10,8	2,921-3,865
- dont Cobas e 411	RD UWL		10	3,380	2,4	10,4	2,906-3,854
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		238	3,405	2,5	11,2	2,932-3,878
- dont Cobas e 801	RD UWS		141	3,370	3,2	10,1	2,902-3,838



Comparaison échantillon natif - Exemple du HDL-cholestérol



Exemple du **Cholestérol total** : Comparaison de lots CQ différents

« Biais
artificiel » sur
certains lots

LOT	CIBLE mmol/l	Chromogène phénolique					Non phénolique		Réfectométrie
		E4	E5	EA	EC	ER	LG	LG	3K
		Cobas	AU	Architect	DxC	Advia	Dimension	Vista	Vitros
AC13	2,15	-1,4%	2,5%	1,1%	-2,7%	2,7%	-21,1%	-17,6%	-10,6%
AC14	4,13	-0,6%	3,7%	1,0%		1,8%	-9,9%	-11,8%	5,7%
AC15	6,13	-0,4%	4,2%	1,4%	-3,6%	0,7%	-10,3%	-10,9%	4,7%
AC16	1,99	1,3%	3,4%	1,4%		2,1%	-20,4%	-22,4%	-10,5%
AC17	4,56	-0,9%	4,9%	1,6%		-0,6%	-11,7%	-10,1%	8,1%
B18-1	3,25	-1,1%	3,3%	0,5%	-4,0%	1,4%	-18,2%	-16,9%	0,0%
B18-2	4,91	-0,5%	4,2%	0,6%	3,0%	4,6%	-8,1%	-6,9%	0,6%
B18-2	4,94	-0,7%	4,2%	0,8%	2,7%	6,0%	-6,0%	-7,8%	0,5%
B18-3	6,74	-1,2%	4,7%	1,6%	-2,5%	1,3%	-5,5%	-6,8%	9,1%
L17-3	6,61	-1,8%	4,3%	2,4%	-0,1%	-0,5%	0,8%	-1,9%	-0,4%
L18-1	4,54	-1,0%	4,8%	1,9%		-1,9%	-3,4%	1,5%	-10,3%
L18-2	8,25	-1,9%	5,1%	2,1%	1,5%	-1,0%	1,3%	-1,7%	-1,3%
L18-2	8,25	-1,9%	5,7%	2,1%	0,8%	-2,2%	1,7%	-2,1%	-1,2%
L19-1	3,64	-1,0%	4,3%	2,0%		-2,6%	-3,5%	-2,4%	-8,0%
Solomon 1	3,96	-1,3%	5,9%	1,8%		-2,0%	-0,5%	-3,0%	-3,0%
Solomon 2	7,05	-2,0%	6,8%	1,9%		-2,6%	0,0%	-2,2%	0,7%
Biais moyen		-1,0%	4,5%	1,5%	-0,6%	0,5%	-7,2%	-7,7%	-1,0%



■ Echantillon COMMUTABLE :

■ Comment démontrer la commutabilité ?

Recommandations internationales de l'IFCC publiées en 2018 :

IFCC working group recommendations for assessing commutability Part 1/2/3 – Miller et al. Clin Chem. 2018;64:447–74.

- Comparaison par rapport à la **valeur de référence** :
- Comparaison des méthodes de dosage sur un **échantillon natif**
- Comparaison des résultats **toutes techniques / groupes de pairs** : L'éventuel biais détecté peut être dû au système analytique lui-même ou au comportement de l'échantillon de contrôle



■ Echantillon COMMUTABLE :

■ Retour d'expérience :

- Défauts de commutabilité des échantillons lyophilisés utilisés en **biochimie générale** sont **RARES** (voir *rapport ANSM 16BIO1*).
- Moyenne robuste des participants **TRES PROCHE** des **valeurs de référence** en biochimie
- **Complexité** pour démontrer la commutabilité des échantillons de contrôle. Information connue a posteriori. Se baser sur l'expérience.

➔ Quand la commutabilité ne peut pas être garantie : évaluation uniquement par rapport au **GROUPE DE PAIRS**.

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



- 2 facteurs à prendre en compte pour l'évaluation TT :
 - **Commutabilité** de l'échantillon de contrôle
 - **Standardisation** des techniques :
 - Parfois, biais observé = **VRAI BIAIS** lié à la technique

→ Quand manque de standardisation, évaluation uniquement par rapport au **GROUPE DE PAIRS.**

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



Exemple – Biais lié à la technique : LDH

20BI98 / LDH (U/L 37°C)		Limites acceptables à $\pm 11,5\%$ (EFLM minimal) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	Z		428	159,0	3,9		
SUBSTRAT PYRUVATE - DGKC	B		13	287,7	2,5	80,9	254,2 - 321,2
--- Rf Roche (BZ) - Cobas c	BZ		10	286,0	3,5	79,9	252,1 - 319,9
dont modules c501- c502	BZ		10	286,0	3,5	79,9	252,1 - 319,9
SUBSTRAT LACTATE - IFCC (L --> P)	D		184	158,4	4,3	-0,4	140,2 - 176,6
--- Rf Abbott (DA) - Architect c	DA		44	155,2	4,1	-2,4	137,4 - 173,0
--- Rf Abbott (DA) - Alinity c	DA		23	161,8	2,9	1,8	143,2 - 180,4
--- Rf Beckman (DX) - AU system	DX, DJ		44	156,6	4,2	-1,5	138,6 - 174,6
	DE , DE						

Attention : Impact statistique d'un groupe de pairs quantitativement important



- **Standardisation** des techniques : Cas des immunodosages :
 - Manque de standardisation (étalon et anticorps). Variabilités inter-techniques importantes.
 - Difficile de connaître la valeur vraie
 - **Hormones stéroïdiennes** : LC-MSMS peut être considérée comme une méthode de référence pour certaines molécules

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



Exemple – Biais lié à la technique : CA 19-9

20MD01 / CA 19-9 (kU/L)		Limites acceptables à $\pm 37,9\%$ (EFLM souhaitable) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	V		517	18,86	36,7		
ABBOTT Architect / Alinity	RJ		111	29,31	8,6	55,4	8,20 - 40,42
- dont Architect	RJ U4Y		66	28,92	9,1	53,3	17,96 - 39,88
- dont Alinity	RJ U4Z		44	29,83	7,8	58,2	18,52 - 41,14
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		67	12,27	7,7	-34,9	7,62 - 16,92
- dont Access/Access2	QE ULA		4	13,48	/		
- dont DxI 600 / 800	QE UCD		62	12,17	7,3	-35,5	7,56 - 16,78
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		14	15,19	7,4	-19,5	9,39 - 20,99
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		3	18,02	/		
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		10	23,79	4,5	26,1	14,73 - 32,85
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		209	15,07	6,6	-20,1	9,36 - 20,78

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?

Exemple – Hormones stéroïdiennes : **cortisol**

20MD01 / CORTISOL (nmol/L)		Limites acceptables à $\pm 16,1$ % (EFLM optimal) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	J		530	73,9	9,7		
◆ LC-MSMS : 73,2 nmol/L							
ABBOTT Architect / Alinity	RJ		112	81,2	7,6	9,9	68,1 - 94,3
- dont Architect	RJ U4Y		74	81,8	7,0	10,7	68,6 - 95,0
- dont Alinity	RJ U4Z		37	79,7	8,7	7,8	66,9 - 92,5
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		72	72,5	7,8	-1,9	60,8 - 84,2
- dont Access/Access2	QE ULA		5	71,3	/		
- dont DxI 600 / 800	QE UCD		66	72,5	7,9	-1,9	60,8 - 84,2
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		17	42,4	11,8	-42,6	34,9 - 49,9
CISBIO Bioassays "CT 2"	AN		1	72,0	/		
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		7	71,3	15,8	-3,5	
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FK1		14	51,9	7,3	-29,8	43,3 - 60,5
ROCHE Elecs/Mod/Cobas "Cortisol II"	RD		209	72,2	3,7	-2,3	60,6 - 83,8

GP OU ENSEMBLE DES RESULTATS ?



- 2 facteurs à prendre en compte pour l'évaluation TT :
 - **Commutabilité** de l'échantillon de contrôle
 - **Standardisation** des techniques

Echantillon **COMMUTABLE** et méthode **STANDARDISÉE**
→ le groupe de pairs n'est **PAS UNE NECESSITE**

CONCLUSION



- Privilégier la **NOTE** plutôt que le z-score
- Privilégier l'évaluation par rapport à la valeur-cible de son **GROUPE DE PAIRS**, plutôt que l'ensemble des résultats

Note en dehors des LA → **SIGNAL D'ACTION**



- Quelques rappels
- Comment interpréter ses résultats ?
- **Que faire devant un résultat non conforme ?**
 - Conduite à tenir
 - Recherche de la cause (erreurs grossières, analytiques, ...)
 - Etude d'impact
- Evaluation des techniques



1. Ouvrir une fiche de non-conformité
2. Rechercher les **CAUSES** de ce résultat non satisfaisant et documenter les causes identifiées
3. Documenter les **ACTIONS** curatives/correctives entreprises
4. Réaliser une **ETUDE D'IMPACT** par rapport aux résultats patients rendus
5. Evaluer l'**EFFICACITE** des actions entreprises (par exemple avec la conformité des EEQ suivants)

RESULTAT NON CONFORME : ERREURS GROSSIERES



- Erreur « **Ecriture** » : *le dosage était correct*
 - Erreur de **codages** ou absence → « faux groupe de pairs »
 - Erreur de **transcription** :
 - **Inversion** échantillon ou examen (ASAT/ALAT – Na/K)
 - Erreur de **décimales**, de frappe
 - Erreur d'**unités** S.I. (mg/L au lieu de mmol/L)
→ Sécuriser la transmission des données

RESULTAT NON CONFORME : ERREURS GROSSIERES



- Erreur « **écriture** » : *le dosage était correct*
- Erreur « **de manipulation** » :
 - Erreur de **flacon** : Confusion avec CQI , erreur programme...
 - Erreur de **reconstitution** : volume, solvant....
 - **Conservation inadéquate** : flacon ouvert qui traîne sur la paillasse, pb froid ,..

RESULTAT NON CONFORME : ERREURS GROSSIERES



Element	Code	Centre	Statut	Code	Code	Code	Resultat
Potassium Cible = 4,29 Inversion K et Na	1558	10B08	E	PA	DZH	NA	3,30 mmol/L
	2349	10B08	E	XX	XXX	XX	4,55 mmol/L
	2474	10B08	E	DH	PGJ	XX	134,00 mmol/L
	2601	10B08	E	OT	FKH	XX	140,00 mmol/L
Sodium Cible = 132,7 Absence de codage	1080	10B08	E	PD	DER	XX	155,0 mmol/L
	1558	10B08	E	PA	DZH	NA	104,0 mmol/L
	2213	10B08	E	PD	DER	N8	97,0 mmol/L
	2349	10B08	E	XX	XXX	XX	140,0 mmol/L
	2474	10B08	E	DH	PGJ	XX	4,3 mmol/L
	2601	10B08	E	OT	FKH	XX	4,5 mmol/L
Calcium Cible = 2,12 Erreur d'unité	790	10B08	E	AX	NPB	XX	2,22 mmol/L
	886	10B08	E	AX	NLA	TX	2,06 mmol/L
	1137	10B08	E	EZ	DQP	J8	80,00 mmol/L
	1558	10B08	E	TA	DZH	NA	1,65 mmol/L
	2023	10B08	E	3K	FKG	XX	86,40 mmol/L

RESULTAT NON CONFORME : CAUSES D'ERREURS



- Vérifier la **conformité** de la série d'**ANALYSES** :
 - CQI - Calibration - Réactifs
 - Respect du protocole
 - Rechercher d'une contamination éventuelle
- Vérifier la **conformité** de l'**APPAREIL** :
 - Etat analyseur - Suivi des maintenances - Alarmes
- Vérifier les facteurs **ENVIRONNEMENTAUX** :
 - Etalonnage des pipettes
 - Qualité de l'eau
 - Suivi température réfrigérateur/congélateur
- **Refaire** l'analyse sur un aliquot congelé ou flacon neuf

RESULTAT NON CONFORME :
CAUSES D'ERREURS



Résultat
hors LA
**PLUSIEURS
ANALYTES**



Etat de l'analyseur
Conditions environnementales

Résultat
hors LA
UN ANALYTE



Un seul résultat hors LA
ALEATOIRE



Résultats systématiquement bas/élevés
REPETITIVE

RESULTAT NON CONFORME : CAUSES D'ERREURS



■ Intérêt du récapitulatif par analyte:

Créatinine (n° 3)	* Score : 10,0 (1er / 889) - % dans LA : 100,0 % (1er / 889)												
Notes	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	RAS
z-scores (moyen -0,5)	0,0	-1,0	-0,8	-0,9	0,0	-1,0	-1,0	-0,5	0,9	-1,3	0,9	-0,9	
Biais % (max : -5,6)	0,0	-5,3	-1,3	-3,8	0,0	-5,6	-0,9	-3,5	1,0	-1,3	1,1	-1,9	

Lactates (n° 4)	* Score : 7,2 (241e / 264) - % dans LA : 100,0 % (1er / 264)												
Notes	B+	B+	B+	B+	B+	TB	B+	B+	B+	TB	B+	B+	Erreur systématique Biais positif
z-scores (moyen 1,6)	1,6	1,8	2,0	1,8	1,0	0,8	2,4	1,7	1,8	1,3	1,6	1,1	
Biais % (max : 14,9)	11	15	9,9	8,8	6,7	6,7	8,4	7,1	7,5	4,8	7,9	7,3	

* Score : somme des notes ramenée à un max sur 10 (TB=1.5, B=1, +-1=-0.5 puis -1)

RESULTAT NON CONFORME : CAUSES D'ERREURS



■ Intérêt du récapitulatif par analyte:

Calcium (n° 4)

Score : 5,8 (721e / 874) - % dans LA : 75,0 % (721e / 874)

Notes	TB	-1	B-	TB	TB	B+	TB	B+	+1	TB	+1	TB
z-scores (moyen 0,4)	-0,4	-2,4	-1,8	-0,8	0,3	1,6	0,6	1,6	2,4	-0,3	3,2	1,1
Biais % (max : 5,4)	-0,8	-3,9	-3,2	-1,0	0,5	2,3	1,0	2,7	4,2	-0,4	5,4	1,9

Variation biais
Fidélité à
surveiller

CRP (n° 3)

Score : 8,5 (477e / 862) - % dans LA : 88,9 % (530e / 862)

Notes	TB	TB	TB	TB	TB	TB	-1	TB	TB
z-scores (moyen -0,8)	-0,6	-1,7	-1,2	0,8	-0,6	0,6	-3,7	-1,4	0,8
Biais % (max : -12,4)	-2,3	-4,5	-2,2	1,6	-1,6	2,4	-12	-3,7	1,5

Erreur aléatoire :
reconstitution
incorrecte, pb pipette

RESULTAT NON CONFORME : CAUSES D'ERREURS



■ Suivi à moyen terme :

% des résultats dans les LA	Interprétation du score global
100%	Parfait
98% à 100%	Excellent
95% à 98%	Très Bien
90% à 95%	Bien
85% à 90%	Actions correctives nécessaires
< 85%	Actions correctives INDISPENSABLES

RESULTAT NON CONFORME : ETUDE D'IMPACT



- **Obligatoire** si erreur analytique
- Depuis le dernier EEQ non conforme ou depuis l'évènement identifié comme responsable
- Utilisation du **RCV** (Reference Change Value) = plus petite différence significative

$$RCV = 2^{1/2} \cdot z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

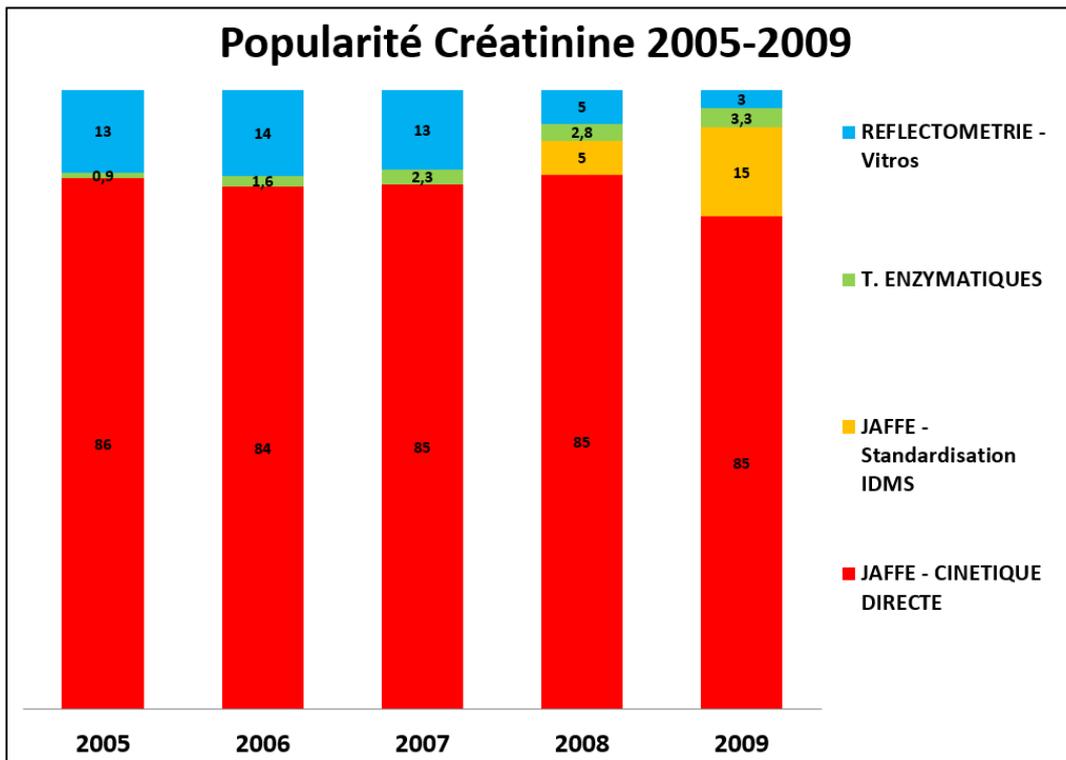
CV_A = CV de fidélité intermédiaire observé au laboratoire
 CV_I = CV de variabilité intra-individuelle (Ricos / EFLM)
 $Z = 1,96$ proba 95% (test bilatéral)

- Si différence résultat attendu / résultat trouvé < **RCV** : **impact écarté** (attention aux résultats proches des zones de décision clinique)
- Si **impact clinique avéré** : prévenir les prescripteurs, redoser les échantillons patients ou reconvoquer les patients

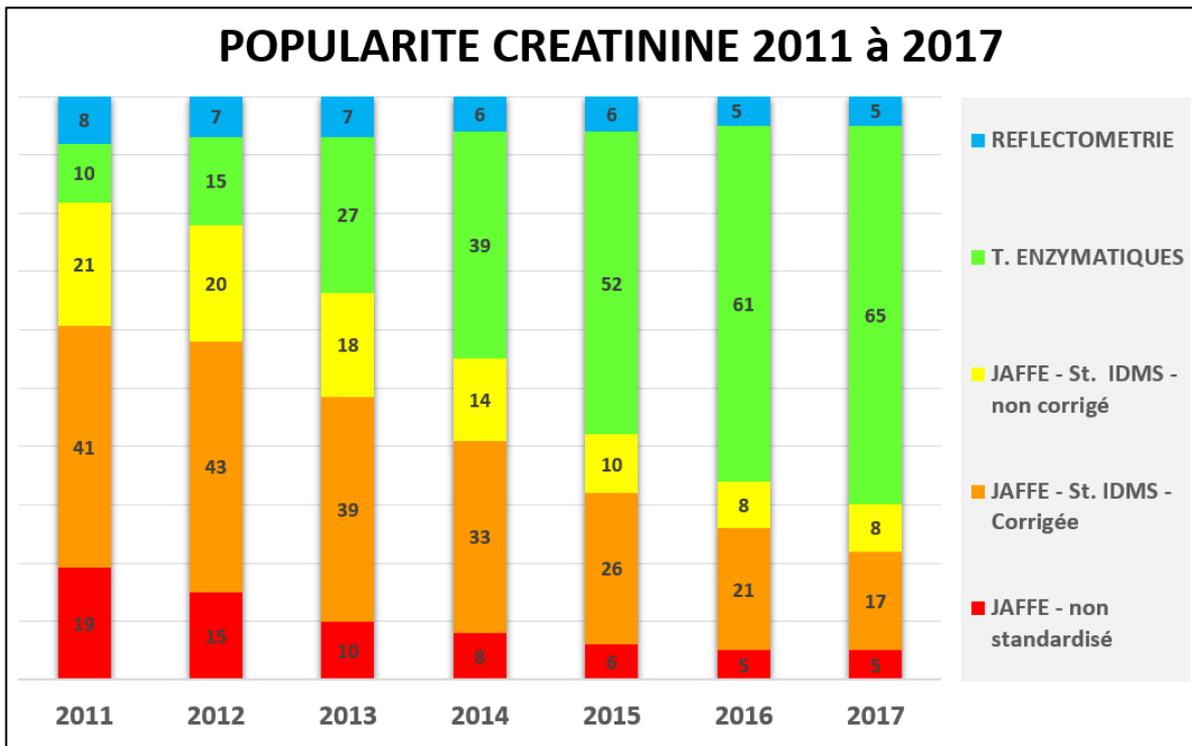


- Quelques rappels
- Comment interpréter ses résultats ?
- Que faire devant un résultat non conforme ?
- **Un outil de comparaison des méthodes**
 - Popularité
 - Reproductibilité inter-laboratoire
 - Justesse

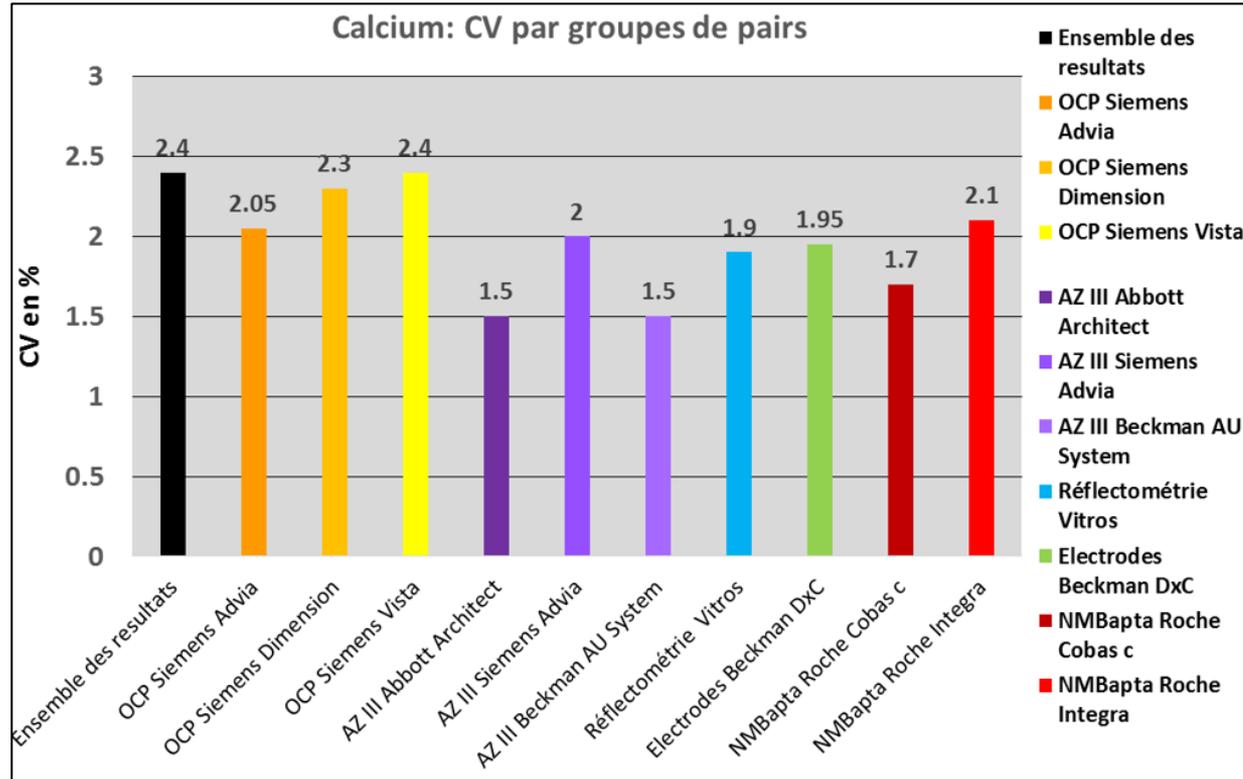
■ Evolution de la popularité de la **créatinine**



■ Evolution de la popularité de la **créatinine**



EVALUATION DES TECHNIQUES : REPRODUCTIBILITE INTER-LABO

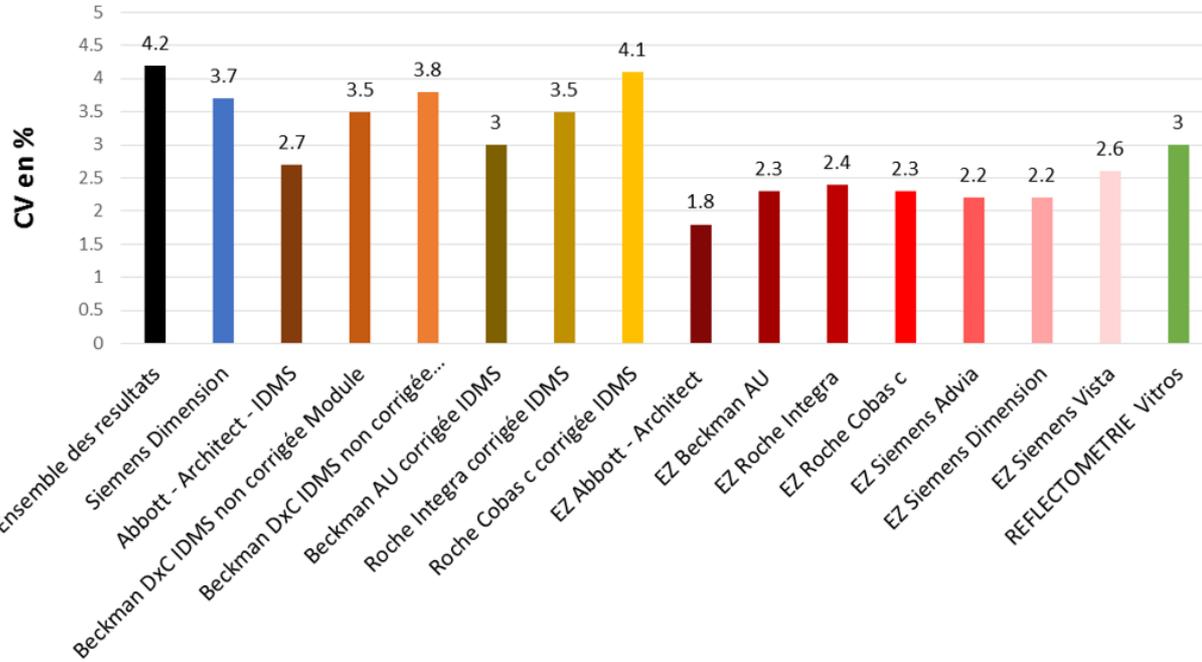


Comparaison des médianes des CV obtenus sur toutes les enquêtes de l'année, par groupe de pairs

EVALUATION DES TECHNIQUES : REPRODUCTIBILITE INTER-LABO



Créatinine: Médiane des CV des groupes de pairs



JAFFE - non
standardisé
IDMS, non
corrigé

JAFFE -
standardisé
IDMS,
non corrigé

JAFFE -
standardisé
IDMS – corrigé

TECHNIQUES
ENZYMATIQUES

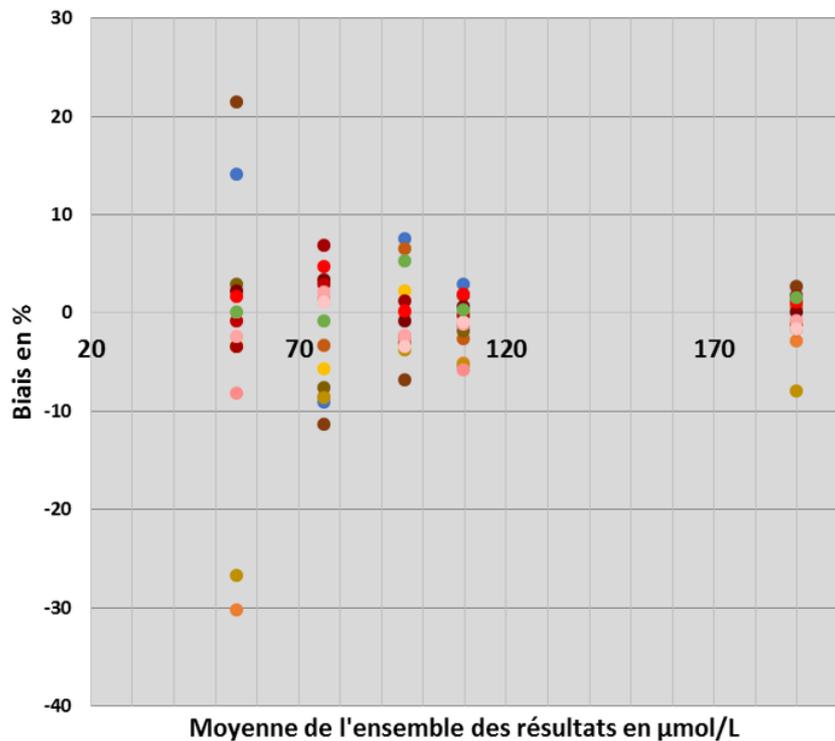
SPECTROFLEC
TOMETRIE App
Vitros

Comparaison des médianes des CV obtenus sur toutes les enquêtes de l'année, par groupe de pairs

EVALUATION DES TECHNIQUES : JUSTESSE



Créatinine: Biais des groupes de pairs



- Siemens Dimension
- Abbott - Architect - IDMS
- Beckman DxC IDMS non corrigée M
- Beckman DxC IDMS non corrigée C
- Beckman AU corrigée IDMS
- Roche Integra corrigée IDMS
- Roche Cobas c corrigée IDMS
- EZ Abbott - Architect
- EZ Beckman AU
- EZ Roche Integra
- EZ Roche Cobas c
- EZ Siemens Advia
- EZ Siemens Dimension
- EZ Siemens Vista
- REFLECTOMETRIE Vitros

En abscisse = [conc] des différents spécimens de CQ
En ordonnée = biais en % par rapport à la moyenne générale

Données 2016-2018

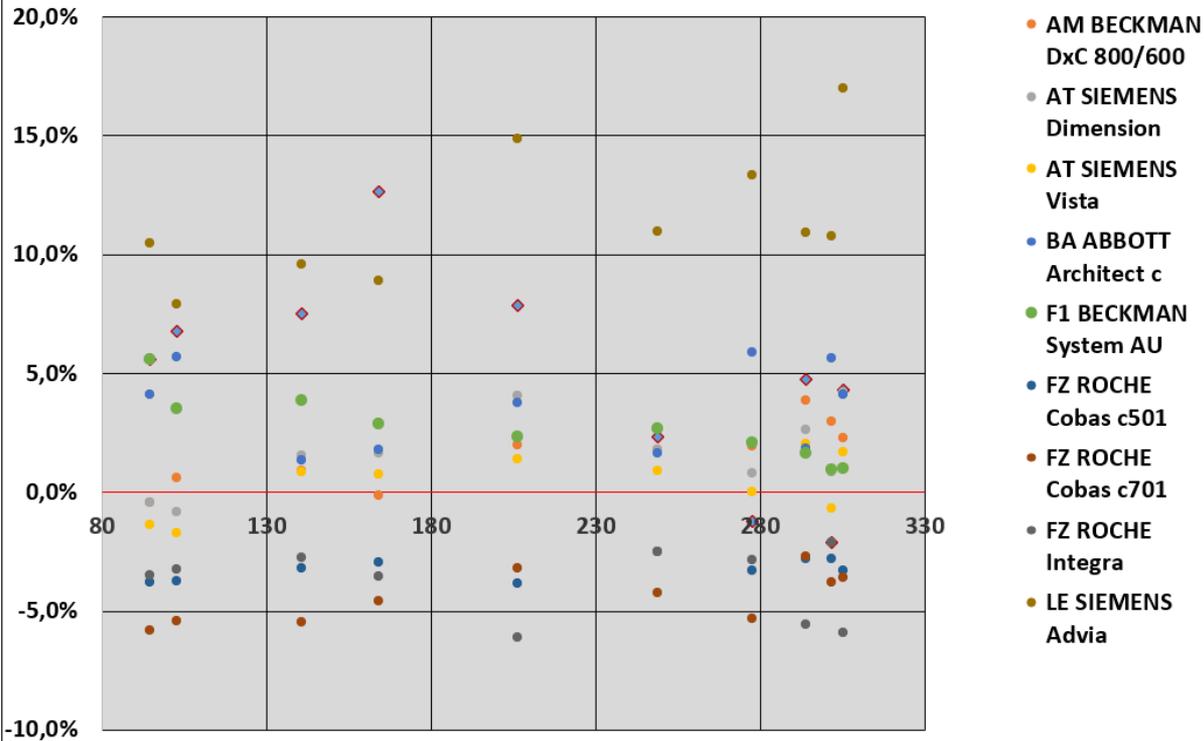
Attention :

Les techniques fortement représentées imposent la moyenne considérée comme la valeur cible

EVALUATION DES TECHNIQUES : JUSTESSE



Bilirubine totale : Biais des groupes de pairs



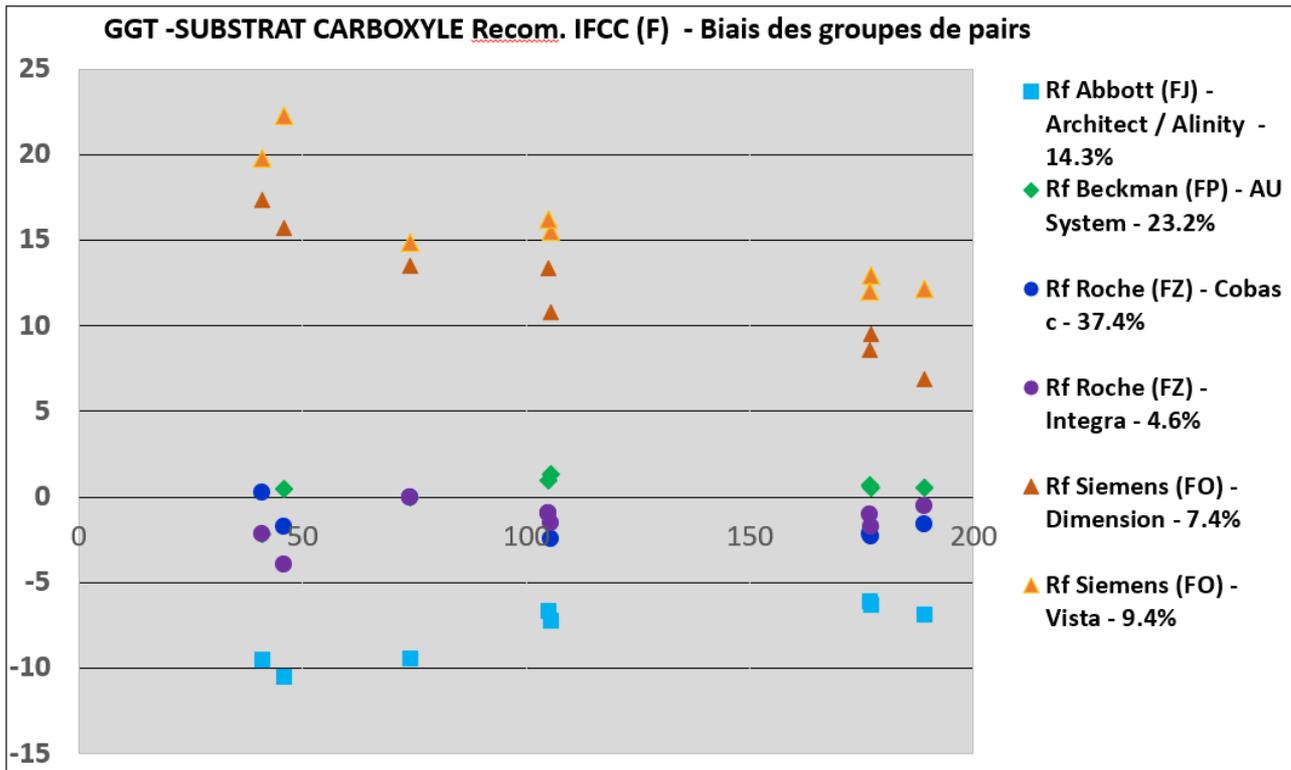
En abscisse = [conc] des différents spécimens de CQ
En ordonnée = biais en % par rapport à la moyenne générale

Données 2014-2018

Attention :

Les techniques fortement représentées imposent la moyenne considérée comme la valeur cible

EVALUATION DES TECHNIQUES : JUSTESSE



En abscisse = [conc] des différents spécimens de CQ
En ordonnée = biais en % par rapport à la moyenne générale

Données 2014-2018

Biais important à connaître lors d'un **changement de technique**

CONCLUSION



- **EEQ** = éléments de démonstration de la **PERFORMANCE** des laboratoires. Permettent d'améliorer la qualité des résultats.
- Complémentaires du CIQ
- Ne détectent **pas tous les problèmes** du laboratoire (pré et post-analytique)
- Un seul résultat incorrect n'indique pas forcément qu'il y a un problème au laboratoire
- Importance d'**exploiter ses résultats** d'EEQ en temps réel
- Evaluation globale des techniques, comparaison des performances des méthodes et des instruments
- Enjeux pour les OCIL : **COMMUTABILITE**

Merci à Régine CARTIER

Biologiste expert à ProBioQual

HCL - Centre de Biologie et de Pathologie Est - Plateau technique de biochimie



MERCI DE VOTRE ATTENTION