

LISTE DES ABRÉVIATIONS

HALD	: Hôpital Aristide Le Dantec
LABM	: Laboratoire d'analyses de Biologie Médicale
NFS	: Numération Formule Sanguine
CQE	: Contrôle de Qualité Externe
CQI	: Contrôle de Qualité interne
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
GBEA	: Guide de Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale
COFRAC	: Comité Français d'Accréditation
TP	: Taux de prothrombine
TCA	: Temps de Céphaline Activé
FIB	: Fibrinémie
AFCIQ	: Association Française pour le Contrôle Industriel de la Qualité
ISO	: International Standart Organisation
AFAQ	: Association Française d'Assurance de la Qualité
EFQM	: European Foundation for Quality Management
PDCA	: Plan Do Check Act
EEQ	: Evaluation externe de qualité
DMDIV	: Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
Ag	: Antigène
Ac	: Anticorps
ET ou s	: Ecart-type
IC	: Intervalle de confiance
CV	: Coéfficient de variation
m	: Moyenne
N	: Normal
P	: Pathologique

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

VHC : Virus de l'hépatite C

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Valeurs de références du Probatoire.....	37
Tableau II : Moyenne, écart-type et du Coefficient de variation calculés à partir des contrôles de notre étude	38
Tableau III : Calcul du Biais pour les différents paramètres de l'étude.....	38
Tableau IV : Comparaison entre L'écart-type cible et l'écart-type de l'étude..	39
Tableau V : Comparaison entre le coefficient de variation cible et le coefficient de variation de l'étude	40

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle PDCA (Plan Do Check Act).....	11
Figure 2 : Moyenne et écarts-type sur une carte de Levey-Jennings	18
Figure 3 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle de rejet 1_{3s}	20
Figure 4 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle d'alarme 1_{2s}	20
Figure 5 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle d'alarme 10_x et 2 règles de rejet 2_{2s} et R_{4s}	20
Figure 6 : Schéma mouvement de la bille.	32
Figure 7 : Principe physique du système de mesure	33
Figure 8 : Vue globale du STA COMPACT®	30
Figure 9 : Carte de Levey-jenning's des CQI du TCA normal	41
Figure 10 : Carte de Levey-jenning's des CQI du TCA pathologique	42
Figure 11 : Carte de Levey-jenning's des CQI du TP normal	43
Figure 12 : Carte de Levey-jenning's des CQI du TP Pathologique	44
Figure 13 : Carte de Levey-jenning's des CQI de la Fibrinémie Normale	45
Figure 14 : Carte de Levey-jenning's des CQI de la Fibrinémie Pathologique.	46

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1-HISTORIQUE DE LA QUALITE.....	5
2-1.La qualité.....	9
2-2.Indicateur qualité.....	10
2-3.Système de management de la qualité	10
3-4.L'assurance de la qualité.....	10
3- La roue de DEMING : Le cycle PDCA	11
4-LES CONTROLES QUALITE.....	12
4-1.Généralités sur le contrôle qualité.....	12
4-2. Différentes approches du contrôle qualité	13
4-3. Différents types d'échantillons de contrôle de qualité	15
4-4. Niveaux de concentrations	16
4-5. Notion de série et fréquence des contrôles	16
5- OUTILS DE LA QUALITE INTERNE OU CRITERES DE PERFORMANCES DES METHODES EVALUES A PARTIR DES DONNEES DES CONTRÔLES DE QUALITE	17
5-1. CARTE DE LEVEY-JENNINGS OU CARTE DE SHEWART.....	17
5-2. Carte de CUSUM (cumulative SUM).....	22
5-3. Méthode des moyennes mobiles	23
5-4. Indice T2 de Hotteling	23
6-Validation des méthodes selon les normes du COFRAC	24
1. Evaluation de la répétabilité.....	24
2. Evaluation de la fidélité intermédiaire	25
3. Evaluation de la justesse	25
DEUXIEME PARTIE : EXPLORATION DES CONTROLES INTERNES EN HEMOSTASE	26
1-Objectif et justificatif de l'étude	27

2-Methodologie	28
2.1-Cadre général et période d'étude	28
2-2.Echantillonnage.....	28
3-Présentation de la technique chronométrique	29
3-1. Principe des méthodes chronométriques en hémostase de routine.....	31
3-2.Equipement et procédures de maintenance.....	29
3-3.Réactifs et consommables.....	34
5-RÉSULTATS	37
5-1. Calcul des valeurs de références	37
5-2.Analyse des résultats des contrôles internes de qualité	40
6-DISCUSSION	47
CONCLUSION	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	48

INTRODUCTION

Le Laboratoire d'analyses de Biologie Médicale (LABM) occupe une place fondamentale dans le diagnostic et la prise en charge des maladies. En effet, 80 à 90 % des diagnostics sont posés sur la base des résultats des tests de laboratoire. De ce fait, son rôle principal est de fournir des résultats de qualité dans les meilleurs délais.

En hématologie l'hémostase se situe en 2^{ème} position après la NFS (Numération Formule Sanguine) en termes de fréquence. Elle est essentielle au suivi des thérapies anti-thrombotiques (héparine et Anticoagulants oraux) mais également à l'évaluation du risque hémorragique.

Un processus analytique se déroule en 3 phases, la phase Pré-analytique (prélèvement, transport et conservation ...) au cours de laquelle ont lieu 70 % des erreurs, **la phase Analytique** au cours de laquelle on effectue l'analyse en tant que telle mais également les contrôles de qualité (CQE et **CQI**) et enfin la phase Post-analytique.

Depuis quelques années, le monde de la santé est confronté à la mise en place de l'assurance qualité, le GBEA [1] en a abordé les principes. Il est possible d'approfondir cette démarche en s'engageant dans des procédures volontaires de certification ou d'accréditation basées sur des normes internationales. Certifier un laboratoire (selon la norme ISO 9001), c'est reconnaître de façon formelle l'aptitude de son organisation à gérer la qualité. Un système qualité certifié est un système présentant des qualités suffisantes de bon fonctionnement et de recherche permanente d'amélioration pour susciter la confiance des « clients » sur la façon dont travaille une « entreprise » afin d'obtenir un produit ou une prestation de qualité [2]. Mais la certification selon la norme ISO 9001 ne permet pas d'évaluer la compétence analytique des laboratoires d'analyses.

Dans le cadre de l'accréditation (COFRAC), le biologiste a le choix entre deux référentiels : la norme NF EN ISO/CEI 17025 : « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais [3] ou la

norme NF EN ISO15189 « Laboratoires d'Analyses de Biologie médicale: Exigences particulières concernant la Qualité et la Compétence » [4].

Il existe également d'autres structures d'accréditations telles que le BELAC en Belgique. BELAC fonctionne selon un système de management conforme aux exigences internationales relatives à la gestion des organismes d'accréditation.

C'est dans ce cadre que s'intègre ce travail avec comme objectif général d'analyser la maîtrise du processus analytique en Hémostase de routine : Temps de Quick (TQ), Temps de Céphaline + Activateurs (TCA) et la Fibrinémie de façon plus spécifique, il s'agira d'une part de calculer des moyennes et des écarts-types pour chaque niveau de contrôle et pour les 3 paramètres de routine (TQ-TCA-Fibrinémie) afin de mettre en place une exploitation et un suivi des contrôles qualité interne avec les cartes de Levey-Jennings.

D'autre part cela nous permettra de dépister la présence éventuelle d'erreurs aléatoires ou systématiques au sein du système analytique.

PREMIERE PARTIE

1-HISTORIQUE DE LA QUALITE [5]

Première époque, les années 1930 à 1945 : L'émergence du contrôle qualité

L'émergence de la notion de qualité date des années 1930 avec l'arrivée d'un courant de pensée qui propose des méthodes nouvelles de travail et d'organisation pour maîtriser la qualité des produits dans les organismes industriels.

Ce courant de pensée est né au sein d'une entreprise célèbre, la Bell Téléphone aux USA, initié par M. Schewart dont le nom demeure comme l'un des "papes de la qualité".

En effet, ce mathématicien de formation, a proposé à cette époque, l'idée d'un contrôle organisé des produits et des services en utilisant les statistiques.

Un événement important va alors intervenir dans les années 40, favorisant l'extension des principes de Schewart dans toute l'industrie américaine : la deuxième guerre mondiale.

En 1933 : (Le 24 novembre) a lieu le 1^{er} salon de la Qualité française où la France expose ses produits et prouve leur qualité

En 1942 : Programme de formation à la Maîtrise de la Qualité par DEMING et JURAN, dans les usines d'armement U.S. Ce programme qui devait générer l'approche assurance qualité, fut transférée des usines d'armement aux usines civiles

En 1946 : Création de l'ASQCD (American Society for Q.C) et de la JUSE (Japanese Union of Scientifics and Engineers) par ISHIKAWA. Ce dernier entreprit d'introduire la méthode TQM (Total Quality Management) dans toutes les entreprises et de l'enseigner à tous les cycles.

En 1947 : L'ISO (International Standard Organisation), fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation est créée avec mission de favoriser le développement de la normalisation et des activités commerciales dans le monde, en vue de faciliter les échanges des biens et des services entre les nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuel, scientifique, technique et économique.

Dès 1947, Belk et Sunderman signalent la grande dispersion des résultats obtenus par différents laboratoires sur des échantillons provenant d'un même spécimen biologique [6].

En 1948 : 1^{ère} visite de DEMING au Japon dans le cadre du plan Mac ARTHUR. Le Japon, intéressé par la méthode management de la qualité, développée par Deming, le chargea de sa mise en œuvre et de la formation de ces cadres à cette méthode.

Années 1950 : Le développement des matériels électroniques utilisés par l'armée et l'agence spatiale fait apparaître la notion de « **coût de la non qualité** ». Ce concept est introduit au Japon par E. DEMING dans un contexte de management des entreprises. Les principes de la **qualité totale** sont posés par J.M. JURAN selon trois principes : la planification, le contrôle et l'amélioration continue de la qualité. Pour une meilleure maîtrise de la qualité des analyses quantitatives, Levey et Jennings préconisent d'associer à l'emploi de matériaux de contrôle, des cartes de contrôle dans les LABM [7]. Cet emploi est rapidement adapté par Henry et Segalove 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 [8].

En 1955, fut créée en France l'AFCIQ (Association Française pour le Contrôle Industriel de la Qualité). Dans la même année, ISHIKAWA diffuse la **Carte de Contrôle** (créée par SHEWART en 1924).

En 1959, l'Armée Américaine publia la première norme d'assurance de la qualité **MIL-Q-9858**.

En 1961, CROSBY mit en place la méthode "**O défaut**" par dans le cadre des programmes spatiaux APOLLO.

En 1970, la loi US impose aux fournisseurs l'obligation de respecter des critères d'Assurances Qualité pour la construction des Centrales nucléaires.

En 1971, le Japon publia le "**Manuel des Cercles de Qualité**" par la JUSE.

En 1974 : Création des premiers cercles américains de qualité d'inspiration japonaise

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) [9].

En 1979 : Lancement de travaux par l'ISO sur les Normes internationales Assurance Qualité (30 pays participent à ce projet)

Au tout début des années 1980, Westgard propose des règles de contrôle plus exigeantes (dites de sensibilisation) afin de parvenir, d'une part à une faible probabilité de rejets intempestifs des séries analytiques et d'autre part à une probabilité élevée de détection des erreurs systématiques ou aléatoires, un taux de rejet inférieur à 5 % semblant un objectif souhaitable [10].

En 1987 : Le monde assiste à la naissance de la série des normes ISO 9000 et à la création de l'Association Française d'Assurance de la Qualité (AFAQ).

En 1992 : le Ministère de l'industrie française et le mouvement français pour la qualité créent le Prix Français de la Qualité, puis le Comité Français d'Accréditation (COFRAC)

En 1994 on assiste à l'évolution des normes ISO 9000 (première révision)

En 2000 on observa :

L'évolution des normes ISO 9000 (seconde révision).

Le déploiement de l'approche processus, l'un des six concepts de management de la qualité sur lesquels la norme ISO 9001 2000 est construite.

Et les trois normes ISO 9001, ISO 9002 et ISO 9003 ne font plus qu'une, référencée ISO 9001 version 2000.

En 2003 : Evolution de la norme sur l'audit. L'ISO 19001 remplace les trois parties de l'ISO 10011(qualité) et de l'ISO 14011(environnement).

En 2005 : Révision de la norme ISO 9000, qui décrit les principes essentiels et lexicaux en relation avec les systèmes de management de la qualité.

En 2008 : Révision mineures de la norme ISO 9001 2000.

En 2012 :

- Révision de la norme ISO 19011 sur la méthodologie de l'audit.
- Révision en décembre 2012 de la norme ISO 15189 2007

En 2015 : Révision de la norme ISO 9001

Il est à noter, que les normes ISO pour la qualité, ne sont pas les seules références. En effet, plusieurs organismes ont développé d'autres modèles, tel que, l'EFQM (European Foundation for Quality Management) qui a développé son propre modèle de management de la qualité totale, baptisé depuis 1999, modèle de l'excellence EFQM [11].

2- DEFINITIONS ET CONCEPTS RELATIFS A LA QUALITE

2-1. La qualité

Bien souvent le terme « qualité » est interprété de manières très diverses. Dans le langage courant on parle de « produits de première qualité », ce qui signifie que le client est satisfait de la marchandise et des services offerts. Pour lui la qualité est synonyme de satisfaction. Pour l'entreprise en revanche, la qualité implique par exemple la rapide disponibilité des produits à des coûts avantageux [12].

Selon la norme ISO 9000:2005 la qualité¹ est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques² à satisfaire des exigences [13].

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : la qualité au laboratoire peut-être définie comme la justesse, la fiabilité des résultats d'analyses. Les résultats de laboratoire doivent être aussi précis que possible, tous les aspects des activités de laboratoire doivent être fiables et le rendu des résultats doit être correct afin d'être utilisé à des fins cliniques ou de santé publique [14].

NB:

1. Le terme "qualité" peut être utilisé avec des qualificatifs tels que médiocre, bonne ou excellente.

2. Le terme "Intrinsèque" signifie présent dans quelque chose, notamment en tant que caractéristique permanente dans une activité, un processus, un produit, un organisme, une personne, un système...

2-2.Indicateur qualité

Mesure de l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences [15].

2-3.Système de management de la qualité

C'est l'ensemble des actions mises en place par une entreprise permettant d'orienter et de contrôler une organisation en matière de qualité [16].

2-4.L'Assurance Qualité

ISO 8402 : "Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité".

L'élaboration des normes ISO 9000 par l' International Standart Organisation en 1987 et leurs révisions a permis de répondre aux attentes des entreprises industrielles et de services visant à disposer de référentiels sur le management de la qualité qui permettent d'améliorer leur efficacité, leur fonctionnement et leur performance économique, ainsi que la qualité de leurs produits et services.

3- La roue de DEMING : Le cycle PDCA

Le cycle PDCA est une méthode qui permet d'exécuter un travail de manière efficace et rationnelle. Il peut être utilisé à un niveau très global comme la conception du projet d'établissement ou de façon très ciblée comme la conduite d'une action d'amélioration.

La méthodologie de ce cycle se déroule en 4 étapes :



Figure 1 : Cycle PDCA (Plan Do Check Act) [17]

- **PLAN** : établir un plan, prévoir.
Choisir le sujet.
Fixer des objectifs mesurables et choisir les méthodes pour les atteindre.
- **DO** : exécuter le plan, agir.
Informé le personnel et le former si nécessaire.
Mettre en œuvre la méthode retenue.
- **CHECK** : vérifier les résultats.

Evaluer les résultats obtenus :

- en vérifiant que le travail a été exécuté selon les méthodes définies à l'étape 1
 - en vérifiant si les processus mis en œuvre sont conformes aux résultats attendus
 - en vérifiant que les caractéristiques de qualité concordent avec les valeurs cibles attendues.
- **ACT** : engager une action corrective pour pérenniser les résultats obtenus. Si le travail n'est pas conforme aux règles, prendre les mesures correctives. En cas d'anomalies, chercher la cause et prendre des mesures pour en éviter la réapparition.
Améliorer les systèmes et les méthodes de travail [17].

4-LES CONTROLES QUALITE

4-1.Généralités sur le contrôle qualité

Le Contrôle Qualité est une composante du contrôle des processus et un élément majeur du système de gestion de la qualité. Il contrôle les processus liés à la phase analytique et permet de détecter les erreurs du système d'analyse.

Ces erreurs peuvent être dues à un défaut du système d'analyse, des conditions environnementales défavorables ou à l'exécution par l'opérateur. Le contrôle qualité permet au laboratoire d'être confiant dans l'exactitude et la fiabilité de ses résultats avant qu'ils ne soient rendus au patient [18].

Le laboratoire doit concevoir des procédures de contrôle de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue [19].

Le contrôle de qualité en biologie médicale est une obligation légale (décret du 10 décembre 1978 sur le contrôle de qualité des analyses biologiques).

Le laboratoire doit utiliser les matériaux de contrôle qualité qui se comportent par rapport au système d'analyse de manière à être le plus fidèle possible aux échantillons des patients.

Les matériaux de contrôle qualité doivent être régulièrement inspectés en fonction de la stabilité de la procédure et du risque de nuisance sur le patient en raison d'un résultat erroné [20].

Il existe ainsi trois critères d'efficacité objectifs pour une méthode de contrôle de qualité :

- la détection rapide des erreurs : faible risque beta (risque beta : risque de ne pas mettre en évidence une différence qui existe réellement) ;
- la rareté des faux rejets : faible risque alpha (risque alpha : risque de conduire à une différence qui n'existe pas)
- le coût acceptable [21].

4-2. Différentes approches du contrôle qualité [22]

Il comporte deux versants :

Le Contrôle interne de qualité (CIQ) : réalisé au sein du laboratoire à l'aide d'échantillons de contrôle lors de la mesure d'échantillons biologiques de patients pour vérifier la maîtrise du processus analytique (Un **processus** est un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté, selon la norme ISO 9000:2015). L'interprétation se fera en fonction de limites de tolérance déterminées selon un protocole préétabli.

Le GBEA le définit clairement : "Contrôle de Qualité Interne ou C.Q.I. : 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 l'exécution de ces analyses ".

Comparaison interlaboratoires (CIL) : elle se définit comme étant l'organisation, l'exécution et l'évaluation de mesurages ou d'essais sur la même entité ou sur des entités similaires par deux laboratoires ou plus selon des conditions prédéterminées (NF EN ISO/CEI 17043). Le paragraphe 5.6.4 de la norme NF EN ISO 15189 précise : « Le laboratoire doit participer à des comparaisons interlaboratoires, telles que celles organisées dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité».

- **Evaluation externe de qualité (EEQ)** : Procédure d'évaluation des performances d'un laboratoire par le biais d'une comparaison interlaboratoires réalisée par un organisme respectant substantiellement les exigences de l'ISO 43-11 (paragraphe 5.6.4) et la réglementation en vigueur à l'aide d'échantillons de contrôles inconnus.

- **Contrôle interne de qualité externalisé** : CIQ réalisé par plusieurs laboratoires sur un même lot d'échantillons de contrôles confrontés entre eux par établissement périodique des moyennes (généralement mensuel) permettant d'estimer la justesse (biais). Le CIQ externalisé n'est pas considéré comme un EEQ.

En l'absence d'organisateur de comparaison interlaboratoires pour un examen donné, le laboratoire pourra mettre en place des comparaisons par des échanges avec d'autres laboratoires [22].

Il est important que ce système de maîtrise permette aux membres du personnel d'obtenir des informations claires et faciles à comprendre sur lesquelles baser leurs décisions techniques et médicales.

Il convient de veiller particulièrement à éliminer les erreurs susceptibles de se produire dans le processus de traitement des échantillons, des prescriptions, des analyses, des comptes rendus, etc.

Il est fondamental de souligner que le laboratoire doit avoir une politique et une stratégie en termes de contrôle de qualité (nature du ou des échantillon(s), contrôle(s) de trousse, contrôle(s) indépendant(s), nombre, matrice, périodicité, criticité, effectif du groupe de comparaison, exploitation statistique, planification, ...) [22].

Il est à rappeler que le choix des indicateurs de performances et limites d'acceptabilité associées d'une méthode doit se faire préalablement (lorsqu'ils existent) à la mise en place du contrôle de qualité :

- le choix est du ressort du biologiste médical,
- le choix reflète l'état de l'art et la pertinence de l'interprétation clinique des résultats. Il peut s'appuyer sur les recommandations de la Haute Autorité de santé, des sociétés savantes ou de conférences de consensus, sur des publications scientifiques ou par défaut, sur les règles d'interprétation des organisateurs des EEQ.

Le contrôle de la qualité consiste à dépister toute altération de la justesse ou de la précision de la technique de mesure. Lorsqu'une telle altération se produit, il est important de la repérer le plus précocement possible afin d'appliquer rapidement des actions correctives [22].

4-3. Différents types d'échantillons de contrôle de qualité [22].

Contrôle de trousse : Matériau mis au point et fabriqué pour l'évaluation spécifique d'une trousse d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* et généralement fourni dans celle-ci. Il est rappelé qu'un contrôle de trousse n'est pas un véritable contrôle interne de qualité mais est un témoin de réaction (exemple : témoin de coloration, de migration, ...).

Contrôle « dépendant » du fournisseur du couple réactif/analyseur :
Matériau de contrôle interne de qualité mis au point et fabriqué pour l'évaluation spécifique d'un système analytique ou d'un DM-DIV (Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro) et distribué par le fournisseur du système analytique.

Contrôle « indépendant » du fournisseur du couple réactif/analyseur :
Matériau de contrôle interne de qualité mis au point et fabriqué indépendamment de toute trousse spécifique d'un DM-DIV et fourni séparément.

Contrôle à l'aide d'un « pool » d'échantillons biologiques : Le laboratoire peut constituer des pools à partir de ses propres échantillons. L'interprétation des pools sera basée sur les mêmes règles que celles des CIQ. Le laboratoire définira la méthode de fabrication des pools et s'assurera de leur stabilité dans le temps. Ces matériaux de contrôle peuvent être utilisés en l'absence de CIQ commercialisés ou en complément de ceux-ci.

4-4. Niveaux de concentrations

Idéalement, le CIQ porte sur différents niveaux de concentrations (au minimum 2) et notamment proche des seuils de décision clinique (exemple : HbA1c à 7.0%, glucose à 7.00 mmol/L, seuil de positivité pour les sérologies, ..). Le contrôle à plusieurs niveaux de concentrations permet une vérification de la maîtrise du processus analytique sur toute l'étendue de mesure.

4-5. Notion de série et fréquence des contrôles

Les résultats des patients ne peuvent être libérés qu'après vérification de la conformité d'au moins un échantillon de contrôle interne. La détermination de la fréquence des contrôles relève d'une analyse de risques [23].

En effet, une fréquence plus rapprochée est parfois nécessaire en cas de dérive fréquente connue.

En cas de régénération de réactifs (ex : hémostase), prévoir l'analyse d'un contrôle par flacon de réactif régénéré [22].

L'exploitation des contrôles utilise des représentations graphiques connues sous le nom de cartes de contrôle tels que les cartes de Levey-Jennings, les cartes de CUSUM, les cartes des moyennes mobiles (pondérées ou non) et l'indice T2 de Hotelling.

Pour établir les cartes de contrôle :

- les limites d'acceptabilité choisies doivent être adaptées et notifiées pour chacun des niveaux et pour chacun des paramètres sous contrôle,
- les recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) en matière de réactifs de laboratoires doivent être respectées (ex : créatinine calibration en deux points, réactovigilance, ...).

Note : les performances annoncées par les fournisseurs sont à prendre en considération, en comparaison avec celles obtenues par le laboratoire. Il est rappelé que le choix des limites d'acceptabilité relève de la responsabilité du biologiste.

5- CRITERES DE PERFORMANCES DES METHODES EVALUES A PARTIR DES DONNEES DES CONTRÔLES DE QUALITE

5-1. CARTE DE LEVEY-JENNINGS OU CARTE DE SHEWART

Une fois l'intervalle des valeurs du contrôle établi, le laboratoire trouvera utile de représenter l'intervalle graphiquement pour le contrôle de routine. La méthode communément utilisée est le diagramme de Levey-Jennings.

Pour créer des diagrammes de Levey-Jennings à utiliser en routine au laboratoire, la première étape est de calculer la moyenne et l'écart type d'une série de 20 valeurs de contrôle. Il s'agit du probatoire.

Le diagramme de Levey-Jennings peut alors être tracé, montrant la valeur de la moyenne et les valeurs des limites des intervalles plus ou moins $+1S$, $+2S$ et $+3S$ de la moyenne.

La moyenne est représentée en dessinant une ligne horizontale au milieu du graphique et les écarts-types (S) apparaissent à intervalle régulier et des lignes sont tracées horizontalement comme ci-dessous.

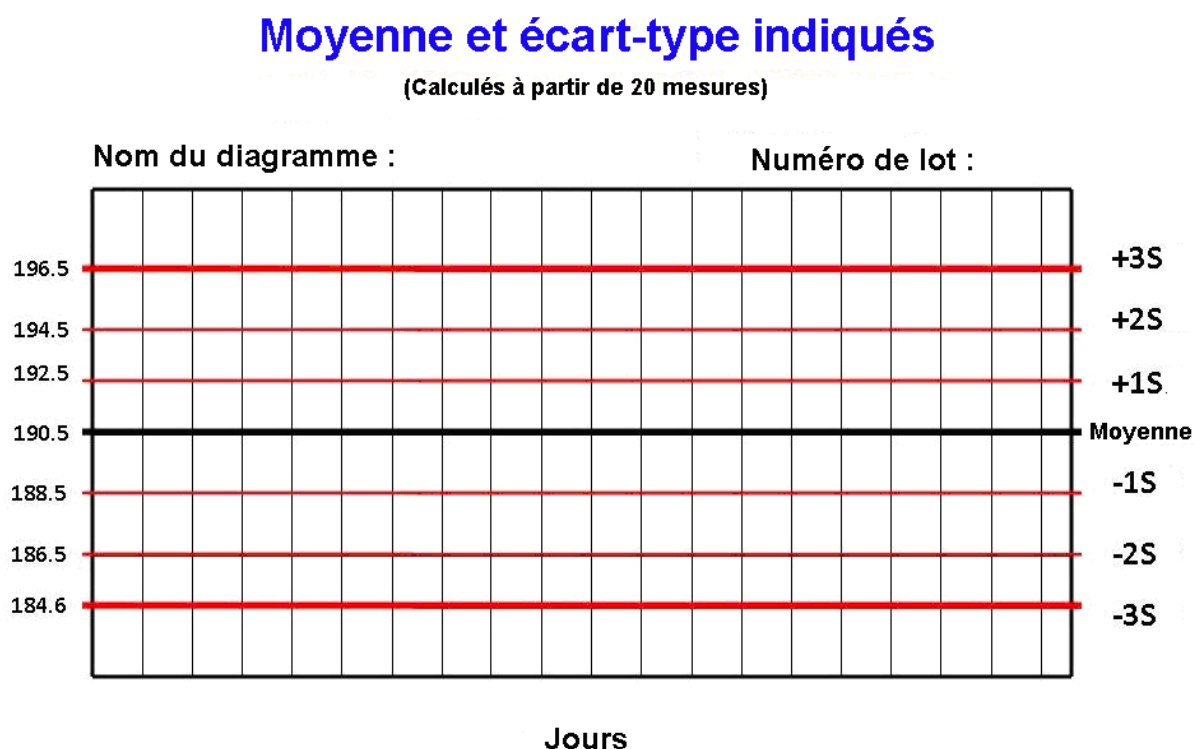


Figure 2 : Moyenne et écarts-types sur une carte de Levey-Jennings

Le diagramme de Levey-Jennings ci-dessus a été tracé en utilisant 20 mesures répétées de la valeur contrôle (Probatoire).

Afin d'utiliser le diagramme de Levey-Jennings pour enregistrer et contrôler les valeurs de contrôles en routine, légender l'axe des abscisses avec les jours, la série ou tout autre intervalle utilisé pour réaliser le CQ. Il faudra également légender le diagramme avec le nom de l'analyse et le numéro de lot du contrôle utilisé.

Pour accepter ou refuser la série, on compare la valeur obtenue à la valeur cible estimée m compte tenu de l'écart type calculé s .

Les cartes de contrôles seront exploitées en utilisant des règles permettant d'identifier et d'anticiper des variations aléatoires ou systématiques : c'est le cas des règles de Westgard qui peuvent être utilisées en association sous forme de multi-règles, parmi lesquelles :

- **Les règles de rejet :**

- 1_{3s} : 1 valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne,
- 2_{2s} : 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écarts-types du même côté de la moyenne
- R_{4s} : 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écarts-types.

- **Les règles d'alarmes :**

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



Figure 3 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle de rejet 1_{3s}

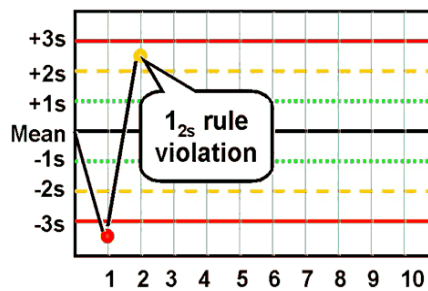


Figure 4 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle d'alarme 1_{2s}

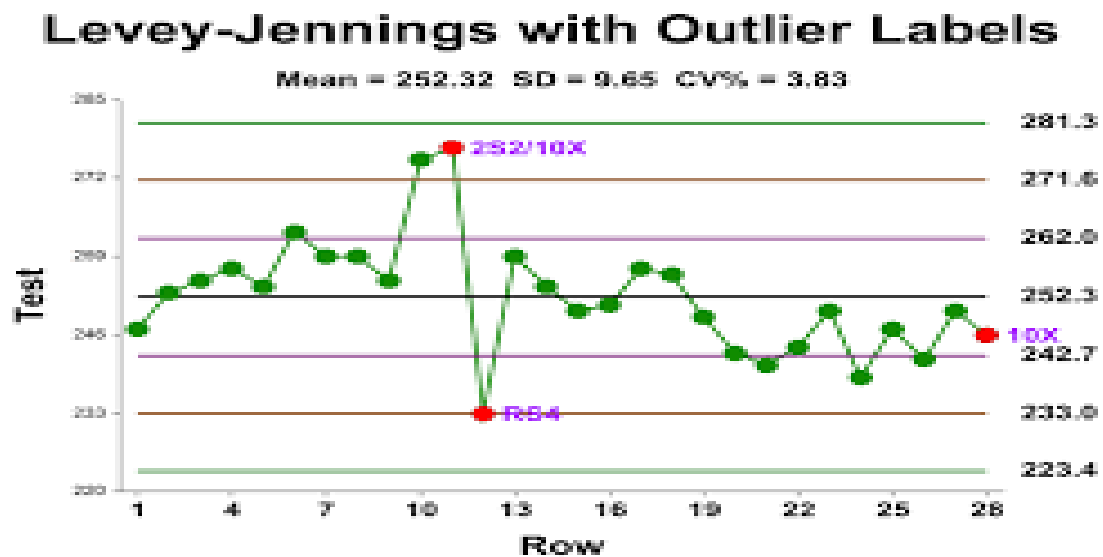


Figure 5 : Carte de Levey-Jennings présentant une règle d'alarme 10_x et 2 règles de rejet 2_{2s} et R_{4s}

Le choix de ces intervalles de confiance est lié aux deux critères suivants [24] :

- rareté des faux rejets (faible risque d'annoncer une erreur quand il n'y en a pas)
- détection assez rapide d'un biais (faible risque de ne pas rejeter la série alors qu'elle devrait l'être)

Selon le type de règle enfreinte ou l'aspect des cartes de contrôle, il y a lieu de rechercher les causes d'une erreur aléatoire ou d'une erreur systématique constante ou proportionnelle

En effet, une valeur hors de l'intervalle ($m \pm 3s$) a une faible probabilité (2,8 %) d'être due à une erreur aléatoire (contre 5 % pour deux écarts-types), et fait donc suspecter une erreur systématique touchant toute la série [25].

La règle particulière qui provoque le rejet de l'essai peut orienter quant à l'erreur probable :

- accroissement de l'erreur aléatoire : 1_{3s} , 1_{4s}
- erreur systématique : 2_{2s} , 4_{1s} , ou 10_x ; quand le décalage observé est très important, 1_{3s}

Sources principales d'erreurs [26]

Il existe deux catégories principales d'erreurs : les erreurs aléatoires et les erreurs analytiques.

Elles se différencient par leurs origines et leurs conséquences sur l'interprétation des données et sur les actions correctives à entreprendre.

- Erreurs aléatoires :

Il s'agit en général d'une déviation du résultat de CQI sans motif apparent. Elle est souvent due à des erreurs de manipulation ponctuelle, une inversion d'échantillon ou de résultat, ou bien un changement de lot de réactif ou d'échantillon de CQI.

Ce type d'erreur ne reflète pas un défaut du système d'analyse, et par conséquent n'est pas censé se répéter.

Les résultats du test doivent être rejetés pour tout résultat de CQI situé en dehors du seuil d'alarme.

- Erreurs systématiques :

Ces erreurs sont constantes et se répètent tant que la cause n'a pas été éliminée. Elles ne sont pas acceptables car elles indiquent un défaut dans le système d'analyse et doivent être corrigées.

Ces erreurs peuvent être induites par un mauvais étalonnage, une mauvaise calibration, une dégradation des réactifs, une variation de la température d'incubation de l'appareil, une erreur systématique dans la procédure d'analyse ou un changement de méthode.

5-2. Carte de CUSUM (cumulative SUM)

La méthode CUSUM est une technique de somme cumulative.

Cette méthode serait deux fois plus puissante que les méthodes habituelles pour détecter des changements systématiques de la moyenne et de la variance [27].

Elle permet de mettre en évidence des valeurs « hors contrôles » qui ne se voyaient pas sur les graphiques traditionnels de type Levey-Jennings ; ces derniers nécessitent plus de valeurs tests que le CUSUM pour obtenir une efficacité comparable de contrôle.

D'après Wilson il s'agirait également d'une technique facile et rapide, sans calculs statistiques compliqués, mais reposant sur une théorie qui reste assez complexe [28].

Cependant son utilisation en biologie médicale demeure peu fréquente pour deux raisons essentielles selon Marquis [29]:

- d'abord parce qu'elle nécessite un graphique spécial
- et surtout parce que son interprétation n'est finalement pas toujours aussi aisée qu'il y paraît.

5-3. Méthode des moyennes mobiles

Ces méthodes sont couramment utilisées pour exploiter une série temporelle.

Elles offrent l'avantage de détecter plus rapidement de petites variations ou encore une tendance évolutive du contrôle (croissance ou décroissance progressive) [25].

5-4. Indice T2 de Hotelling

La méthode fait appel à un indice statistique, le T2 de Hotelling, capable d'analyser, dans leur globalité, plusieurs variables de qualité simultanées et interdépendantes. À l'opposé de la fabrication industrielle, uniforme par nature, la production analytique du laboratoire de biologie médicale s'étage sur une large gamme de concentrations. Elle réclame un contrôle de qualité portant sur toute l'étendue des méthodes analytiques raison pour laquelle les fabricants proposent généralement leurs produits de contrôle à trois niveaux de concentration (bas, moyen, élevé). Le CQI devient ainsi tridimensionnel.

Selon Marquis, les erreurs seraient détectées deux à cinq fois plus vite par rapport au contrôle de qualité unidimensionnel. Cependant la difficulté de cette méthode réside dans son absence de valeur informative précise [24].

En effet, cette méthode apparaît surtout complexe dans sa réalisation et, lorsqu'elle permet la détection d'une dérive, il est nécessaire de revenir aux cartes classiques de contrôle pour connaître l'origine de l'anomalie [25].

6-Validation des méthodes : exemple du COFRAC

6-1. Evaluation de la répétabilité

L'essai de répétabilité consiste à analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, même étalonnage dans un délai le plus court possible. Elle est indispensable lors de l'installation d'un nouvel analyseur afin de connaître les performances initiales.

L'effectif idéal est de 30 pour une interprétation statistique optimale. Un nombre d'essais inférieur devra être argumenté en fonction de critères pertinents (coûts des analyses, durée d'analyse, ...)

L'exploitation des résultats consiste à calculer la moyenne (m), l'écart-type (s) et le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales de chaque série.

$$\text{CV en \%} = (s)/m \times 100$$

Le mode d'expression de la fidélité figure dans la norme ISO 5725-2. Le CV calculé est comparé au CV limite admissible, préalablement choisi.

6-2. Evaluation de la fidélité intermédiaire

Elle consiste à analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un des facteurs : l'opérateur, le temps, les lots de réactifs, les étalonnages... Les modalités de calcul sont identiques à celles de la répétabilité.

6-3. Evaluation de la justesse

Elle est estimée en comparant la moyenne obtenue (**m**) lors de l'étude de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire), établie sur des échantillons de **CIQ**, à la valeur cible attendue, assimilée à la valeur "vraie" (**v**) de l'échantillon testé. L'écart observé correspond au **biais**.

$$\text{Biais en \%} = \frac{(m - v)}{v} \times 100$$

En l'absence de CIQ externalisé, l'inexactitude obtenue à partir des résultats des EEQ permettra une approche de l'écart par rapport à la valeur cible.

$$\text{Inexactitude en \%} = \frac{(x - v)}{v} \times 100$$

x : valeur trouvée pour l'EEQ ; **v** : valeur cible

L'évaluation de l'inexactitude est d'autant plus pertinente que le nombre d'échantillons d'EEQ est élevé.

**DEUXIEME PARTIE : EXPLOITATION
DES CONTROLES INTERNES EN
HEMOSTASE**

Le contrôle de qualité en biologie médicale est une obligation légale (décret du 10 décembre 1978 sur le contrôle de qualité des analyses biologiques) et renferme 2 versants :

- Le CQE, souvent appliqué à l'échelle nationale ou internationale
- Le CQI souvent appliqué au sein du laboratoire

Le laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Aristide le Dantec reçoit aussi bien les prélèvements des patients hospitalisés que ceux de patients externes.

Les paramètres en hémostase de routine sont des éléments essentiels au suivi des thérapies anti-thrombotiques (héparine et Anticoagulants oraux) mais également à l'évaluation risque hémorragique.

La coagulation fait intervenir de nombreux facteurs, dont certains sont thermolabiles. De ce fait l'exploration de la coagulation nécessite une phase pré-analytique très rigoureuse

1-Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif principal la maîtrise et le suivi du processus analytique de dosage des paramètres de routine en hémostase sur l'appareil STA compact de Stago à l'aide des cartes de contrôle (CARTE DE LEVEYS JENNINGS) au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide le Dantec (HALD)

Les objectifs spécifiques concernent :

- Le calcul des moyennes et des écarts types pour chaque niveau de contrôle et pour les 3 paramètres de routine (TQ-TCA-Fibrinémie)
- La mise en place de cartes de contrôles de type Levey-Jennings comme outil de la qualité interne
- Le dépistage éventuel de la présence d'erreurs aléatoires ou systématiques au sein du système analytique.

2-Methodologie

2.1-Cadre et période d'étude

Cadre d'étude : Notre étude a été réalisée au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide Le Dantec (HALD)

Durée d'étude : Il s'agit d'une étude prospective et analytique qui s'est déroulée du 1^{er} décembre 2016 au 1^{er} janvier 2017

2-2.Echantillonnage

Notre étude consistait à évaluer les valeurs des contrôles à différentes périodes de la journée de travail.

Nous avons utilisé deux niveaux de contrôles N (contrôles normaux) et P (contrôles pathologiques) à 5 moments de la journée :

- Au démarrage de l'appareil (8h30) : A (contrôle normal effectué à 9h) et A' (contrôle pathologique effectué à 9h)
- Au milieu des prélèvements externes (10h) : B (contrôle normal effectué à 10h) et B' (contrôle pathologique effectué à 10h)
- Avant de démarrer les prélèvements internes (11h30) : C (contrôle normal effectué à 11h30) et C' (contrôle pathologique effectué à 11h30)
- A la fin des prélèvements externes (13h) : D (contrôle normal effectué à 13h) et D' (contrôle pathologique effectué à 13h)
- Et à la fin de l'ensemble des prélèvements (14h30) : E (contrôle normal effectué à 14h30) et E' (contrôle pathologique effectué à 14h30)

Ces contrôles ont été évalués sur les paramètres suivants :

- TQ (Temps de Quick)
- TCA (Temps de Céphaline Activée)
- Fibrinogène

Comme outils d'évaluation de la qualité interne nous avons utilisé les CARTE DE LEVEY-JENNINGS sur lesquelles nous avons appliqué les 6 principales règles de Westgard :

Les règles de rejet au nombre de 3 :

- 1_{3s} : 1 valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne,
- 2_{2s} : 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2 écarts-types du même côté de la moyenne
- R_{4s} : 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écarts-types.

Les règles d'alarmes au nombre de 3:

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

3-Equipement et méthode

3-1.Equipement

a-Appareil STA COMPACT™ des laboratoires Diagnostica STAGO (France)

Le STA compact est un système entièrement automatisé, capable de réaliser tous les tests d'hémostase ou de coagulation qu'ils soient en tests chronométriques, photométriques ou chromogéniques en mode d'accès aléatoire (chargement aléatoire des échantillons). Le système de gestion des échantillons offre un haut débit de travail et un traitement modéré et rapide des échantillons d'urgence sans avoir besoin d'interrompre les tests en cours d'analyse.

Tous les étalonnages et les dilutions sont réalisés automatiquement, en augmentant la productivité du personnel pour les laboratoires effectuant des volumes modérés et des tests de coagulation spécialisés. Il répond aux exigences d'une grande variété de laboratoires de coagulation à travers le monde.

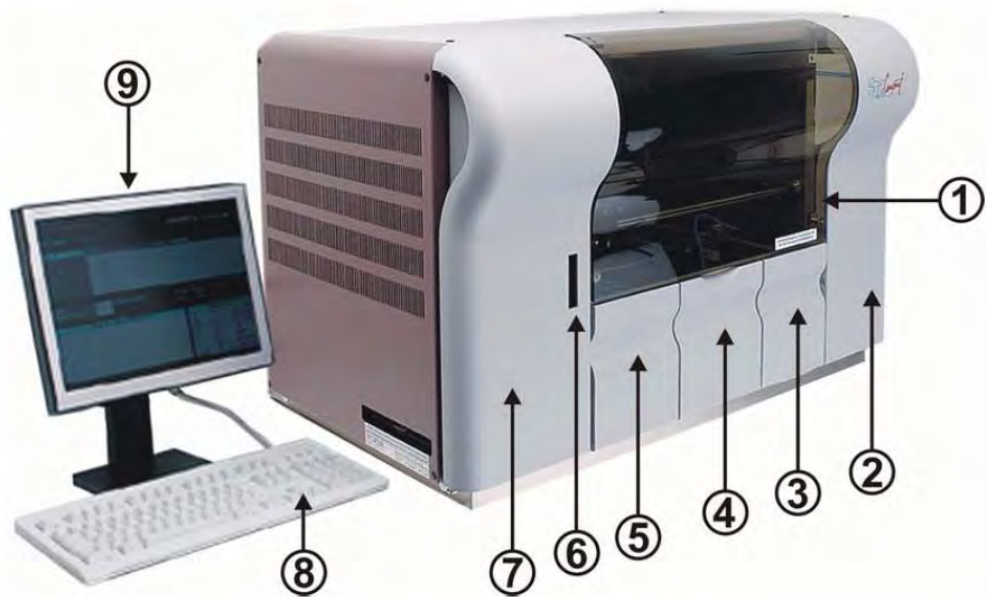


Figure 6 : Vue globale du STA COMPACT™ (Stago, France)

1= Face avant

2= Portillon droit (accès à la seringue et à la bobine de cuvettes)

3= Tiroir poubelle cuvettes

4= Tiroir produits

5= Tiroir échantillons

6= Lecteur de codes-barres

7= Portillon gauche (accès au lecteur de disquettes)

8= Clavier

9= Ecran couleur LCD SVGA

b- Maintenance hebdomadaire de l'automate *STA COMPACTTM* des laboratoires Diagnostica STAGO (France)

La maintenance hebdomadaire consiste à nettoyer les différents organes qui composent l'appareil *STA COMPACT* (puits de rinçage, aiguilles, tiroir produits, tiroir échantillons, platine de mesure, ventouse, filtre à air) mais aussi, vérifier le niveau de certains produits tels que le liquide de refroidissement du réservoir Peltier. Cette maintenance permet d'augmenter la durée de vie de l'appareil.

c-Conditions environnementales de bonne marche de l'appareil

Les conditions d'utilisation de l'appareil sont les suivantes :

- Pour utilisation à l'intérieur
- Résistance aux chocs : suivant les normes en vigueur
- Température : +15°C à +32°C
- Hygrométrie : 20 % à 80 % d'humidité relative sans condensation
- Altitude : <2 000 mètres

3-2. Principe des méthodes

a-Présentation de la technique chronométrique

Le principe de la technique chronométrique, consiste à mesurer la variation de l'amplitude d'oscillation de la bille. Une diminution de l'amplitude correspond à une augmentation de la viscosité du milieu, soit au phénomène de coagulation. Un algorithme utilise cette variation d'amplitude pour déterminer le temps de coagulation.

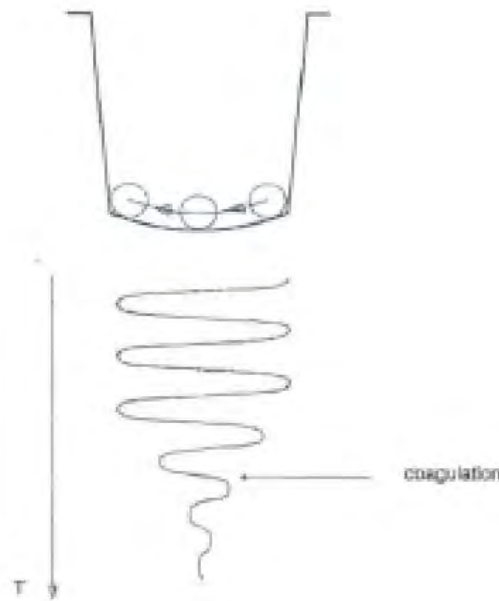


Figure 7 : Schéma mouvement de la bille.

A viscosité constante, on obtient un balancement pendulaire constant de la bille grâce à deux rails incurvés du fond des cuves et un champ électromagnétique crée alternativement de chaque côté de la tête de mesure pour entretenir ce balancement.

Pour chaque tête de mesure, le champ magnétique est créé par deux bobines de motorisation et est ajusté en fonction de la viscosité du milieu et du type de test (caillot faible pour le fibrinogène, caillot normal pour tous les autres).

Les bobines de mesure comprennent une bobine émettrice et une bobine réceptrice.

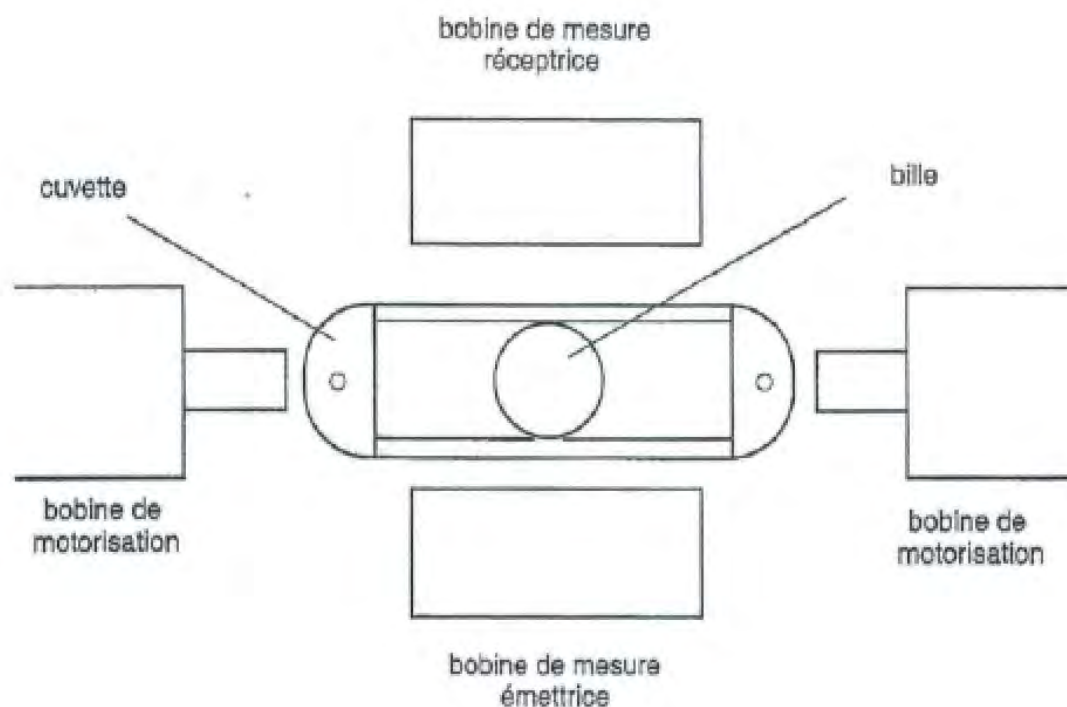


Figure 8 : Principe physique du système de mesure

b-Principe biologique des tests

Temps de Quick

La détermination du Taux de prothrombine (TP) avec l'automate STA COMPACT de Stago consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation du plasma à étudier à celui d'un témoin normal servant de référence. Le réactif est pré calibré. On mesure ainsi le temps de coagulation d'un plasma citraté, pauvre en plaquettes, en présence de thromboplastine calcique.

L'appareil affiche les TQ en secondes, calcule les TP correspondant exprimés en pourcentage (droite de Thivolle)

Temps de Céphaline Activé (TCA)

La détermination du TCA avec l'automate STA COMPACT de Stago consiste à mesurer le temps de recalcification plasmatique en présence d'un substitut plaquettaire (céphaline) et d'un activateur particulaire non sédimentable (silice, kaolin, célite...). On mesure ainsi le temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié à 37°C en présence de phospholipides (substitut plaquettaire) après activation complète du système contact.

Taux de Fibrinogène

Il s'agit de la détermination quantitative du fibrinogène (selon Clauss), avec l'automate STA COMPACT de Stago.

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma dilué dans des proportions adéquates, à 37°C et en optimum calcique, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.

Il s'agit d'une dilution au 1/10 ou 1/20 (selon le kit utilisé) à l'aide du tampon Owren-koller (pH≈7,35) fourni dans le kit de réactifs.

3-3.Réactifs et consommables

a-Plasmas de contrôle

Au cours de notre étude, nous avons utilisé un lot unique (**LOT 115020**)

PRODUITS DE CONTROLE : Plasmas de contrôle fabriqués par les laboratoires de STAGO (France) (30).

Ce plasma permet d'effectuer le Contrôle de Qualité Interne (CQI au sens du GBEA et de la norme ISO 15189) de tests d'Hémostase.

- **COMPOSITION :**

Ces échantillons de contrôle sont des plasmas citratés d'origine humaine et passent sous forme lyophilisée.

- **PRECAUTIONS :**

Ce réactif est destiné exclusivement à un usage in vitro. Bien que ce plasma testé se révèle négatif à l'Ag HBs, aux Ac anti HIV et aux Ac anti VHC, il doit être manipulé avec les précautions d'usage relatives aux produits potentiellement infectieux car aucune des méthodes d'analyses actuelles ne peut garantir de façon absolue l'absence de tout agent pathogène transmissible. Ce plasma de contrôle est à utiliser de façon identique à celle des plasmas de patient.

- **RECONSTITUTION :**

Elle doit être effectuée avec un soin tout particulier.

- Utiliser de l'eau distillée de bonne qualité (ou de l'eau pour préparations injectables).
- Éviter toute perte de substance à l'ouverture du flacon (par le bouchon en particulier).
- Mesurer précisément 1 ml.
- Refermer le flacon avec son bouchon d'origine.
- Laisser la solution se stabiliser 30 minutes à température ambiante (entre +18°C et +25°C), puis homogénéiser par rotations lentes avant emploi.

- **CONSERVATION :**

- Avant reconstitution : conservation entre + 2°C et + 8° C jusqu'à la date de péremption indiquée sur les étiquettes.
- Après reconstitution et ouverture du flacon :
Utiliser le plasma entre la 30^{ème} et la 120^{ème} minute après reconstitution.
Ne pas congeler

b-Réactifs de l'hémostase de routine

- **TCA :** réactifs PTT®A, CaCl₂ ®

STA®-PTT A : réactif lyophilisé contenant un substitut plaquettaire (céphaline) (2) extrait de tissu cérébral de lapin et un activateur particulaire (silice) en milieu tamponné.

STA®-CaCl₂ 0.025 M : Solution de CaCl₂ 0,025 M

- **FIB:** Fibri-prest® ou STA Fibrinogen®, owren-koller ®

STA®-Liquid Fib : thrombine calcique titrée (environ 100 unités NIH/ml) d'origine humaine contenant un inhibiteur spécifique de l'héparine permettant le dosage du fibrinogène sur le plasma des patients traités par cet anticoagulant.

- **TP :** Neoplastine®

STA®-Neoplastine® Cl plus :

- Réactif 1 : STA®-Neoplastine® Cl plus, thromboplastine précalibrée lyophilisée, préparée à partir du tissu cérébral frais de lapin. La STA®-Neoplastine® Cl plus contient un inhibiteur de l'héparine, ceci permet de rapporter un allongement du temps de Quick à un déficit réel en facteurs II, V, VII, X et/ou fibrinogène.

La valeur de L'ISI, corrélée par rapport à un étalon secondaire de la RBT (Rabbit Brain Thromboplastin) sur les instruments de la ligne STA, est indiquée sur le papillon inclus dans le coffret.

- Réactif 2 : solvant contenant du calcium, flacon de 5 ml ou de 10 ml

4-RÉSULTATS

La méthodologie que nous avons utilisée, nous a permis d'aboutir aux résultats ci-dessous.

4-1. Calcul des valeurs de références

Avant le début de notre travail, nous avons réalisé un probatoire de 20 contrôles (1/jour) provenant du même lot que les contrôles de notre étude, afin d'obtenir les valeurs de références (Moyenne, écart-type, et coefficient de variation).

Ces dernières ont été calculées pour chaque paramètre et pour les deux niveaux de contrôles (Tableau I).

Tableau I : Valeurs de références du Probatoire

Contrôles (probatoire)	Moyenne cible	Ecart-type cible ET_C	CV cible
TCA_N	33,8	1,14	3,38
TCA_P	63,1	3,55	5,63
TP_N	96	5,15	5,34
TP_P	53	2,17	6,22
Fib_N	2,58	0,14	5,31
Fib_P	1,08	0,06	5,2

Nous avons également calculé la moyenne, l'écart-type ainsi que le coefficient de variation avec les valeurs des contrôles obtenues lors de notre étude pour chaque paramètre (TP, TCA, Fibrinogène) et pour les deux niveaux de contrôle (Normal et Pathologique) (tableau II).

Tableau II : Moyenne, écart-type et du Coefficient de variation calculés à partir des contrôles de notre étude

Contrôles (étude)	Moyenne	Ecart-type ET_E	CV
TCA_N	33,32	3,58	10,74
TCA_P	63,009	4,9	6,82
TP_N	92,05	8,6	9,34
TP_P	36,09	2,99	8,28
Fib_N	2,62	2,62	16,13
Fib_P	1,158	0,15	12,95

Tableau III : Calcul du Biais pour les différents paramètres de l'étude

Contrôles	Biais en %	Rapport ET_E/ET_C
TCA_N	1,42	>1
TCA_P	0,14	>1
TP_N	4,11	>1
TP_P	3,11	>1
Fib_N	1,55	>1
Fib_P	7,22	>1

Nous avons par la suite comparé l'écart-type cible (obtenu à partir des valeurs du probatoire) avec l'écart-type obtenu à partir des valeurs des contrôles de notre étude (Tableau IV).

Tableau IV : Comparaison entre L'écart-type cible et l'écart-type de l'étude

Contrôles	Ecart-type cible	Ecart-type	Rapport
	ET_C	ET_E	ET_E/ET_C
TCA n	1,14	3,58	>1
TCA p	3,55	4,9	>1
TP n	5,15	8,6	>1
TP p	2,17	2,99	>1
Fib n	0,14	2,62	>1
Fib p	0,06	0,15	>1

L'écart-type cible obtenu à partir du probatoire est inférieur à celui obtenu lors de l'étude. De ce fait l'intervalle de confiance (+2s/-2s) sera également réduit.

Par exemple, pour le TCA n :

- avec le probatoire l'IC cible = +2,28/-2,28
- tandis qu'avec notre étude IC = +7,16/-7,16.

Nous avons également comparé le coefficient de variation cible (obtenu à partir des valeurs du probatoire) au coefficient de variation obtenu à partir des valeurs des contrôles de notre étude (Tableau V).

Tableau V : Comparaison entre le coefficient de variation cible et le coefficient de variation de l'étude

Contrôles	CV Cible CV_C	CV Etude CV_E	CV_E/ CV_C
TCA n	3,38	10,74	$CV_E > CV_C$
TCA p	5,63	6,82	$CV_E > CV_C$
TP n	5,34	9,34	$CV_E > CV_C$
TP p	6,22	8,28	$CV_E > CV_C$
Fib n	5,31	16,13	$CV_E > CV_C$
Fib p	5,2	12,95	$CV_E > CV_C$

4-2. Analyse des résultats des contrôles internes de qualité

L'analyse des resultats s'est faite à l'aide des cartes de Levey-Jennings que nous avons tracé pour chaque paramètre et pour les deux niveaux de contrôles à l'aide des données recueillies au cours du mois de décembre 2016. Ainsi

Nous avons obtenus les cartes suivantes sur lesquelles nous avons repéré les différentes règles de westgards.

Pour le TCA les CQI normaux obtenu lors de notre étude, ont permis de tracer le diagramme suivant :

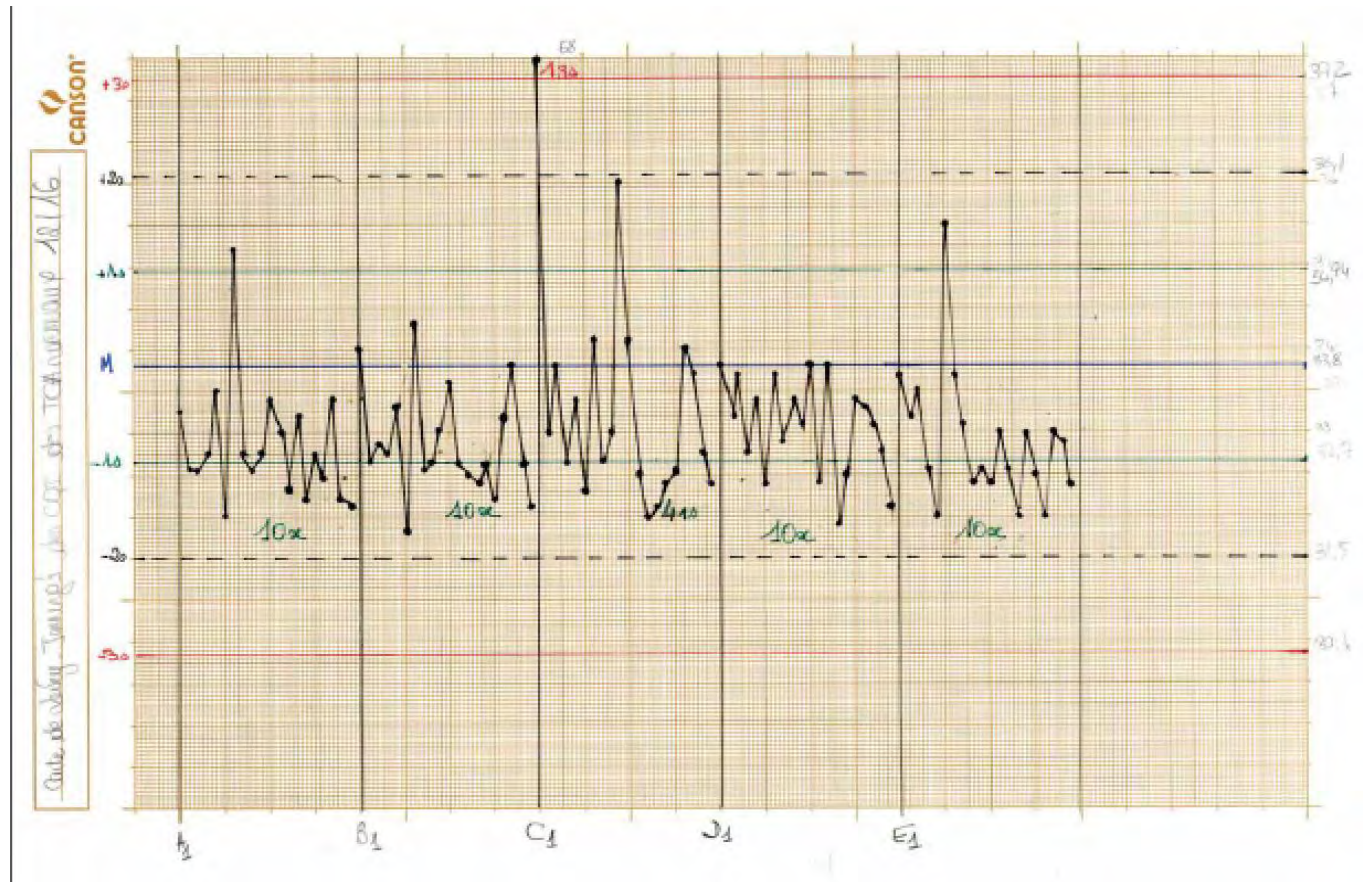


Figure 9 : Carte de Levey-Jennings des CQI du TCA normal

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent en dessous de la moyenne et la plupart des points se trouvent dans l'intervalle de confiance $+1s/-1s$.

Nous avons retrouvé 5 règles d'alarmes (4 pour 10_x et 1 pour 4_{1s}) observées à toutes les heures de passage, et 1 règle de rejet 1_{3s} survenue le 1^{er} jour de l'étude lors du deuxième passage du contrôle, à 12h (C1).

La règle 10_x signifie que nous avons retrouvé 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

La règle 4_{1s} signifie que nous avons obtenu 4 valeurs consécutives éloignées de plus d'un écart-type du même côté de la moyenne.

La règle 1_{3s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

Pour le TCA, les CQI pathologiques effectués lors de notre étude, ont permis de tracer le diagramme suivant :

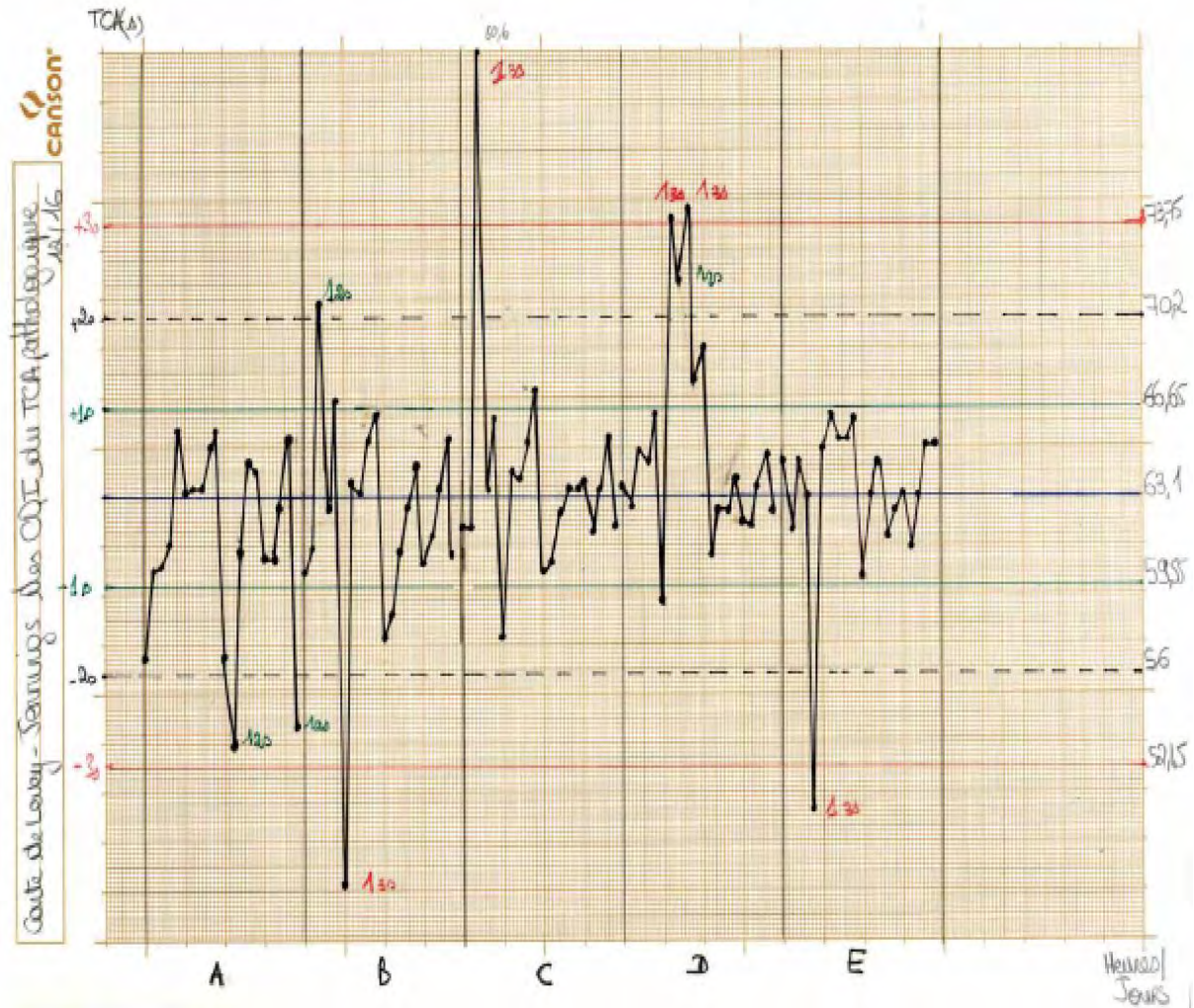


Figure 10 : Carte de Levey-Jennings des CQI du TCA pathologique

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent de part et d'autre de la moyenne dans l'intervalle de confiance $+1s/-1s$.

Nous avons observé 4 règles d'alarmes 1_{2s} et 5 règles de rejets 1_{3s} survenues de façon aléatoire à toutes les heures de passage des contrôles (A, B, C, D, E)

La règle 1_{2s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 2 écarts-types de la moyenne et la règle 1_{3s} , que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

Pour le TP, les CQI normaux effectués lors de notre étude, ont permis de tracer le diagramme suivant :

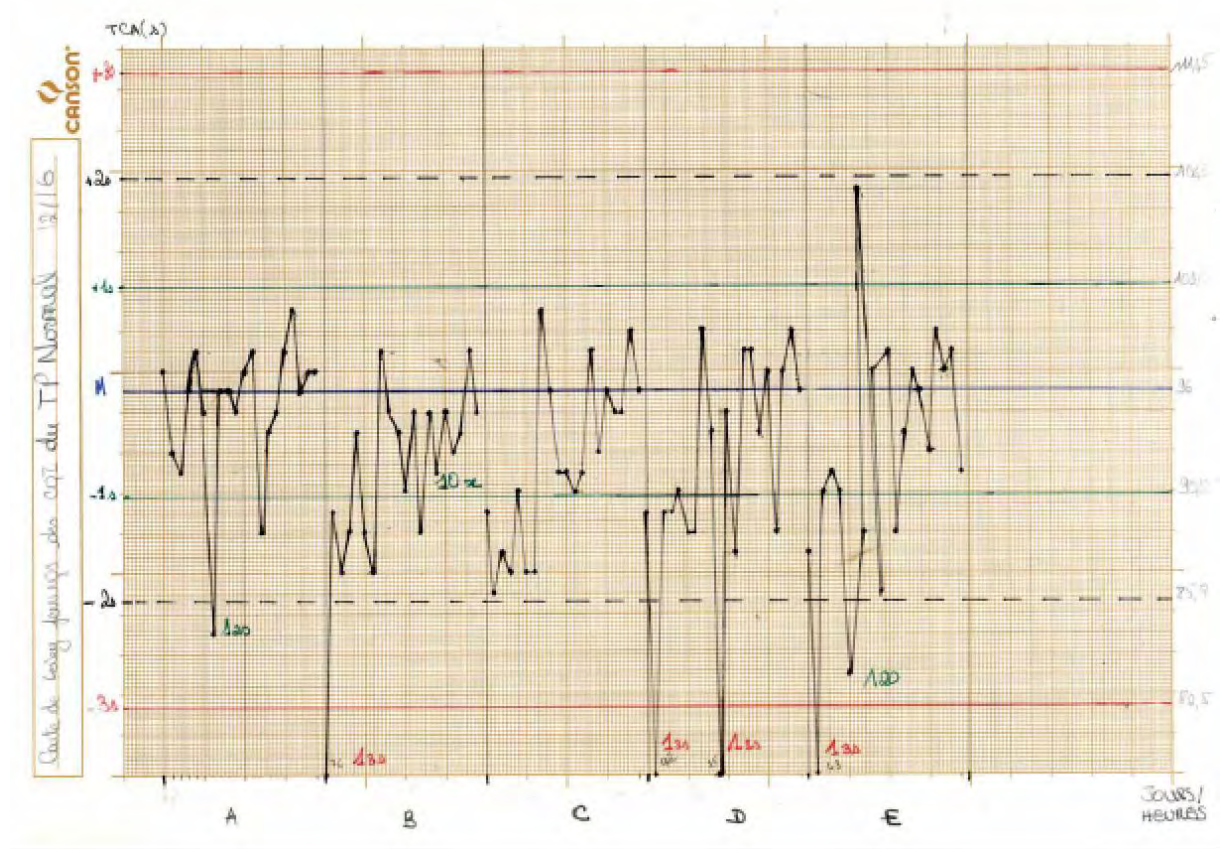


Figure 11 : Carte de Levey-Jennings des CQI du TP normal

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent en dessous de la moyenne.

Nous avons observé 3 règles d'alarmes (2 pour 1_{2s} et 1 pour 10_x) et 4 règles de rejets 1_{3s} survenues de façon aléatoire à toutes les heures de passage des contrôles.

La règle 1_{2s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 2 écarts-types de la moyenne.

La règle 10_x signifie que nous avons retrouvé 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

La règle 1_{3s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

Pour le TP, les CQI pathologiques effectués lors de notre étude, ont permis de tracer le diagramme suivant :

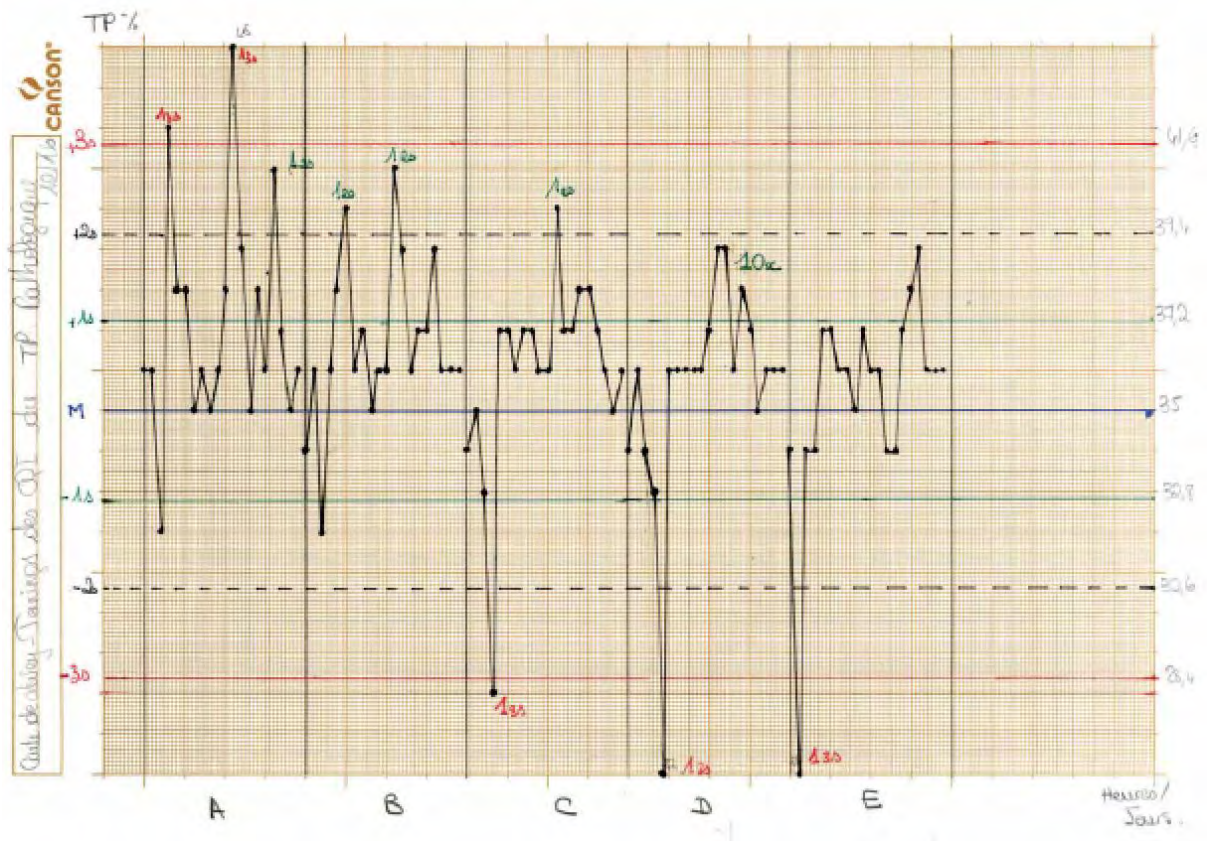


Figure 12 : Carte de Levey-Jennings des CQI du TP Pathologique

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent au dessus de la moyenne.

Nous avons observé 5 règles d'alarmes (4 pour 1_{2s} et 1 pour 10_x) et 5 règles de rejets 1_{3s} survenues de façon aléatoire à toutes les heures de passage des contrôles.

La règle 1_{2s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 2 écarts-types de la moyenne.

La règle 10_x signifie que nous avons retrouvé 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

La règle 1_{3s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

Pour la Fibrinémie, les résultats des CQI normaux obtenus lors de notre étude, ont permis de tracer le diagramme suivant :

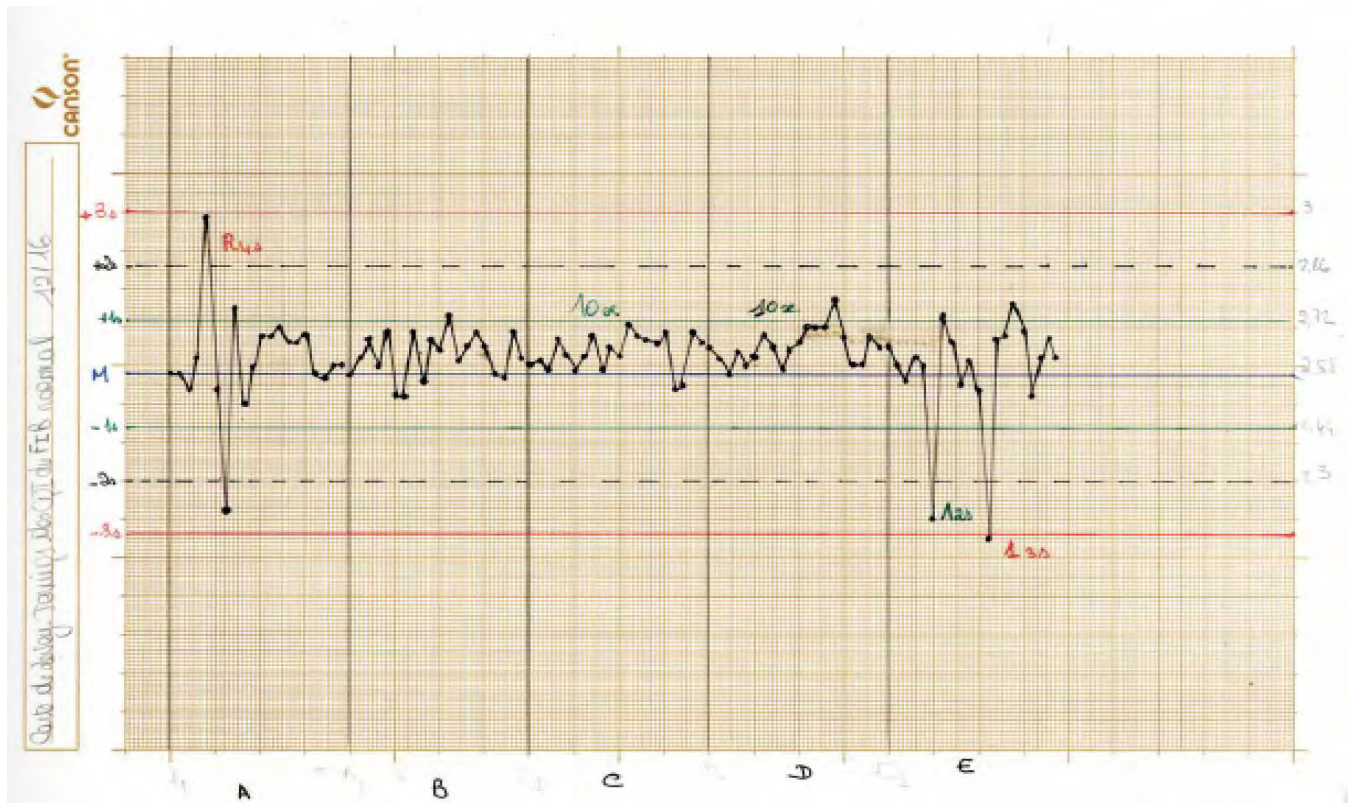


Figure 13 : Carte de Levey-Jennings des CQI de la Fibrinémie Normale

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent au dessus de la moyenne et la plupart des points se trouvent dans l'intervalle de confiance $+1s/-1s$.

Sur cette carte de contrôle nous avons retrouvé 3 règles d'alarmes (2 pour 10_x et 1 pour 1_{2s}) et 2 règles de rejets (1 pour 1_{3s} et 1 pour R_{4s})

La règle 1_{2s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 2 écarts-types de la moyenne.

La règle 10_x signifie que nous avons retrouvé 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

La règle 1_{3s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

La règle R_{4s} signifie que nous avons deux valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écarts-types.

Pour la Fibrinémie les CQI pathologiques ont permis de tracer le diagramme suivant :

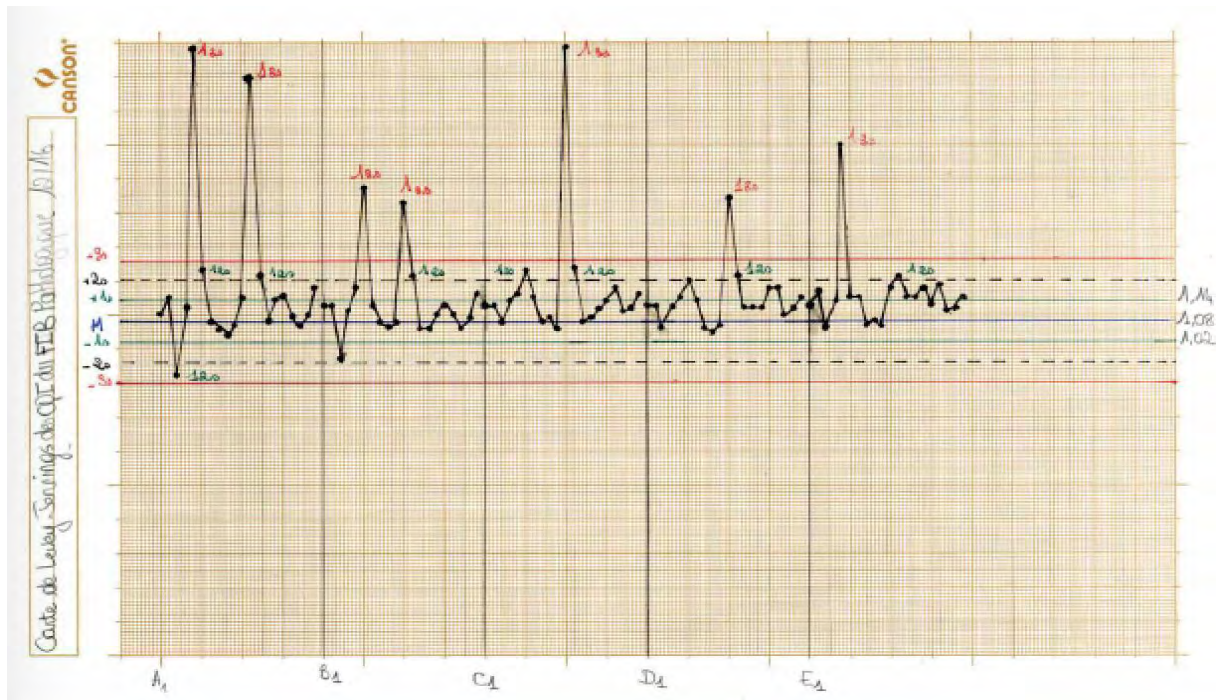


Figure 14 : Carte de Levey-Jennings des CQI de la Fibrinémie Pathologique

Sur ce diagramme la majorité des valeurs se situent au dessus de la moyenne et 8 règles d'alarmes 1_{2s} et 7 règles de rejets 1_{3s} ont été observées.

La règle 1_{2s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 2 écarts-types de la moyenne.

La règle 1_{3s} signifie que nous avons obtenu une valeur éloignée de plus de 3 écarts-types de la moyenne.

Au total, sur les 600 points de contrôles effectués, nous avons retrouvé 24 points de rejet (4 %) dont 23 points pour la règle 1_{3s} , 1 pour la règle R_{4s} et 28 points d'alerte (4,66 %) dont 19 pour la règle 1_{2s} , 8 pour la règle 10_x et enfin 1 pour la 4_{1s} .

Il n'y a pas de répartition homogène des erreurs.

5-DISCUSSION

Le Laboratoire d'analyses Bio-Médicales (LABM) possède une place fondamentale dans le diagnostic et la prise en charge des maladies.

Son rôle principal étant de fournir des résultats de qualité dans les meilleurs délais. Ainsi, cette étude a pour objectif général d'analyser la maîtrise du processus analytique en Hémostase de routine.

Pour une bonne reproductibilité inter-série, le coefficient de variation CV doit être inférieur à 10% [33]. Au cours de notre étude nous avons retrouvé pour le contrôle normal du TCA, et les contrôles normaux et pathologiques de la fibrinémie, des coefficients de variation supérieurs, allant de 10,74 pour le contrôle N du TCA à 16,13 pour le contrôle normal de la Fibrinémie. Cela reflèterait un problème de reproductibilité et donc de précision.

Il existe plusieurs sources auxquelles nous pouvons nous référer pour déterminer les niveaux de précision attendus et qui comprennent :

- Des informations sur la précision fournies dans la notice du produit ou le manuel de l'automate
- Des programmes de comparaison inter-laboratoires
- Des enquêtes ponctuelles
- Des évaluations d'automates et de méthodes publiées dans les journaux spécialisés [32].

La justesse est exprimée par le biais en % de la valeur cible (SH GTA 06 p 10)

Quand un processus analytique est sous contrôle, environ 68% des valeurs de CQ sont comprises entre $\pm 1ET$ (écart-type). De la même manière, 95,5% des valeurs de CQ sont comprises entre $\pm 2ET$ par rapport à la moyenne. Environ 4,5% de toutes les données seront en dehors des limites de $\pm 2ET$ quand le processus analytique est sous contrôle. Environ 99,7% de toutes les valeurs de CQ sont comprises entre $\pm 3ET$ par rapport à la moyenne.

En principe seulement 0,3% ou 3 valeurs sur 1000 seront situées en dehors des limites $\pm 3ET$, toute valeur en dehors des $\pm 3ET$ sera associée à un état d'erreur significatif et les résultats de patients ne devront pas être validés [32].

Sur les 600 valeurs de CQ

- 432 étaient comprises entre $\pm 1ET$ (écart-type) soit 72 % : le processus analytique semble donc être sous contrôle
- 556 entre $\pm 2ET$ soit 92,66 % soit moins de 95,5 %
- 23 en dehors des limites $\pm 3ET$ soit 3,83 %, soit plus de 12 fois la limite autorisée.

Au début, la mise en place d'un contrôle de qualité au laboratoire nous a paru simple en nous basant sur la création du diagramme de Levey-Jennings à l'aide de la moyenne et de l'écart-type d'un probatoire de 20 contrôles (1/jour) sur 1 mois qui sont établis pour optimiser la probabilité de détecter une erreur de mesure suffisamment importante, tout en minimisant la fréquence d'alerte erronée.

Cependant, l'interprétation des résultats peut conduire à des conclusions erronées pour le niveau de contrôle, parce qu'un écart-type basé sur les mesures réalisées pendant une période inférieure à un mois de détermination de la moyenne est généralement insuffisamment représentatif. Cette courte période de probatoire a peu de chance d'inclure toutes les Sources de variabilité possibles de la méthode. Pour cela il fallait déterminer un écart-type cumulé sur une période de 6 à 12 mois qui inclut les contributions de toutes les sources de variabilité telles qu'elles se manifestent et telles qu'elles sont prises en compte et reflétées par les résultats individuels de contrôle de qualité [33].

En effet nous avons calculé les ET (s) à partir des résultats des contrôles de notre étude, que nous avons comparés aux ET du probatoire (ET cible). Ces derniers étaient nettement inférieurs à ceux obtenus au cours de notre étude, diminuant ainsi l'intervalle de confiance (+2s/ -2s).

Cela pourrait s'expliquer par le fait que nous avons utilisé 100 valeurs pour chaque contrôle afin de calculer l'ET de notre étude, prenant en compte ainsi davantage de sources de variabilité d'où des ET plus grands et par conséquent un intervalle de confiance plus large (Tableau IX).

- Pour le TCA n, l'IC cible obtenu avec le probatoire était de $+2,28/-2,28$ tandis que notre étude a donné un IC entre $+7,16$ et $-7,16$ soit plus de 3 fois l'IC cible
- Pour le TCA p, l'IC cible était de $+7,1/-7,1$ tandis que notre étude a donné un IC entre $+9,8$ et $-9,8$. Ce dernier étant plus large que l'IC cible
- Pour le Tp n, l'IC cible était de $+10,3/-10,3$ tandis que notre étude a donné un IC entre $+17,2$ et $-17,2$ soit plus de 3 fois l'IC cible
- Pour le TP p, IC cible était de $+4,34/-4,34$ et l'IC de $+5,98$ à $-5,98$
- IC cible du Fib n, était de $+0,28/-0,28$ et pour l'étude de $+5,24$ à $-5,24$ soit plus de 18 fois l'IC cible
- IC cible du Fib p, était de $+0,12$ à $-0,12$ et pour l'étude IC entre $+0,3$ et $-0,3$

Un probatoire effectué sur une plus longue durée aurait sans doute donné un intervalle de confiance cible plus grand et par conséquent un plus grand nombre de valeurs situées dans l'intervalle de confiance et moins de contrôles considérés comme étant « Hors Normes ».

Les règles les plus apparentes sont la règle 1_{3s} pour 23 contrôles passés, suivie de la règle 1_{2s} pour 19 contrôles passés et enfin la règle 10_x pour 8 contrôles effectués. Selon la nature de la règle violée, on aura une indication sur le type d'erreur analytique observé.

La règle 1_{3s} (1 mesure $> \pm 3s$) détecte les erreurs aléatoires pouvant être dues à :

- une mauvaise opération de distribution des volumes (échantillons ou réactifs)
- une erreur de mesure.

La Règle 1_{2s} est considérée comme un avertissement et non pas comme un critère de rejet d'une série. Elle est violée lorsqu'un résultat de CQI se situe entre le seuil d'avertissement $2s$ et le seuil d'alarme $3s$.

La Règle 10_x détecte les erreurs systématiques qui peuvent-être dues :

- au comportement des solutions de calibrage (différent de celui des échantillons à doser);
- aux étalons : nature, titre (stabilité au cours de la conservation);
- à la destruction de l'analyste au cours des étapes précédant le dosage (prélèvement, transport, centrifugation, décantation);
- à la méthode de mesure ou de calcul.

Nous n'avons pas observé de dérive liée à l'heure. En effet, ces points sont apparus aux différentes heures de passage des contrôles.

Cette étude nous a donc permis de déceler l'existence d'erreurs aussi bien aléatoires que systématiques au niveau du processus analytique du STA compact de STAGO pouvant être dues à une multitude de facteurs. Il est à présent indispensable de poursuivre cette démarche en recherchant les différentes causes engendrant ces erreurs, parmi lesquelles :

- Des variations des conditions environnementales (température, humidité) ;
- La dégradation des réactifs ou des kits ;
- La dégradation du matériel de contrôle ;
- Une erreur de manipulation de l'opérateur ;
- Un défaut dans le suivi des instructions du fabricant ;

- Un défaut de l'équipement et du petit matériel (exactitude des volumes distribués par les pipettes) ;
- Une erreur de calibration.

CONCLUSION

Le laboratoire d'analyses de biologie médicale possède une place fondamentale dans le diagnostic et la prise en charge des patients, et a pour rôle de fournir des résultats de qualité dans les meilleurs délais.

L'hémostase se situe en 2^{ème} position en hématologie après la NFS, elle est donc essentielle aussi bien au suivi des thérapies anti-thrombotiques (héparine et anticoagulants oraux), à l'évaluation du risque hémorragique, que dans le cadre d'un bilan pré-opératoire.

Dans ce cadre, nous avons mené ce travail sur la mise en œuvre des Contrôles Internes de Qualité (CIQ) et leur exploitation via les cartes de contrôle de type Levey-Jennings afin de nous assurer de la maîtrise du processus analytique sur l'automate d'hémostase STA compact de STAGO.

Ainsi ont été observées après application des règles de Westgard sur ces cartes de contrôles, aussi bien des erreurs aléatoires que systématiques témoignant ainsi des failles au niveau de la maîtrise du processus analytique.

Pour résoudre des problèmes de contrôle de qualité il est utile d'avoir des lignes de conduite et des procédures établies sur les actions à mener pour corriger les erreurs. Souvent, les fabricants d'équipement ou de réactifs fournissent des directives qui peuvent être utiles. Il est nécessaire d'utiliser toutes les recommandations disponibles sur la résolution des problèmes.

Ainsi, une étude ultérieure devra être réalisée afin de détecter les causes des erreurs retrouvées dans le cadre de cette étude, de manière à appliquer les actions correctives nécessaires pour y remédier.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) - version II : arrêté du 26/11/99 - parution au JO le 11/12/99).
2. **PISCHEDDA P., SANDERS P., BAUSIERE C., et coll.** GBEA, certification et accréditation, mode d'emploi comparatif. Spectra Biologie, 1999, 18, 105, 29-34.
3. Norme européenne : NF EN ISO/CEI 17025- « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais » – Septembre 2005 – AFNOR
4. Norme européenne : EN ISO 15189 -« Laboratoires d'Analyses de Biologie médicale : Exigences particulières concernant la Qualité et la Compétence » – Novembre 2003 -AFNOR.
5. **DUMORTIER D.** Histoire de la qualité : management de la qualité ISO 9000.Mis à jour le 17 février 2010. Disponible sur : <http://www.cdumortier.fr/menu.html>
6. **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.
7. **LEVEY S. AND JENNINGS E.R.,** The use of control charts in the clinical laboratories, Am. J. Clin. Pathol., 1950; 20,1059-1966
8. **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.

9. **WESTGARD J.O, GROTH T., ARONSSON T., et coll**, Combined Shewhart-CUSUM control chart for improved quality control in clinical chemistry. Clin. Chem., 1977, 23, 1881-1887.
10. **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.
11. **BRILMAN J**. Les meilleures pratiques de management dans le nouveau contexte économique mondial. Eyrolles-Edition d'organisation 2001-p257
12. **SAMB, B** Introduction à la qualité sanitaire : principe de la démarche qualité et méthode HACCP, 2005, 52p.
13. ISO 9000:2005, définition 3.1.1
14. Organisation mondiale de la santé -Système de gestion de la qualité au laboratoire-Outil de formation OMS on behalf of the US Centers for Disease Control and Prevention ; The Clinical and Laboratory Standards Institute 2009 ; 4
15. ISO 15189 : version 2012, définition 3.19
16. ISO 15189 : version 2012, définition 3.20
17. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/staticmed/E-ENC/doc_qualit_complet.pdf
Aout 2016

18.Fiche contenu 7.1 : Vue d'ensemble du contrôle de qualité pour les tests quantitatifs

http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/7_b_content_quant_qc_fr.pdf?ua=1

Septembre 2016

19.ISO 15189 : version 2012 ; 5.6.2.1 p33

20.ISO 15189 : version 2012 ; 5.6.2.2 p33

21.Marquis P. ,Masseyeff R. ,John libbey Eurotext, Evaluer une méthode de contrôle de qualité interne : application au contrôle multidimensionnel
Volume 60, numéro 5, Septembre - Octobre 2002

22.Guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale
SH GTA 06

23.**PARVIN C. A.** Assessing the Impact of the Frequency of Quality Control Testing on the Quality of Reported Patient Results. Clinical Chemistry, 2008, 54:12 2049–2054

24. Marquis P., Masseyeff R., Evaluer une méthode de contrôle de qualité interne : application au contrôle multidimensionnel. Ann biol clin (paris) 2002 ; 60(5):307-16

25.**Guénet D., Moineau M.-P. , Morin J.-F. , Codet J.-P.** Exploitation des contrôles de qualité : Les cartes de Levey-Jennings sont-elles suffisantes en pratique quotidienne ?

26.**Deom A., Mauris A., Atiki N., et coll** Contrôle de qualité interne partie III Centre suisse du contrôle qualité mars 2006 mise à jour juin 2014

- 27.Kemp KW, Nix AB, Wilson DW, et coll** Internal quality control of radio-immunoassays. J Endocrinol 1978;76(2):203-10
- 28.Wilson DW, Griffiths K, Kemp KW, et coll** Internal quality control of radio-immunoassays : monitoring of error. J endocrinol 1979;(80)3:365-72
- 29.Marquis P.**Le contrôle de qualité interne au laboratoire : progrès et perspectives. Journées internationales de biologie, Paris, Novembre 2002.
- 30.**<http://probioqual.fr/Notes%20Techniques/Notes%20techniques%20HEMPE%202011.pdf>
Décembre 2016
- 31.PERIGORD M.** Réussir la qualité totale. Nouv. Éd., Paris : Ed. d'organisation, 1990.p46.371P.2-7081-0783-6.
- 32.Cooper G.,** CLS, MHA Manager of Clinical Standards and Practices : leçon de base de contrôle de qualité au laboratoire cahier de travail de CQ. Bio-Rad Laboratories, Inc. Quality Systems Division. 2008
- 33.AZZI Z., SADOK S.** Automatisation et contrôle de qualité en hémostase Expérience du laboratoire d'hémobiologie CHU TLEMCEN Thèse soutenue le 7 juillet 2013