



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 66

GESTION DES CONTROLES INTERNE DE QUALITE AU LABORATOIRE CENTRAL DE VIROLOGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Madame Imane BOUANAYA

Née le 03 Avril 1991 à Témara

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Contrôle; Qualité; Contrôle interne de qualité; ISO 15189

Membres du Jury :

Monsieur Amine IDRIS LAHLOU

Professeur de Microbiologie

Président

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Rapporteur

Monsieur Badreddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Juge

Madame Myriame SEFFAR

Professeur de Microbiologie

Juge

Madame Sanae BOUHSAIN

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Doyen de FMPT



Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr.CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr.DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr.DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces



A ma très chère mère

Je dédie ce projet aux êtres les plus chers de mon cœur

Qui ma soutenu durant toute ma vie, qui m'a aidé durant mes années d'études, qui m'a appris à aimer le travail et le bon comportement et pour son amour infini.

Je souhaite prouver mon grand remerciement qui ne sera jamais suffisant à elle que j'espère la rendre fière par ce travail.

A mon mari

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerai bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A ma grande mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. J'implore dieu le tout puissant de vous accorder bonne santé et longue vie.

A mes amies Khadija et Dounya

Je vous dédie ce travail en témoignage des liens solides et intimes qui nous unissent et pour leurs soutiens, encouragements en vous souhaitant un avenir plein de succès et de bonheur.

A ma famille

Votre confiance en moi, vos encouragements, vos prières sont ce qui m'a poussé et me pousse toujours à suivre la voie de l'excellence, à rêver et à réaliser mes rêves.

A tous les gens qui m'ont encouragé

Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur LAHLOU AMINE Idriss

***Pharmacien biologiste, Professeur de la Microbiologie, chef de service du
laboratoire de Virologie HMIMV- Rabat***

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de
cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien
voulu témoigner*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter
de l'étendue de votre savoir*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de
Notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame KABBAJ Hakima

Médecin biologiste, Professeur Agrégé de Microbiologie Laboratoire

Central de virologie du CHIS- Rabat.

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables

Nous n'oublions jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillons en toutes circonstances

Veillez trouver ici l'expression de nos respectueuses considérations et nos profondes admirations pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour j'ai l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur LMIMOUNI Badreddine

Pharmacien, Professeur de parasitologie mycologie, chef de service

HMIMV-Rabat

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, monsieur, de vous exprimer notre reconnaissance,
notre respect et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande
reconnaissance.*

A NOTRE JUGE DE THESE

Madame SEFFAR Myriam

Professeur de l'Enseignement Supérieur de microbiologie, chef de service

laboratoire central de Virologie CHIS- Rabat

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à

l'encontre de notre travail

Veillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A notre professeur et juge de thèse

Madame Sanae Bouhssaine

Pharmacien biologiste, Professeur de Biochimie, service biochimie

HMIMV-Rabat

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec laquelle
vous avez bien voulu siéger parmi notre jury de thèse.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et
de nos sincères remerciements.*

Liste des abréviations



Abréviations

CEQ	: Contrôle externe de qualité
CHUIS	: Centre hospitalier Universitaire Ibn Sina
CLSI	: Clinical and laboratory standards institute
CMIA	: Méthode immunologique microparticulaire par chimiluminescence
COFRAC	: Comité français d'accréditation
CQ	: Contrôle qualité
CQI/CIQ	: Contrôle interne de qualité
DMIDIV	: Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
EEQ	: Evaluation externe de qualité
ET	: Ecart-type
GBEA	: Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale
ISO	: Organisation internationale de standardisation
LBM	: Laboratoire de biologie médicale
LC	: Ligne central
LCV	: Laboratoire central de virologie
OMS/WHO	: Organisation mondiale de santé
PCR	: Polymerase chain reaction
QUAMIC	: Qualité microbiologie
SFBC	: Société française de biologie clinique
SFM	: Société française de microbiologie
SH GTA	: Section humain guide technique d'accréditation
SIL	: Système informatique du laboratoire
SMQ	: Système de management qualité

Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Niveaux de concentrations des contrôles interne de qualité	10
Figure 2 : Distribution normale des valeurs de contrôle qualité autour de la moyenne	23
Figure 3: Carte de contrôle qualité	24
Figure 4: Exemple de représentation de Levey-Jennings	25
Figure 5: Règle 12ET	28
Figure 6: Règle 13ET	29
Figure 7: Règle 22ET	29
Figure 8 : Règle R4ET	30
Figure 9 : Règle 31ET	30
Figure 10: Règle 41ET	31
Figure 11: Règle 10X	32
Figure 12: Multi-règles de Westgard (algorithme décisionnel)	33
Figure 13: Erreur aléatoire	36
Figure 14: Dérive croissante	38
Figure 15: Décalage croissant	38
Figure 16: Caractéristiques de l'EEQ	45
Figure 17 : Illustration des termes concernant le CIQ et l'EEQ	48
Figure 18 : Plan du Laboratoire Central de Virologie du CHUIS de Rabat	55
Figure 19: Cartographie processus du LCV	60
Figure 20 : Représentation des valeurs des CQI de la journée : Tableau écart en nombre avec représentation graphique.....	65

Figure 21 : Courbe de Levey Jennings des valeurs des CQI	66
Figure 22 : Logigramme du processus analytique du LCV	70
Figure 23 : Logigramme de gestion CIQ LCV	71
Figure 24 : Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard 12s	74
Figure 25 : Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard règles 12s et R4s	75
Figure 26 : Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard 22s	75
Figure 27 : Exemple des courbes de Levey Jennings des résultats de CQI en biologie moléculaire.....	76
Figure 28 : Extrait du dossier de validation de méthode des Ac VHC sur l'ARCHITECT i2000 relatifs à la reproductibilité du contrôle positif.	77
Figure 29 : Représentation graphique des résultats de suivi de l'indicateur ANA 1.1 de 2018 du LCV.....	79
Figure 30 : Graphe de Levey Jennings v-HCV I2000 par série	86
Figure 31 : Règle d'interprétation -règle de Westgard-	87

Liste des tableaux

Tableau 1: Cibles des CIQ utilisés au LCV pour la sérologie virale	63
Tableau 2 : Cibles des CIQ utilisés au LCV pour la biologie moléculaire	63
Tableau 3: Documents de gestion des CIQ au LCV	69
Tableau 4: Extrait du tableau des CIQ de la sérologie virale du LCV	73
Tableau 5: Extraits du tableau des CIQ de la biologie moléculaire virale du LCV	73
Tableau 6 : Extrait du tableau mis en place au LCV pour le calcul de l'indicateur ANA 1.1.	78
Tableau 7: Tableau de bord pour le suivi de l'indicateur ANA 1.1 de 2018 du LCV	79
Tableau 8: Conformité des recommandations aux procédures applicables au LCV	83
Tableau 9: Résultats statistiques de l'EVM.....	85

Sommaire



Introduction	1
Préalables à la gestion du contrôle interne de qualité	3
1. La qualité en biologie médicale	4
2. Les différents types de contrôle de qualité	4
3. Objectifs d'un contrôle interne de la qualité.....	5
I. Mise en place d'un système de contrôle interne de qualité	7
1. Matériaux de contrôle interne de la qualité.....	7
2. Différents types d'échantillons de CIQ	8
3. Choix des échantillons de contrôle interne de qualité	8
4. Niveaux de concentrations	9
5. Notion des séries et fréquence de passage des contrôles.....	10
6. Valeur cible et limites acceptables	11
7. Choix des seuils d'alarme et seuils d'action.....	13
8. Périodes probatoires / chevauchement.....	14
9. Reciblage.....	14
10. Choix de la procédure de contrôle pertinente	14
11. Analyse des tendances	16
II. Exploitation des données statistiques des contrôle interne de qualité	19
1. Rappel statistique	19
2. Intervalle de valeurs.....	22
3. Outils d'exploitation des résultats des CIQ	23
4. Règles d'interprétation.....	27

5. Interprétation des résultats	34
a) La méthode est sous contrôle si	34
b) La méthode est sous contrôle mais l'évaluation à long terme montre que la méthode est hors contrôle statistique	34
c) La méthode est hors contrôle si	35
6. Recherche et traitement des causes de rejet.....	35
6.1. Erreur aléatoire.....	36
a) Définition	36
b) Cause	36
c) Conséquences	37
6.2. Erreur systématique.....	37
a) Définition	37
b) Cause	38
c) Conséquences	39
6.3. Erreur grossière	40
a) Définition	40
b) Cause	40
c) Conséquences	40
6.4. Autres erreurs associées aux résultats de contrôle interne de qualité	41
7. Actions correctives	41
8. Etude d'impact sur les échantillons des patients.....	43
III. Comparaisons interlaboratoires (CIL).....	44
1. Evaluation externe de la qualité	44
2. Contrôle interne de qualité externalisé (CIQ externalisé)	46

IV. Indicateurs de performance d'une méthode d'analyse.....	48
1. Fidélité de mesure.....	48
a. Répétabilité	49
b. Fidélité intermédiaire	49
c. Reproductibilité.....	50
2. Justesse.....	50
3. Exactitude	51
4. Incertitude de mesure.....	51
Contrôle interne de la qualité applicable au Laboratoire Central de Virologie HSR.....	53
I. Introduction	54
II. Type, période et lieu de l'étude.....	54
1. Laboratoire Central de Virologie	54
2. Missions du Laboratoire Central de Virologie.....	56
3. Ressources humaines et organigramme.....	59
4. Cartographie du processus Laboratoire Central de Virologie.....	60
III. Matériels	61
1. Automates	61
a. Sérologie virale	61
b. Biologie moléculaire	62
2. Echantillons de CIQ.....	62
3. Le système informatique.....	64
IV. Méthodes	68
1. Programme interne de la qualité.....	68

2. Documents de gestion des CIQ au LCV	69
V. Résultats.....	72
1. Tableau récapitulatif des CIQ du LCV	72
2. Exemples de résultats d’alarmes Westgard relevés sur l’EVM au cours de la période d’étude	74
3. Suivi de la reproductibilité.....	76
4. Calcul de l’indicateur relatif aux CIQ	78
VI. Discussion	80
1. Choix de la méthode analytique	81
2. Choix des échantillons de contrôle interne de qualité	82
3. Encadrement des séries de dosage.....	84
4. Détermination des limites acceptables.....	84
5. Interprétation des résultats CIQ.....	86
6. Suivi des coefficients de variation.....	89
7. Les études d’impact.....	90
8. Revue des résultats de CIQ.....	91
VII. Conclusion.....	92
Résumés	94
Références et Bibliographie.....	98

Introduction



Le laboratoire de biologie médicale et notamment un laboratoire de virologie médicale, est un système complexe, impliquant différentes étapes dans la réalisation des analyses. Ces étapes sont organisées en processus pré-analytique, analytique et post-analytique faisant intervenir différents types de prélèvements, de DMDIV, de modes opératoires, de personnel et de conditions de travail en fonction de l'analyse ajoutant à la complexité de ce processus et illustrant la difficulté de maîtriser l'ensemble des étapes du diagnostic virologique. Par conséquent, un modèle de système de gestion de la qualité englobant le système dans son ensemble est primordial afin d'assurer un bon fonctionnement du laboratoire et une maîtrise du rendu des résultats.

Le contrôle qualité dans le laboratoire de virologie implique une évaluation continue et critique de tous les processus dont les méthodes analytiques et les modes opératoires propres au laboratoire. Le contrôle qualité interne comprend le processus analytique qui commence après la phase pré-analytique et finit par la vérification analytique avant la validation biologique. L'idée de base implique que le laboratoire analyse les échantillons de contrôle avec les échantillons des patients afin d'assurer la fiabilité des résultats des examens. Les stratégies de passage et les stratégies d'acceptation de ces contrôles varient considérablement d'un laboratoire à un autre. Les règles les plus utilisées sont les règles de Westgard pour détecter les dérives et permettent la mise en place des mesures correctives afin d'identifier les sources d'erreur, et de les éliminer [1].

L'arrêté du Ministère de la santé N° 2598-10 du 07 septembre 2010 ; GBEA Marocain [2] impose les CIQ dans les laboratoires de biologie médicale. Il est également une exigence de la norme ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale.

Le contrôle de qualité comprend deux volets : le contrôle interne de qualité qui permet de vérifier principalement la fidélité et la précision et de façon subsidiaire la justesse ; et le contrôle de qualité externe ou évaluation externe de la qualité qui sert à la vérification de l'exactitude des analyses et facilite la comparaison avec d'autres méthodes [3].

L'objectif de notre travail est de synthétiser et discuter la démarche de gestion des CIQ au LCV et de relever les insuffisances pour une amélioration continue. Nous avons voulu également rappeler les principes fondamentaux concernant la mise en place et le suivi des CIQ dans un laboratoire de virologie médicale.

*Préalables à la gestion du contrôle
interne de qualité*



1. La qualité en biologie médicale

Les laboratoires produisent des résultats d'analyses qui sont largement utilisés à des fins cliniques ; diagnostiques et thérapeutiques ou de santé publique, et les bénéfices pour la santé dépendent de la justesse de ces analyses et du rendu des résultats. Si des résultats inexacts sont rendus, les conséquences peuvent être très graves. Dans le but d'atteindre le plus haut niveau d'exactitude et de fiabilité, il est essentiel d'exécuter tous les processus et les procédures au laboratoire de la meilleure façon possible. Le laboratoire est un système complexe, impliquant beaucoup d'étapes dans la réalisation des activités. La complexité du système exige que tous les processus et procédures soient exécutés correctement. Par conséquent, un modèle de système de gestion de la qualité englobant le système dans son ensemble est primordial afin d'assurer un bon fonctionnement du laboratoire [4].

2. Les différents types de contrôle de qualité

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. L'interprétation se fera en fonction des limites de tolérance déterminées selon un protocole préétabli [5].

Comparaison interlaboratoires (CIL) : organisation, exécution et 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 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 organisateur respectant substantiellement les exigences de l'ISO 43-11 (cf. § 5.6.4) et la réglementation en vigueur à l'aide d'échantillon 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 [5].

Notre travail s'intéresse à la gestion des CIQ au LCV, les rappels s'intéresseront essentiellement à ce type de contrôle et son intérêt en virologie.

3. Objectifs d'un contrôle interne de la qualité

Le contrôle interne de la qualité est l'ensemble des procédures mise en œuvre dans un laboratoire en vue de détecter en temps réel tout dysfonctionnement susceptible de survenir afin d'apporter les actions correctives nécessaires.

Le document SH-GTA 06 [5] « les contrôles de la qualité analytique en biologie médicale » résume les objectifs du contrôle interne de la qualité en trois grands objectifs :

1^{er} objectif : contrôle de l'étalonnage

La plupart des méthodes quantitatives sont régulièrement étalonnées, la conformité des résultats des échantillons de CIQ apporte la preuve de la maîtrise de cet étalonnage (improprement appelé calibration). Les échantillons de patients ne peuvent être analysés qu'après la vérification de la conformité de l'étalonnage.

2^{ème} objectif : maîtrise du suivi du processus analytique à l'aide des cartes de contrôle

La maîtrise du processus analytique se fait à l'aide de cartes de contrôle de type LEVEY- JENNINGS. L'application des règles de WESTGARD permet d'optimiser l'interprétation et de l'informatiser.

Pour cet objectif, il est concevable d'utiliser des échantillons de contrôles titrés ou non à condition que la taille des lots soit suffisante et la stabilité connue et maîtrisée (utilisation d'un même lot le plus longtemps possible). Il est recommandé que les échantillons de contrôle aient un comportement le plus proche possible de celui des échantillons de patients, voire identique.

Du point de vue pratique, la mise en œuvre du CIQ vise à :

- Vérifier la conformité analytique des résultats en temps réel, détecter les erreurs et les corriger immédiatement,
- Prévenir les erreurs par l'observation d'un certain nombre de phénomènes (dérives, variabilité, tendances, ...).

3^{ème} objectif : vérification des performances de la méthode

- Contrôle de la fidélité intermédiaire : Les résultats des CIQ sont analysés périodiquement (généralement mensuellement) avec comparaison des coefficients de variation pour vérifier que la technique est reproductible dans le temps.
- Contrôle de la justesse ou de l'exactitude : Les résultats des EEQ permettent une approche de l'exactitude. Les résultats des CIQ externalisés peuvent constituer une approche de la justesse.
- Estimation de l'incertitude de mesure : La combinaison des critères fidélité et justesse permet d'aborder la notion d'incertitude qui peut être intégrée au processus d'interprétation et de la prestation de conseil.

I. Mise en place d'un système de contrôle interne de qualité

1. Matériaux de contrôle interne de la qualité

Les contrôles sont des substances qui contiennent une quantité établie de la substance qui sera testée – l'analyte. Les contrôles sont testés en même temps et de la même façon que les échantillons de patients. Le but du contrôle est de valider la fiabilité du système d'analyse et d'évaluer l'exécution de l'opérateur et les conditions environnementales qui peuvent avoir un impact sur les résultats [4].

- Les matériaux de contrôle sont disponibles sous différentes formes. Ils peuvent être congelés, lyophilisés, ou conservés chimiquement.
- Le matériel lyophilisé doit être reconstitué, ceci requière la maîtrise de cette étape pour assurer une concentration correcte de l'analyte.
- Le matériel de contrôle peut être acheté, obtenu auprès d'un laboratoire central ou de référence ou à défaut, il peut être fabriqué sur place en mélangeant les sérums de différents patients, en absence de CIQ commercialisé.
- Les contrôles achetés peuvent être déjà titrés ou non.
- Les contrôles titrés ont une valeur prédéterminée, établie par le fabricant.
- Lorsque le laboratoire utilise des contrôles titrés, il doit vérifier la valeur en utilisant ses propres méthodes.
- Les contrôles titrés sont plus chers que ceux qui ne le sont pas.
- Lors de l'utilisation de contrôles non titrés, le laboratoire doit établir la valeur cible de l'analyte.

Différencier contrôle interne de qualité et calibrateur :

Il est important de ne pas confondre calibrateurs et matériel de contrôle.

Les calibrateurs sont des solutions avec une concentration spécifique définie qui sont utilisés pour mettre en marche ou calibrer un instrument, un kit, ou un système avant le début de l'analyse. Les calibrateurs sont souvent fournis par le fabricant de l'instrument. Ils ne

devraient pas être utilisés comme des contrôles. Les calibrateurs sont parfois appelés standards, mais le terme calibrateur est préférable. Ils n'ont en général pas la même consistance que les échantillons des patients [4].

2. Différents types d'échantillons de CIQ

Contrôle de trousse : Matériau mis au point et fabriqué pour l'évaluation spécifique d'une trousse, d'un DMDIV 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, ...) [5].

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 DMDIV et distribué par le fournisseur du système analytique [5].

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 DMDIV et fourni séparément [5].

3. Choix des échantillons de contrôle interne de qualité

Il existe de nombreux produits de contrôle qualité pour les laboratoires de biologie médicale ; le choix de ces produits doit répondre à certaines caractéristiques [6 ; 7 ; 8] :

- Matrice proche des échantillons de patients pour que les erreurs détectées à l'aide des échantillons de contrôle soient le reflet exact de celles qui se produisent avec les échantillons de patient (pas d'effet matrice).
- Pas de prétraitement nécessaire (évite les erreurs de reconstitution).
- Lots avec de longues périodes de péremption et stables pour pouvoir être utilisés pendant au moins une année donnant au laboratoire la capacité de détecter des écarts qui peuvent survenir avec de nouveaux réactifs et solutions de calibration ;
- Homogénéité à l'intérieur du même lot ;

- Concentrations choisies en fonction des intervalles de référence, proches des seuils de décision clinique ou éventuellement tenant compte des limites de détection ou de linéarité des méthodes utilisées.
- Contrôles indépendants du fournisseur du système analytique.
- Les matériaux destinés à l'étalonnage ne doivent pas être utilisés comme matériaux de contrôle ;
- Si l'échantillon commercial adapté n'existe pas, le laboratoire peut préparer ses propres échantillons de contrôle en évaluant notamment leur stabilité et l'absence de risque infectieux.
- Il est recommandé de choisir et d'utiliser simultanément deux matériaux de contrôle à des concentrations différentes ; la différence entre les concentrations permet de préciser le type de l'erreur de mesure, aléatoire ou systématique, de type proportionnel ou constant [9].
- Tenir en compte la durée de vie après ouverture par rapport au volume utilisé quotidiennement.
- Coût.

4. Niveaux de concentrations

Les niveaux de concentration utilisés étant le reflet des performances du laboratoire, ils sont susceptibles de varier de façon régulière en fonction des changements de lots de contrôle et des mises à jour des valeurs cibles.

Le nombre et le niveau de concentration des échantillons doit être adapté aux valeurs d'intérêt clinique :

- Niveaux de décision clinique : pour la plupart des analytes un minimum de deux niveaux de concentration est recommandé
- Etendue de mesure/linéarité : Cette donnée devra être maîtrisée par le biologiste car elle induit des conduites à tenir pour les critères de repassage et les critères de dilution [10].

Lors du choix des contrôles pour une méthode particulière, il faut sélectionner des valeurs qui couvrent les valeurs normales et pathologiques, (par exemple une valeur normale et une valeur pathologique haute ou basse), mais dans la limite des valeurs médicalement significatives.

Les contrôles sont généralement disponibles en valeur normale, pathologique haute et pathologique basse.

Dans la figure 1 on représente les valeurs normales, les valeurs anormalement basses et hautes et les valeurs critiques basses et hautes.

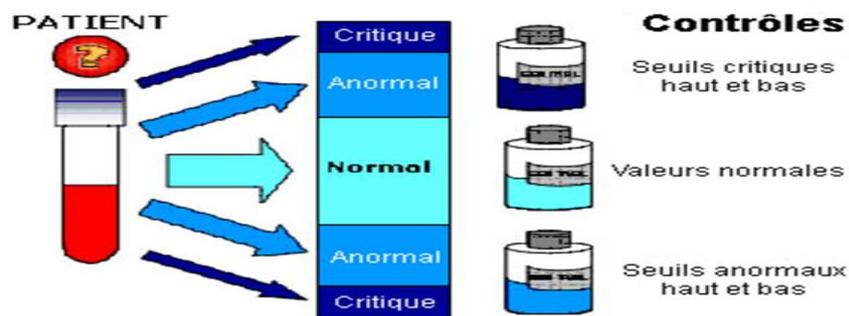


Figure 1: Niveaux de concentrations des contrôles interne de qualité

Pour certains dosages, il peut être important d'inclure des contrôles avec des valeurs proches des limites de détection basses [4].

5. Notion des séries et fréquence de passage des contrôles

La procédure du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [11], relative au contrôle de qualité interne apporte des précisions utiles. Ainsi, les matériaux de contrôle doivent être utilisés à l'intérieur de chaque série analytique, celle-ci étant définie comme *l'intervalle de temps ou le nombre d'analyses pendant lequel on peut escompter que la justesse et la fidélité du système analytique demeureront stables* ; une série de dosages est définie plus concrètement comme l'ensemble de tubes de patients délimités par les échantillons de contrôle placés au début et à la fin. Cette définition permet de rapporter la série analytique à un lot de spécimens de patients, un nombre précis d'analyses effectuées ou une durée spécifique qui, le plus souvent, ne devrait point excéder 24 h.

Le fabricant doit définir cette constance en indiquant la durée pendant laquelle la justesse et la fidélité du système analytique, incluant instruments et réactifs, doivent demeurer suffisamment stables et recommander la fréquence d'utilisation des matériaux de contrôle. Les biologistes du laboratoire doivent ajuster cette durée en tenant compte :

- De la nécessité d'analyser les résultats des contrôles avant que les résultats des patients ne soient validés ;
- De la nécessité de réexaminer les résultats des patients obtenus depuis le contrôle précédent si un contrôle ne respecte pas les règles édictées ;
- De la stabilité des spécimens biologiques ;
- Des types de flux de travail et des couts.

Ainsi il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence préconisée par le fabricant pour les contrôles.

L'analyse des matériaux de contrôle doit être effectuée dans les mêmes conditions que celles appliquées aux spécimens biologiques [12]. Il est donc en général préférable d'utiliser un positionnement aléatoire des spécimens de contrôle à l'intérieur de chaque série analytique. Celui-ci conduit à une meilleure estimation de l'incertitude de mesure qu'un positionnement fixe. Il faut particulièrement éviter le positionnement fixe juste après les étalons de travail, en effet ce type de positionnement minore particulièrement l'estimation de l'incertitude de mesure (il s'agit alors plutôt d'un contrôle d'étalonnage). Enfin, pour certains systèmes analytiques, il peut être souhaitable d'encadrer les spécimens de patients par des spécimens de contrôles placés en début et fin de série pour s'assurer de l'absence de dérive du système analytique.

6. Valeur cible et limites acceptables

La valeur cible et les limites acceptables sont utilisées pour permettre aux laboratoires de savoir si l'analyse en cours est « sous contrôle » ou si les valeurs du contrôle sont « hors contrôle ».

La valeur éventuellement indiquée par le fournisseur doit être considérée comme une indication et ne doit pas être utilisée pour interpréter les résultats au fur et à mesure. Pour cela à l'introduction d'un nouveau lot de matériel de contrôle (commercial ou préparé) chaque laboratoire détermine leur valeur cible et les limites acceptables.

La valeur cible correspond à la moyenne d'une succession de vingt analyses effectuées dans les conditions habituelles de fonctionnement du laboratoire sur vingt jours différents et en s'assurant que le processus analytique est stable pendant cette période ; à défaut de cette démarche, qui offre l'avantage d'intégrer les sources de variations journalières intervenues pendant ces vingt jours, la moyenne pourra être établie à partir des valeurs obtenues pendant cinq jours différents à raison de quatre analyses par jour [6].

Les limites acceptables sont déterminées à partir des écart-types qui pourront être obtenues sur une longue période de stabilité avec le matériau précédent si les valeurs cibles de l'ancien et du nouveau matériau sont proches ; à défaut l'écart-type sera obtenu à partir des résultats précédents obtenus pendant vingt jours.

En absence du matériau antérieur, lors de l'installation d'une nouvelle analyse par exemple, et dans l'attente d'un nombre suffisant de valeurs, des limites d'acceptabilité provisoires peuvent être déterminées à partir des valeurs cibles spécifiées par le fabricant et à partir des spécifications de fidélité intermédiaire.

Pour chaque analyte et chaque niveau de contrôle, on construira un graphique portant en abscisse les temps et en ordonnée les concentrations. Les limites à deux et trois écarts-types seront matérialisées.

Les résultats des contrôles seront reportés au fur et à mesure de leur obtention permettant notamment une observation plus aisée et une validation analytique efficace en fonction de règles de contrôle appropriées.

Une caractéristique des mesures répétées est qu'il y a parfois des variations non négligeables des moyennes et surtout des écart-types obtenues d'un mois à l'autre ; la variation peut être due à la technique opératoire, aux conditions environnementales et aux caractéristiques de fonctionnement d'un instrument : des valeurs plus représentatives pourront alors être obtenues en calculant la moyenne et l'écart-type à partir des résultats obtenus sur plusieurs mois [11].

Le matériel de contrôle interne de qualité permet de différencier une variation normale d'une erreur et de quantifier cette variation ou dispersion et établir un intervalle de valeurs normales et diminuer le risque d'erreurs.

La variation des mesures répétées sera distribuée autour d'un point central. Cette caractéristique des mesures répétées est connue sous le nom de **distribution normale**.

Les trois paramètres de position utilisés sont :

- Le Mode
- La Médiane
- La Moyenne

7. Choix des seuils d'alarme et seuils d'action

Les seuils d'alarme et les seuils d'action sont obtenus à partir des écart-types calculés pendant une période de temps suffisante (6 mois si possible).

Le SH GTA-06 [5] précise :

- Un seuil d'alarme de $m \pm 2$ écart-types : Les résultats en dehors du seuil d'alarme, ± 2 écarts-types, sont examinés avec soin dans le but de prévenir une défaillance éventuelle dans le processus analytique, toutefois la série de mesures peut être acceptée.
- Un seuil d'action de $m \pm 3$ écart-types : Les résultats en dehors du seuil d'action à prendre, $m \pm 3$ écarts-types, commandent l'arrêt des analyses. Une étude des données des CIQ doit être mise en place dans le but de remonter jusqu'aux derniers résultats dans les limites acceptables. Par la suite l'analyse et l'élimination des causes sont enclenchées. Une évaluation de la signification clinique des erreurs détectées est effectuée ainsi qu'une vérification des résultats des patients. Avant de reprendre les analyses, l'évidence que les corrections mises en place sont efficaces doit être démontrée par l'obtention de résultats valides pour les matériaux de contrôle.

8. Périodes probatoires / chevauchement

A chaque changement de lot d'échantillon de contrôle, le laboratoire veille à anticiper l'établissement des valeurs cibles et des seuils d'interprétation. Ceux-ci sont déterminés selon des essais probatoires définis par le laboratoire en fonction de la spécificité de l'examen et de la durée de validité du lot. Pendant cette période, la conformité de la technique est assurée par le lot de contrôle en cours. Le nouveau lot est analysé comme un échantillon de patient. La moyenne des résultats obtenus permet de déterminer la valeur cible initiale, les seuils d'interprétations des nouvelles cartes de contrôle sont réajustés si nécessaire.

Le nombre de détermination préliminaire sera adapté à la période d'utilisation du lot de contrôle interne [5].

Pour évaluer la performance d'un système analytique (appareil, réactif), le matériau de CIQ doit être l'élément invariant ce qui nécessite une rigueur dans sa stabilité et sa conservation.

9. Reciblage

Reciblage ou mise à jour des limites acceptables ; pour un examen et un lot de CIQ donné, après la période de qualification, nous utilisons une moyenne et un écart-type cumulé : les valeurs de la moyenne et de l'écart-type sont recalculées par le SIL dès qu'une nouvelle valeur de dosage de CIQ est incrémentée. La valeur cible retenue doit prendre en compte l'ensemble des sources normales de variations du système analytique au laboratoire [5].

10. Choix de la procédure de contrôle pertinente

La norme ISO 15189 version 2012 indique dans le chapitre § 5.6.2.1 que « Le laboratoire doit concevoir des procédures de contrôle (interne) de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue ». En biologie médicale, la qualité prévue des résultats doit satisfaire les besoins cliniques. La procédure de contrôle (nombre de valeurs et choix des règles) doit être choisie en fonction des performances analytiques de la méthode et des besoins cliniques du paramètre. Ainsi, toutes les analyses ne doivent pas être contrôlées de la même façon. Le calcul de l'indice de capabilité $\text{Sigma} = (\text{TEa}\% - \text{B}\%) / \text{CV}\%$ permet de confronter les performances analytiques (biais de justesse B et coefficient de

variation de fidélité intermédiaire CV) d'un dosage aux besoins cliniques (exigences cliniques si elles sont disponibles ou erreur totale acceptable TE_a déduite des variations biologiques compilées dans la base de données Ricos) attendus pour ce paramètre.

On constate que l'indice Sigma est d'autant plus élevé que la tolérance (TE_a) est grande et que le biais de justesse (B) ou le CV de fidélité intermédiaire (CV) sont faibles. Par exemple, l'indice Sigma sera très élevé pour un paramètre dont l'intervalle de référence (qui dépend des variations biologiques) est large et dont l'incertitude de mesure (qui dépend des performances analytiques) est faible (exemple : fer sérique, GGT).

Au contraire, l'indice Sigma sera petit pour un paramètre dont les performances analytiques ne sont pas optimales et dont l'intervalle de référence est étroit (exemple : calcémie, natrémie). Pour satisfaire les besoins cliniques, la stratégie de CIQ doit tenir compte de l'indice Sigma du paramètre et être d'autant plus lourde que sa valeur est faible. Les paramètres pour lesquels l'indice Sigma est élevé seront affectés d'une stratégie de CIQ "allégée", réduisant ainsi les faux rejets par rapport à l'attitude qui consiste à contrôler toutes les analyses de la même manière.

En pratique, il est possible de couvrir l'ensemble des analyses dosées en routine dans un laboratoire de biologie médicale avec un petit nombre (3 ou 4) de stratégies de CIQ différentes. Une réunion d'experts qui a eu lieu en 2010, a émis des recommandations dans ce sens [24 ; 25] :

- $\text{Sigma} > 6$: performance excellente ; un niveau de contrôle, une fois par jour, interprétation à l'aide de la règle unique 13,5_s Exemple de stratégie : CQ Niveau 1 - Patients /règle activée 13,5_s.
- $6 > \text{Sigma} > 4$: performance adaptée à l'utilisation ; deux niveaux de contrôle, une fois par jour, interprétation à l'aide d'une règle unique 12,5_s Exemple de stratégie : CQ Niveau 1 - Patients- CQ Niveau 2 /règle activée 12,5_s.
- $4 > \text{Sigma} > 3$: performance faible ; deux niveaux de contrôle, deux fois par jour, interprétation à l'aide de règles multiples (13_s, 22_s, R4_s, 41_s) Exemple de stratégie : CQ Niveaux 1+2- Patients- CQ Niveaux 1+2 /règles activées 13_s, 22_s, R4_s, 41_s.

- Sigma < 3 : performance inadaptée ; trois niveaux de contrôle, trois fois par jour, interprétation à l'aide du plus grand nombre possible de règles ; dosage éventuel des échantillons de patients en double

Exemple de stratégie : CQ Niveaux 1+2+3- Patients- CQ Niveaux 1+2+3 /règles activées 13s ,22s, R4s ,41s.

Ainsi, si le laboratoire a choisi judicieusement la procédure de contrôle en fonction du Sigma, seuls les changements de comportement analytique ayant une conséquence clinique sont signalés. Au contraire, si le laboratoire a choisi de travailler avec la même procédure de contrôle pour tous ses paramètres (ex 13s/22s/R4s/10x), sans tenir compte du Sigma, le nombre de faux rejets peut être très élevé. Dans cette situation, tous les changements de comportement analytique sont signalés même ceux n'entraînant pas de conséquence cliniquement significative pour le patient. Cette pratique courante a conduit les laboratoires soit à élargir leur CV pour diminuer ces faux rejets soit à fixer des objectifs analytiques et cliniques permettant la libération des résultats patients lorsque les CIQ restent dans cet intervalle (le traitement d'une violation d'une règle de Westgard doit cependant être tracée, notamment l'absence de nécessité de réaliser une étude d'impact en cas de faux rejet identifié).

Lorsque le changement de comportement analytique confirme un résultat ayant un impact clinique sur le suivi des patients (CIQ en dehors des objectifs analytiques cliniques ou règles de Westgard sélectionnées en fonction de Sigma), les résultats ne doivent pas être libérés tant que le problème n'est pas résolu. Si des résultats ont été libérés avant l'observation de ce rejet, une étude d'impact doit être menée.

11. Analyse des tendances

Extrait de la Norme ISO 15189 version 2012 [22] : « Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de telles tendances sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées.

Note : Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des techniques statistiques et non statistiques de maîtrise de processus pour surveiller en continu les performances du système. »

L'utilisation de techniques statistiques comme les règles de Westgard n'est pas obligatoire (le terme « Il convient » n'est pas une obligation et les NOTES non plus). Le laboratoire peut revoir les contrôles périodiquement par le moyen qu'il souhaite. Néanmoins l'utilisation PERTINENTE des règles de Westgard basée sur calcul de l'indice Sigma offre un bon moyen d'analyser en continu les tendances, notamment avec l'utilisation de la règle de rejet 4_{-1} pour les paramètres de faible Sigma. Pour les paramètres de Sigma élevé, une analyse des tendances à plus long terme peut se montrer suffisante au regard des bonnes performances analytiques et des besoins cliniques.

Certains laboratoires utilisent également des règles d'alerte de type 7T ou 10x mais qui génèrent des alertes alors même que le système analytique répond aux besoins du prescripteur. Une telle stratégie ne se justifie pas forcément d'un point de vue clinique.

D'autres moyens existent pour l'analyse de tendance comme la comparaison en temps réel aux résultats des pairs lorsque le CIQ est externalisé ou la méthode des moyennes mobiles EWMA.

La revue des CV et moyennes en fin de mois et leur comparaison aux pairs en cas d'externalisation contribuent à la revue des tendances à long terme.

Doit-on obligatoirement passer les 2 niveaux de contrôle en début de série et en fin de série ?

Selon l'extrait du document du Cofrac SH REF 02 révision 05, « Il met en œuvre des CIQ à plusieurs niveaux de concentration, en début et en fin de série ou à fréquence définie (intervalle de temps ou nombre d'analyses) en fonction d'une analyse argumentée et documentée, des spécifications des méthodes ou en cas d'intervention sur le processus analytique (ex. changement de réactifs, maintenance, calibration. . .) ».

Si le Sigma est supérieur à 4 et en dehors de la validation d'une calibration, le laboratoire peut décider de ne passer qu'un seul niveau en début de série et l'autre niveau en fin de série. Néanmoins, l'analyse de risque peut montrer la nécessité de passer plusieurs contrôles en début et fin de série. C'est par exemple le cas de la sérologie VIH où le risque de ne pas dépister un patient positif dans la série peut être jugé inacceptable si la série n'est pas encadrée par des contrôles positifs passés en début et fin de série.

Doit-on forcément passer un CIQ en fin de journée (pour un laboratoire ne travaillant pas 24h/24h) ?

Cela dépend de l'organisation du laboratoire, de la définition de la série et de la stabilité préanalytique du paramètre, les exigences étant :

- De pouvoir repasser l'échantillon en cas de rejet du CIQ de fin de série ;
- De clôturer la série avant modification du système (arrêt de l'automate, maintenance significative, calibration. . .).

Est-on obligé de prendre un CIQ non commercialisé par le fabricant de l'automate ?

Extrait de la Norme ISO 15189 v 2012 [22] : « NOTE 2. Il convient de considérer l'utilisation de matériaux de contrôle tiers indépendants, à la place ou en plus des matériaux de contrôle fournis par le fabricant de réactifs ou d'instruments. »

Il s'agit donc d'une recommandation mais pas d'une obligation (le terme « Il convient » n'est pas une obligation). Dans la mesure où le laboratoire utilise sa propre stratégie de contrôle, il est possible d'utiliser des CIQ commercialisés par le fabricant de l'automate. Par ailleurs, il peut arriver qu'un même contrôle soit commercialisé pour plusieurs fournisseurs différents. Avant de changer de fournisseur, il est prudent de s'assurer que ce n'est pas le même.

II. Exploitation des données statistiques des contrôle interne de qualité

1. Rappel statistique

Pour chaque test effectué au laboratoire, les statistiques de CIQ sont calculées à partir de la base des données de CIQ recueillies lors des passages réguliers des contrôles. Les données recueillies sont spécifiques à chaque niveau de contrôle.

Par conséquent, les statistiques et les limites calculées à partir de ces données sont également spécifiques à chaque niveau de contrôle et reflètent le comportement du test à des concentrations spécifiques. Les statistiques les plus fondamentales utilisées par le laboratoire sont :

La moyenne [x] :

La moyenne arithmétique est la mesure des tendances moyennes la plus communément utilisée dans le contrôle de qualité au laboratoire [4].

C'est une grandeur tenant le milieu entre plusieurs autres grandeurs que l'on rapproche. Pour calculer la moyenne d'un niveau de contrôle spécifique, il faut faire la somme de toutes les valeurs recueillies pour ce contrôle. Ensuite, diviser la somme de ces valeurs par le nombre total des valeurs [13].

La formule pour le calcul de la moyenne \bar{X} est :

$$\bar{X} = \sum(x_i)/n = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

Avec :

- Σ Somme de n Nombre de données (résultats de l'échantillon de contrôle).
- x_i Résultat individuel.
- $x_1 \dots x_n$ Donnée 1- n lorsque n est le dernier résultat.

L'écart-type [ET] :

L'écart type S d'une population infinie (grand nombre de valeurs mesurées possibles, tendant vers l'infini) est estimé à partir d'un échantillon de n mesures (faible nombre de valeurs mesurées), il est noté « S » ou « σ_{n-1} ». C'est cet écart-type « s » qui est utilisé pour les études dans les laboratoires et qui est appelé « écart-type expérimental » [14]. Il représente la racine carrée de la variance.

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Coefficient de variation CV

Mesure de la dispersion des résultats calculée en divisant l'écart type par la moyenne et en reportant le résultat sous forme de pourcentage [10].

Il définit la variabilité des CIQ dans le temps et compare la précision de plusieurs tests.

$$CV = 100 \times ET/\bar{X}$$

Rapport des coefficients de variation (RCV)

Le RCV est le coefficient de variation calculé par le laboratoire divisé par le coefficient de variation calculé par un groupe de pairs des laboratoires utilisant le même automate [10].

$$RCV = \frac{CV \text{ du laboratoire}}{CV \text{ du groupe pairs}}$$

Indice d'Ecart-Type (IET)

L'indice de l'Ecart-type (IET) est une estimation de la fiabilité par rapport aux groupes de pairs. [7]

$$IET = \frac{(\bar{x}_{\text{Laboratoire}} - \bar{x}_{\text{Groupe pairs}})}{ET_{\text{Groupe}}}$$

La moyenne des normaux EWMA :

La moyenne des normaux correspond à la moyenne des résultats du jour des analyses des patients, paramètre par paramètre, pour un laboratoire donné [10].

- **Champs d'application :**

L'utilisation de la moyenne mobile n'a d'intérêt que pour des paramètres quantitatifs, en nombre suffisant : Biochimie, Hématologie, quelques paramètres d'hormonologie : bilan thyroïdien. Elle ne peut en aucun cas s'appliquer aux analyses qualitatives ou semi-quantitatives.

- **Utilisation :**

Cette moyenne, pour un laboratoire donné, est d'une grande stabilité : sur un mois, sur un an, sur une journée. Cela permet, après avoir défini sa propre moyenne qui correspond à sa propre clientèle (recrutement), de s'assurer qu'il n'y a pas de dérive. En cas d'anomalie du CIQ, cela peut permettre de valider ou non la série (dérogation).

- **Intérêt :**

- Détection précoce des dérives lentes et progressives
- A conditions analytiques stables ; si des conditions pré-analytiques sont changées l'EWMA va changer
- A conditions pré analytiques stables ; si des conditions analytiques sont changées l'EWMA va changer

- **Limites :**

L'utilisation de la moyenne mobile est un moyen simple à mettre en œuvre à partir du moment où l'échantillon des patients est stable : s'adapte très bien à une clientèle de ville sans pathologie prédominante ponctuelle, ou bien, si la clientèle est disparate, on peut sélectionner les résultats compris dans les limites de normalité ou sélectionner les patients par origine (service...) afin d'exclure les services avec des pathologies prédominantes.

Ce contrôle de la qualité ne peut en aucun cas remplacer un CIQ mais peut être très utile pour suivre la stabilité des résultats et se rassurer quant à la validité d'une série d'analyses.

La moyenne mobile :

Elle repose sur le principe des cartes de Shewhart qui ont pour inconvénient d'être relativement insensibles aux petits dérèglages (moins d'un sigma). La moyenne mobile est calculée sur une période fixe (ex. fenêtre "glissante" 30 derniers jours) et non pas en cumulant les résultats à partir d'une date fixe. Les cartes de contrôle moyennes mobiles ont pour but d'améliorer la sensibilité d'une carte de Shewhart par rapport aux petits et moyens décentrages du procédé et présentent l'avantage de tenir compte du passé [10].

2. Intervalle de valeurs

La valeur de la moyenne indiquée par le fournisseur doit être considérée comme une indication et ne doit pas être utilisée pour interpréter les résultats au fur et à mesure.

Les laboratoires doivent établir un intervalle de valeurs normales pour les échantillons du contrôle de qualité.

Le calcul de la moyenne est effectué dans les conditions habituelles de fonctionnement du laboratoire. Une fois établie, le laboratoire peut utiliser la moyenne mobile calculée jour après jour, si le processus est suffisamment stable ; si le processus manque de stabilité (variations interlots de réactifs par ex.), le laboratoire peut utiliser une moyenne dite « fixée » qui sera réévaluée à chaque changement des conditions expérimentales, ce changement étant dûment documenté. Cette moyenne est périodiquement réévaluée [6].

Si une ou deux valeurs semblent être trop hautes ou trop basses, elles ne doivent pas être incluses dans le calcul de l'intervalle des valeurs du CIQ. Elles sont appelées « valeurs aberrantes » (c'est-à-dire hors norme, marginales) [4].

- S'il y a plus de 2 valeurs aberrantes sur les 20 données recueillies, il y a un problème et les données ne devraient pas être utilisées.
- Il faut identifier et résoudre le problème puis répéter la collecte de données.

Si plusieurs mesures sont faites et les résultats portés sur un graphe, les valeurs forment une courbe en forme de cloche, les valeurs variant autour de la moyenne. Ceci est appelé une distribution normale ou distribution Gaussienne.

La distribution est représentée avec les données placées sur l'axe des abscisses et la fréquence sur l'axe des ordonnées [4].

La courbe normale présentée est en réalité une courbe théorique obtenue lorsqu'un grand nombre de données sont incluses. Nous admettrons que les types de mesures utilisés pour le contrôle qualité quantitatif suivent cette distribution.

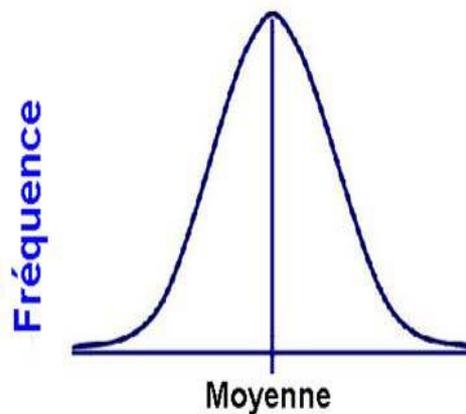


Figure 2 : Distribution normale des valeurs de contrôle qualité autour de la moyenne

3. Outils d'exploitation des résultats des CIQ

Exploitation graphique : carte de contrôle

L'utilisation des cartes de contrôle est un outil puissant et simple pour le contrôle qualité quotidien du travail analytique de routine. L'idée de base est que le laboratoire analyse des échantillons de contrôle en même temps que les échantillons de routine au cours d'une même série d'analyses.

La carte est basée sur les caractéristiques statistiques de variations aléatoires, définies par la fonction de distribution normale. La figure 3 illustre la relation entre la courbe de distribution normale et la carte de contrôle.

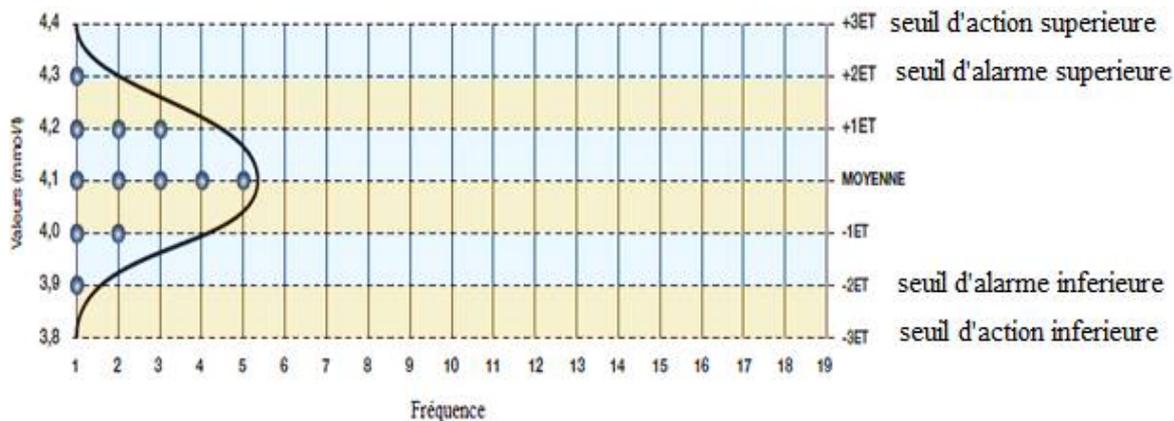


Figure 3: Carte de contrôle qualité

En utilisant les cartes de contrôle, il est aisé de vérifier si les valeurs de contrôle se situent à l'extérieur des limites d'alarme ou si des tendances sont visibles ou bien si des valeurs sont à l'extérieur des limites d'action, aucun résultat n'est rapporté.

Exemple des cartes de contrôles : Représentation de Levey-Jennings

La « vraie » carte de contrôle de Levey-Jennings (figure 4) consiste à représenter la moyenne et la dispersion réelles des points obtenus dans le laboratoire pour chaque niveau de CIQ. Les points sont répartis sur l'axe de concentration en respectant les caractéristiques d'une distribution normale (gaussienne). Comme rappelé dans les chapitres précédents ; il est indispensable de prévoir une période probatoire au cours de laquelle le laboratoire détermine lui-même la moyenne et l'écart type (ET ou s) ou le coefficient de variation (CV) qu'il obtient pour chaque échantillon de contrôle dans des conditions où la méthode analytique est stable, c'est-à-dire fonctionne correctement. On admet qu'à partir de 20 valeurs, les estimations de la moyenne et de l'écart type sont utilisables et qu'il est nécessaire de les mettre à jour dès que 100 valeurs sont disponibles, afin de prendre en compte les variations dues à de nouvelles calibrations ou à des nouveaux lots de réactifs. On évite ainsi de sous-estimer l'écart type et, par conséquent, de rejeter un nombre trop important de points [1].

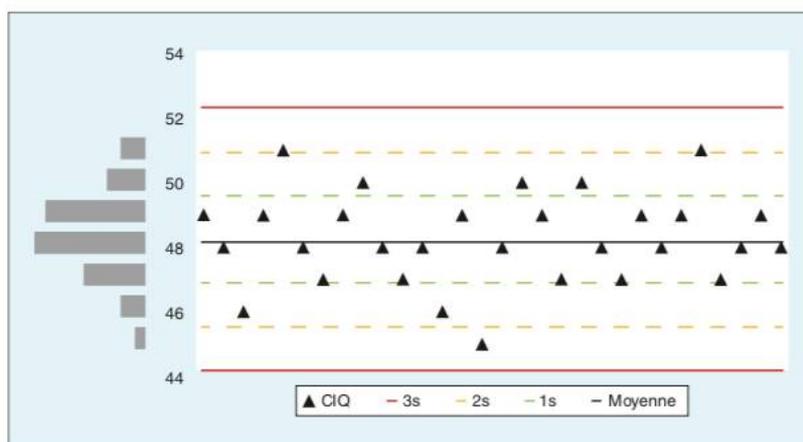


Figure 4: Exemple de représentation de Levey-Jennings [1].

La figure représente une carte de contrôle avec le coefficient de variation (CV) réel. Pour chaque niveau et chaque paramètre, la cible affichée est la moyenne réelle calculée et des limites à -3 écarts types (-3s), -2s, - 1s, +1s, +2s et +3s sont tracées à partir de l'écart type observé calculé. La limite à -2s/+2s est utilisée pour alerter l'utilisateur sur la dégradation du procédé et la limite à -3s/+3s est considérée comme un seuil de rejet.

Logiciels d'exploitation :

Les valeurs des CIQ sont d'interprétation délicate car il est difficile de détecter efficacement une erreur réelle sans augmenter la fréquence des fausses alarmes. La gestion de ces fausses alarmes peut devenir très coûteuse en temps et en énergie pour le personnel du laboratoire. Le logiciel simplifie l'interprétation des résultats des CIQ, améliore la détection des erreurs et diminue la fréquence des fausses alarmes.

Certains logiciels permettent d'optimiser de façon fiable et automatisée la sensibilité de détection des erreurs. Par contraste avec les méthodes actuelles dans lesquelles le seuil de détection d'erreur est fixé, souvent de façon arbitraire, par le biologiste médical, ces logiciels développés déterminent le seuil de détection optimal en fonction d'objectifs cliniques et biologiques concrets et spécifiques de la méthode d'analyse à contrôler.

Une fois le seuil déterminé, le CIQ est traité comme un test diagnostique dont les performances sont décrites à l'aide d'indicateurs usuels en médecine et biologie médicale (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive). Le traitement des données de CIQ s'appuie sur des méthodes d'apprentissage machine permettant une détection rapide des erreurs de mesure tout en minimisant la fréquence des fausses alarmes. Lorsqu'une erreur est détectée, le logiciel permet d'estimer l'amplitude de la déviation et la date à laquelle cette déviation est apparue. Ces indicateurs contribuent à simplifier la prise de décision face à une alarme (pertinence d'une vérification des résultats antérieurs, estimation de l'impact clinique pour les patients, etc).

Les contrôles de qualité peuvent être gérés par des systèmes informatiques comme le SIL, les Middleware ou d'autres systèmes. Le paramétrage des contrôles est effectué par des opérateurs habilités et selon les besoins exprimés dans la procédure de gestion des contrôles qualité (règles de Westgard par exemple).

La mise en place d'une liaison de gestion des contrôles qualité nécessite de définir des règles de fonctionnement et d'utilisation, concernant :

- Les règles de gestion des contrôles qualité avec blocage ou non de la production ;
- La traçabilité des opérations effectuées sur l'acceptation ou le refus d'un ou de plusieurs contrôles qualité ;
- La liste des opérateurs responsables de la validation des contrôles qualité ;
- La liste des opérateurs habilités à paramétrer et gérer le système des contrôles qualité en général [15].

Le choix du mode de gestion repose sur les fonctionnalités des différents outils et de leur capacité de transfert des données et de connexion.

Les fonctionnalités essentielles des logiciels sont les suivantes :

- Archivage des résultats ;
- Calcul automatique des moyennes, écart type, coefficient de variation... ;

- Gestion des alertes en fonction des limites acceptables définies ;
- Gestion des règles d'interprétation ;
- Elaboration des diagrammes de Levey Jennings ;
- Etablissement de tableaux de bord récapitulatifs des résultats et des alertes ;
- Gestion de la traçabilité des actions ;
- Suivi des non-conformités, des corrections et actions correctives.

4. Règles d'interprétation

Les valeurs obtenues pour les différents contrôles donnent lieu à une interprétation.

L'interprétation des résultats se faire selon les règles de Westgard.

Règles de WESTGARD [7] :

Les règles de Westgard sont un moyen qui a pour objectif de valider techniquement une série en examinant la répartition statistique des valeurs obtenues sur les échantillons de contrôle. Elles constituent un critère de décision permettant de juger si une série analytique est sous contrôle ou hors contrôle. Ces règles ne s'appliquent qu'à un CV représentatif du CV observé réellement pour les paramètres. Elles sont représentées par un symbole dont la première partie est l'abréviation d'un paramètre statistique ou le nombre de valeurs de contrôle et la seconde partie, souvent écrite en indice, indique les limites de contrôle.

Ce système comporte plusieurs règles élémentaires utilisées individuellement ou en combinaison afin d'évaluer la qualité des séries analytiques.

- Règle 1_{2ET} ou $1_{2\sigma}$

C'est une règle **d'alarme** qui est violée lorsqu'une seule valeur de contrôle est en dehors des limites de $\pm 2ET$. Il ne faut pas oublier que sans erreur analytique surajoutée, environ 4,5 % de tous les résultats de contrôle seront situés entre les limites de 2 et 3ET.

Cette règle signale simplement qu'une erreur aléatoire ou systématique peut être présente dans le système analytique.

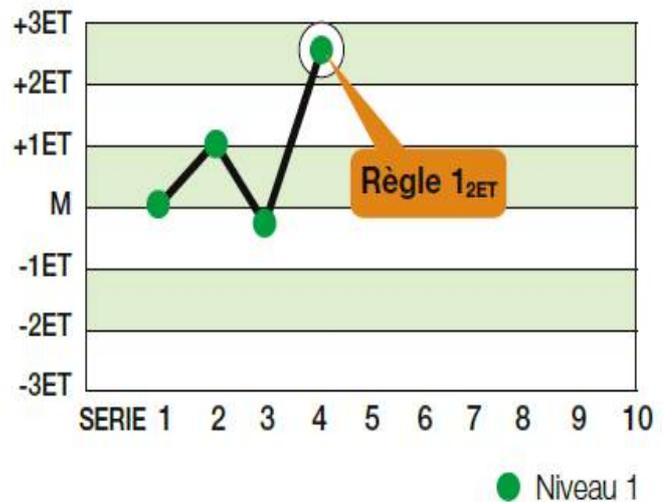


Figure 5: Règle 1_{2ET}

Les valeurs des contrôles des séries antérieures et en cours doivent être prises en compte. Si aucune relation ne peut être trouvée et ni aucune source d'erreur identifiée, une seule valeur de contrôle en dehors des limites de 2ET est une erreur aléatoire acceptable.

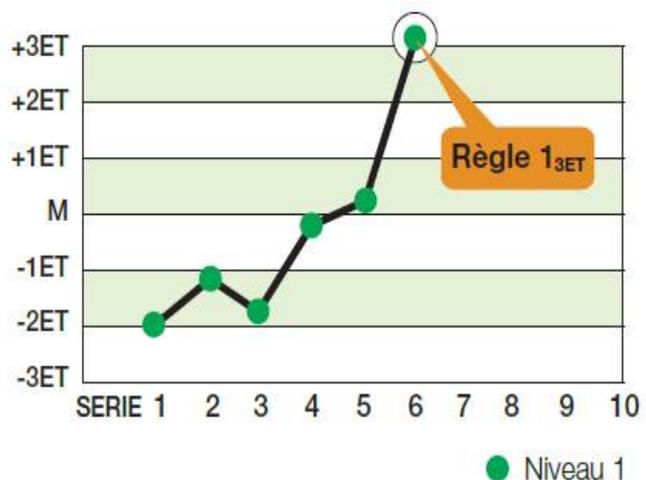
Alors, les résultats de patients peuvent être validés.

Cette règle a tendance à être abandonnée car elle a fortement contribué à l'utilisation des CV fixés « larges » du fait du pourcentage élevé de rejets à tort qu'elle génère.

- Règle 1_{3ET} ou $1_{3\sigma}$

Cette règle détecte les **erreurs aléatoires** inacceptables et peut aussi indiquer le début d'une erreur systématique importante.

Tout résultat de CQ en dehors des $\pm 3ET$ viole cette règle.



- Règle 2_{2ET} ou 2_{2s}

Cette règle détecte uniquement les **erreurs systématiques**.

Les critères d'infraction sont :

- Deux résultats de CQ consécutifs
- Supérieurs à 2ET
- Du même côté de la moyenne

Il existe deux applications de cette règle : en intra et en inter-séries. Au sein d'une même série, l'application intra-série concerne tous les résultats de contrôle obtenus dans la série en cours. Par exemple, si un contrôle normal (Niveau I) et anormal (Niveau II) sont passés dans cette série et si ces deux contrôles sont supérieurs à 2ET du même côté de la moyenne, alors cette série viole la règle intra-série de l'erreur systématique. Par contre, si le Niveau I est à -1ET et le Niveau II à +2,5ET (règle 1_{2s} violée), le résultat du Niveau II de la série précédente doit être examiné.

Si ce dernier est supérieur ou égal à 2,0ET, alors, la règle s'applique en inter-séries et c'est une erreur systématique.

Enfreindre la règle en intra-série indique une erreur systématique qui affecte potentiellement toute la courbe analytique. Enfreindre la règle en inter-séries indique que seule une partie de la courbe analytique est affectée par l'erreur.

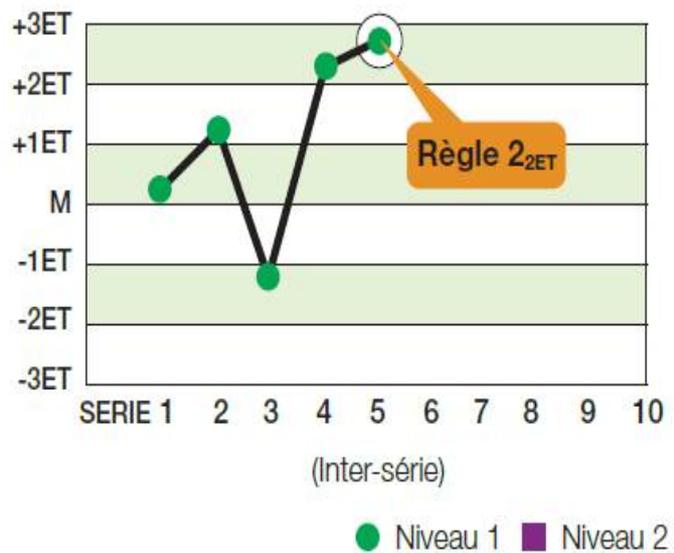
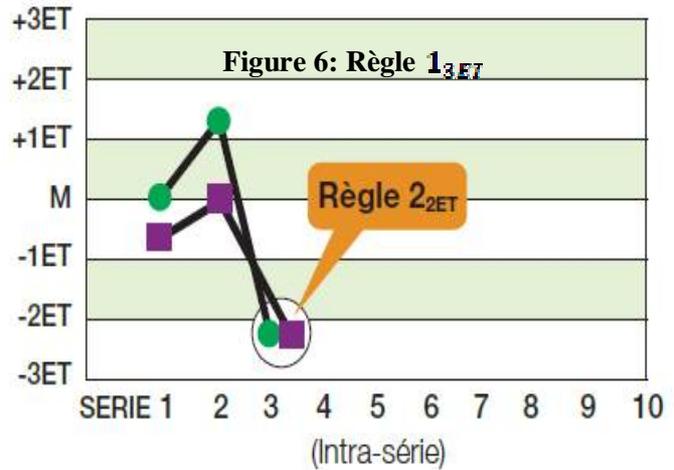


Figure 7: Règle 2_{2ET}

- Règle R_{4ET} ou $R_{4\sigma}$

Cette règle détecte uniquement les **erreurs aléatoires** et s'applique seulement à la série en cours. S'il y a au moins une différence de $4ET$ entre les valeurs de contrôle dans une seule série, la règle est violée pour cause d'erreur aléatoire

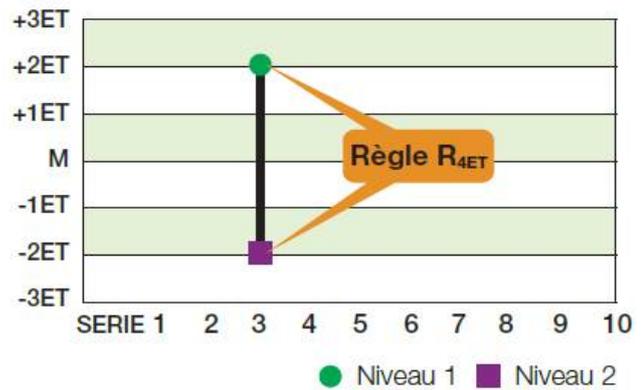


Figure 8 : Règle R_{4ET}

- Règle $3_{1ET} 3_{1\sigma}$

Les critères d'infraction sont :

- Trois résultats consécutifs
- Supérieurs à $1ET$
- Du même côté de la

moyenne

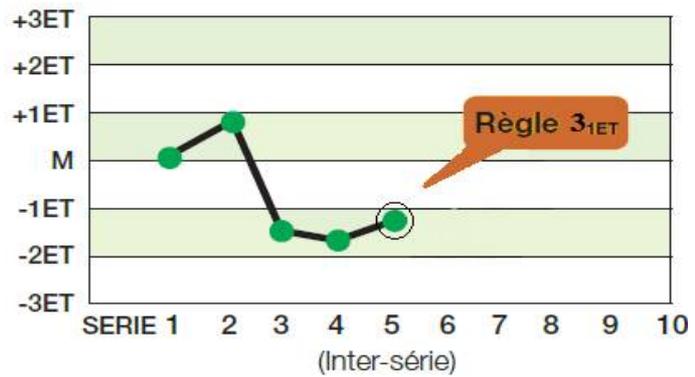


Figure 9 : Règle 3_{1ET}

• Règle 4_{1ET} 4_{1s}

Les critères d'infraction sont :

- Quatre résultats consécutifs
- Supérieurs à 1ET
- Du même côté de la moyenne

Il existe deux applications aux règles 3_{1ET} et 4_{1ET} : pour un même niveau de contrôle (par exemple, tous les résultats de contrôle du Niveau I) ou pour différents niveaux de contrôle (par exemple, la combinaison des résultats de contrôles des Niveaux I, II et III).

Les infractions pour un même niveau indiquent un **biais systématique** dans une seule zone de la courbe de calibration.

Les infractions pour différents niveaux de contrôle indiquent une **erreur systématique** sur une zone de concentration plus large.

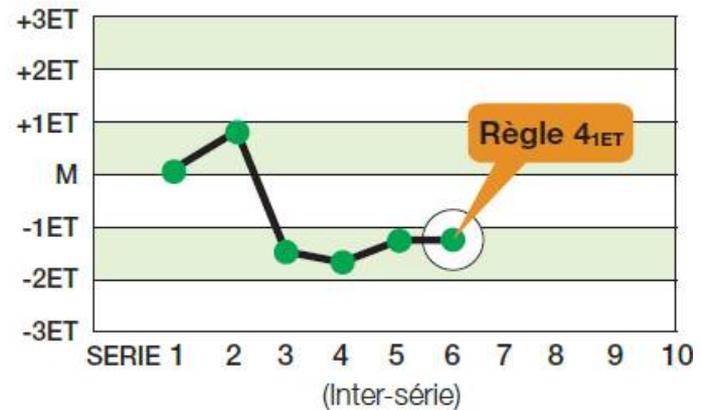
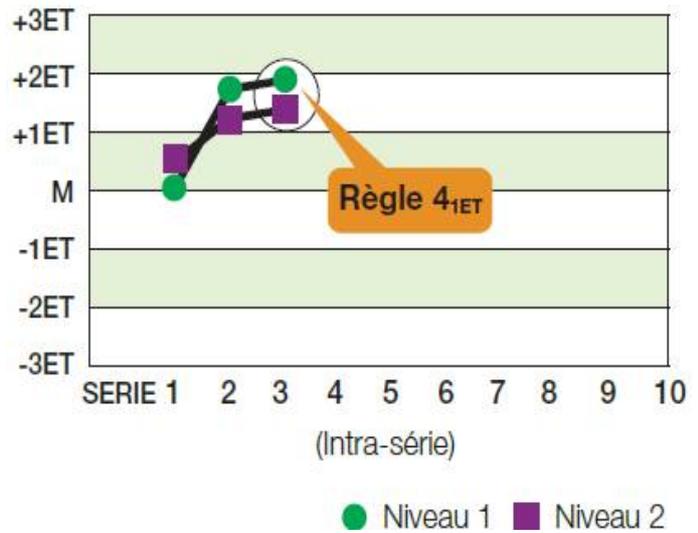


Figure 10: Règle 4_{1ET}

- Règle $7\bar{X}$; $8\bar{X}$; $9\bar{X}$; $10\bar{X}$; $12\bar{X}$

Ces règles sont enfreintes lorsqu'il y a :

- 7 ou 8 ou 9 ou 10 ou 12 résultats de contrôle
- Du même côté de la moyenne, indépendamment de l'écart-type.

Chacune de ces règles ont aussi deux applications :

Pour un même niveau de contrôle (par exemple, tous les contrôles de Niveau I) ou pour différents niveaux de contrôle (combinaison des contrôles de Niveau I, II et III). Pour un même niveau de contrôle, les infractions indiquent un **biais systématique** dans une zone unique de la courbe de calibration.

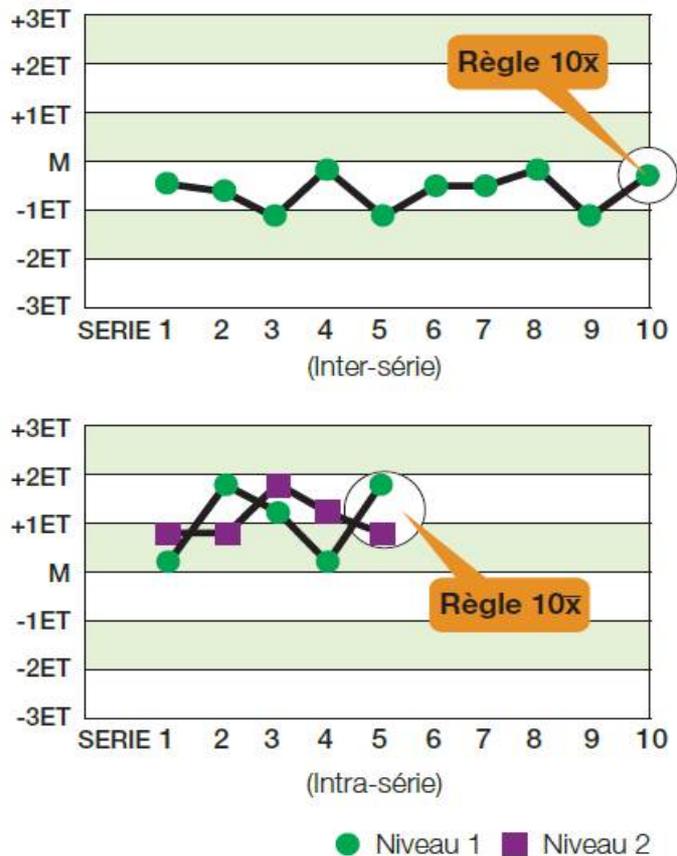


Figure 11: Règle $10\bar{X}$

A l'inverse, pour différents niveaux de contrôle, les infractions indiquent un biais systématique sur une zone de concentration plus large.

Règle 7ET : rejet lorsque 7 points consécutifs varient à la hausse ou lorsque les 7 points consécutifs varient à la baisse (détection des dérives).

Dans le but de simplifier le suivi des résultats, l'utilisation associative des multi-règles de Westgard sous forme d'un algorithme décisionnel facilite la tâche d'acceptation ou non d'une série de mesures (figure 12).

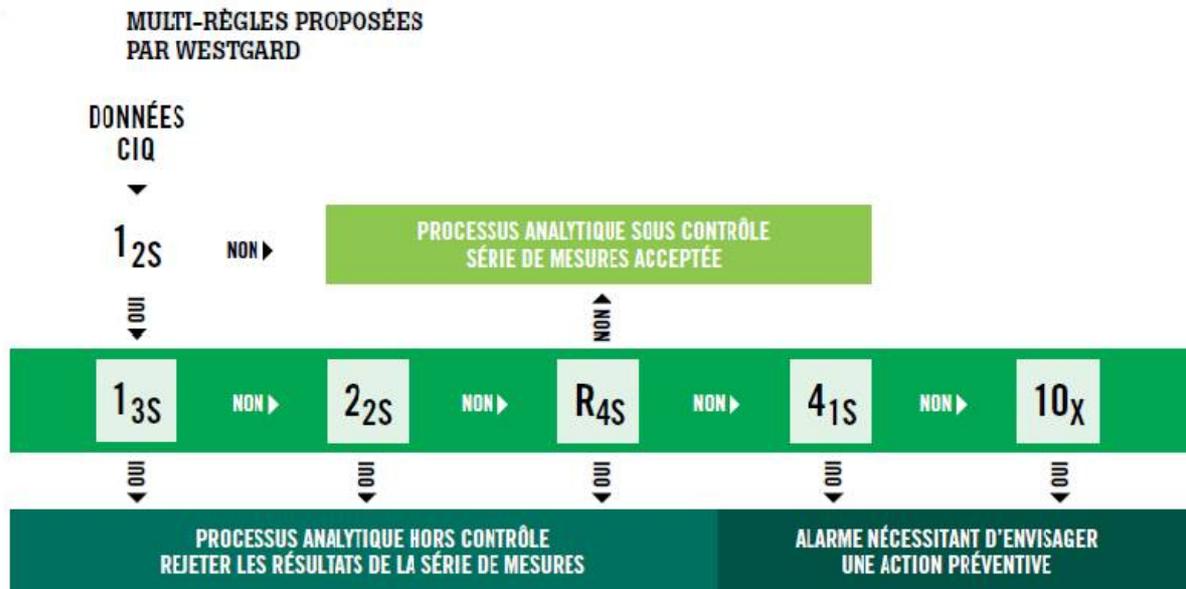


Figure 12: Multi-règles de Westgard (algorithme décisionnel) [16]

En plus de ces règles, d'autres éléments peuvent être pris en compte dans l'interprétation des résultats des matériaux de contrôle. Parmi eux citons les limites acceptables de variabilité de la performance d'une méthode d'analyse (répétabilité, reproductibilité, biais) et la probabilité de détection d'erreur souhaitée en fonction du taux acceptable de faux rejets [10].

De plus, l'interprétation statistique des résultats du CIQ peut être complétée par la fixation d'objectifs analytiques aux performances des méthodes d'analyse.

Ces objectifs sont établis en fonction de la variabilité biologique de l'analyte ou en fonction des performances techniques atteignables (état de l'art) [10]. Également, le suivi des résultats en moyenne des normaux ou en moyenne mobile sont d'autres alternatives.

5. Interprétation des résultats

Interprétation quotidienne

Il y a trois cas possibles [17] :

a) La méthode est sous contrôle si :

- La valeur de contrôle se situe à l'intérieur des limites de surveillance.
- La valeur de contrôle se situe entre la limite de surveillance et la limite d'action et les deux valeurs de contrôle précédentes étaient à l'intérieur des limites de surveillance.

Dans ce cas l'analyste peut consigner les résultats d'analyses.

b) La méthode est sous contrôle mais l'évaluation à long terme montre que la méthode est hors contrôle statistique.

La méthode est sous contrôle, mais peut être considérée comme étant hors contrôle statistique si toutes les valeurs de contrôle se situent à l'intérieur des limites de surveillance (au maximum une des trois dernières valeurs de contrôle peut se situer entre la limite de surveillance et la limite d'action), et si :

- Sept valeurs de contrôle consécutives ont les mêmes propriétés, les valeurs de contrôle croissent ou décroissent progressivement
- 10 sur 11 valeurs de contrôle se situent du même côté de la ligne centrale.

Dans ce cas, l'analyste peut consigner les résultats d'analyse mais en avertissant qu'un problème pourrait être en train de se produire. Des tendances importantes doivent être découvertes aussitôt que possible de manière à éviter de graves problèmes dans l'avenir. Ces tendances peuvent être par exemple quand la majorité des valeurs de contrôle est éloignée de la ligne centrale même si elles sont à l'intérieur des limites de surveillance. En d'autres termes, chaque laboratoire doit préciser dans la manuelle qualité comment traiter ces tendances.

c) La méthode est hors contrôle si :

- La valeur de contrôle se situe à l'extérieur des limites d'action,
- La valeur de contrôle se situe entre la limite de surveillance et la limite d'action et au moins une des deux valeurs de contrôle précédentes se situe aussi entre ces limites – la règle de deux sur trois.

Dans ce cas aucun résultat d'analyse n'est reporté.

Interprétation différée à moyen terme

L'interprétation différée à moyen terme (par ex., mensuelle) permet de surveiller la fidélité intermédiaire et de déceler une tendance pour prévenir une dégradation du processus. Elle peut aussi évaluer la justesse des méthodes analytiques lors de l'intégration des données de contrôle interne de qualité dans des programmes de comparaison inter-laboratoires.

Elle permet la conduite d'éventuelles actions correctives [6].

Interprétation à long terme

Elle permet de surveiller la pérennité des résultats au cours du temps. Les données accumulées témoignent de l'efficacité du système et permettent le calcul de l'incertitude de mesure des résultats.

L'interprétation à long terme permet de s'assurer que les variations des moyennes et écarts type pour chaque niveau et chaque analyse restent dans les limites préétablies [6].

6. Recherche et traitement des causes de rejet

Les résultats différant de plus de 2 ET doivent faire l'objet d'une analyse utilisant les résultats observés, notamment avec les deux échantillons de contrôle choisis à deux niveaux de concentration différents [6].

L'anomalie observée peut résulter de trois types d'erreur :

6.1. Erreur aléatoire

a) Définition :

Techniquement, une erreur aléatoire concerne toute déviation par rapport au résultat attendu. Pour les résultats de CIQ, toute déviation positive ou négative par rapport à la moyenne calculée est appelée erreur aléatoire. Elle est acceptable (ou escomptée) en fonction de la valeur définie de l'écart-type ; elle est inacceptable (non escomptée) pour tout point situé en dehors du domaine attendu (par exemple, une donnée hors de l'intervalle $\pm 3ET$) [7].

Les erreurs aléatoires déterminent la fidélité des mesurages.

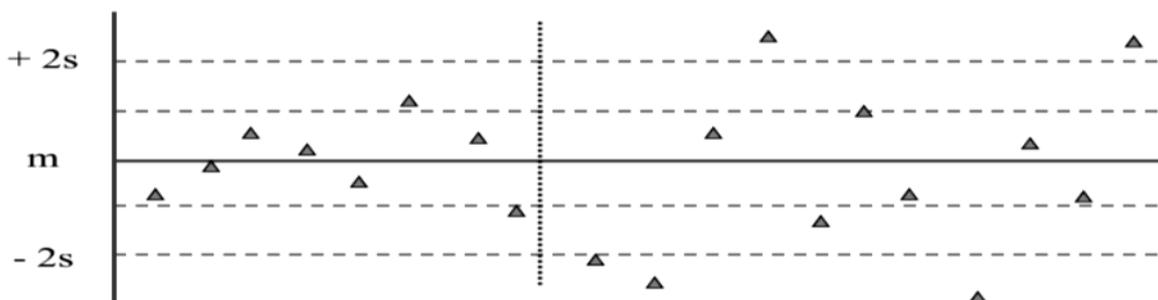


Figure 13: Erreur aléatoire

b) Cause :

Les variations véritablement aléatoires présentent une distribution normale et sont causées par les variations irrégulières et incontrôlables des nombreux facteurs affectant le résultat d'analyse [17] :

- Légères différences de volume des réactifs ajoutés,
- Différentes durées de réaction,
- Contaminations par le matériel de laboratoire et par l'environnement,
- Instabilité de l'instrument,
- Incertitude des lectures,
- Variations de température,
- Différentes solutions étalon etc.

c) Conséquences :

Ces erreurs affectent la précision du processus analytique.

- Précision : elle correspond à l'accord parfait entre des mesures répétées sur un même échantillon.
- Imprécision : elle caractérise la dispersion des valeurs obtenues lors des mesures répétées d'un même échantillon. L'imprécision peut être quantifiée par "Ecart type ou par le Coefficient de variation.
- Répétabilité : elle est l'accord entre des mesures répétées sur un même échantillon dans la même série de dosage.
- Reproductibilité : elle se définit comme l'accord entre des mesures répétées sur un même échantillon dans des séries de dosages différents.

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

6.2. Erreur systématique

a) Définition :

Une erreur systématique est détectée dès qu'il y a changement de moyenne des valeurs de contrôle.

Ce changement dans la moyenne peut être progressif et apparaître comme une dérive ou il peut être soudain et apparaître comme un décalage.

- Dérive

Une dérive indique une perte progressive de fiabilité dans le système analytique. Les dérives sont habituellement subtiles [7].

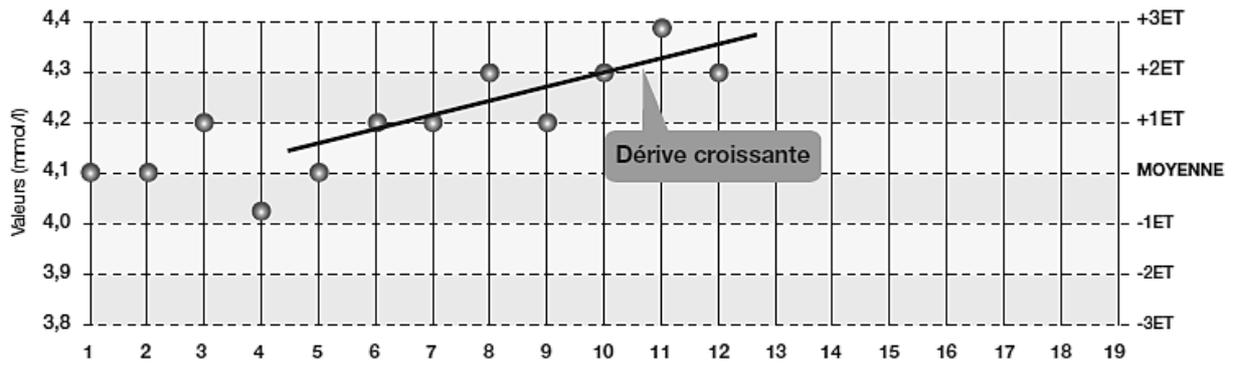


Figure 14: Dérive croissante [7].

- Décalage

Un décalage survient lorsqu'il y a un changement brusque de la moyenne des contrôles. Les décalages dans les données de CQ représentent un changement soudain et important, positif ou négatif dans les performances du système analytique [7].

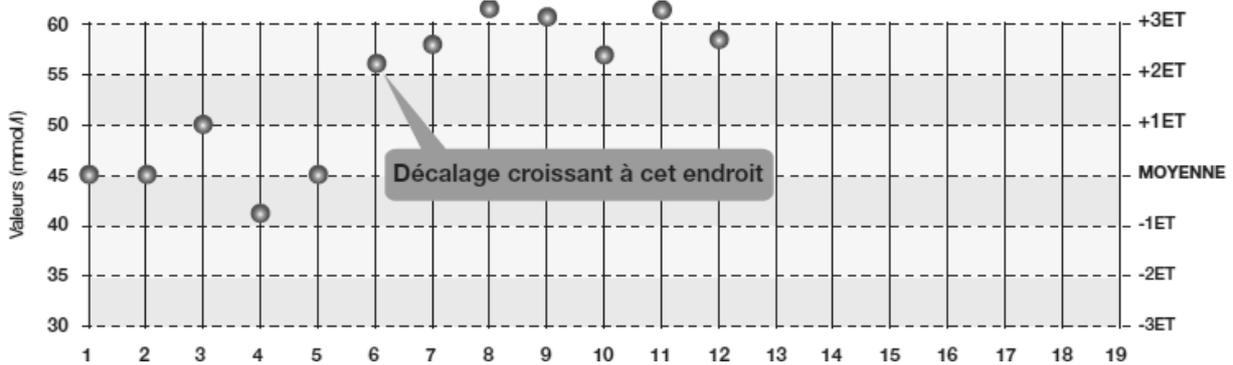


Figure 15: Décalage croissant [7].

Ces erreurs sont le plus souvent mises en évidence par la violation des règles 2_{25} , 4_{15} et 10_x . Les résultats des deux spécimens de contrôle évoluent de manière parallèle ou dans le même sens.

b) Cause :

- L'erreur systématique peut être constante : les deux spécimens de contrôle présentent un biais (valeur observée – valeur cible) de même signe et de même grandeur.

Il est nécessaire de vérifier :

- Le réactif : son aspect, sa date de péremption, sa stabilité, les conditions de préparation et de stockage ; si nécessaire il faut recharger en réactif neuf, re-étalonner et contrôler l'étalonnage ;
- Les conditions opératoires de la réaction : température (hémotase), pression barométrique (gaz du sang) ;
- La nature du blanc de la réaction.

• L'erreur systématique peut être proportionnelle : les résultats des deux spécimens de contrôle présentent un rapport de même signe et de grandeur proportionnelle. Le plus souvent la calibration est concernée et il est nécessaire de s'assurer que :

- L'étalon est relié à l'étalon international lorsqu'il existe ;
- Le titre de l'étalon a été judicieusement choisi en fonction de la technique utilisée et qu'il a été correctement programmé (sinon re-étalonner et contrôler l'étalonnage) ;
- L'étalon a été correctement conservé et reconstitué (solvant, pipette, délai) : observer la valeur et l'évolution du signal ;
- La valeur cible des cartes de contrôle a été judicieusement choisie.

c) Conséquences :

Ces erreurs affectent l'exactitude des processus analytiques. L'exactitude est l'accord entre la meilleure valeur estimée de la quantité mesurée et la valeur vraie ;

- La meilleure valeur estimée peut-être la moyenne des résultats de mesures répétées.
- La vraie valeur est celle obtenue avec une technique de référence.

Une erreur systématique n'est pas acceptable, car elle indique un défaut dans le système d'analyse qui peut et devrait être corrigé.

6.3. Erreur grossière

a) Définition :

Sont des valeurs exceptionnelles en dehors de l'intervalle $\pm 3ET$ dues à des conditions anormales ou à des fautes techniques, et qui se manifesteront généralement par des valeurs mesurées considérablement différentes de toutes les autres erreurs. Elles doivent être identifiées et les mesures concernées doivent être éliminées de la série de mesures, par exemple en répétant si possible.

b) Cause :

Elles peuvent être dues à :

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

c) Conséquences :

Rejet de la série analytique.

6.4. Autres erreurs associées aux résultats de contrôle interne de qualité

Erreur totale analytique :

Différence entre la valeur mesurée d'une grandeur et une valeur de référence, c'est la somme de l'erreur systématique (erreur de justesse) et de l'erreur aléatoire (défaut de fidélité). En biologie médicale, la valeur vraie n'étant généralement pas connue on préfère exprimer la variabilité totale des résultats d'une méthode à l'aide de l'incertitude de mesure [10].

Erreur totale :

Elle correspond à l'erreur totale analytique complétée par tous les éléments de l'analyse de risque portant sur l'ensemble du processus depuis la prescription jusqu'à l'utilisation du résultat. Tous ces éléments qui peuvent ne pas être quantifiables, s'ajoutent à l'erreur totale analytique [10].

Erreur totale admissible :

En termes d'erreur totale admissible (ETa) [10] : cette limite résulte de la combinaison de l'erreur aléatoire et de l'erreur systématique, selon la formule, d'après Fraser,

$$ETa = (\text{écart-type ET} \times z) + |\text{biais}|$$

Avec $z = 1,63$, pour un risque de 5%, ou 2,33 pour un risque de 1%, dans le cas d'une déviation unilatérale et le cadre d'une distribution normale.

- En termes d'incertitude de mesure,
- En fonction de la pertinence clinique, notamment au niveau des seuils décisionnels,
- En fonctions des variations biologiques qui fournissent des bases d'évaluation de la fidélité et de l'exactitude.

7. Actions correctives

Il est difficile de donner des conseils généraux sur comment le laboratoire devrait agir quand l'analyse s'avère être hors contrôle. Les différentes variables analytiques ne peuvent

pas être traitées exactement de la même manière. L'expérience et le sens commun de l'analyste sont d'une importance vitale quand il faut choisir les mesures correctives nécessaires. Cependant, si une situation hors contrôle a lieu, il est très probable qu'il y a une erreur aussi dans l'analyse des échantillons réels.

En cas de situation hors contrôle, la démarche normale est de réaliser quelques analyses de contrôle en plus (au moins deux). Si les nouvelles valeurs de contrôle se situent à l'intérieur des limites de surveillance, les échantillons peuvent être re-analysés. Si en revanche les valeurs de contrôle se situent encore à l'extérieur des limites de surveillance, les analyses de routine doivent être interrompues, et des mesures correctives doivent être prises afin de localiser et éliminer la ou les sources d'erreur.

Le contrôle des réactifs et l'étalonnage de l'instrument ou le remplacement de la verrerie et de l'appareillage sont des mesures correctives ordinaires en cas de situations hors contrôle. Le problème, et sa solution, devraient être documentés. Les analyses réalisées depuis que la dernière valeur de contrôle acceptable a été obtenue doivent, si possible, être répétées. Si les valeurs de contrôle ainsi répétées sont toujours hors contrôle, les résultats obtenus à partir d'échantillons réels ne sont pas reportés.

Si les échantillons réels ne peuvent pas être re-analysés, en raison par exemple d'instabilité, et si le client a toujours besoin d'un résultat, ce dernier peut être consigné, à condition qu'une note claire et précise soit ajoutée [17].

La nature de ces actions est précisée en fonction des erreurs observées [6] :

- Erreurs systématiques constantes : vérifier l'aspect du réactif, les conditions opératoires de la réaction, la nature du blanc de la réaction, la date de péremption...;
- Erreurs systématiques proportionnelles : vérifier le numéro du lot des étalons, le titre attribué à l'étalon, sa stabilité, ré-étalonner la technique... ;
- Erreur aléatoire : vérifier la qualité du système de prélèvement, du processus de mélange du milieu réactionnel, du photomètre... ;

En cas d'anomalie constatée, redoser les échantillons de contrôle après avoir vérifié leur nature. Si l'erreur persiste, renseigner une fiche de non-conformité/action corrective.

8. Etude d'impact sur les échantillons des patients

Une étude d'impact doit être réalisée après résolution d'un problème technique pour s'assurer que les résultats libérés entre le dernier CIQ conforme et le CIQ rejeté n'étaient pas entachés d'une erreur analytique cliniquement significative pour le patient [1]. L'analyse d'impact a 2 buts :

- *Rechercher le début du problème :*

Elle consiste à repasser les derniers échantillons dosés avant le CIQ rejeté et à comparer statistiquement le résultat de la repasse avec la première valeur en tenant compte de la fidélité intermédiaire (CVFI) du dosage :

- Si l'écart en pourcentage entre les 2 valeurs est inférieur à $2,8 \times CVFI$ au niveau considéré, la différence n'est pas significative et la série peut être validée sans analyse d'impact ;
- Si la différence est significative, le problème technique est avéré et il faut remonter toute la série jusqu'au dernier CIQ correct pour dater le problème. Une stratégie pour rechercher le début du problème est de remonter les échantillons de 5 en 5. Une autre stratégie consiste à repasser d'emblée l'échantillon immédiatement après le dernier CIQ correct, l'échantillon immédiatement avant le CIQ rejeté et un nombre d'échantillons égal à racine carrée du nombre de patients de la série libérée, en couvrant toute la zone de concentrations.

- *Rappeler les comptes- rendus des patients :*

Rappeler les comptes rendus des patients pour lesquels les résultats diffusés sont significativement différents du résultat obtenu après résolution du problème et risquent d'avoir un impact sur l'interprétation clinique.

Une fois le début du problème technique identifié, il est nécessaire de redoser les échantillons et si la différence en pourcentage entre les 2 passages est supérieure à $2,8 \times \sqrt{CV_{FI}^2 + CV_w^2}$ (CV_{FI} : coefficient de variation de fidélité intermédiaire, CV_w : coefficient de variation intra- individuel), elle est cliniquement significative. Les destinataires du premier compte rendu doivent être contactés.

III. Comparaisons interlaboratoires (CIL)

1. Evaluation externe de la qualité

Selon le LAB GTA 06 [10], le Contrôle externe de qualité (évaluation externe de la qualité), CEQ (appelé souvent à tort CQE) ou EEQ : Procédure d'évaluation des performances d'un laboratoire par le biais d'une comparaison interlaboratoire réalisée par une tierce organisation.

L'évaluation externe de la qualité (EEQ) sur des échantillons de résultats inconnus est une obligation légale. Le laboratoire peut comparer son écart-type et son CV à trois sources d'informations concernant les performances auxquelles il doit s'attendre : le manuel d'utilisation des automates ou la notice d'utilisation du test, les résultats des contrôles de qualité ponctuels et les programmes interlaboratoires de CQ.

Les programmes d'EEQ sont différents mais leurs caractéristiques générales sont :

- Les programmes EEQ peuvent être soit gratuits soit payants. Les programmes gratuits incluent ceux offerts par un fabricant pour s'assurer que son équipement fonctionne correctement et ceux organisés par un programme régional ou national pour l'amélioration de la qualité.
- Certains programmes d'EEQ sont obligatoires : soit requis par une agence d'accréditation, soit par la loi. D'autres sont volontaires, et le responsable qualité peut choisir d'y participer dans le but d'améliorer la qualité des performances de son laboratoire.
- Le programme d'EEQ peut être organisé à différents niveaux : régional, national ou international.
- Les résultats du laboratoire sont confidentiels et généralement ne sont connus que du laboratoire participant et du fournisseur d'EEQ. Un résumé est généralement fourni et permet des comparaisons dans le groupe.

- Certains programmes d'EEQ peuvent ne s'intéresser qu'à une seule maladie, par exemple le programme d'EEQ pour la tuberculose. D'autres peuvent s'intéresser à plusieurs types d'analyses, en contrôlant, par exemple, toutes les analyses de microbiologie. Le programme national d'EEQ en microbiologie en France, qui est obligatoire, est un bon exemple d'un programme multi maladies ou multi analyses [6].

Des résultats couronnés de succès lors d'un programme d'EEQ sont le reflet de l'efficacité de la gestion de la qualité au laboratoire et entraînent une reconnaissance de cette qualité par des groupes et personnes extérieures au laboratoire.

L'EEQ est importante pour l'amélioration du système de gestion de la qualité, car elle évalue les performances des laboratoires.

Les caractéristiques d'une EEQ sont résumées dans la figure ci-dessous



Figure 16: Caractéristiques de l'EEQ [4]

2. Contrôle interne de qualité externalisé (CIQ externalisé)

Les CIQ peuvent également faire l'objet d'une comparaison avec les résultats d'autres laboratoires au sein de programmes de CIQ externalisés. La comparaison de la moyenne obtenue avec la valeur cible permet d'établir une approche de la justesse. Cette comparaison est complémentaire des EEQ.

Lorsque le CIQ est réalisé par plusieurs laboratoires sur un même lot d'échantillons de contrôles, les résultats des différents laboratoires peuvent être confrontés entre eux par établissement des moyennes (généralement mensuel) et permet d'estimer la justesse (biais). Lors de son choix, le laboratoire privilégie des CIQ externalisés intégrant des fournisseurs de réactifs d'origines différentes afin d'assurer la pertinence de cette estimation [5].

Choix d'un programme de CIQ externalisé

Le fournisseur de CIL est un fournisseur critique. Il doit répondre à un cahier des charges du laboratoire établi à partir des exigences de la norme NF EN ISO 15189 et des textes réglementaires (document SH REF 02 et textes en vigueur). Le laboratoire s'assure auprès du fournisseur :

- Du type de programme,
- Des niveaux de contrôle,
- Du choix du nombre de participants et de l'effectif des groupes de comparaisons, des types d'échantillons,
- Du mode de traitement statistique des données, des fréquences d'inter-comparaisons,
- Du mode de calcul des limites acceptables et des limites de rejet, ...

Le laboratoire choisira le groupe de comparaison (pairs ou toutes méthodes) en fonction du paramètre ou de la méthode (ex : immunoanalyse), de l'effectif des groupes de comparaison et de l'interprétation du résultat. Lorsqu'il existe des recommandations nationales ou internationales (HAS ou OMS), le résultat est interprété indépendamment des méthodes de dosages (ex : HbA1c, cholestérol, glucose, ...) ; le laboratoire comparera ses résultats aux résultats globaux (moyenne générale par exemple pour la justesse) [5].

Interprétation

- *Ratio de Coefficient de Variation (RCV)* : En complément de l'évaluation de son propre CV à long terme, le laboratoire pourra évaluer le RCV en calculant le rapport du CV du laboratoire avec le CV du groupe de comparaison sous forme de Ratio de Coefficient de Variation.

Une valeur proche de 1,0 traduira une performance équivalente au groupe de comparaison, une valeur inférieure à 1,0 une performance meilleure, et une valeur supérieure à 1,0, une performance dégradée [5].

- La justesse (biais) peut être exprimée par le calcul du SDI pour « Standard Deviation Index » ou IET pour « Indice d'Ecart-Type ». Cette expression en nombre d'écart-type indique l'écart entre la moyenne des résultats du laboratoire ($m_{\text{laboratoire}}$) et la moyenne du groupe de comparaison (m_{groupe}) : L'évaluation du biais est d'autant plus pertinente que le nombre de participants entrant dans le calcul de la valeur cible est statistiquement significatif ($n > 30$). Une valeur proche de zéro traduira une absence de biais par rapport au groupe ; plus la valeur absolue de cet indicateur sera élevée plus elle traduira un biais important [5].

IV. Indicateurs de performance d'une méthode d'analyse

Dans un sens large, le contrôle de qualité peut se définir comme un ensemble de moyens pour assurer la fiabilité des résultats jour après jour et sur une longue période de temps. Il est constitué du contrôle interne et externe de qualité.

Selon le type de la méthode et la catégorie de matériaux de contrôle utilisés, il renseigne sur les indicateurs de performance tels l'exactitude, la fidélité et la justesse [18].

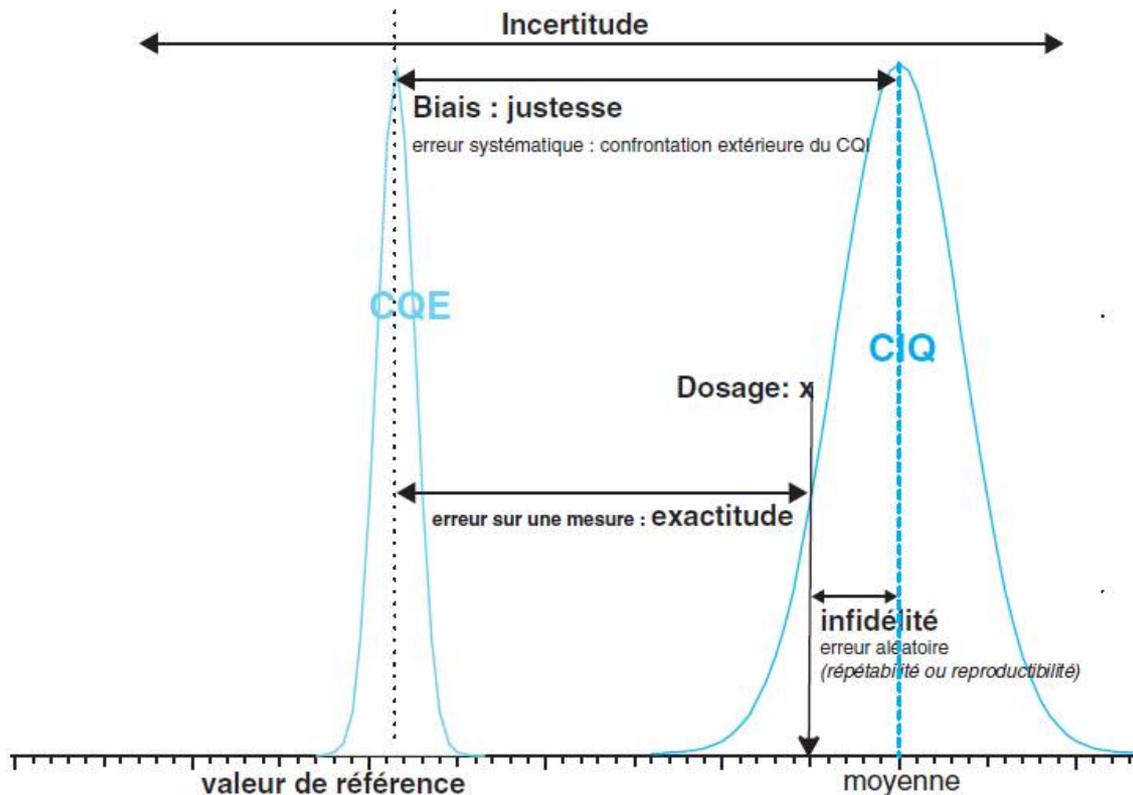


Figure 17 : Illustration des termes concernant le CIQ et l'EEQ

1. Fidélité de mesure

La fidélité de mesure est « L'étroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées » [14].

La fidélité fournit une indication sur les *erreurs aléatoires*. L'étude de la fidélité peut inclure celle de :

- La répétabilité ;
- La fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) ;
- Et la reproductibilité (inter-laboratoire) : non applicable dans ce contexte.

La fidélité traduit uniquement la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée [18].

a. Répétabilité

Définition :

La répétabilité « Fidélité de mesure selon un ensemble de conditions de répétabilité » [14].

Condition de répétabilité : condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, les mêmes opérateurs, le même système de mesure, les mêmes conditions de fonctionnement et le même lieu, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une courte période de temps [14].

Objectif :

Cette évaluation a pour objet de vérifier, dans les conditions réelles d'utilisation, le bon fonctionnement du système analytique. Les données acquises peuvent être ultérieurement utilisées pour mettre en évidence un dysfonctionnement au cours du temps [18 ; 19].

b. Fidélité intermédiaire

Définition :

Fidélité intermédiaire de mesure « Fidélité de mesure selon un ensemble de conditions de fidélité intermédiaire ».

Condition de fidélité intermédiaire : condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, le même lieu et des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une période de temps étendue, mais peuvent comprendre d'autres conditions que l'on fait varier [14].

Dans la fidélité intermédiaire, « le même lieu » implique une approche obligatoirement Intra-laboratoire.

La fidélité intermédiaire peut s'exprimer à l'aide d'un écart-type ou d'un Coefficient de Variation.

Objectif :

Cette évaluation permet de connaître la variabilité analytique d'une méthode. Ces données sont exploitées pour le calcul de l'incertitude de mesure utile à l'interprétation des résultats de patients [18].

c. Reproductibilité

Définition :

Reproductibilité de mesure « Fidélité de mesure selon un ensemble de conditions de reproductibilité ».

Condition de reproductibilité : condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent des lieux, des opérateurs et des systèmes de mesure différents, ainsi que des mesurages répétés avec la même procédure de mesure, sur le même objet ou des objets similaires. « NOTE 1 : Les différents systèmes de mesure peuvent utiliser des procédures de mesure différentes » [14].

2. Justesse

Définition :

La justesse est « L'étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence ».

La justesse exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de résultats d'essai et une valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie, soit comme une valeur de référence acceptée. La justesse fournit une indication sur les *erreurs systématiques*.

Objectif et domaine d'application :

Cette évaluation permet de mettre en évidence le biais d'une méthode ou une différence systématique entre deux méthodes et de la quantifier à condition de s'assurer que les échantillons de contrôle utilisés se comportent comme les échantillons biologiques.

Cet essai ne pourra pas être effectué :

- Si aucun matériau de référence certifié n'existe ;
- S'il n'existe pas de programme de comparaison inter-laboratoires (CIL).

Cette évaluation n'est pas pratiquée dans le cas de méthodes qualitatives ou semi-quantitatives [18].

3. Exactitude

L'exactitude est définie comme l'étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et la valeur vraie d'un mesurande [14].

Consiste à comparer les valeurs obtenues avec :

- Les valeurs de référence certifiées
- Les valeurs du fournisseur
- Le groupe de pairs
- Les valeurs de patients obtenus par deux techniques différentes
- Les valeurs obtenues par une technique de référence

4. Incertitude de mesure

L'incertitude de mesure est un « Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées » [14].

La norme NF EN ISO 15189 précise que « *le laboratoire doit déterminer l'incertitude de mesure de chaque procédure de mesure dans la phase analytique utilisée pour consigner les grandeurs mesurées sur les échantillons des patients [...] et régulièrement examiner les estimations d'incertitude de mesure* » (cf. §5.5.1.4). De plus, les composantes d'incertitude de la phase analytique pour chaque mesurande doivent être établies. Un calcul d'incertitude doit en outre être déterminé pour les paramètres quantitatifs (cf. SH REF 02) [15].

L'incertitude doit faire l'objet d'une réévaluation régulière (une périodicité annuelle est recommandée).

Le document SH GTA 14 [20] a été rédigé pour aider les laboratoires à la détermination de l'incertitude de mesure.

***Contrôle interne de la qualité
applicable au Laboratoire Central
de Virologie HSR***



I. Introduction

Le mise en place d'un programme de contrôle interne de qualité débute par la rédaction des procédures décrivant les moyens à mettre en œuvre pour répondre aux exigences du référentiel. Puis ce système doit être appliqué, sa pertinence doit être vérifiée et ajustée si nécessaire.

Dans ce travail, nous présentons dans un premier temps le programme interne de qualité proposé par la SFBC et différentes méthodes et matériaux permettant l'obtention et l'exploitation des résultats des CIQ, puis nous réaliserons une comparaison de ce programme à celui du LCV afin d'évaluer sa pertinence.

Le suivi de ces contrôles qualité a été effectué sur le Middleware EVM (Byg informatique)

A noter que ce travail a porté essentiellement sur les CIQ de l'Architect *i1000* et *i2000* et le système de PCR en temps réel *m2000* d'Abbott.

II. Type, période et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de la gestion des CIQ étalée sur une période d'une année de janvier 2018 à janvier 2019 au sein du laboratoire centrale de virologie du CHU Ibn Sina de Rabat.

1. Laboratoire Central de Virologie

Le LCV se situe au rez de chaussée de l'Hôpital des Spécialités. Il s'étend sur une superficie technico-administrative de 350 m² et comprend : une plateforme de sérologie virale et cinq salles de travail pour l'unité de biologie moléculaire, une salle pour le pré-analytique (accueil et triage des prélèvements, saisie des données), une sérothèque, une chambre noire, cinq bureaux, une salle de réunion, une salle de repos, trois salles d'eau, une chambre froide, une salle de stock et une salle de prélèvements. Il dispose, en outre, d'une porte d'accès principale et d'une issue de secours (Figure18).

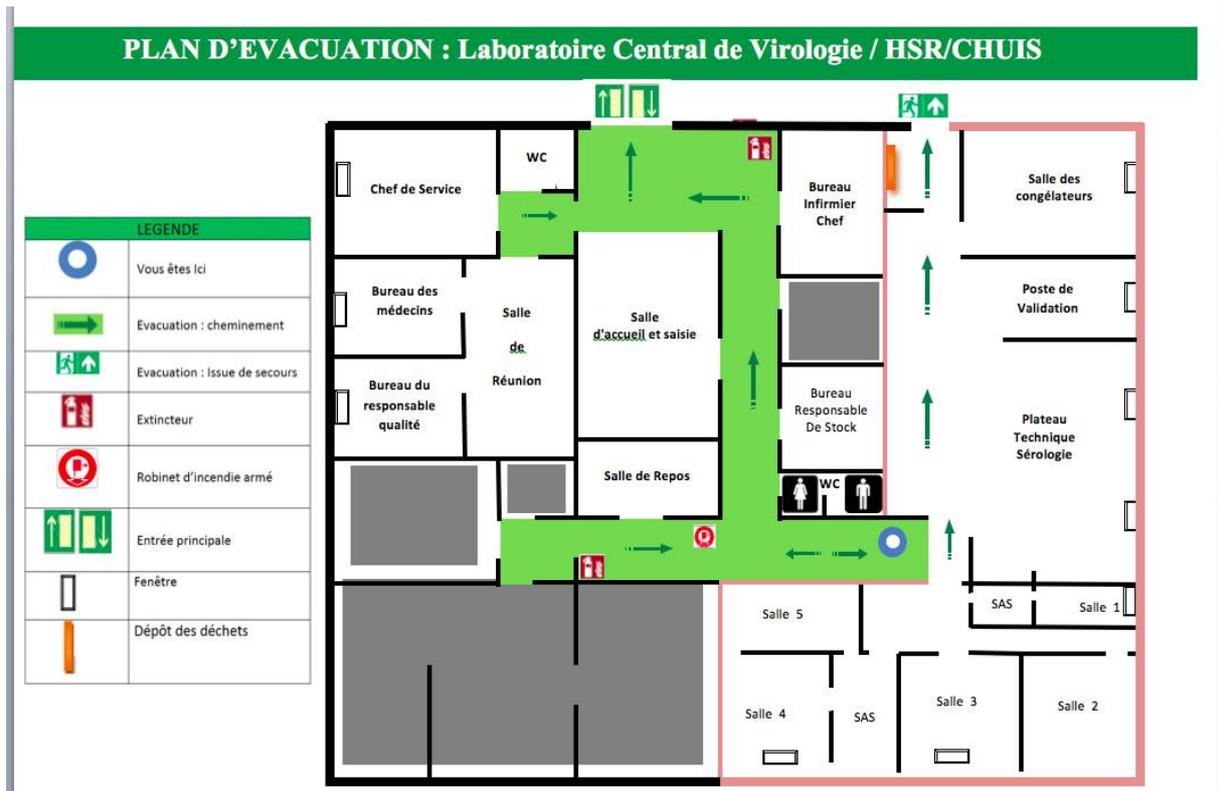


Figure 18 : Plan du Laboratoire Central de Virologie du CHUIS de Rabat [21]

Le LCV assure les analyses de sérologie virale et de biologie moléculaire des patients hospitalisés au niveau des différents établissements du CHU Ibn Sina, ainsi que les patients externes consultant au niveau des différentes structures du même CHU.

Le LCV est automatisé, informatisé et équipé d'un matériel à la pointe de la technologie.

- Les services cliniques constituent, au sens de « l'approche processus » qu'a adoptée le LCV, l'essentiel de ses « clients prescripteurs ». A l'heure actuelle, le LCV délivre ses prestations aux dix établissements hospitaliers que compte le CHU Ibn Sina.
- Le laboratoire dispose d'un matériel performant :

- Pour la sérologie virale :
 - Architect I2000 ABBOTT
 - Architect I1000 ABBOTT
 - Automate EVOLIS Biorad
- Pour la biologie moléculaire :

➤ Un système fermé comprenant :

- Un extracteur semi-automatisé : m24 ABBOTT
- Un extracteur automatisé : m2000sp ABBOTT
- Deux thermocycleurs en temps réel m 2000rt ABBOTT

Sont effectués sur ce système la charge virale du VHC, VHB, CMV, la détection et génotypage du HPV et le génotypage du VHC.

➤ Un système ouvert comprenant :

- Un extracteur automatisé EZ1 QIAGEN
- Un thermocycleur Rotor Gene 5 plex HRM
- Un thermocycleur CFX96 BIORAD

Sont effectués sur ce système la charge virale de l'EBV, du BKvirus, du JC virus et la détection de HSV 1/2, VZV, entérovirus et VHE.

➤ Un système GeneXpert Cepheid : mis à disposition dans le cadre de la collaboration avec l'institut national d'hygiène (INH) pour la surveillance de la grippe et autres viroses respiratoires.

2. Missions du Laboratoire Central de Virologie

Les activités de virologie au sein du laboratoire Central de Virologie du CHU Ibn Sina sont organisées en 2 secteurs :

Sérologie virale :

Elle consiste à mettre en évidence la réponse immunitaire de l'organisme vis-à-vis d'un agent viral (anticorps) ou à rechercher les constituants des particules virales (antigènes) chez un patient potentiellement infecté.

Elle permet :

- Le dépistage des maladies virales à l'occasion d'un bilan biologique effectué dans le cadre d'un don de sang, d'organes ou de tissus, dans le cadre d'un bilan prénuptial ou lors d'une grossesse.
- La détermination du statut immunitaire d'un patient comme c'est le cas par exemple pour le dosage des anticorps anti HBs, dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre le virus de l'hépatite B.
- Le diagnostic des infections actuelles, aiguës ou chroniques des maladies virales hépatiques (hépatites virales A, B, C, D, E), du VIH, des maladies virales infantiles (Rougeole, Oreillons, infections par le CMV, infections par l'EBV...), des infections respiratoires virales (virus grippaux, virus respiratoire syncytial...) ainsi que des gastroentérites virales (adénovirus, rotavirus, ...).

Biologie moléculaire :

Le LCV utilise en particulier les techniques de PCR (polymerase Chain reaction) et plus précisément la PCR en temps réel. Ces techniques consistent à amplifier, détecter et quantifier le génome des virus. Elles sont indiquées en complément de la sérologie dans le cadre du diagnostic de maladies virales comme les hépatites virales ou d'emblée dans le diagnostic des méningites ou méningo-encéphalites virales et des infections virales respiratoires.

La biologie moléculaire s'inscrit également dans le suivi pronostique et ou thérapeutique d'un patient infecté par un virus. Elle permet d'établir une surveillance des infections virales et de leur traitement chez les sujets immunodéprimés. Elle permet également de déterminer l'évolution de l'infection virale à travers l'évaluation du niveau de réplication des virus par la mesure de la charge virale avant, pendant ou après traitement

(infection par les hépatites virales B, C, surveillance d'un lymphome à EBV, infection à CMV...). La biologie moléculaire trouve également son intérêt dans le cadre du dépistage et du suivi de virus impliqués dans le développement de cancers comme c'est le cas pour le virus HPV (Human papillomavirus) dans le cancer du col de l'utérus, les virus des hépatites B et C dans le carcinome hépatocellulaire, l'EBV (Epstein Barr virus) dans les lymphomes...

Le LCV a pour ambition :

- Le développement continu du panel des prestations analytiques et de conseils en virologie.

- Le développement d'un pôle d'excellence national en virologie médicale.

- La pérennisation et le développement du référentiel qualité international (Certification ISO 9001 v2015, Accréditation ISO 15189 V2012).

- o Le LCV a été certifié ISO 9001 versions 2008 le 17 Novembre 2011 pour ses activités de bactériologie et le 17 Novembre 2012 pour ses activités de virologie par ASCII QUALITATEM.

- Le développement du partenariat avec les services cliniques du CHU Ibn Sina, avec les sociétés savantes et avec le secteur privé dans le domaine des études et de la recherche virologique en matière de pathologies concernant les virus et greffes, les hépatites virales, les méningo-encéphalites virales, les viroses respiratoires, les virus et immunodépression, les virus et cancers, les virus et diarrhées sans oublier la recherche en épidémiologie moléculaire virale et en résistance aux antiviraux.

- L'amélioration de la formation médicale continue du personnel du service à travers des conférences hebdomadaires, des revues bibliographiques régulières et des présentations de cas clinico-biologiques.

- La transmission des résultats aux patients et prescripteurs (version électronique et version papier). La version électronique est disponible et visible au niveau des services cliniques dès validation du résultat par le biologiste et ce via le SSO. Un système d'information hospitalier SIH est en cours d'installation au CHUIS. Il permettra une prescription connectée des analyses de biologie médicale, la consultation du dossier patient par les biologistes et la visualisation des résultats du laboratoire par le prescripteur.

- Le développement des activités de pédagogie et de recherche scientifique à travers l'encadrement de thèses, de mémoires de fin de spécialité en médecine et pharmacie, l'encadrement et la production de communications orales ou affichées pour des congrès scientifiques et la mise au point de publications scientifiques pour les revues nationales et internationales.

3. Ressources humaines et organigramme

Le laboratoire est dirigé par Pr. SEFFAR Myriam, Professeur de l'enseignement supérieur (PES) de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Son équipe est constituée de :

- 1 autre PES de Microbiologie
- 1 Pharmacien biologiste
- 1 responsable qualité
- 1 infirmier-chef
- 1 responsable de la gestion des stocks
- 11 techniciens de laboratoire (tous statuts confondus : techniciens, ingénieurs, administrateurs)
- 1 secrétaire d'accueil
- 2 responsables de la saisie des dossiers
- 2 infirmiers polyvalents
- 2 agents de soutien
- Un effectif supplémentaire de résidents, stagiaires en pharmacie et techniciens stagiaires différents selon les périodes s'ajoute à cet effectif fixe.

4. Cartographie du processus Laboratoire Central de Virologie

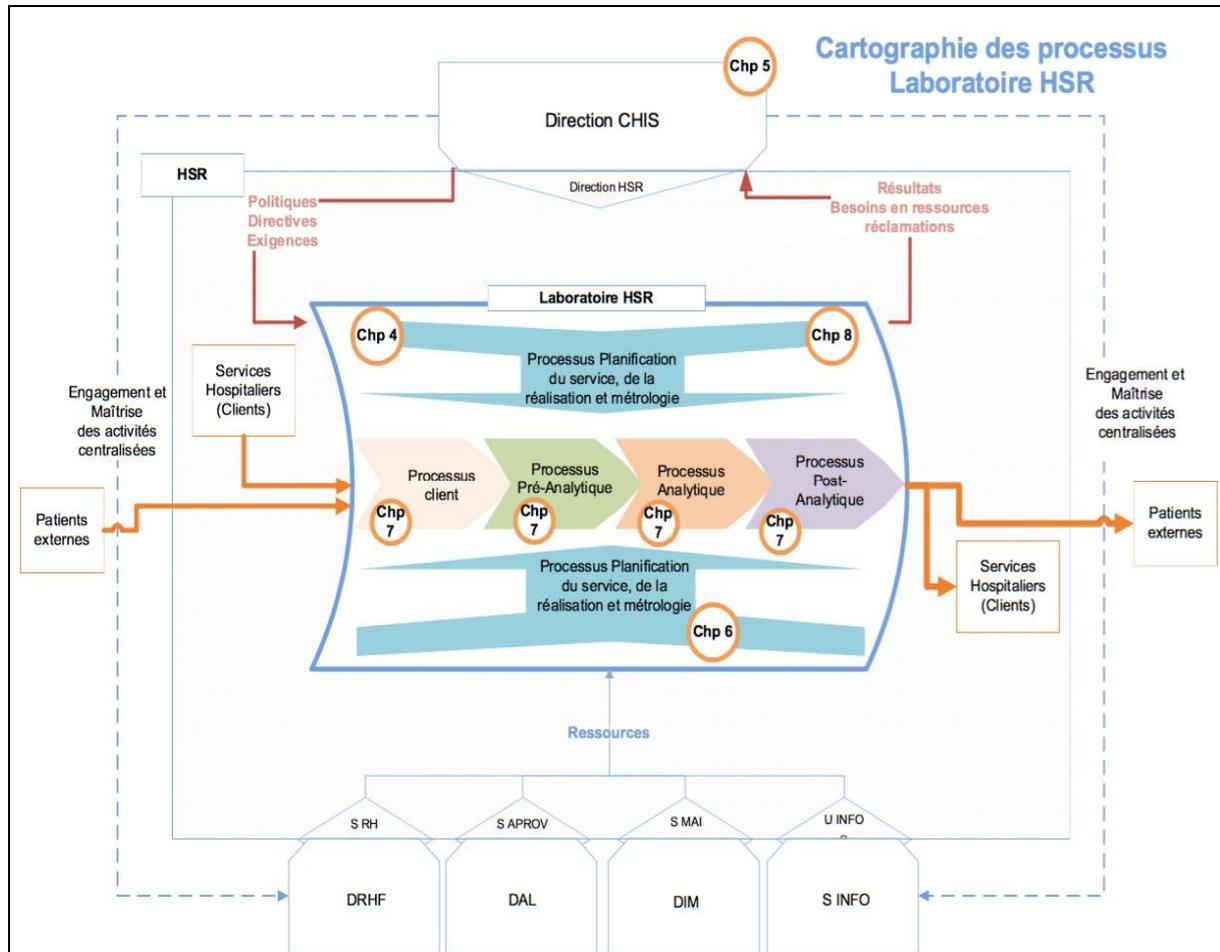


Figure 19: Cartographie processus du LCV [21]

III. Matériels

1. Automates

a. Sérologie virale :

Les activités de sérologie virale consistent à détecter et éventuellement quantifier des antigènes viraux, témoins de la présence du virus, ou des anticorps spécifiques dirigés contre les virus, témoins d'un contact avec l'agent pathogène.

Le laboratoire de Virologie a la capacité de rechercher et, le cas échéant, de quantifier, un grand nombre de marqueurs sérologiques d'infections virales. Les technologies disponibles sont fondées sur des méthodes dites immuno-enzymatiques de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et apparentées, manuelles ou automatisées. Des techniques fondées sur l'immuno- empreinte (western blot) peuvent également être employées pour certains marqueurs.

Le service de sérologie du LCV HSR dispose de deux automates (Architect i1000 et l'Architect i2000) permettant la détection et l'éventuelle quantification d'antigènes viraux et d'anticorps dirigés contre les virus par technique CMIA.

Présentation de l'Architect I2000SR ABBOTT :

Architect i2000 : est composé de trois unités principales :

- Un module d'analyse immunologie
- Un passeur d'échantillons
- Un centre de contrôle

L'automate Architect utilise la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour déterminer la présence d'antigènes, d'anticorps ou d'analytes dans les échantillons analysés.

Avant le passage des échantillons des patients sur l'Architect, un contrôle interne de qualité sera effectué par des échantillons de CIQ.

b. Biologie moléculaire :

La biologie moléculaire est basée sur la détection et la quantification des génomes viraux, elle est principalement fondée au LCV sur l'amplification de la cible (PCR pour "*polymerase chain reaction*")

LCV effectue ces différentes analyses de biologie moléculaire à l'aide du système m2000 d'Abbott. Ce système permet l'extraction, puis l'amplification, la détection et la quantification en temps réel du matériel génétique cycle par cycle au cours de la phase exponentielle hautement reproductible de la PCR.

2. Echantillons de CIQ

Les CIQ utilisés au LCV sont des contrôles prêts à l'emploi : contrôle dépendant du fournisseur du couple réactif/analyseur mis au point et fabriqué pour l'évaluation spécifique des réactifs Architect Abbott et fournis séparément du réactif. Pour la sérologie ELISA automatisée sur l'Evolis et la biologie moléculaire sur le système ouvert ; les CIQ sont en majorité des contrôles de trousses.

Tableau 1: Cibles des CIQ utilisés au LCV pour la sérologie virale

Sérologie virale		
Architect I1000	Architect I2000	Evolis
Ag HBs monitoring	Ag HBS qualitatif Ac HBC II (totaux)	Ac anti-HSV ½ Ig G
Anti HBC Ig M	Ac HBs	Ac anti-HSV ½ Ig M
Ag HBe	Ac VHC	Ac anti-VZV Ig G
Anti HBe	VHI Ag/Ab combo	Ac anti-VZV Ig M
Ag HBs neutralisation	Ac anti-CMV Ig G	
Ac anti-Rubéole Ig G	Ac anti-CMV Ig M	
Ac anti-Rubéole Ig M	CMV IgG Avidity	
EBV EBNA-1 IgG	Ac anti-VHA Ig G	
EBV VCA IgG	Ac anti-VHA Ig M	
EBV VCA IgM	Ag VHC	

Tableau 2 : Cibles des CIQ utilisés au LCV pour la biologie moléculaire

Biologie moléculaire	
Système m2000	Système ouvert (CFX 96 de BioRad et RotorGene Q)
PCR VHB	PCR HSV
PCR VHC	PCR CMV
Génotypage VHC	PCR EBV
PCR CMV (plasma)	PCR VZV
PCR HPV	PCR VHE
-	PCR BK virus
-	PCR JC virus
-	PCR enterovirus

Le LCV passe les échantillons de contrôle interne de qualité avant ou pendant chaque série.

Les résultats des CIQ doivent être validés avant de passer et de valider les échantillons des patients.

3. Le système informatique

Pour la gestion des CIQ de l'Architect et du système m2000, le LCV utilise un middleware : EVM de la société BYG qui permet également la validation de méthode, la validation technique des résultats, les statistiques et la gestion de la sérothèque.

Ce système possède une fenêtre Contrôle Qualité pour gérer les contrôle interne de qualité (configuration, consultation, et validation des CQI) des analyses de sérologie virale et de biologie moléculaire.

Ce système a pour but de :

- Vérifier la stabilité des performances des systèmes analytiques
- Détecter d'éventuelles erreurs et en déterminer la cause pour en définir la solution
- Valider les résultats des patients

Les résultats des CIQ sont présentés sous forme de tableaux et de diagrammes de Levey Jennings. La moyenne, l'écart type et le coefficient de variation sont calculés automatiquement en fonction des données sélectionnées par série et par fournisseur.

L'EVM permet de consulter les résultats soit :

- Par profil :

On appelle "Profil" un ensemble de valeurs analyse/niveau ayant un sens ensemble. Le contrôle de ces valeurs s'effectue quotidiennement, et se matérialise par un graphique de type cible pour les valeurs numériques, par un tableau pour les valeurs alphanumériques.

- Par test (courbe de LJ) :

Toutes les analyses incluses dans le traitement de contrôle de qualité sont présentées et le traitement peut s'effectuer sur une période quelconque.

Une vérification automatique informatique des règles de Westgard a été mise en place ; afin de faciliter l'interprétation des résultats.

Résultats par profil :

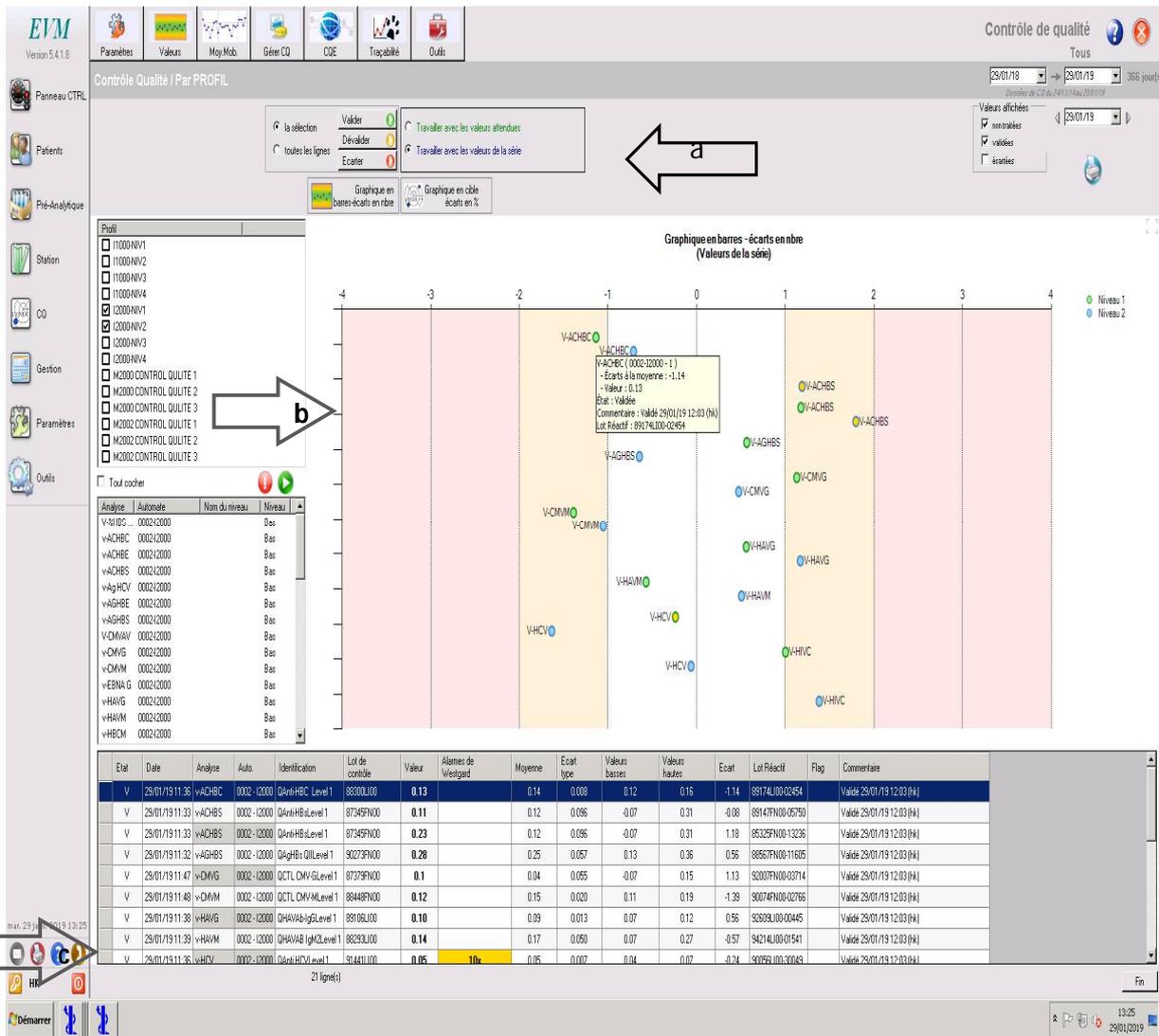


Figure 20 : Représentation des valeurs des CQI de la journée : Tableau écart en nombre avec représentation graphique

Les valeurs des différents niveaux des CQI du jour sont représentées :

- Sur le graphe b : représentation de la valeur par rapport à la cible et les écart-type. Chaque paramètre a 2 à 3 niveaux de contrôles ; chaque niveau est représenté par une couleur différente.
- Sur le tableau c :

Paramètre	Identifiant du CQ	N° lot CQI	Date expiration	Résultat : Valeur CQI du jour	Valeur cible du CQI	ET de la valeur du CQI/Valeur cible	Ecart attendu	
							CV	ET

Résultats par test :

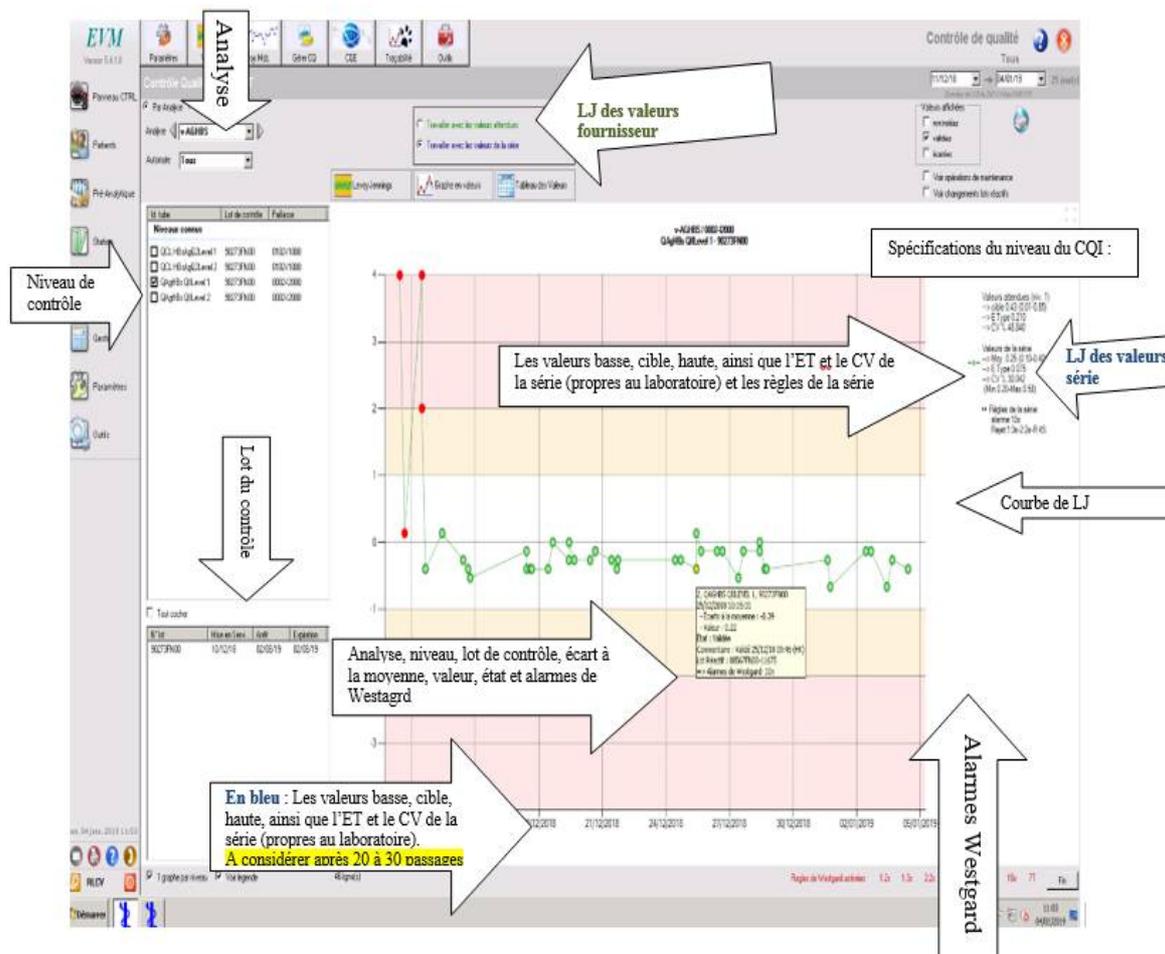


Figure 21 : Courbe de Levey Jennings des valeurs des CQI

Les valeurs de CIQ sont représentées sur la courbe de Levey Jennings par rapport aux l'écart-type correspondants.

Pour valider les résultats des CIQ, il faut que les résultats soient compris entre $-2ET$ et $+2ET$; et il faut également analyser la courbe de Levey- Jennings selon les règles de Westgard.

Le logiciel affiche d'autres informations tel que :

- Valeurs numériques des CIQ par date, heure et niveau
- Date d'expiration du lot
- Ecart-type et le coefficient de variation fournis par le fournisseur
- Ecart-type et le coefficient de variation de la série
- Alarmes Westgard.

Le logiciel est capable de détecter les erreurs lors de la manipulation, une alarme avec un code d'erreurs s'affiche automatiquement.

A côté de ce Middleware, le LCV dispose d'un SIL pour la prise en charge des prélèvements depuis la réception jusqu'à la validation finale des résultats, l'édition des comptes rendus, l'archivage des données, les statistiques et grâce à la connexion intranet, il permet la consultation des résultats par les médecins depuis les services d'hospitalisation.

IV. Méthodes

1. Programme interne de la qualité

Le contrôle interne de qualité a pour but d'identifier et corriger les erreurs analytiques, de vérifier la performance, la précision et l'exactitude d'une technique d'analyse ; il s'intéresse aussi à la gestion et au contrôle des réactifs ainsi qu'à la maintenance des instruments.

La société Française de biologie clinique propose un programme de contrôle interne de qualité afin de répondre aux buts de contrôle interne de la qualité [6] :

- a) Définir les spécifications qualité en termes de fidélité (ou d'erreur totale si le laboratoire participe à un programme de contrôle interne de qualité couplé à une comparaison inter-laboratoires).
- b) Sélectionner les matériaux de contrôle appropriés, habituellement au moins deux niveaux dont les valeurs moyennes doivent être adaptées aux niveaux de décision clinique du test.
- c) Déterminer les caractéristiques de performance stables des procédés de mesure ; c'est-à-dire la moyenne, l'écart type et le coefficient de variation pour chaque niveau de concentration des échantillons de contrôle et définir les valeurs cibles et les limites d'acceptabilité.
- d) Identifier les stratégies possibles de contrôle qualité qui comportent les règles, le nombre de niveaux de contrôle, la fréquence de mesure et le nombre total de mesures de contrôle qui sont appropriées au laboratoire considéré.
- e) Sélectionner la stratégie applicable aux procédures d'analyse mises sous contrôle : cette stratégie dépend des performances de la méthode d'analyse.
- f) Prévoir la probabilité qu'ont les stratégies de contrôle proposées de détecter les performances situées hors des spécifications en utilisant des caractéristiques telles que la probabilité de détecter une erreur critique et la probabilité de faux rejets.

- g) Spécifier les objectifs souhaitables pour les caractéristiques de performance de contrôle interne de qualité en fonction des analytes considérés.
- h) Définir une stratégie de vérification des échantillons de patients lorsque les contrôles internes de qualité ne répondent pas aux caractéristiques préétablies.
- i) Évaluer l'incertitude de mesure des résultats.

2. Documents de gestion des CIQ au LCV

Le LCV décrit la gestion des CIQ dans le processus analytique, dans la procédure de gestion des CIQ au LCV et ses documents d'applications.

Ces documents décrivent les modalités pratiques du programme de gestion des CIQ :

- Le nombre de niveaux à passer (minimum 2)
- La fréquence et la répartition des contrôles, avec encadrement des séries de dosage
- Les situations nécessitant le passage de contrôles supplémentaires
- La gestion des changements de lots de CIQ
- Les limites d'acceptations...

Tableau 3: Documents de gestion des CIQ au LCV

Type de documents	Nom du document	Codification	Version	Date	
Processus	Processus Analytique	HSR-LABO/ANA/PS-001	5	05/07/2016	
Procédure	Gestion des contrôles de qualité internes	HSR-LABO/ANA/PO-036	1	15/09/2012	(Version 2 EC)
IT	Gestion des contrôles internes de qualité sur EVM au LCV	HSR-LABO/ANA/IT-0X	1	25/01/2019	
Fiche	Type de CIQ et fréquence de passage au LCV	HSR-LABO/ANA/FIC-0X	1	25/04/2019	EC de validation

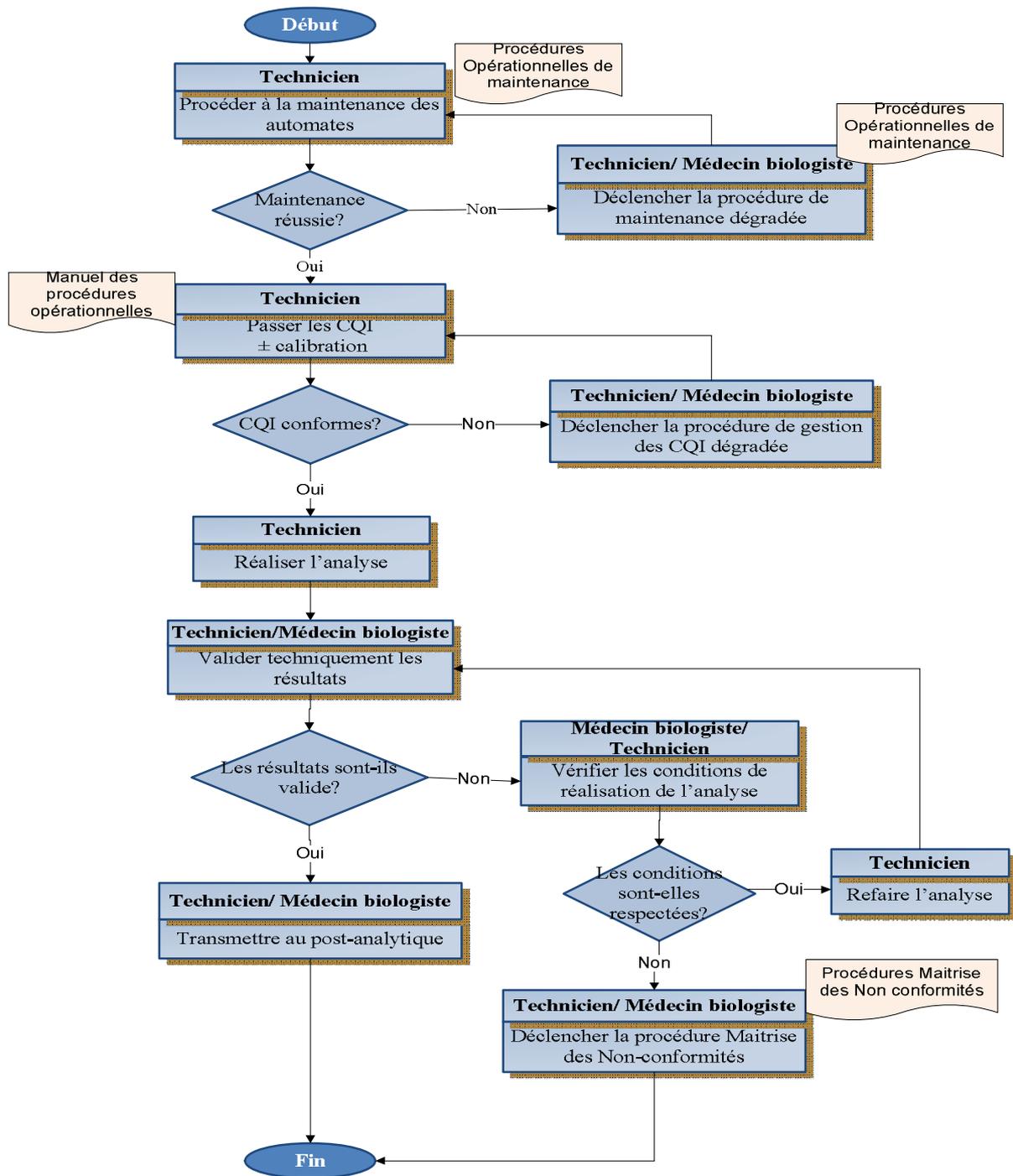


Figure 22: Logigramme du processus analytique du LCV [21]

NB : Pour certaines analyses (exemple biologie moléculaire, Western Blot...), les CQI sont traités en même temps que les échantillons cliniques. A la fin de l'analyse, on valide en premier les résultats des CQI puis les résultats des échantillons cliniques.

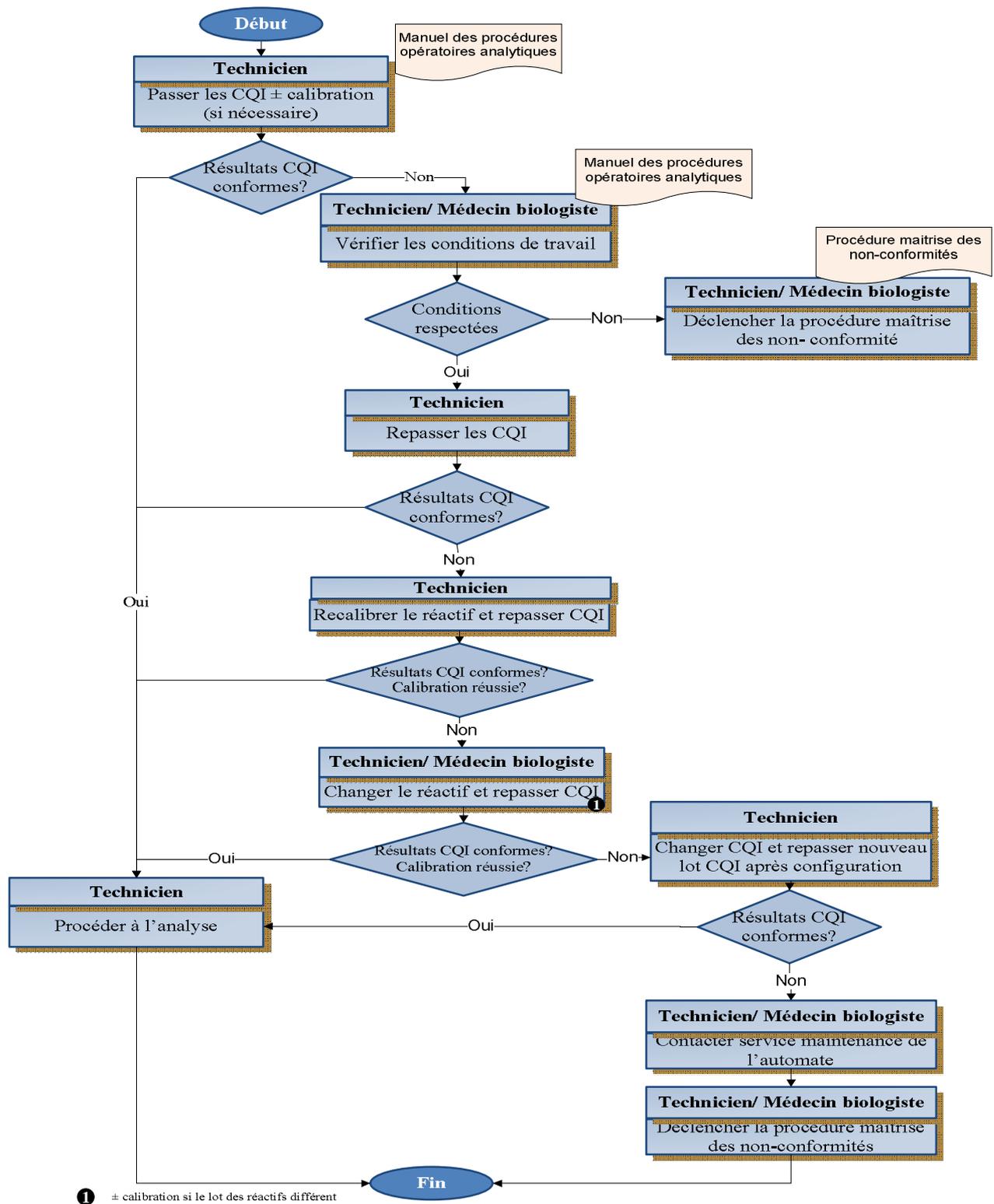


Figure 23: Logigramme de gestion CIQ LCV [21]

V. Résultats

Le contrôle interne de qualité a pour but d'identifier et corriger les erreurs analytiques, de vérifier la performance, la précision et la justesse d'une technique d'analyse.

1. Tableau récapitulatif des CIQ du LCV

En se basant sur les recommandations de la société Française de biologie clinique, nous avons mis en place au cours de ce travail un tableau récapitulatif des différents CIQ du LCV par paillasse, cible et automate. Nous avons également précisé le type de la méthode pour être plus vigilant dans l'interprétation des résultats pour les méthodes quantitatives. Nous avons précisé le type de CIQ, la matrice ainsi que le nombre des niveaux, leur valeur cible et la valeur seuil pour voir si ces CIQ sont proches des seuils de décision clinique et si la matrice est la même que les prélèvements traités au LCV.

La dernière colonne précise la fréquence de passage de ces CIQ en fonction de la cible. En se basant sur les recommandations du fournisseur, on passe les CIQ une fois par 24 H. Pour les paramètres critiques, tels la sérologie VIH ou l'Ag HBs, nous avons décidé de les passer deux fois par jour (trois fois le vendredi) pour mieux encadrer les séries.

Pour certaines analyses (exemple biologie moléculaire, Western Blot...), les CIQ sont traités en même temps que les échantillons cliniques. A la fin de l'analyse, on valide en premier les résultats des CIQ puis les résultats des échantillons cliniques.

Tableau 4: Extrait du tableau des CIQ de la sérologie virale du LCV

Cible	Automate	Type de méthode	Type de CQI	Matrice	Niveau	couleur	valeur cible	Quantité	Seuil de décision	Fréquence de contrôle et horaire
Ag HBs qualitatif	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	N/A	6 gouttes	1,00 s/co	2 fois/ 24h à 8h30 et à 15h Vendredi 3 fois/ 24h à 8h30, 15h et 18h
					positif	bleu	3,50 s/co	6 gouttes		
Ag HBs monitoring	I 1000	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	0 - 0,04 UI/ml	6 gtt	0,5 UI/ml	1 fois/ 24h à 8h30 (sur demande)
					positif 1	bleu	0,16 - 0,34 UI/ml	6 gtt		
					positif 2	rouge	113,75 - 236,25 UI/ml	6 gtt		
Ac HBs	I 2000	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	0 - 2 UI/l	5 gtt	10 UI/ml	1 fois/ 24h à 8h30
					positif 1	bleu	10 - 20 UI/L	5 gtt		
					positif 2	rouge	59,2 - 100,8 UI/L	5 gtt		
Ac Hbc II (totaux)	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	Plasma humain	négatif	incolore	N/A	4 gtt	1,00 s/co	1 fois/ 24h à 8h30
					positif	bleu	2,73 s/co	4 gtt		
Anti Hbc IgM	I 1000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	Plasma humain	négatif	incolore	0 - 0,25 s/co	5 gtt	1 s/co	1 fois/ 24h à 8h30 (sur demande)
Ag Hbe	I 1000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	Plasma humain	négatif	incolore	0 - 0,8 s/co	4 gtt	1,00 s/co	1 fois/ 24h à 8h30 (sur demande)
					positif	bleu	2,26 - 6,077 s/co	4 gtt		
Anti- HBe	I 1000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	1,30 - 2,70 s/co	4 gtt	1,00 s/co	1 fois/ 24h à 8h30 (sur demande)
					positif	bleu	0,21 - 0,80 s/co	4 gtt		
Ac VHC	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	0 - 0,6 s/co	5 gtt	1,00 s/co	2 fois/ 24h à 8h30 et à 15h Vendredi 3 fois/ 24h à 8h30, 15h et 18h
					positif	bleu	1,71 - 5,13 s/co	5 gtt		
Ag HCV	I 2000	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	0 - 2,99 fmo/l	7 gtt	10 fmo/l	1 fois/ semaine à 8h30 (sur demande)
					positif 1	bleu	35 - 65 fmo/l	7 gtt		
					positif 2	rouge	210 - 390 fmo/l	7 gtt		
HAVA-IgG	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	< 0,56 s/co	4 gtt	1,00 s/co	1 fois/ 24h à 8h30
					positif	bleu	1,03 - 3,53 s/co	4 gtt		
HAVA-IgM	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	≤ 0,65 s/co	4 gtt	0,80: non réactif ; > 1,20: réactif	2 fois/ 24h à 8h30 et à 15h Vendredi 3 fois/ 24h à 8h30, 15h et 18h
					positif	bleu	1,22 - 2,53 s/co	4 gtt		
VIH Ag/Ab combo	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	Plasma humain	négatif	incolore	0 - 0,5 s/co	10 gtt	1,00 s/co	2 fois/ 24h à 8h30 et à 15h Vendredi 3 fois/ 24h à 8h30, 15h et 18h
					positif 1	bleu	1,2 - 11,5 s/co	10 gtt		
					positif 2	jaune	1,52 - 8,3 s/co	10 gtt		
					positif 3	Violet	1,87 - 4,59 s/co	10 gtt		
Ac CMV G	I 2000	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	N/A	4 gtt	6,00 AU/ml	1 fois/ 24h à 8h30
					positif 1	incolore	30 AU/ml	4 gtt		
					positif 2	incolore	150 AU/ml	4 gtt		
Ac CMV M	I 2000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	N/A	4 gtt	< 0,85: non réactif ; ≥ 1,00 : réactif	1 fois/ 24h à 8h30
					positif	incolore	3,50 s/co	4 gtt		
CMV Ig G Avidité	I 1000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	contrôle bas	incolore	< 50% Avi	8 gtt	≥ 6 AU/ml	sur demande
					contrôle haut	incolore	≥ 60% Avi	8 gtt		
Ac Rubéole Ig G	I 1000	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	< 4 UI/ml	5 gtt	négatif: 0 - 4,9 UI/ml ; positif: ≥ 10,0 UI/ml	1 fois/ 24h à 8h30
					positif 1	incolore	15 - 35 UI/ml	5 gtt		
					positif 2	incolore	180 - 420 UI/ml	5 gtt		
Ac Rubéole Ig M	I 1000	qualitatif à éléments quantifiables	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	0,53 s/co	4 gtt	< 0,5: non réactif ; ≥ 1: réactif	1 fois/ 24h à 8h30 (sur demande)
					positif	incolore	1,09 - 3,28 s/co	4 gtt		

Tableau 5: Extraits du tableau des CIQ de la biologie moléculaire virale du LCV

Cible	Automate	Type de méthode	Type de CQI	Matrice	Niveau	couleur	valeur cible	Quantité	Seuil de décision	Fréquence de contrôle et horaire
PCR VHB	m2000 sp et m2000 rt	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	/	1 flacons de 1,3 ml	1 log UI/ml	
					positif bas	incolore	2,54 log UI/ml	1 flacons de 1,3 ml		
					positif haut	incolore	4,04 log UI/ml	1 flacons de 1,3 ml		
PCR VHC	m2000sp et m2000 rt	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	/	1 flacons de 1,8 ml	1,08 log UI/ml	
					positif bas	incolore	2,88 log UI/ml	1 flacons de 1,3 ml		
					positif haut	incolore	5,96 log UI/ml	1 flacons de 1,3 ml		
Génotypage VHC	m24sp et m2000 rt	Qualitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	/	1 flacons de 1,2 ml	détection du génotype	1-2 fois/ semaine dans la même série que les patients
					positif	incolore	génotype 1 et 4	1 flacons de 1,2 ml		
PCR CMV	M24sp et m2000rt	Quantitatif	Fournisseur	plasma humain	négatif	incolore	/	1 flacon de 0,9 ml	1,49 log UI/ml	
					positif	incolore	2,90 log (UI/ml)	1 flacon de 0,9 ml		
PCR HPV	m2000	Qualitatif	Fournisseur	fragment d'ADN dans une solution tampon	négatif	incolore	/	1 flacon 0,5 ml	détection des génotypes	
					positif	incolore	16 et 18	0,5 ml		

Les valeurs cibles sont susceptibles de varier de façon régulière en fonction des changements de lots de contrôle et des mises à jour des valeurs cibles.

2. Exemples de résultats d'alarmes Westgard relevés sur l'EVM au cours de la période d'étude

Pour la validation des résultats des CIQ au quotidien, on se base sur la présentation par profil et la courbe de LJ par test et par niveau. La validation se fait selon les règles de Westgard détaillées précédemment.

La majorité des résultats se situent à l'intérieur des limites d'acceptabilité (entre -2 et +2 ET). On tolère les valeurs 12s. Dans ce cas le technicien et le biologiste autorisent le passage des patients et la validation de la série analytique par la suite.

Les valeurs des CIQ tels 13s et R4s sont rejetées, on repasse les CIQ après vérification des conditions de passage avec une éventuelle calibration si les résultats des CIQ se situent toujours dans la zone de rejet.

Nous présentons ci-dessous les résultats de certaines alarmes sur le contrôle interne de qualité au LCV :



Figure 24: Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard 1_{2s}



Figure 25: Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard règles $1_{2\sigma}$ et $R_{4\sigma}$

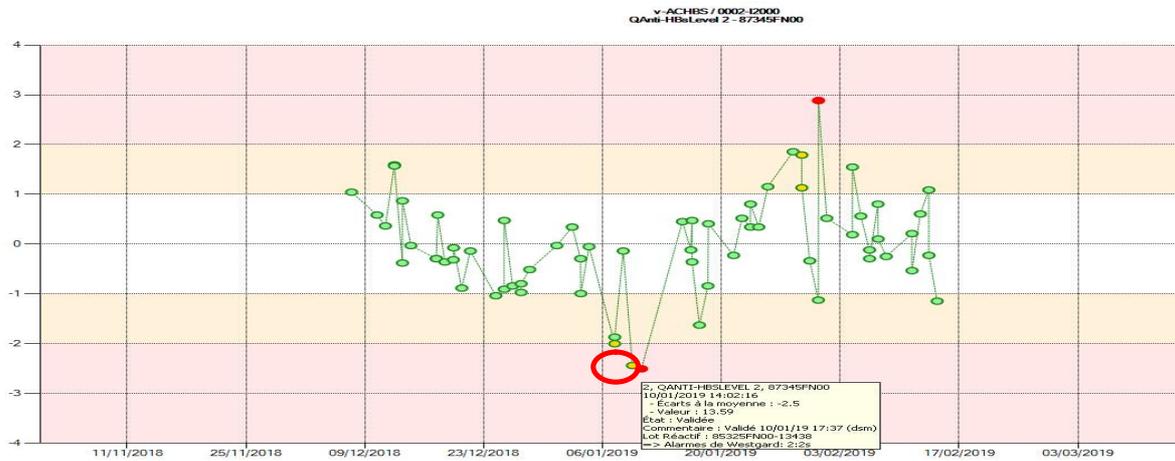


Figure 26: Courbe de Levey Jennings avec une alarme de Westgard $2_{2\sigma}$

La version actuelle de l'EVM permet la visualisation sur une seule fenêtre des différents niveaux de CIQ et même de lots différents. L'exemple ci-dessous nous a permis de voir l'évolution des courbes de LJ des 2 niveaux de la charge virale de l'ARN VHC sur 2 lots différents.

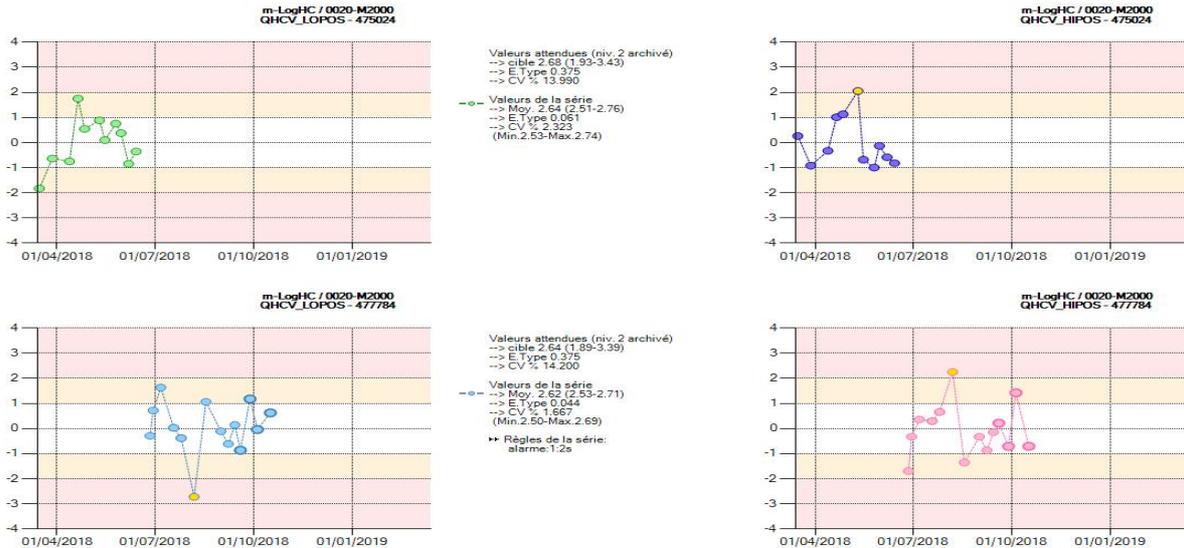
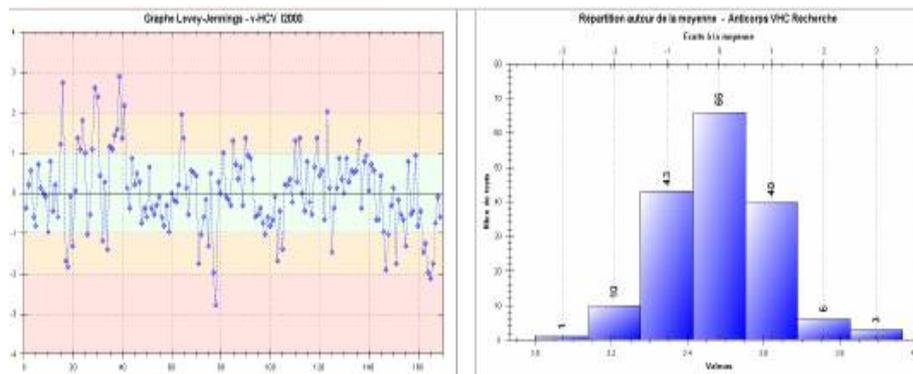


Figure 27: Exemple des courbes de Levey Jennings des résultats de CQI en biologie moléculaire

3. Suivi de la reproductibilité

Le suivi de la reproductibilité est un des points importants concernant les critères de performances des tests lors de la vérification/validation de méthode. Dans l'exemple ci-dessous, nous présentons la reproductibilité sur six mois du niveau 2 des Ac anti-VHC avec le même lot de CIQ fournisseur. Le CV était conforme et inférieur aux recommandations du fournisseur.

La reproductibilité, permet avec l'exactitude des EEQ de calculer l'incertitude de mesure au LCV.



Caractéristiques de la série

nombre de valeurs 169
 moyenne 3.48
 écart type 0.138
 CV 3.96 %

$$\text{écart type} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$CV = \frac{\text{écart type}}{\text{moyenne}} \times 100$$

niveau paramétré : **Moyen**

Limites de référence

3FBC (Version 1999) - Niveau non identifié
 RICOS (Version 2010) - Analyse non identifiée
 Valeurs Labo - Niveau MOYEN - CV de référence: 4.5 %

Conclusion

Limite SFBC : pas de valeurs identifiées.
 Limite RICOS : pas de valeurs identifiées.
 Limite Labo avec facteur d'élargissement (k=1.148): 5.17 %
 --> Le CV de Reproductibilité (3.96) est correct: inférieur à la limite tolérée.

Date	Id. tube	Résultat	Lot Réactif	Auto/Manu
15/03/2018 10:03:13	QAnti HCVLevel 2	3.43	82133LI00-10267	
15/03/2018 15:31:36	QAnti HCVLevel 2	3.51	82133LI00-10267	
16/03/2018 09:21:56	QAnti HCVLevel 2	3.56	82133LI00-10267	

Figure 28: Extrait du dossier de validation de méthode des Ac VHC sur l'ARCHITECT i2000 relatifs à la reproductibilité du contrôle positif.

4. Calcul de l'indicateur relatif aux CIQ

Afin de suivre la santé du processus analytique, nous avons mis en place un indicateur trimestriel relatif à la conformité des CV des CIQ. Vu l'absence des valeurs de références Ricos et SFBC pour la sérologie virale, nous avons spécifié les objectifs souhaitables en termes de CV comme étant inférieurs aux CV des performances du fournisseur pour chaque cible et chaque niveau de CIQ.

Indicateur analytique 1.1 : Taux des CV des CQI du LCV dont le pourcentage est \leq au pourcentage des CV fournisseurs.

Méthode de calcul : Nombre des CV LCV dont la valeur est \leq aux CV fournisseurs / nombre de l'ensemble des CV (x100).

Seuil : $\geq 70\%$

Fréquence : trimestrielle

NB : Pour la biologie moléculaire, la comparaison se fait via les ET.

Tableau 6 : Extrait du tableau mis en place au LCV pour le calcul de l'indicateur ANA 1.1

Cible	CV Fournisseur	Nb de valeurs	CV LCV	Interprétation CV LCV	Lot/Remarques
Ac HBc N1	7,57				
Ac HBc N2	2,87				
Ac HBs N2	4,7				
Ac HBs N3	3				
Ag HBs N2	2,1				
Ac VHC N2	4,5				
VIH NEG	24,11				
VIH Pos 1	3,91				

Tableau 7: Tableau de bord pour le suivi de l'indicateur ANA 1.1 de 2018 du LCV

Année		2018											
Fréquence	Jan.	Fev.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	
Nombre des CV dont la valeur est \leq aux CV fournisseurs	21			20			20			19			
Nombre total des CV	27			27			27			27			
Résultat (%)	78%			74%			74%			70%			
Seuil supérieur ou égal à (%)	70%			70%			70%			70%			
Ecart (%)	-8%			-4%			-4%			0%			

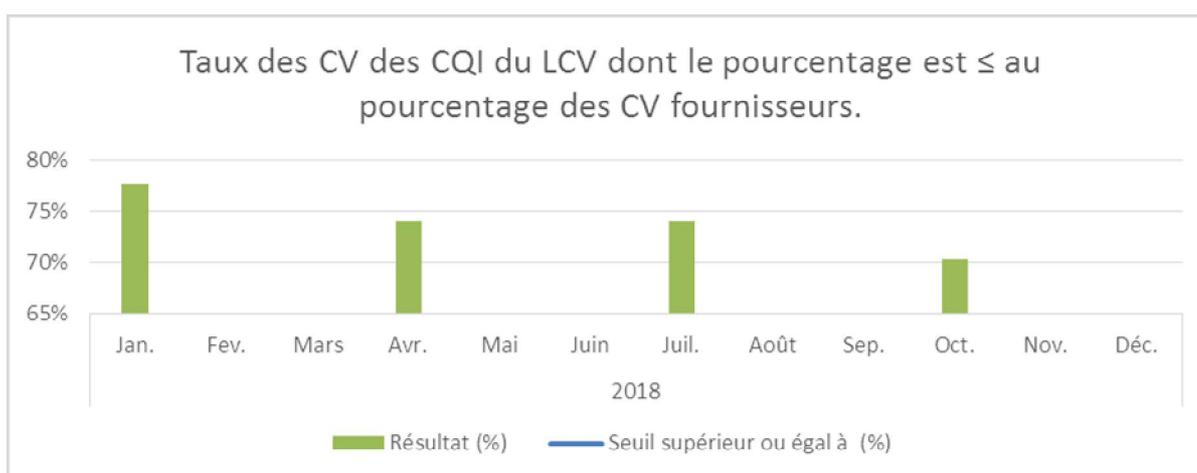


Figure 29: Représentation graphique des résultats de suivi de l'indicateur ANA 1.1 de 2018 du LCV

VI. Discussion

Au cours de ce travail, nous avons analysé l'existant concernant la gestion des CIQ au LCV au moyen d'observations aux postes techniques, de synthèse concernant le type de CIQ, leur niveaux, matrice et fréquence de passage, d'analyse des résultats des CIQ, des CV et des indicateurs en rétrospectif. Notre objectif est de mettre en évidence le programme de CIQ préexistant au LCV et le comparer avec les recommandations normatives et réglementaires.

Le CIQ est l'ensemble des opérations qui visent à garantir aux prescripteurs la qualité analytique dont ils ont besoin. De ce fait, Le CIQ doit répondre à une attente correspondant le plus souvent à des consensus médicaux ou à un état de l'art ; notion de référentiels (intervalle de tolérance) et notion d'objectifs qualité (la variabilité de la méthode doit rester dans le cadre défini par le référentiel)

Le chapitre 5.6 « garantie de qualité des résultats » de la norme ISO 15189 [22] décrit les exigences en matière de contrôle interne de qualité :

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

- *Matériaux de contrôle de qualité*

- 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.

NOTE : Dans la mesure du possible, il convient que le laboratoire choisisse des concentrations de matériaux de contrôle, notamment égales ou proches des valeurs de décision clinique, garantissant la validité des décisions prises.

NOTE : Il convient de considérer l'utilisation de matériaux de contrôle tiers indépendants, à la place ou en plus des matériaux de contrôle fournis par le fabricant de réactifs ou d'instruments.

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

En cas de non-respect des règles de contrôle qualité, et si les résultats d'analyse sont susceptibles de contenir des erreurs cliniques significatives, les résultats doivent être rejetés, et les échantillons des patients concernés doivent être de nouveau analysés après avoir corrigé l'erreur et vérifié la conformité de la performance avec les spécifications.

Le laboratoire doit également évaluer les résultats des échantillons de patients qui ont été analysés après le dernier contrôle qualité réussie.

Pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de telles tendances sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées.

NOTE : Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des techniques statistiques et non statistiques de maîtrise de processus pour surveiller en continu les performances du système. Les exemples sont les règles de Westgard, analyse 6 Sigma, EWMA et les techniques non statistiques peuvent être le suivi d'indicateurs de performances des processus

Le COFRAC, dans le SH-GTA-06 [5], précise les exigences suivantes :

- Définir la fréquence de passage, les niveaux de concentration, les limites d'acceptabilité, les seuils d'alarme et d'action, les limites de performance de fidélité, les série de dosage.
- Analyse régulière des CIQ sur plusieurs niveaux de concentration.
- Analyse en début et en fin de série ou à fréquence définie ou en cas d'intervention sur le processus analytique.

1. Choix de la méthode analytique

Il est important que les laboratoires limitent leur choix aux méthodes qui ont été caractérisées comme adaptées à la matrice et l'analyte considéré. Le laboratoire doit posséder la documentation décrivant les caractéristiques de performance de la méthode, estimées dans des conditions appropriées. Schématiquement, on distingue trois types de méthodes que l'on sera amené à traiter différemment :

Les méthodes de type quantitatif : Elles fournissent un résultat chiffré, sur une échelle continue à partir de la mesure d'un signal en relation directe avec une quantité (analyte, molécule, substance, cellule ou organisme...) ou une activité donnée de l'analyte (enzymes) [10]. Exemple : Ac HBs, , Rubéole Ig G, PCR quantitative VHB...

Les méthodes de type qualitatif : Méthode n'apportant pas d'information sur la quantité de l'analyte mais seulement sur sa présence ou son absence. Dans cette catégorie figurent les examens où aucune mesure d'une donnée quantifiable ne peut être déterminée et ceux dont le résultat est obtenu par l'observation de la réaction, par comparaison avec des témoins positif et négatif [10]. Exemple : Western Blot VIH, tests rapides, ...

Les méthodes qualitatives à éléments quantifiables ou assimilés au type quantitatif : Les examens fournissent un résultat de type qualitatif, extrapolé à partir de la mesure d'un signal continu quantifiable (absorbance par exemple), avec interprétation par rapport à un seuil (examens réalisés en technique EIA par exemple) [10]. Exemple : Ag HBe, Ac VHC, VIH Ag/Ab combo, ...

Les analyses réalisées au LCV sont essentiellement des méthodes qualitatives à éléments quantifiables.

2. Choix des échantillons de contrôle interne de qualité

Au cours de ce travail, nous avons analysé la nature des CIQ qui sont traités au LCV et nous avons mis en place le « tableau récapitulatif des CIQ du LCV » dont nous avons présenté un extrait dans les tableaux 4 et 5 dans la section résultat. A partir de cette analyse, nous avons noté que nous répondons à la majorité des recommandations sauf pour le choix des contrôles indépendants qui sont recommandés par le COFRAC et la norme 15189.

Il existe de nombreux produits de contrôle qualité pour les laboratoires de biologie médicale ; le choix de ces produits doit répondre à certaines caractéristiques [6-8] :

Tableau 8: Conformité des recommandations aux procédures applicables au LCV

Recommandations	Conformité au LCV	Exemples pour LCV
Matrice proche des échantillons de patients pour que les erreurs détectées à l'aide des échantillons de contrôle soient le reflet exact de celles qui se produisent avec les échantillons de patient (pas d'effet matrice).	Oui	Utilisation des CIQ à base de plasma humain en sérologie et en biologie moléculaire
Pas de prétraitement nécessaire (évite les erreurs de reconstitution).	Oui	Utilisation des CIQ prêt à l'emploi
Lots avec de longues périodes de péremption et stables pour pouvoir être utilisés pendant au moins une année donnant au laboratoire la capacité de détecter des écarts qui peuvent survenir avec de nouveaux réactifs et solutions de calibration ;	Stabilité : oui Longue durée de péremption : Non	Les CIQ de la biologie moléculaire sont à usage unique
Homogénéité à l'intérieur du même lot	Oui	
Concentrations choisies en fonction des intervalles de référence, proches des seuils de décision clinique ou éventuellement tenant compte des limites de détection ou de linéarité des méthodes utilisées.	Oui	Les CP des assimilables au quantitatif sont proche de 1.
Contrôles indépendants du fournisseur du système analytique.	Non	Utilisation des contrôles dépendant du fournisseur du couple réactif/analyseur
Les matériaux destinés à l'étalonnage ne doivent pas être utilisés comme matériaux de contrôle	Oui	Calibrateurs différents des CIQ
Si l'échantillon commercial adapté n'existe pas, le laboratoire peut préparer ses propres échantillons de contrôle en évaluant notamment leur stabilité et l'absence de risque infectieux.	Non	Utilisation des CIQ prêt à l'emploi
Il est recommandé de choisir et d'utiliser simultanément deux matériaux de contrôle à des concentrations différentes ; la différence entre les concentrations permet de préciser le type de l'erreur de mesure, aléatoire ou systématique, de type proportionnel ou constant.	Oui	LCV utilise en moins deux niveaux de concentrations pour chaque paramètre
Tenir en compte la durée de vie après ouverture par rapport au volume utilisé quotidiennement.	Oui	

3. Encadrement des séries de dosage

Pour pouvoir réaliser un encadrement des séries analytiques, il est nécessaire de définir la notion de séries de dosage. Une série analytique peut être définie comme un ensemble de mesures consécutives effectuées sans interruption et dont les résultats sont obtenus à partir d'une phase unique d'étalonnage [6].

Pour la sérologie virale sur les automates Architect, le passage des CIQ au LCV est quotidien à 8H30 après la maintenance pour tous les paramètres programmés et l'après-midi vers 15 h ; au moment du changement des techniciens, pour les tests critiques comme le VIH et l'Ag HBs comme spécifié dans le tableau 4.

Des dosages de CIQ supplémentaires sont prévus en cas de changement des conditions analytiques pendant la journée : validation d'une calibration après un changement de lot de réactif, reprise d'activité après une maintenance/réparation.

Pour les analyses de biologie moléculaire, l'ELISA et le Western Blot, les CIQ sont traités en même temps que les échantillons cliniques. A la fin de l'analyse, on valide en premier les résultats des CQI puis les résultats des échantillons cliniques.

De plus chaque calibration est validée par le passage des CIQ.

4. Détermination des limites acceptables

Les valeurs de limites acceptables éventuellement indiquées par le fournisseur doivent être considérées comme une indication et ne doivent pas être utilisées pour interpréter les résultats de CIQ au quotidien [6].

Il appartient au laboratoire de définir ses propres tolérances (limites) pour chaque contrôle mis en œuvre, en adéquation avec les performances analytiques du laboratoire, c'est-à-dire moyenne et CV de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) [6]. Pour cela, une période de qualification des nouveaux lots de contrôles, aussi appelée période probatoire, est effectuée. Durant cette période, la conformité de la technique est assurée par le lot de contrôle en cours [5].

Le LCV utilise les valeurs de référence mentionnée sur les notices d'utilisation des échantillons de contrôle indiqué par le fournisseur. Ces valeurs de référence constituent la première valeur cible à partir de laquelle les limite d'acceptabilité sont déterminée. Ces limites sont souvent larges voir très larges ce qui impose au laboratoire de déterminer ses propres valeurs cibles.

Des limites trop larges ne permettent pas de détecter les dérives et ne sont souvent pas en rapport avec les performances réelles de la méthode (risque de fausse acceptation) ; à l'inverse, des intervalles trop étroits entraînent des faux rejets. Que le contrôle soit titré ou non, il est nécessaire de retenir comme valeur cible la moyenne obtenue par le laboratoire, calculée avec un effectif suffisant [26].

Pour calculer ses propres valeurs cibles, le LCV recueille les résultats de CIQ en dosant le matériel de contrôle de façon répétée dans le temps en intra-lot. A partir de ces données le laboratoire calcule ses propres valeurs : la moyenne, l'écart-type, le coefficient de variation des résultats et limites d'acceptabilité grâce à l'EVM avec possibilité de suivi au niveau de l'onglet « valeur série » ...

La limite majeure réside dans la péremption des lots de CIQ actuel qui n'excède pas les 6 mois après réception ce qui rend difficile d'établir des périodes de chevauchement entre l'ancien et le nouveau lot.

❖ Exemple : calcul des limites acceptables de laboratoire

La moyenne et l'écart-type sont utilisés en première étape pour calculer les limites acceptables, ces intervalles ainsi que la moyenne sont utilisés pour construire un tableau de Levey Jennings.

$$\text{Intervalle } \pm n \text{ ET} = \bar{X} - n \text{ ET} ; \bar{X} + n \text{ ET}$$

Dans cet exemple (figure 29) :

Tableau 9: Résultats statistiques de l'EVM

Moyenne	Ecart-type	± 1ET	± 2ET	± 3 ET
3,48	0,14	[2,34 – 3,62]	[3,20 – 3,76]	[3,06 – 3,90]

Les intervalles sont représentés sur l'axe des ordonnées d'une part et d'autre de la moyenne série par série cette représentation correspond au diagramme de Levey Jennings.

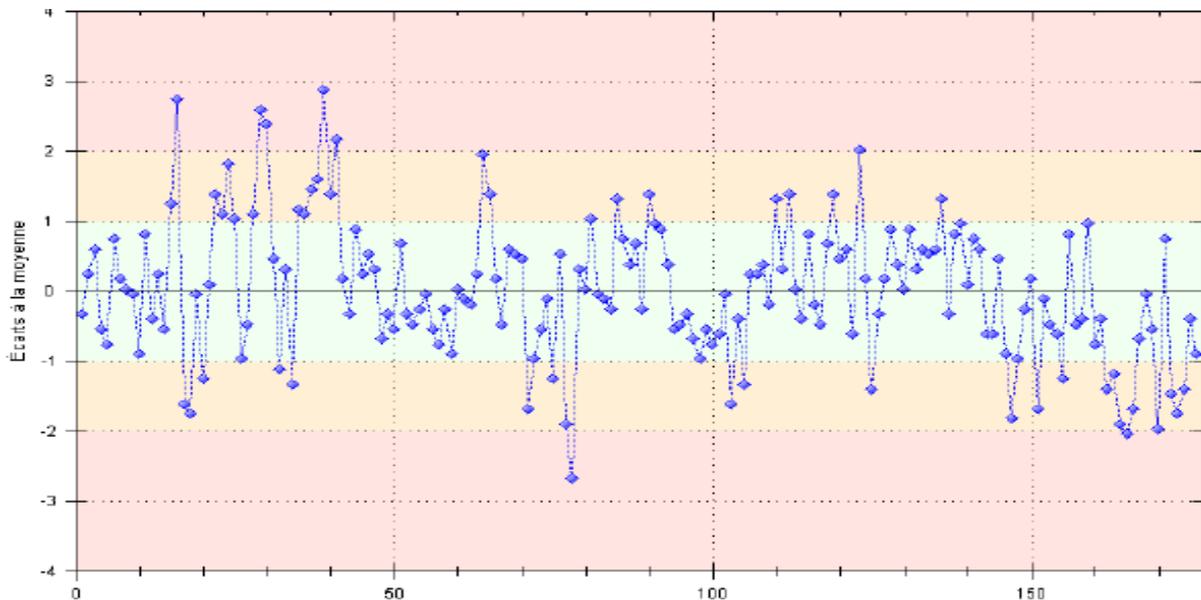


Figure 30: Graphe de Levey Jennings v-HCV I2000 par série

Le LCV considère que toute valeur de contrôle en dehors des limites $\pm 3ET$ sera associée à un état d'erreur significatif et les résultats de patients ne devront pas être validés avant de résoudre le problème s'il y'a un impact potentiel sur les résultats des patients.

5. Interprétation des résultats CIQ

Le LCV possède une procédure pratique pour l'enregistrement des données de contrôle sur L'EVM, elle consiste à noter toute information pouvant être significative pour l'interprétation des données de contrôle. Comme par exemple, un changement de lot des réactifs, une calibration, une inversion lors de la configuration...

Si toutes les informations sont correctement documentées, on peut, ultérieurement, vérifier les conditions de cette détermination.

Dans le travail quotidien il est essentiel d'être vigilant si une valeur de contrôle est en dehors des limites de contrôle ou si un phénomène systématique est observé pour les valeurs de contrôle pendant une certaine période de temps.

L'acceptabilité des résultats est déterminée à partir des règles de Westgard.

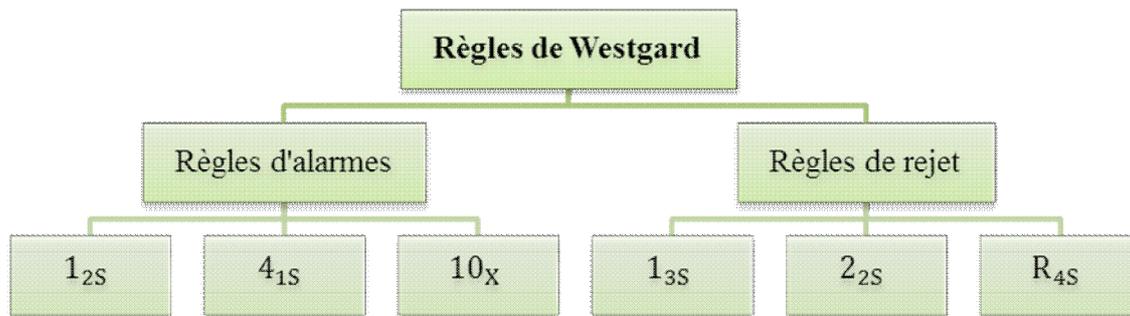


Figure 31: Règle d'interprétation -règle de Westgard-

Pour valider les résultats de CIQ de la sérologie virale, il faut que les résultats soit compris entre **-2s** et **+2s**.

Les règles de Westgard permettent d'identifier les types d'erreurs :

- Les règles **1_{3S}** et **R_{4S}** pour détecter les erreurs aléatoires
- Les règles **2_{2S}**, **4_{1S}** et **10_X** pour détecter les erreurs systématiques.

Les résultats des CIQ suivent habituellement une distribution normale et, statistiquement, lorsqu'un processus analytique est sous contrôle, 68 % des valeurs de CQ sont situées à moins d'1 ET, 95,5 % des valeurs à moins de 2 ET et 99,7 % de toutes les valeurs à moins de 3 ET de part et d'autre de la moyenne.

Cela implique que, toujours pour un processus sous contrôle, 4,5 % des points sont statistiquement situés au-delà de la limite à ± 2 ET et 0,3 % dépassent la limite à ± 3 ET.

Toute valeur en dehors de l'intervalle moyenne ± 3 ET n'est pas automatiquement synonyme de changement de comportement de la technique. Il s'agit de la probabilité de rejet à tort (P_{rt}) qui doit être la plus faible possible ; c'est un risque obligatoire à consentir lors de

tout test statistique. En revanche, lorsqu'un dérèglement (erreur systématique et/ou aléatoire) du processus analytique survient, il est nécessaire que les limites choisies permettent de le détecter le plus rapidement possible. La probabilité de détection de l'erreur (P_{de}), qui est fonction de l'intensité de l'erreur, doit être la plus grande possible. Un calcul de probabilité utilisant les caractéristiques de la loi normale permet de la déterminer facilement. Ainsi, pour prendre un exemple simple, une erreur systématique de 3 ET sera détectée une fois sur deux ($P_{de} = 0,50$) si on dispose d'une seule valeur de contrôle par série. Le nombre de séries avant de détecter l'erreur est exprimé par l'inverse de cette probabilité : ici deux séries seront nécessaires pour détecter l'erreur ($1/P_{de} = 1/0,5 = 2$).

Si l'on dispose de deux valeurs de contrôle par série ; une erreur systématique de 3 ET sera détectée trois fois sur quatre ($P_{de} = 0,75$). Une à deux séries seront nécessaires pour détecter l'erreur ($1/P_{de} = 1/0,75 = 1,33$).

Il est souhaitable d'adopter la procédure de contrôle qui permet de détecter l'erreur le plus rapidement possible (P_{de} la plus grande possible) tout en maintenant la probabilité de rejet à tort à un niveau raisonnable. Pratiquement, il faut considérer qu'une procédure de contrôle a une efficacité satisfaisante si la probabilité de détection de l'erreur est de 90 % ($P_{de} = 0,9$) et si la probabilité de rejet à tort est inférieure ou égale à 1 %.

Pour parvenir à ces performances, il est souvent nécessaire :

- d'augmenter le nombre de valeurs de contrôle à interpréter ; il est possible d'utiliser deux ou trois niveaux de concentration, de doser chaque niveau une ou plusieurs fois dans la même série ou même d'interpréter les résultats de plusieurs séries successives ;
- de combiner plusieurs règles de contrôle en une règle multiple plutôt que d'utiliser une règle unique.

Une procédure de contrôle est donc caractérisée à la fois par le nombre de valeurs à interpréter (provenant de 2 à 3 niveaux de concentration), obtenues dans la même série ou dans plusieurs séries, et par la règle d'interprétation (unique ou multiple) [1].

Interprétation de quelques exemples des résultats LCV

- La représentation de Levey Jennings (figure 25) montre la présence d'une valeur de CIQ au-delà de 2 écarts types, il s'agit du règle $1_{2\sigma}$ de Westgard : règle d'alarme. La série analytique peut être validée mais il nécessite une surveillance particulière du système analytique puisqu'il peut générer à la suite une règle de rejet $2_{2\sigma}$ ou $R_{4\sigma}$.

- La figure 26 montre la présence d'une règle de rejet $R_{4\sigma}$ qui signifie la présence d'une erreur aléatoire ; dans ce cas une action immédiate est nécessaire pour pouvoir valider la série. Au cours de notre pratique, nous avons constaté que la majorité de ce type d'alarme étaient générées suite à des calibrations de nouveaux lots de réactifs.

- Le figure 27 présente une règle $2_{2\sigma}$: règle de rejet signifie la présence d'une erreur systématique, une action immédiate est nécessaire pour pouvoir valider la série.

L'interprétation immédiate des résultats CIQ au LCV, se base sur un logigramme de gestion de CIQ (figure 24). Il tient compte des exigences normatives et de bonne pratique des laboratoires. Sa conception voulait le rendre compréhensible pour le personnel et également fidèle à la pratique. La prise en compte des suggestions du personnel technique a été un élément déterminant pour sa bonne application pratique. Le logigramme a permis d'avoir une conduite à tenir claire et harmonisée, limitant l'interprétation personne-dépendante.

6. Suivi des coefficients de variation

Vue l'absence des valeurs de références des sociétés savantes (limite RICOS et SFBC) le laboratoire procède une comparaison de CV fournisseur et CV laboratoire.

Le laboratoire calcul son propre coefficient de variation périodiquement à partir des résultats des CIQ obtenus par le même lot de CIQ tous les trois mois.

Les CV calculé doit être inférieur ou égale au CV fournisseur indiqué dans la notice d'utilisation des CIQ (tableaux 6 et 7).

Le CV obtenu à long terme (compatible avec le CV acceptable retenu lors de la vérification/validation de méthodes) permettra d'établir les limites de cartes LEVEY JENNINGS [5].

7. Les études d'impact

Conformément à la norme, nous avons introduit l'études d'impact clinique sur les échantillons de patients. Dans la version 1 de notre procédure de gestion des CIQ, on ne précisait pas les critères à prendre en compte pour réaliser cette étude. L'expertise du biologiste peut être utilisée dans ce contexte en fonction du paramètre et du niveau du contrôle et de la pertinence par rapport aux résultats des patients. Nous avons mis en place dans la version 2 de la PO gestion des CIQ au LCV la stratégie de vérification des échantillons des patients lorsque les contrôles internes de qualité ne répondent pas aux caractéristiques et que c'est pertinent sur le plan clinique ou décisionnel (notamment pour les paramètres assimilables au quantitatif).

Rechercher le début du problème :

Elle consiste à repasser les derniers échantillons dosés avant le CIQ rejeté et à comparer statistiquement le résultat de la repasse avec la première valeur en tenant compte de la fidélité intermédiaire (CVFI) du dosage :

- Si l'écart en pourcentage entre les 2 valeurs est inférieur à $2,8 \times CVFI$ au niveau considéré, la différence n'est pas significative et la série peut être validée sans analyse d'impact ;
- Si la différence est significative, le problème technique est avéré et il faut remonter toute la série jusqu'au dernier CIQ correct pour dater le problème. Une stratégie pour rechercher le début du problème est de remonter les échantillons de 5 en 5. Une autre stratégie consiste à repasser d'emblée l'échantillon immédiatement après le dernier CIQ correct, l'échantillon immédiatement avant le CIQ rejeté et un nombre d'échantillons égal à racine carrée du nombre de patients de la série libérée, en couvrant toute la zone de concentrations.

Rappeler les comptes- rendus des patients :

Rappeler les comptes rendus des patients pour lesquels les résultats diffusés sont significativement différents du résultat obtenu après résolution du problème et risquent d'avoir un impact sur l'interprétation clinique.

Une fois le début du problème technique identifié, il est nécessaire de redoser les échantillons et si la différence en pourcentage entre les 2 passages est supérieure à $2,8 \times \sqrt{CV_{FI}^2 + CV_w^2}$ (CV_{FI} : coefficient de variation de fidélité intermédiaire, CV_w : coefficient de variation intra- individuel), elle est cliniquement significative. Les destinataires du premier compte rendu doivent être contactés. A noter qu'en sérologie virale, on n'a pas de données concernant le CV intra-individuel.

8. Revue des résultats de CIQ

La revue à moyen et à long terme des résultats des CIQ constitue une obligation de la norme.

Lors des revues, la détection des dérives et leur correction par des mesures préventives (étalonnage, maintenance ...) permet d'anticiper et d'éviter que le système analytique soit hors contrôle. Pour être efficaces ces revues doivent être effectuées de façon rapprochée.

Les dérives sont corrigées avant que le seuil de rejet soit atteint. Une augmentation de fréquence de ces études de tendances pourrait éviter les pertes de temps induites par les règles de rejet générées et également les études d'impact voire la reprise d'échantillons de patients. La mobilisation de moyens supplémentaires permettrait de passer d'une stratégie curative à une stratégie préventive.

La représentation graphique des résultats de suivi de l'indicateur ANA 1.1 (figure 32) est l'un des éléments de la revue, permet la détection des dérives.

VII. Conclusion

A travers cette étude pratique nous avons comparé les différentes procédures de la gestion des CIQ utilisées actuellement au niveau du LCV et le programme interne de la qualité proposé par les sociétés savantes et la norme ISO 15189.

Cette comparaison traite les points suivants :

- La sélection des matériaux de contrôle
- Le nombre et les niveaux de contrôle
- La fréquence de passage
- Étude de la fidélité
- Conduite à tenir en cas de non-conformité

Pour la sélection des matériaux de contrôle nous avons réalisé une check-list à partir de laquelle on peut déduire la conformité des CIQ utilisé par le laboratoire aux recommandations sauf pour l'utilisation des contrôles indépendants.

Concernant le nombre et les niveaux de contrôle, le laboratoire passe tous les CIQ préconisés par le fournisseur pour chaque cible et utilise au minimum deux niveaux de contrôle dont les valeurs cibles sont adaptées à ceux des décisions cliniques.

Pour la fréquence de passage, les CIQ sont effectués tous les matins avant le passage des échantillons des patients, et l'après-midi pour les tests critiques. Les résultats des CIQ sont transmis et interprétés sur le middleware EVM et les limites acceptables sont établies à partir de la moyenne et de l'écart-type préconisés par le fournisseur puis calculés au fur et à mesure des passages avec un suivi des profils par série pour un même lot de réactif.

Le changement fréquent des lots de CIQ ne permet pas la mise en place correcte des chevauchements des lots et rend difficile la fixation du CV et de la moyenne.

Le CV obtenu par le laboratoire pour chaque lot de CIQ est un indicateur de la fidélité intermédiaire du système, il est utilisé pour le suivi du bon fonctionnement du système analytique. La conformité de la fidélité intermédiaire d'une technique est établie en comparant

le CV de fidélité intermédiaire mesuré par rapport au CV limite acceptable préétabli. Un CV au-delà de la limite acceptable peut être associé à un excès d'erreurs aléatoires, cette vérification est réalisée systématiquement lors de la revue des résultats de CIQ à moyen et long terme et au cas par cas lors de l'interprétation immédiate.

La fidélité intermédiaire est un paramètre important du calcul de l'incertitude de mesure.

Nous avons formalisé l'étude d'impact sur les résultats des patients dans la version 2 de la procédure de gestion des CIQ (en cours de finalisation).

D'après les résultats que nous avons traités, on peut remarquer qu'il existe encore des points de faiblesses dans cette procédure ; on note :

- L'utilisation du contrôle dépendant du fournisseur du couple réactif/analyseur et de trousse comme contrôle interne de qualité ;
- L'absence de recommandation concernant les coefficients de variation ;
- Le changement très fréquent de lot des réactifs ;
- L'absence de mise en place de la période probatoire lors du changement des lots de CIQ ;
- L'absence des procédures décrivant les actions correctives en cas de non-conformité.

Les éléments suivants peuvent être mis en place :

- Remplacement des contrôles dépendant du fournisseur du couple réactif/analyseur et les contrôle de trousse par des CIQ indépendants avec possibilité d'utiliser un même lot sur de longues périodes.
- Rédaction des procédures globale et détaillées pour la gestion du contrôle interne de qualité.

Résumés



Résumé

Titre: Gestion du contrôle interne de la qualité.

Auteur: BOUANAYA Imane

Encadrant: Pr. KABBAJ Hakima

Mots-clés: contrôle, qualité, contrôle interne de qualité, ISO 15189.

Introduction: Vue que la gestion des contrôles internes de qualité est une exigence analytique, l'objectif de notre travail était d'évaluer le programme de contrôle interne de qualité du laboratoire en se basant sur les exigences de la 15189, du SH-GTA 06 et des recommandations de la SFBC et de relever les insuffisances pour une amélioration continue.

Matériels et méthodes: Pour l'étude de la gestion du CIQ au LCV, nous avons cité les différentes automates de LCV, leurs principes de dosage et les échantillons de CIQ utilisable au laboratoire ainsi nous avons présenté le système informatique de laboratoire : middleware EVM. Afin de vérifier la performance de ces matériaux et les procédures applicable au laboratoire nous avons réalisé une comparaison de programme interne de qualité proposé par le SFBC à celui applicable au laboratoire.

Résultats et discussion: En se basant sur les résultats de Middleware EVM : les courbes de LJ ont permis l'interprétation quotidienne et par suite la détermination des types d'erreurs, les tableaux et les graphes du suivi de la reproductibilité et le calcul de l'indicateur relatif aux CIQ permettant l'interprétation à moyen et long terme.

Conclusion: Les résultats de L'EVM et l'évaluation des procédures de gestion des CIQ ont montré la conformité au niveau des critères de choix des matériaux de contrôle pour le nombre et les niveaux de contrôle, la détermination des caractéristiques de performances, les procédures applicables au laboratoire pour la fréquence de mesure et l'encadrement des séries d'analyse; ainsi a relevé certaines non-conformités au niveau de l'utilisation des contrôle indépendants, l'absence des conduites à tenir formalisées en cas des résultats hors contrôle, et le changement fréquent des lots des réactifs.

Abstract

Titl : Management of internal quality control in The central virology laboratory.

Author: BOUANAYA Imane

Superviso : Pr. KABBAJ Hakima

Keywords: control, quality, internal quality control, ISO 15189

Introduction: Since the management of internal quality controls is an analytical requirement, the purpose of our work was to evaluate the laboratory's internal quality control program based on the requirements of 15189, SH-GTA 06 and SFBC recommendations and to identify gaps for continuous improvement.

Materials and Methods: For the study of the management of IQC at LCV, we have mentioned the different LCV PLCs, their dosing principles and the samples of CIQ that can be used in the laboratory, so we presented the laboratory computer system: EVM middleware. In order to verify the performance of these materials and the procedures applicable to the laboratory we have carried out a comparison of internal quality program proposed by the SFBC to that applicable to the laboratory.

Results and discussion: Based on the results of Middleware EVM: LJ curves allowed daily interpretation and hence the determination of error types, reproducibility monitoring tables and graphs and the calculation of the relative indicator. IQCs for medium and long term interpretation.

Conclusion: The results of the EVM and the evaluation of the management procedures of the CIQ showed the conformity with the criteria of selection of the control materials for the number and the levels of control, the determination of the performance characteristics, the procedures applicable to the laboratory for the frequency of measurement and the control of the series of analysis; Thus, there were some non-compliances in terms of the use of independent controls, the absence of formalized procedures in case of out-of-control results, and the frequent change of batches of reagents.

ملخص

العنوان: إدارة مراقبة الجودة الداخلية بالمختبر المركزي للفيروسات.

المؤلف: بو عناية إيمان

المشرف: الدكتورة فباح حكيمة

الكلمات الأساسية: التحكم، الجودة، مراقبة الجودة الداخلية.

مقدمة: بما ان إدارة ضوابط الجودة الداخلية هي شرط تحليلي، فإن الهدف من هذا العمل هو تقييم برنامج مراقبة الجودة الداخلية للمختبرات بناءً على متطلبات 15189 وتوصيات SH-GTA 06 و SFBC وتحديد أوجه القصور للتحسين المستمر.

المواد والأساليب: من اجل دراسة إدارة CIQ في LCV، ذكرنا مختلف الآت المبرمجة في المختبر المركزي للفيروسات، ومبادئ التحليل وعينات CIQ المستخدمة في المختبر، وكذلك قدمنا نظام كمبيوتر المختبر: EVM middleware. من أجل التحقق من أداء هذه المواد والإجراءات المطبقة في المختبر، قمنا بإجراء مقارنة بين برنامج الجودة الداخلية الذي اقترحتة SFBC وتلك المطبقة في المختبر.

النتائج والمناقشات: استنادًا إلى نتائج Middleware EVM: سمحت منحنيات LJ بالتفسير اليومي وبالتالي تحديد أنواع الأخطاء، بينما جداول مراقبة التكرار والرسومات وحساب المؤشر النسبي ل CIQ تسمح بتفسير على المدى المتوسط والطويل.

الخلاصة: اظهرت نتائج EVM وتقييم إجراءات الإدارة ل CIQ التوافق مع معايير اختيار مواد المراقبة وعدد مستويات الرقابة، وتحديد خصائص الأداء، والإجراءات المطبقة على مختبر لتواتر القياس والتحكم في سلسلة التحليل؛ وبالتالي، كان هناك بعض عدم التطابق من حيث استخدام الضوابط المستقلة، وغياب الإجراءات الرسمية في حالة النتائج الخارجة عن السيطرة، والتغيير المتكرر لمجموعات الكواشف.

Références et Bibliographie



- [1] Bugni E, Cohen R, Mazellier C. Stratégie de gestion du contrôle interne de qualité en laboratoire de biologie médicale CIQ en LBM : gare au mélange des théories ! Ann Biol Clin 2017 ; 75(6) : 637-45 doi :10.1684/abc.2017.1290
- [2] Arrêté de la ministre de la santé n°2598-10 du 27 ramadan 1431 (7 septembre 2010) relatif au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale.
- [3] Directive pour le contrôle de qualité interne ; Annexe au concept d'assurance qualité dans le laboratoire médical (concept QUALAB).
- [4] Système de Gestion de la Qualité au Laboratoire - Outil de formation Publié par l'Organisation mondiale de la Santé pour le compte des Centres américains de Contrôle et de Prévention des Maladies ; l'Organisation mondiale de la Santé ; l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires, OMS 2009, WHO/HSE/IHR/LYO/2009.1
- [5] Guide technique d'accréditation : Contrôle de qualité en biologie médicale -SH GTA 06-Révision 00
- [6] C. Giroud, J. Arnaud, V. Adjidé, A. Vassault et les membres du sous-groupe 2 analytique ; Groupe de travail SFBC « Accréditation des laboratoires de biologie médicale » ; Ann Biol Clin 2010 ; 68 (Hors série no 1) : 203-222
- [7] Leçons de Base de Contrôle de Qualité au Laboratoire : Bio-Rad Laboratories
- [8] Bowers G.M., Burnett R.W. and Mc Comb R.B., Preparation and use of human serum control materials for monitoring precision in clinical chemistry, Clin. Chem., 1977, 8, 21-27]
- [9] vassault a., contrôles de qualité et assurance de qualité, diplôme universitaire d'assurance de la qualité en biologie médicale, paris v, février 2001
- [10] Document LAB GTA 06 Révision 00 – Juillet 2005 : Les contrôles de la qualité analytique en biologie médicale.

- [11] CLSI, Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures, C24-A3, Vol 26, N°25, Third Edition, Wayne PA, June 2006. www.clsi.org
- [12] Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Arrêté du 26 novembre 1999, Journal Officiel de la République Française du 11 décembre 1999, I.2.2, I.2.15, V.2, V.3.
- [13] Cooper, Greg and Gillions, Trudy. Producing Reliable Test Results in the Medical Laboratory. Irvine : Bio-Rad Laboratories, 2007.
- [14] R. Dybkaer. Vocabulary for use in measurement procedures and description of reference materials in laboratory medicine. Eur. J. Clin. Biochem. 1997, 35(2) : 141-173.
- [15] Guide Technique d'Accréditation – Evaluation systèmes informatiques Biologie Médicale SH GTA 02.
- [16] Contrôle de qualité dans les laboratoires de biologie médicale : les conditions gagnantes. Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec.
- [17] Rapport de NORDTEST TR 569. Contrôle interne de la qualité : Manuel pour les laboratoires d'analyses chimiques.
- [18] Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, et al. Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches – rapport d'une commission SFSTP. STP Pharma Pratiques 2003 ; 13 (3) : partie I.
- [19] Vassault A, Grafmeyer D, Naudin C, et al. ; et les membres de la commission « validation de techniques » de la SFBC. Protocole de validation de techniques (Documents A et B). Ann Biol Clin 1986 ; 46 : 679-745..
- [20] Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesure en biologie médicale -SH GTA 14.

- [21] Guide de virologie Laboratoire Central de Virologie ; CHU Rabat
- [22] La norme NF EN ISO/CEI 15189 Version 2012
- [23] Médecine prédictive : mythe et réalité. adsp n° 34 mars 2001
- [24] Cooper G, DeJonge N, Ehrmeyer S, Yundt-Pacheco J, Jansen R, Ricos C, et al. Collective opinion on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. Clin Chem Lab Med 2011 ; 49 : 793-802.
- [25] Schoenmakers CHH, Naus AJM, Vermeer HJ, van Loon D, Steen G. Practical application of sigma metrics QC procedures in clinical chemistry. Clin Chem Lab Med 2011 ; 49 : 1837-43.
- [26] Jean-Marc Giannoli et Anton Szymanowicz ; « Qualité-Accréditation » : Propositions de recommandations pour l'utilisation pratique des contrôles internes de qualité (CIQ) dans un laboratoire de biologie médicale. Ann Biol Clin 2011 ; 69 (4) : 489-98



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 66

سنة : 2019

إدارة مراقبة الجودة الداخلية بالمختبر المركزي للفيروسات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيدة إيمان بوعناية

المزودة في 03 أبريل 1991 بتمارة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مراقبة؛ جودة؛ شهادة الاعتماد إيزو 15189؛ المراقبة الداخلية للجودة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أمين ادريس لحلو أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيدة حكيمه قباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد بدر الدين لميموني أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
عضو	السيدة مريم الصفار أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة سناء بوحسين أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء