



 <p>ASSOCIATION DE BIOLOGIE PRATICIENNE</p> <p>15-17 Rue Scribe 75009 - PARIS Tél. : 01 43 31 94 87 https://www.abioprat.com</p>	 <p>ASQUALAB</p> <p>Bâtiment Leriche 8 rue Maria Helena Viera Da Silva 75014 - PARIS Tél. : 01 45 40 35 75 http://www.asqualab.com</p>	 <p>BIOLOGIE PROSPECTIVE</p> <p>Technopôle Henri Poincaré 3, Route de l'aviation BP 60070 54602 - VILLERS LES NANCY Tél. : 03 83 44 51 41 http://www.biologie-prospective.org</p>	 <p>33, route de Bayonne 31300 - TOULOUSE Tél : 05 34 51 49 80 https://www.ctcb.com</p>	 <p>7, Rue Antoine Lumière 69008 - LYON Tél : 04 72 65 34 90 https://www.probioqual.com</p>
--	--	---	---	---

Recommandations pour la mise en place et le suivi des contrôles de qualité dans les laboratoires de biologie médicale

Par JM Giannoli (Dyomédéa/Néolab, Lyon), S Albarede (CTCB, Toulouse), T Avellan (HIA Lavéran, Marseille), JP Bouilloux (LxBIO, Rodez), R Cartier (HCL, Probioqual, Lyon), R Cohen (Probioqual, Lyon), N Colard (Laboratoire Colard, Fresnes-sur-Escaut), L Essemilaire (Consultant, Montauban), JL Galinier (Laboratoire Clinique Pasteur, Toulouse), J De Graeve (CTCB, Toulouse), M Kuentz (CH Aurillac, SFBC, Aurillac), M Paris (Cerballiance Bourgogne, Dijon), H Portugal (APHM, Université Aix-Marseille, Marseille), F Scherrer (Synlab Vallée du Rhône, Péage-de-Roussillon), JP Siest (Biologie Prospective, Villers-lès-Nancy), A Vassault (Asqualab, Paris), JM Vialle (Laboratoire Vialle, Bastia)

Table des matières

<i>Introduction</i>	2
<i>1 L'analyse de risques, la notion de série</i>	3
<i>2 Le choix des CIQ et des limites acceptables</i>	7
<i>3 Les changements de lots réactifs et de lots de CIQ</i>	10
<i>4- Les détections de tendance, les indicateurs qualité</i>	12
<i>5 Étude d'impact post-CIQ fin de série hors limites acceptables</i>	16
<i>6 La comparabilité multi-analyseurs</i>	17
<i>7 La confrontation externe des CIQ</i>	19
<i>8 Les EEQ</i>	19
<i>9 L'interprétation des IM et leur calcul</i>	21
<i>10 Tests unitaires simplifiés (TUS), examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) et contrôles de qualité</i>	22
<i>11 Conclusion</i>	23
<i>Bibliographie</i>	23

Introduction

Le document présenté correspond à la synthèse des conclusions de la conférence relative aux pratiques de contrôle interne de qualité, d'évaluation externe de la qualité et de détermination des incertitudes de mesure (CIQ/EEQ/IM) des techniques quantitatives (biochimie, immunologie, hématologie, hémostase, etc.) organisée conjointement par LABAC, la SFBC et la FAEEQ (Paris, 30 Janvier 2019), qui a réuni des biologistes médicaux, praticiens et/ou évaluateurs techniques (section Santé Humaine du COFRAC).

Trois niveaux de recommandations ont été retenus (1) :

- **Les pratiques recommandées (réputées conformes aux exigences de la norme ISO EN NF 15189)** : elles proviennent des documents de référence : données faisant l'objet d'un consensus après la lecture des différents articles ou à défaut, reposant sur au moins un article pour lequel la méthodologie et les critères d'interprétation sont solides et robustes (avis d'experts). Elles représentent les « règles de l'art ». Elles sont considérées comme des objectifs de bonne pratique.
- **Les pratiques acceptables** : données reposant sur une majorité d'articles ayant fait l'objet d'interprétations variables selon les publications ou, à défaut, un article pour lequel les critères d'interprétation ne sont pas aussi solides que dans la catégorie recommandée (exemple : effectif plus faible, méthodologie statistique utilisée...).
- **Les pratiques non conformes (inacceptables et réputées non-conformes aux exigences de la norme ISO EN NF 15189)** : données non recommandées faisant l'objet d'un consensus après la lecture des différents articles ou, à défaut, reposant sur au moins un article pour lequel la méthodologie et les critères d'interprétation sont solides et robustes (avis d'experts). Les pratiques inacceptables représentent des pratiques qui peuvent remettre en cause la fiabilité des résultats.

Concernant les CQI, la norme NF EN ISO 15189:2012 (3) définit les exigences suivantes :

- 1- concevoir des procédures de contrôle permettant de **vérifier que la qualité prévue des résultats est atteinte.**
- 2- utiliser des matériaux de contrôle qui se comportent le plus possible **comme des échantillons provenant des patients** (notion de commutabilité)
- 3- utiliser régulièrement ces matériaux de contrôle en fonction de la stabilité des méthodes
- 4- évaluer, en cas d'anomalie constatée, l'impact sur les éventuels résultats déjà libérés depuis le dernier CQI satisfaisant
- 5- revoir les résultats des CQI régulièrement afin de détecter les **tendances**

Le SH REF 02 rev. 05 (4) ajoute les notions **de stratégie argumentée et documentée** incluant les notions de série, de fréquence de passage, de niveaux utilisés, d'exigences de performances, de règles de validation. Il aborde aussi la conduite à tenir en cas de résultat hors borne du CIQ et l'estimation d'un éventuel impact sur les résultats déjà rendus.

La norme ISO/CEI 17025:2017 (5) introduit la notion suivante : « **assurer la validité des résultats** ».

1 L'analyse de risques, la notion de série

1.1 Analyse de risques

L'analyse de risques est la première étape essentielle dans la mise en place d'une stratégie de CIQ. Elle consiste en un inventaire **des risques analytiques pouvant entraîner un résultat potentiellement erroné.**

La liste présentée ci-dessous est non exhaustive mais comporte les principaux risques identifiés :

- 1- Détérioration du réactif au cours de l'expédition
- 2- Altération de l'étalonnage
- 3- Présence de micro-caillots obstruant totalement ou partiellement le système de pipetage
- 4- Maintenances défectueuses ou insuffisantes
- 5- Détérioration du réactif en cours de stockage (défaut de stabilité du réactif) ou utilisation de réactifs périmés
- 6- Panne du système de mesure (bloquante et non bloquante)
- 7- Conditions environnementales non maîtrisées (température et variation de cette température au cours du temps, humidité, ...)
- 8- Dérives au cours du temps de la méthode (dérive et tendance)
- 9- Erreur par effet opérateur (méthodes manuelles)
- 10- Erreur par effet opérateur (méthodes automatiques)

Ces risques dépendent de chaque méthode et sont, pour la plupart, connus. Les fournisseurs de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* mettent à disposition des moyens de maîtrise. Cependant, ces préconisations peuvent être insuffisantes ou inadaptées et des **actions complémentaires sont alors requises**. Toutes ces actions devront être associées à des **indicateurs** qui doivent permettre de suivre la maîtrise des risques en enregistrant les situations pendant lesquelles le risque n'est plus maîtrisé (suivi des non-conformités par exemple). Ensuite, une réévaluation du risque en fonction des nouvelles données d'entrée (non-conformité, audits internes et externes, réclamations, indicateurs, etc.) est à réaliser avec mise en place d'éventuels nouveaux moyens de maîtrise. Cette démarche « dynamique » est essentielle dans le cadre de l'amélioration continue.

Risque N°	Identification du "danger" et donc du résultat potentiellement erroné	Recommandations fournisseur, bonnes pratiques ou exigences normatives	Limite connue de ces recommandations	Efficacité des dispositions	Actions complémentaires (plan de maîtrise)	Risque résiduel	Indicateurs
1	Détérioration du réactif au cours de l'expédition	- Expédition séparée réactifs et contrôles - Contrôle à réception (§ 5.3.2.3 de la norme NF EN ISO 15189 :2012)	Si contrôles altérés, pas de détection de l'anomalie	Partielle	- Séparer réactifs et contrôles lors des commandes - Maîtriser la conservation des CIQ (température) et connaître les données des fiches de stress - Maîtriser la péremption avant et après ouverture des CIQ - Utiliser plusieurs niveaux de contrôle (limite de quantification (LQ), valeur seuil, limite de linéarité) - Adapter les limites acceptables aux besoins cliniques	Acceptable	-Nombre de non conformités à réception -Nombre de non conformités relatives aux dépassements de températures de conservation - Non conformités détectées au cours de l'audit interne technique - Suivi des CV des CIQ - Conformité des EEQ
2	Altération de l'étalonnage	- Limites d'acceptabilité du signal de l'étalon (software) - CIQ post calibration - Suivi des résultats des calibrations avec des critères d'acceptabilité adaptés.	Dérive possible entre 2 passages de contrôle	Partielle	- CIQ avant et après re-étalonnage - Stratégie de fréquence de passage des CIQ en fonction du nombre de dosages et de la criticité du paramètre - Participation à des EEQ -Maîtrise de la température ambiante et des variations de cette température	Acceptable	-Nombre d'étalonnages échoués -Nombre d'étalonnages supplémentaires par rapport à ce qui est annoncé/préconisé par le fournisseur - Suivi des CV des CIQ - Conformité des EEQ
3	Micro-caillots bouchant le système totalement ou partiellement	-Mesure de pression dans la sonde de pipetage (si elle existe et si alarme analyseur) - détection optique pour qualifier le volume d'échantillon prélevé	Micro-caillots non détectés	Partielle	- Contrôle visuel des échantillons - Suivi de la fréquence des erreurs de bouchage - CIQ avant et après certains types de maintenance (changement d'aiguille, décontamination...)	Acceptable	-Nombre de non conformités dues à un bouchage total ou partiel
4	Maintenance défaillante	-Ré-étalonnage après maintenance	Non détection d'une dérive du système, corrigée par un nouveau étalonnage	Partielle	- CIQ avant et après maintenance (changement d'aiguille, décontamination...) - recherche des tests sentinelles précocement sensibles -maîtrise des différentes maintenances en matière de stabilité du système	Acceptable	-Nombre de CIQ rejetés après maintenances impactantes - Nombre de maintenances en erreur ou non réalisées dans les délais -Non conformités détectées au cours de l'audit interne technique
5	Détérioration du réactif en cours de stockage ou d'utilisation, utilisation de réactifs périmés	-Gestion des dates de péremption par code à barres sur analyseur -Software permettant la détection des anomalies de signal (blanc réactif, DO étalonnage)	-Pas de détection pour les réactifs entamés (maîtrise du temps entre stockage dans l'analyseur et stockage dans enceinte appropriée)	Partielle pour réactifs entamés	-Formation, qualification des utilisateurs - Traçabilité ouvertures des conditionnements de réactifs - CIQ pour chaque série d'analyses	Acceptable	-Non conformités détectées au cours de l'audit interne technique sur la maîtrise de la traçabilité de mise en service des réactifs et des contrôles
6	Panne du système de mesure (bloquante et non bloquante)	-Maintenance curative et passage des CIQ	-Pas de détection des anomalies avant la panne	Partielle pour panne bloquante	-CIQ après maintenance -Redosage d'échantillons patients après intervention	Acceptable	-Nombre de comptes rendus patients rappelés -Nombre de pannes bloquantes
7	Conditions environnementales non maîtrisées (dérive de la température au cours du temps)	-Limites température mini/maxi définies -Variation température entre étalonnage et phase analytique et au cours de la phase analytique	Absence de suivi des variations de température en fonction d'un temps donné	Partielle si variations des températures à l'intérieur des limites acceptables	- Traçabilité des variations de température en fonction des opérations (étalonnage, passage CIQ, passage patients) - Encadrement des séries par des contrôles ou des repasses d'échantillons patients	Acceptable	-Exploitation des données de suivi de températures au cours du processus analytique Suivi des cartes de contrôle/graphes de température
8	Dérives au cours du temps de la méthode (dérive et tendance)	-Stratégie de passage CIQ par fournisseur et par analyte	-Fréquence insuffisante - Limites acceptables trop larges -Règles de WESTGARD utilisées inadaptées	Partielle pour dérive de la dérive	-CIQ avec limites acceptables adaptées aux performances réelles de l'analyseur et aux besoins cliniques -Suivi des CV selon spécifications pertinentes - Calcul du 6 sigma - Suivi des moyennes « patients » - Si multi-analyseurs, suivi de la comparabilité	Acceptable	-Suivi des CV à long terme par analyseur -Conformité des CV par rapport aux objectifs du laboratoire

9	Erreur par effet opérateur (techniques manuelles)	-Qualification habilitation (évaluation des compétences)	-Dérive des pratiques	Partielle	-Fréquence adaptée des habilitations -Audit avec observation des pratiques (variabilité inter-opérateur)	Acceptable	-Suivi des CIQ et EEQ par opérateur
10	Erreur par effet opérateur (techniques automatiques)	-Mot de passe personnalisé changé fréquemment -code d'accès spécifique pour la fonction administrateur pour modification du paramétrage des analyses et des contrôles	-Dérive des pratiques	Partielle	-Sécurisation des mots de passe	Acceptable	-Audit de sécurité informatique -Traçabilité des modifications de paramétrage des analyses et des contrôles

D'autres risques peuvent être identifiés notamment selon la technologie des analyseurs ou les méthodes utilisées (ex. : qualité des consommables, qualité de l'eau, etc...). Il appartient au laboratoire de mettre en place des moyens de maîtrise adaptés.

Les risques maîtrisés par le passage de CIQ sont les suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

ANALYSE DE RISQUES	
<i>Pratique recommandée</i>	Une analyse des risques qui définit des moyens de maîtrise pour tous les risques identifiés associée à l'évaluation de la maîtrise du risque et son suivi dynamique
<i>Pratique acceptable</i>	Risques maîtrisés mais non évalués (absence d'impact pour le patient)
<i>Pratique non recommandée</i>	Absence d'analyse des risques formalisée et/ou absence de maîtrise des risques

1.2 Étude de la robustesse de la méthode : le 6 Sigma

La norme NF EN ISO 15189:2012 (3) (au § 5.6.2.1) précise qu'il faut **vérifier la qualité prévue** des résultats. Dans un premier temps, il est nécessaire de **déterminer la robustesse** de la méthode utilisée. L'approche 6 Sigma ($\text{Sigma} = (\text{Et-Biais})/\text{CV}$), qui n'est pas un objectif en soi mais est un **outil** qui permet d'évaluer la **robustesse** de la méthode. Le niveau de sigma est **calculé à partir de l'erreur totale (Et) que choisit le laboratoire**, des CV et des biais qui sont des **données objectives caractéristiques de chaque méthodes**. La difficulté réside dans **le choix de l'Et** qui peut conditionner grandement le résultat du niveau de Sigma (6). Actuellement un débat existe sur la formule de calcul du sigma (prise en compte ou non du biais). D'autres moyens peuvent être utilisés pour évaluer la robustesse d'une méthode : suivi du rapport répétabilité/reproductibilité (4), fréquence des re-étalonnages nécessaires, fréquence de reciblage des CIQ etc. Le LBM peut aussi exploiter les résultats du groupe de pairs (justesse), les résultats de sa technique au travers des comptes rendus des OCIL et éventuellement les résultats des confrontations avec d'autres laboratoires en dehors du cadre des OCIL. Le résultat du calcul du niveau de Sigma est surtout utilisé pour définir la stratégie de passage des CIQ : voir infra (§2.5) et site internet Westgard (7).

ETUDE DE LA ROBUSTESSE DE LA METHODE : LE 6 SIGMA	
<i>Pratique recommandée</i>	-Calcul du Sigma en argumentant le choix de l'Erreur totale (si formule utilisée) -Confronter à d'autres indicateurs (suivi des CIQ, EEQ, etc.) -Adaptation de la taille de la série, de la fréquence de passage des CIQ et des règles de Westgard (3) utilisées par rapport aux données du 6 Sigma.
<i>Pratique acceptable</i>	-Niveau de Sigma utilisé seulement comme indicateur -Utilisation d'autres moyens permettant d'évaluer la robustesse
<i>Pratique non recommandée</i>	-Absence de prise en compte de la robustesse de la méthode

1.3 Stratégie de passage des CIQ : définition de la série et définition des évènements critiques

Le laboratoire doit mettre en évidence **ce qui est susceptible de modifier la méthode**. Le laboratoire identifie les évènements critiques ou points de contrôles critiques (« **critical control point quality control** ») : l'étalonnage, une maintenance impactante (remplacement de pièces, réglages, etc.), certains type de panne, un

changement de lot de réactif ou d'étalons, etc. Le laboratoire peut ainsi définir les événements qui vont clôturer la série (8).

La stratégie de passage des CIQ est basée sur :

- la définition de leur fréquence de passage : risques 2 et 5,
- les niveaux utilisés : risques 1 et 2
- le positionnement dans la série (étalonnage, nombre de dosages) : risques 2 et 7
- les événements potentiellement impactants qui surviennent : risques 2, 3, 4, 6
- la définition des limites acceptables et le choix des règles d'interprétation des cartes de contrôles : risques 1, 2, 8

Pour la définition de la série, il faudra prendre en compte également :

- **la stabilité de l'échantillon** (analyse de risques à réaliser lorsque la stabilité de l'analyte ne permet pas toujours un re-dosage de l'échantillon à distance, bicarbonates par exemple)
- **la criticité du paramètre** si résultat rendu dans le cadre de l'urgence (troponine, D-Dimères, NFP, etc....) avant passage d'un CIQ pour clôturer la série
- **la robustesse** de la technique utilisée

Le laboratoire encadre (« bracketed ») donc la série avec des CIQ (ou d'autres moyens (voir §4.3 ci-dessous). Néanmoins, « en fin de journée », après le passage d'un CIQ de fin de série, il est acceptable de considérer que la méthode est sous contrôle et stable pendant un temps relativement court qui reste à définir par le LBM (quelques heures selon le retour d'expérience des auteurs), pour un nombre limité de dosages (moins de 50, selon le retour d'expérience des auteurs) **en tenant compte de la robustesse** de la méthode.

STRATEGIE DE PASSAGE DES CIQ : DEFINITION DE LA SERIE ET DEFINITION DES EVENEMENTS CRITIQUES	
<i>Pratique recommandée</i>	-Définition des événements critiques par analyseur et par analyse pour définir la série
<i>Pratique acceptable</i>	-Encadrement correct de la série mais pas d'identification des points critiques
<i>Pratique non recommandée</i>	-Absence de stratégie de passage des CIQ argumentée

1.4 Place des maintenances préventives dans la stratégie de passage des CIQ

Voir risque n°4

Certaines maintenances préventives **peuvent avoir un impact** sur la méthode (à documenter avec le fournisseur) : cette information est importante à prendre en compte afin de maîtriser son équipement. Le moyen le plus simple de maîtriser l'impact de ces maintenances sur la stabilité du système analytique est de passer des CIQ avant et après ces maintenances mais le laboratoire peut aussi utiliser d'autres moyens (redosages d'échantillons patients, etc.).

PLACE DES MAINTENANCES PREVENTIVES DANS LA STRATEGIE DE PASSAGE DES CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Les opérations de maintenance impactantes sont identifiées -Des CIQ (ou autres moyens appropriés) sont utilisés avant et après les maintenances impactantes -Des indicateurs qualité sont mis en place pour suivre la maîtrise du risque
<i>Pratique acceptable</i>	-Les notions sont connues, utilisées mais peu ou pas formalisées dans la documentation de routine (traces retrouvées mais non reprises dans une instruction de travail ou mode opératoire) -Risque maîtrisé par un passage de CIQ ou autre moyen approprié
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas de connaissance de la nature des maintenances ni de leur impact sur la stabilité du système analytique -Pas de CIQ utilisé (ou autre moyen) avant et après une maintenance impactante.

1.5 Place de la maintenance curative

Voir risque n°6

La maintenance curative est **potentiellement impactante** et, dans ce cas, **elle « clôture »** une série de manière inopinée : le laboratoire doit vérifier **l'absence de dérive de la méthode** avant la panne (étude d'impact).

PLACE DE LA MAINTENANCE CURATIVE	
<i>Pratique recommandée</i>	-Le laboratoire doit vérifier l'absence de dérive de la méthode avant la panne par un moyen de son choix : redosage d'échantillons de patients, exploitation de la moyenne des résultats de patient ou tout autre moyen argumenté. -En cas de réanalyse d'échantillons, le nombre de ces réanalyses dépend de la taille de la série (n) impactée (racine carrée de n, 10%, en « remontant la série » afin de déterminer le moment où le dysfonctionnement du système a entraîné un impact sur les résultats, etc.). L'étude d'impact (voir §5 ci-dessous) est tracée et les actions curatives mises en place.
<i>Pratique acceptable</i>	-Redosage de tous les échantillons des patients depuis le dernier CIQ valide (ou autre pratique pertinente) mais absence de réflexion et de stratégie.
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas d'étude d'impact et donc potentiellement diffusion de résultats erronés

1.6 Nombre de tests dans la série et fréquence des CIQ

Voir risque n°8

Le laboratoire devra déterminer la fréquence de passage des CIQ et la taille de la série (nombre de dosages pour un paramètre entre 2 résultats de CIQ).

Le calcul du niveau de sigma est **un des moyens** (voir §2.5 ci-dessous) d'évaluation de la robustesse de la méthode mais d'autres éléments sont à prendre en compte dans une analyse de risques :

- la criticité clinique du paramètre
- le délai de diffusion et d'exploitation des résultats
- la possibilité de ré-analyse des échantillons (délais pré-analytiques respectés), lorsque cela est réalisable (impossible pour certaines analyses comme les gaz du sang par exemple).

Des auteurs, dans des publications récentes, proposent d'adapter la taille de la série et le choix des règles de Westgard en fonction du niveau de Sigma. (9).

FREQUENCE DE PASSAGE DES CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Une analyse de risques complète est réalisée et une stratégie pertinente définie en tenant compte du niveau de Sigma (ou autre méthode pertinente d'évaluation de la robustesse de la méthode) et des règles de Westgard -Cette stratégie est adaptée pour chaque paramètre
<i>Pratique acceptable</i>	-Pas de différenciation par paramètre mais maîtrise satisfaisante du risque de dérive au cours du temps de la méthode -Transmission de résultats avant passage de CIQ de « fin de série » pour des examens critiques entraînant un risque pour le patient, avec analyse de risques documentée
<i>Pratique non recommandée</i>	-La fréquence des CIQ ne prend pas en compte les performances de la méthode, notamment la robustesse, la criticité du résultat et les délais d'utilisation clinique du paramètre

2 Le choix des CIQ et des limites acceptables

2.1 Exigences normatives

Voir risques n°1 et 2

Les contrôles interne de qualité (CIQ) doivent répondre aux exigences suivantes (§5.6.2.2) :

- matériaux se comportant par rapport au système analytique **le plus fidèlement** possible comme des échantillons patients,

- revue régulière des résultats en fonction de la **stabilité de la méthode** et du risque d'impact sur le patient en cas de résultat erroné,
- niveaux de concentrations des matériaux de contrôle **proches des seuils de décision médicale**.

2.2 CIQ indépendant du fournisseur ?

La norme NF EN ISO 15189:2012, § 5.6.2.2 - note 2 (*non opposable*)(3), recommande des CIQ indépendants du fournisseur pour maîtriser un risque de non détection d'une dérive de la méthode par un défaut de commutabilité ou de fausse alarme en cas de changement de réactif.

CHOIX DES CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Utiliser un contrôle de qualité indépendant à la place ou en plus de celui du fournisseur
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation uniquement des CIQ du fournisseur de réactif et/ou de l'analyseur
<i>Pratique non recommandée</i>	-Absence de CIQ -Utilisation de CIQ périmés

2.3 Nombres et niveaux des contrôles

Le nombre et les niveaux des CIQ sont également à définir : le CIQ doit explorer toute l'étendue de mesure mais aussi les seuils décisionnels. Il doit également permettre de vérifier l'étalonnage.

NOMBRES ET NIVEAUX DES CONTROLES	
<i>Pratique recommandée</i>	-Utiliser un CIQ proche des valeurs seuils de décision clinique (ex : sérologies infectieuses, troponine, D-Dimères, HbA1c, glucose, etc.) -Couvrir la gamme physiologique et pathologique (si les CIQ sont disponibles) -Couvrir les différents mesurands en cas de tests combinés (en sérologie VIH par exemple - Ag/Ac) -Utiliser plusieurs niveaux de CIQ et au moins 2 niveaux après un étalonnage (10)
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation alternée des CIQ (hors vérification de l'étalonnage)
<i>Pratique non recommandée</i>	-Utiliser un seul niveau de CIQ après étalonnage (sauf recommandation fournisseur en ce sens) -Absence de vérification sur toute l'étendue de mesure -Absence de stratégie argumentée avec risque de non détection d'une dérive de la méthode dans les zones de décision médicale

2.4 Limites acceptables

Voir risque n°8

L'objectif principal est de **détecter des anomalies et des tendances** (décalage et dérive).

Les limites acceptables (le terme de « spécification de performance analytique » est employé dans les dernières recommandations européennes) doivent être **les plus proches des performances réelles** de la méthode afin de détecter des tendances, des décalages ou des dérives. Attention à ne pas confondre dérive et décalage (drift et shift). Une dérive est une augmentation (ou une diminution) régulière des résultats. Un décalage correspond à un écart constant par rapport à la moyenne.

Le laboratoire choisira pour chaque analyse, un CV (cf « qualité prévue » § 5.6.2.1. de la norme NF EN ISO 15189:2012) en fonction des performances des lots précédents. Ces CV sont les CV propres au laboratoire : CV_{LT} (CV long terme).

Pour le suivi des performances, le laboratoire **comparera les CV qu'il a obtenus** (dans un second temps), à des CV de référence. Les **référentiels des CV** peuvent être : CV issus des variations biologiques (par exemple : EuBIVAS), les CV issus des données fournisseur, les CV issus des groupes de pairs (CIQ externalisés), les CV issus des recommandations de sociétés savantes françaises ou étrangères ou encore les CV issus des organismes de contrôle inter-laboratoire ou OCIL (regroupés en France au sein de la FAEEQ (voir §8 ci-dessous)).

En pratique et lorsque les règles de Westgard sont utilisées :

LIMITES ACCEPTABLES	
Pratique recommandée	- CV _{LT} utilisé par le laboratoire proche du CV réel de la méthode : le CV à long terme prendra en compte les changements de lots, d'opérateurs, etc. (10)
Pratique acceptable	- CV _{LT} méthode élargi (jusqu'à 30% sans différence statistiquement significative selon le test de Fisher Snedecor) et inférieur à 2 fois le CV réel de la méthode (retour d'expérience des auteurs).
Pratique non recommandée	- CV _{LT} des limites acceptables supérieures à 2 fois les performances réelles de la méthode (risque de ne pas détecter les tendances) - Carte de contrôle non construites à partir des données du laboratoire.

2.5 Cartes de contrôle

Les objectifs des règles de Westgard sont :

- de détecter une erreur analytique systématique ou aléatoire
- de stopper la production des résultats en cas d'erreur avérée
- d'estimer le biais (l'erreur) induit sur les résultats déjà rendus afin d'évaluer l'impact sur les résultats des patients et en termes statistiques d'avoir une :
- **probabilité de détection de l'erreur – Ped** (probability of error detection) supérieure à 90 % : elle mesure le pourcentage de chance **de détecter une erreur en présence d'un dérèglement** de la méthode analytique ; cette probabilité doit être la plus élevée possible.
- **probabilité de faux rejet - Pfr** (probability of false rejection) inférieure à 5 % : elle correspond au risque **de rejeter une série en l'absence de tout dérèglement** de la méthode analytique : cette probabilité doit être la plus faible possible.

Les recommandations internationales peuvent permettre de choisir *a minima* les règles de rejets applicables sans tenir compte de la robustesse de la méthode (risque de surqualité). Voir tableau ci-dessous (10)

(règles multiples)	(Type de variabilité détectée)
1 _{3S}	(imprécision ou biais)
2 _{2.5S}	Biais
R _{4S}	Imprécision
8 _{1.5S}	tendance du biais

Règles multiples empiriques pour les CIQ (11)

D'autres auteurs adaptent les règles de Westgard à la taille de la série en fonction du niveau de Sigma (9) et des probabilités de détection des erreurs (2)

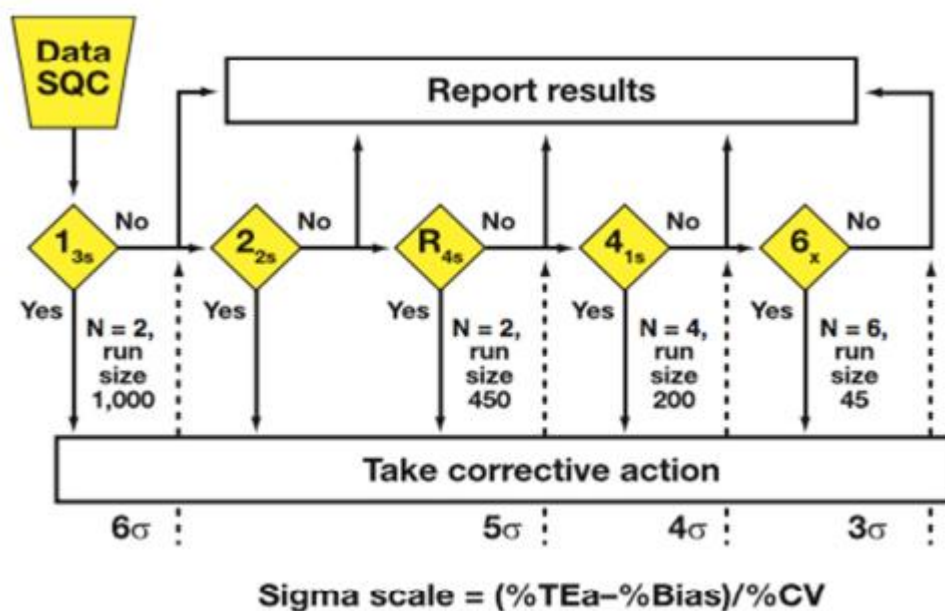


Figure 2 : règles de Westgard et taille des séries entre les CIQ.
 Noter l'échelle Sigma (Sigma scale) en bas du diagramme. Pour l'application, localiser le Sigma, identifier les règles de contrôle (data SQC), la fréquence de passage des CIQ dans la série.
 CV coefficient de variation, TEa erreur totale admissible.

CARTES DE CONTROLE	
<i>Pratique recommandée</i>	-Le choix de règles, de la fréquence de dosage des CIQ et de la taille de la série sont basés sur le calcul du niveau de Sigma (9) ou tout autre moyen d'évaluation de la robustesse
<i>Pratique acceptable</i>	- Activer les règles 1-3S, 2-2S (intra et inter série) et R4S permettant de détecter les erreurs (aléatoires et systématiques) - En cas de suivi en utilisant des moyennes mobiles (des CIQ), activation des règles de détection des dérives (7x, 10x, etc.) - Paramétrage argumenté des cartes de contrôle permettant de détecter la dérive ou le décalage de méthode
<i>Pratique non recommandée</i>	-Absence de maîtrise des cartes de contrôle qui ne permettent pas de détecter les dérives de la méthode.

3 Les changements de lots réactifs et de lots de CIQ

Voir risque n°1 et 2

3.1 Exigences normatives NF EN ISO 15189:2012 (§5.3.2.3) : Essai d'acceptation

« Chaque **nouvelle formulation** de trousse de réactifs prêts à l'emploi résultant de modifications de réactifs ou de procédure, un **nouveau lot** de fabrication ou une **nouvelle expédition** doit être vérifiée en matière de performance avant leur utilisation. »

Pour vérifier les performances des réactifs et des consommables, le laboratoire établit une **stratégie d'acceptation** à partir d'une **analyse de risques**, basée par exemple sur les données issues des fiches fournisseurs, les certificats de conformité et la stratégie de passage de contrôles de qualité (SH Ref 02 (4))

A chaque changement de lot d'échantillons de contrôle (CIQ), 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'analyte 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.

La moyenne des résultats obtenus permet de **déterminer la valeur cible initiale**, les seuils d'interprétations des nouvelles cartes de contrôle seront réajustés si nécessaire.

Le nombre de déterminations préliminaires **sera adapté à la période d'utilisation du lot de CIQ** (période très courte de 1 à 2 jours pour l'hématologie par exemple à plus longue en cas de lot de CIQ pour 1 an (certains CIQ utilisés en hémostase ou biochimie par exemple).

3.2 Essais d'acceptation

L'objectif des essais d'acceptation est de s'assurer que le produit (réactif, CIQ, consommable...) est **conforme aux besoins du laboratoire avant d'autoriser son utilisation**, suffisamment tôt pour pouvoir commander un nouveau lot et organiser une nouvelle expédition, (ou prévoir un back up ou une sous-traitance...) dans le but **d'éviter toute rupture de production qui peut entraîner une perte potentielle de chance pour les patients en cas de paramètres critiques**.

La **stratégie est à définir pour chaque analyte en fonction des données disponibles et des risques identifiés**.

3.2.1. Nouveau lot de CIQ

Les recommandations de la littérature (CLSI (8) et Tietz (11)) sont :

- la détermination de la **valeur cible par le laboratoire** (10 mesures sur 10 jours)
- la détermination de l'**écart type par le laboratoire (20 mesures)**
- le calcul des **limites à partir des moyenne et écart type du laboratoire (ou utilisation d'un écart type défini par le laboratoire issu de son expérience)**.

Les données seront à **affiner après quelques semaines** pour obtenir des valeurs prenant en compte une plus grande variabilité, comme **les maintenances préventives, les étalonnages, etc.**

NOUVEAU LOT DE CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Période de chevauchement à chaque changement de lot de CIQ -Plusieurs jours si possible (selon durée d'utilisation du lot : 2 jours en hématologie, 10 jours si le lot est utilisé sur une longue période) -Consultation des moyennes de pairs si disponibles (CIQ externalisé)
<i>Pratique acceptable</i>	-Période de chevauchement minimale de 1 jour et utilisation des CV antérieurs (néanmoins risque de décalage (déciblage) important).
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas d'évaluation d'un nouveau lot de CIQ avant utilisation avec risque d'impact patient en cas de détérioration simultanée du réactif et du CIQ

3.2.2. Nouveau lot de réactif

L'analyse de risques initiale est à réaliser, classiquement lors de la vérification/validation de la méthode : définir **l'impact du réactif** (diluant, réactif, calibrant, etc.). Le réactif est-il critique et quelle est sa robustesse ?

L'analyse d'échantillons « frais » provenant de patients est la méthode de référence mais d'autres moyens peuvent être utilisés (moyenne patients, pools, etc.) ; le passage isolé d'un CIQ pour valider un nouveau lot de réactif n'est pas recommandé (9).

Néanmoins pour les substrats (glycémie, cholestérol, etc...), la commutabilité des CIQ semble suffisante. En hormonologie, des effets lots sont fréquents et la confrontation externe du CIQ n'est pas toujours pertinente. Pour les marqueurs tumoraux, la commutabilité des CIQ étant en défaut fréquemment, le passage d'échantillons « frais » provenant de patients est vivement conseillé.

NOUVEAU LOT DE REACTIF	
<i>Pratique recommandée</i>	-Évaluation du nouveau lot de réactif avant mise en production -Nouveau lot de réactif évalué à l'aide d'échantillons de patients (au moins 3) (12) ou autre stratégie argumentée -Évaluation du nouveau lot de réactif avec des échantillons « frais » provenant de patients seulement pour les tests dont la commutabilité des CIQ est incertaine (marqueurs tumoraux surtout, hormonologie)
<i>Pratique acceptable</i>	-Évaluation du nouveau réactif au moment de la mise en production mais risque de rupture d'activité et retard de rendu des résultats avec possibilité de perte de chances pour le patient (pour certains paramètres) et importance du back up pour maîtriser ce risque.
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas de traçabilité des changements de lots réactifs -Pas d'évaluation d'un nouveau lot de réactif en cours de série entre 2 CIQ (étalonnage validée sans passer tous les niveaux de CIQ). -Pas de solution de back-up pour les paramètres critiques (volumétrie, délai de conservation des échantillons)

3.2.3. Nouvelle formulation de réactif, nouvelle référence ?

En cas de nouvelle formulation de réactif (et de nouvelle référence chez le fournisseur), le laboratoire doit réaliser une **étude d'impact**, à partir de l'étude de la documentation du fournisseur :

- Simple étude bibliographique qui conclut à l'absence d'impact ou impact documentaire simple : changement de conditionnement, changement des modalités de stockage sans impact sur la méthode, etc.
- Vérification uniquement des modifications : comparaison avec les résultats antérieurs en cas de nouveau raccordement de l'étalon. Étude de l'impact sur la justesse ou l'exactitude et éventuellement sur les valeurs de référence.
- Vérification de méthode complète en cas de changements majeurs (dans le cadre de gestion de la portée flexible)

4- Les détections de tendance, les indicateurs qualité

4.1. Détection des tendances :

Voir risque n°8

La norme NF EN ISO 15189:2012 § 5.6.2.3 (3) recommande que « *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.* ».

Rappel : Quelles sont les bonnes pratiques pour le calcul du CV du laboratoire ? :

Le principe du contrôle de qualité par l'utilisation des cartes de Levey-Jennings revient à déterminer si une valeur appartient à la population « habituelle » ou à une population différente (moyenne décalée et/ou CV plus élevé) apparue à la suite d'un dérèglement analytique.

L'estimation de paramètres statistiques (moyenne, écart-type ou CV) consiste à estimer les paramètres de la population à partir d'un échantillon statistique issu de celle-ci.

Si l'échantillon statistique contient des valeurs issues de deux populations différentes, le calcul n'a plus de sens.

La dispersion « normale » d'une méthode correspond aux causes qualifiées de « communes », les valeurs de CIQ à conserver sont celles qui reflètent les performances de la méthode.

Si un dérèglement analytique est détecté par des valeurs hors contrôle (violation des règles 1-3S, 2-2S, R-4S), c'est qu'une cause « exceptionnelle » est présente et par conséquent, que les valeurs observées dans ces conditions n'appartiennent pas à la population « habituelle ». Les résultats de patients ne sont pas rendus tant que le dérèglement n'est pas corrigé.

Et c'est pourquoi il semble logique et cohérent de ne pas inclure ces valeurs dans le calcul d'un CV qui doit représenter le fonctionnement « habituel » du laboratoire.

En revanche, si le redosage des mêmes CIQ fournit des valeurs dans les limites acceptables, il est possible de conclure que la valeur précédemment hors contrôle fait partie de la population « habituelle ». Il s'agit du risque de première espèce (3 pour mille dans le cas de la règle 1-3S) et il est alors recommandé d'inclure cette valeur dans le calcul du CV. Les valeurs de CIQ à conserver pour calculer le CV de fidélité intermédiaire du laboratoire sont celles qui reflètent les performances réelles de la méthode et qui correspondent au traitement des résultats patients associés à l'épisode du CIQ conforme. Si le biologiste choisit de rendre les résultats des patients, par exemple au regard de l'erreur totale acceptable, il conservera la valeur du CIQ et inversement, il exclura les valeurs de CIQ en cas de rejet de la série associée. Cette attitude présente une double cohérence : statistique et vis à vis des objectifs analytiques.

Les erreurs grossières (inversion de niveaux de CIQ, fin de flacon, etc....) qui ne représentent pas la dispersion réelle de la méthode ne sont donc pas à prendre en compte.

Si la méthode est modifiée (changement de flacon de CIQ, re-étalonnage, etc.), il est logique d'exclure les points de CIQ non conformes du calcul du CV (données d'avant l'étalonnage ou du changement de flacon). En revanche, si rien n'est modifié dans la méthode (redosage du même CIQ), il n'y a pas de justification à exclure ces points.

La principale des tendances à suivre est **l'augmentation de la dispersion** de la méthode suivie avec le CV. Le suivi des CV et leur conformité par rapport aux spécifications du laboratoire est recommandée. Ce suivi est à réaliser régulièrement (en fonction de la robustesse de la méthode), et au moins tous les trimestres. En cas d'utilisation de plusieurs analyseurs pour la réalisation des mêmes analyses, la comparaison des CV des différents systèmes analytiques est recommandée.

DETECTIONS DES TENDANCES	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Calcul du CV à partir des valeurs de CIQ correspondant à des résultats patients rendus, hors erreurs grossières (règles d'exploitation des CV définies par le laboratoire) -Suivi régulier du CV (mensuel, trimestriel) selon les méthodes (et selon leur robustesse) -Définition argumentée des CV limites (publications nationales ou internationales) -Comparaison avec les CV des groupes de pairs dans le cadre de la confrontation externe du CIQ
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Suivi régulier des CV (trimestriel) mais risque d'étude d'impact plus conséquente en cas de dérive importante du CV
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Exclure les valeurs de CIQ hors limites sans investigation, argumentation, traçabilité... -Fréquence de suivi des CV (supérieure à un suivi trimestriel) non argumentée -Pas de définition des CV limites acceptables -Pas d'analyse d'impact en cas de dépassement des CV limites

4.2. Reciblage des valeurs cibles des CIQ

Chaque laboratoire détermine la valeur cible qui correspond à la moyenne des **valeurs obtenues pendant la période probatoire**. Cette valeur est retenue comme valeur moyenne pour l'établissement de la carte de contrôle. Au cours de l'utilisation du lot d'échantillons de contrôle, la **valeur cible peut être réajustée** si nécessaire. La valeur cible retenue est calculée sur une **période suffisamment étendue** pour être significative (4).

En cas de décalage de plus d'un écart type (unité de mesure des cartes de contrôle), le laboratoire doit recibler la moyenne pour éviter le risque de faux rejet (perte de temps et retard de rendu) mais surtout de fausse acceptation (impact potentiel sur les résultats).

Tout « reciblage » est **argumenté et précédé d'une étude sur les sources potentielles de variations** (étalonnage, changement de lot de réactifs, maintenance, ...). De plus le laboratoire devra s'assurer de l'absence d'erreur de justesse (avec la moyenne du groupe de pairs) ou d'exactitude (avec des EEQ).

RECIBLAGE DES CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Analyse des cartes de contrôle régulier (chaque semaine) -Si décalage, le laboratoire argumente le reciblage par comparaison aux résultats du groupe de pairs ou du ou des EEQ.
<i>Pratique acceptable</i>	-Décalage de la moyenne (plus d'un écart type) pouvant entraîner un faux rejet sans reciblage -Décalage pouvant entraîner une fausse acceptation mais sans impact clinique argumenté -Cartes de contrôles avec moyenne mobile et suivi rigoureux d'un potentiel décalage (activation des règles adaptées (ex : 10x, etc.).
<i>Pratique non recommandée</i>	-Reciblage sans investigation ni argumentation (sauf dans le cas des cartes de contrôles avec moyenne mobile)

4.3. Moyens complémentaires de suivi des performances

Ces moyens peuvent **compléter une stratégie** de suivi de méthode en plus du CIQ, des confrontations externes des CIQ et des EEQ.

Ils ne sont **pas obligatoires** mais peuvent apporter un **complément d'information** à condition d'être correctement exploités.

4.3.1. Moyenne patient

Le suivi de la moyenne des patients (appelé X-barM en hématologie) peut être un moyen complémentaire pertinent afin de détecter **précocement** une dérive ou un décalage d'un système analytique. Ce moyen présente l'avantage d'évaluer le décalage de la méthode à partir d'une matrice humaine et permet de pallier un défaut de commutabilité ou une détérioration du CIQ. Le suivi de la moyenne patient n'est pas pertinent pour tous les paramètres (sérologies infectieuses, marqueurs tumoraux, etc.)

En cas d'utilisation de la moyenne patient, une attention particulière devra être portée par le laboratoire :

- à la taille de la population (qui permettra de calculer la moyenne et définira la valeur à reporter sur la carte de contrôle) et à l'exclusion de certains services critiques (dialyse, réanimation) : indicateur applicable seulement pour une population stable
- aux limites acceptables définies par le laboratoire qui doivent être, **a minima, comparables** à celles des CIQ (même si statistiquement il ne s'agit pas des mêmes CV)
- à la conduite à tenir en cas d'alarme

MOYENNE PATIENT	
<i>Pratique recommandée</i>	-Suivi de la moyenne patient après écrêtage des valeurs pathologiques et/ou exclusion des patients/services non représentatifs (réanimation, dialyse, etc. ...) -Définition statistique des limites acceptables (écart type des résultats/racine n (n est la taille de la série sur laquelle est calculée la moyenne)). -Pondération différente possible du ou des dernier(s) point(s) pour augmenter la sensibilité
<i>Pratique acceptable</i>	-Les limites acceptables de la moyenne patient sont comparables aux limites acceptables des CIQ
<i>Pratique non recommandée</i>	-Les limites acceptables des moyennes patients sont très supérieures aux limites acceptables des CIQ dans le cas de l'utilisation de la moyenne patient pour déroger en cas de CIQ non valide (la moyenne patient ne peut être utilisée dans ce seul but mais elle est l'un des éléments à prendre en compte dans l'analyse des données en cas de CIQ non conforme).

4.3.2. Repasse d'échantillons de patients :

L'analyse d'échantillons de patients plusieurs fois au cours de la journée (dans la limite de la stabilité des analytes) peut être utilisée par le laboratoire comme moyen de suivi des performances (« patient trace » ou « QC patient » ou encore « fil rouge »).

Ce moyen permet de pallier la non commutabilité de certains CIQ et peut aussi permettre de l'explorer.

REPASSE D'ECHANTILLONS DE PATIENTS	
<i>Pratique recommandée</i>	-Choix d'échantillons de patients à différents niveaux de concentration -Validation pertinente du re-dosage (2,8 fois l'écart type avec écart type réel de la méthode) -Suivi comme indicateur (pourcentage de rejets)
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation uniquement d'échantillons provenant de patients dont les niveaux de concentrations sont proches des valeurs normales -Utilisation uniquement dans les cas de critères de repasse établis par le laboratoire (suivi comme indicateur)
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas de critères de validation des re-dosages formalisés dans le cadre du suivi des performances -Utilisation exclusive de ce système à l'instar des CIQ

4.3.3. Pool de patients

La constitution d'un pool d'échantillons provenant de patients peut être une solution retenue par le laboratoire. Ce choix peut être judicieux notamment en l'absence de CIQ et/ou en complément des CIQ pour explorer la commutabilité (marqueurs tumoraux, hormonologie, etc.). La stabilité de ce pool d'échantillons, souvent congelé, doit être explorée ou documentée.

POOL DE PATIENTS	
<i>Pratique recommandée</i>	-Test de stabilité du pool (maîtrise démontrée de la conservation) -Cible et limites acceptables définies comme pour un CIQ (voir supra) -Utilisation lors des changements de lots réactifs
<i>Pratique acceptable</i>	-Stabilité non démontrée mais performances suivies et comparables aux CIQ
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas de limites acceptables définies -Utilisation d'un pool non stable par défaut de conservation

4.3.4. Paramètres « sentinelles »

Sur un analyseur multiparamétrique, **certaines paramètres sont plus sensibles** que d'autres aux différents composants de l'appareil (pipetage de faible volume, longueur d'onde spécifique, temps réactionnel, ...).

Un passage adapté de CIQ ou d'échantillons provenant de patients pour ces paramètres permet d'explorer la maîtrise de toutes les autres méthodes (d'autant que celles-ci sont robustes). La maîtrise du risque lié aux maintenances internes ou de celles du fournisseur (SAV) peut s'appuyer sur un panel de « **tests sentinelles** » afin de vérifier rapidement l'absence d'impact de la maintenance sur les différents composants de l'analyseur. La stratégie doit être argumentée, notamment sur la base de données fournies par le fabricant et sur l'évaluation de la robustesse des paramètres.

En cas de maintenance « lourde » imposant des étalonnages, cette stratégie ne peut pas être retenue.

PARAMETRES « SENTINELLES »	
<i>Pratique recommandée</i>	-Définition des paramètres sentinelles (basée sur la robustesse, la configuration des analyseurs, etc.) à partir des instructions du fabricant (source d'information la plus fiable sur ce sujet) -Définition d'une stratégie de passage de CIQ ou des échantillons provenant de patients pour ces paramètres sentinelles -Suivi de ces indicateurs de performance
<i>Pratique acceptable</i>	-Mise en place mais absence de suivi de l'indicateur
<i>Pratique non recommandée</i>	-Erreur dans la définition des paramètres sentinelles (non pertinents)

5 Étude d'impact post-CIQ fin de série hors limites acceptables

5.1 Exigences normatives NF EN ISO 15189:2012 (§ 5.6.2.3)

En cas de non-respect des règles de contrôle qualité et si les résultats d'analyses sont susceptibles de contenir **des erreurs cliniques significatives (11)**, 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 conforme.

Le SH Ref 02 (4) précise que **des seuils d'alarme et d'action sont à définir**. Et qu'en cas de CIQ non conforme, le laboratoire s'attache à évaluer l'impact sur les résultats rendus depuis le précédent CIQ conforme.

5.2. Les dispositions :

Le laboratoire doit avoir prévu l'étude d'impact potentiel d'une anomalie sur les résultats des patients dans ses dispositions.

ÉTUDE D'IMPACT POST CIQ FIN DE SERIE HORS LIMITES ACCEPTABLES	
<i>Pratique recommandée</i>	-Dispositions claires : compréhensibles pour le personnel chargé de les réaliser (adaptées au SMQ) -Dispositions complètes : tout type de méthode (quantitative / qualitative, automatisée /manuelle...), de paramètre (criticité variable), d'activité (continue / discontinue) -Dispositions adaptables : à toutes les situations rencontrées
<i>Pratique acceptable</i>	-Pas de dispositions précises mais pratiques correctes
<i>Pratique non recommandée</i>	-Pas de dispositions et absence d'étude d'impact en cas de CIQ non conforme

5.3. Cause de la dérive de la méthode

Le laboratoire doit vérifier que le résultat de CIQ non conforme est le reflet d'un dysfonctionnement du système analytique et tout d'abord **exclure la responsabilité du CIQ** en vérifiant qu'un contrôle fraîchement préparé est non-conforme ou qu'une ré-analyse d'échantillons frais provenant de patients conclut à des résultats non concordants (sinon risque de faux rejet avec des conséquences dommageables pour le laboratoire (en temps et en coût)).

Ensuite le laboratoire doit rechercher les causes du problème et déterminer l'étendue :

- quels analytes concernés et à quels niveaux de valeurs ? : analyse des CIQ (tous les niveaux) ou ré-analyses d'échantillons provenant de patients
- quelle est la cause probable ? : alarme analyseur explicite ou non
- depuis quand le problème est-il survenu? : revue des CIQ, alarmes analyseurs, moyenne mobile à la recherche d'une dérive.

L'analyse de l'étendue doit permettre de **circonscrire l'étendue du problème** et définir **la liste des résultats de patient pouvant être impactés**.

5.4 La stratégie de l'étude d'impact

Premier temps : Le choix des échantillons à ré-analyser dépend du nombre d'échantillons potentiellement impactés. Les résultats des échantillons ré-analysés sont exploités afin de vérifier que les limites de concordance analytiques sont inférieures à 2,8 CV (ISO 5725-6:1994)(13).

Second temps : En absence de concordance analytique, définition des **limites de concordance cliniques** :

- les Objectifs Analytiques du Consensus **de Milan(14)** s'appliquent (mais données issues d'études cliniques rares). En pratique **l'Erreur totale Ricos souhaitable (15)** peut être utilisée.
- on peut aussi utiliser les **limites acceptables des EEQ** (qui définissent un impact clinique) et qui sont habituellement pertinentes).

En cas de dépassement des limites de concordance clinique, un rappel du compte rendu d'examens en cas de diffusion (amendement aux rapports d'essai selon le § 5.9.3 de la norme NF EN ISO15189:2012) est nécessaire. Cependant le SH Ref 02 précise que les comptes d'examens erronés sont remplacés, **lorsque cela se justifie** et en privilégiant le dialogue avec le clinicien.

STRATEGIE DE L'ETUDE D'IMPACT	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Liste exhaustive des résultats impactés -Évaluation des discordances analytiques -Évaluation de l'impact clinique (si discordance analytique) -Si justifié, transmission des comptes rendus révisés aux prescripteurs et aux patients -Traçabilité exhaustive de toutes les étapes de l'étude d'impact dans le cadre d'une non-conformité
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Non distinction entre discordance analytique et clinique et rappel patient en excès -Traçabilité non systématique de toutes les étapes de l'étude d'impact mais a minima traçabilité des calculs de reprise et des amendements aux compte rendus
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Non exhaustivité des dossiers potentiellement impactés, -Non mise en évidence de discordances analytiques et mais surtout de discordances avec impact clinique -Non transmission des comptes rendus amendés sans argumentation

6 La comparabilité multi-analyseurs

Voir risque n°8

En cas d'utilisation de plusieurs systèmes analytiques pour la réalisation des mêmes analyses dans le laboratoire, **la comparabilité des résultats fournis par les différents systèmes** doit être assurée. Les **EBMD** sont **également concernés** par cette étude de comparabilité.

6.1 Fréquence de la surveillance

Le laboratoire doit définir une fréquence de surveillance : il n'y a **pas de recommandation opposable pour cette fréquence** mais le laboratoire devra argumenter à partir de son analyse de risques : il devra prendre en compte le nombre de dosages, la robustesse des méthodes, les conséquences d'une dérive d'un des systèmes, les autres moyens mis en place (CIQ aux limites acceptables communes, moyennes mobiles comparées, etc.).

COMPARABILITE MULTI-ANALYSEURS : FREQUENCE DE LA SURVEILLANCE	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Comparaison régulière en fonction de la robustesse des méthodes et d'une analyse de risques -En cas de dérive d'un CIQ d'un des analyseurs : si supérieur à 1 écart type -En cas de décalage de la moyenne des patient d'un des analyseurs (plusieurs alarmes) -En cas de changement de lot d'un réactif sensible -En cas d'écart isolé d'un EEQ d'un des systèmes -En cas de maintenance curative importante
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Comparaisons avec une fréquence définie et acceptable (en fonction de la criticité et de la robustesse du paramètre) avec intervention si dérive mais sans formalisation des critères d'action et sans analyse de risques spécifique
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Absence de comparaison -Fréquence non adaptée à une détection rapide de la dérive d'un système analytique

6.2 Matériel utilisable

Plusieurs possibilités s'offrent au laboratoire pour assurer cette comparabilité analytique : CIQ, échantillons frais issus de patients, pool conservés, échantillons d'EEQ, études statistiques des résultats (moyenne des résultats des patients par exemple), etc.

COMPARABILITE MULTI ANALYSEURS : MATERIEL UTILISABLE	
Pratique recommandée	-Ré-analyse d'échantillons frais provenant de patients sur les différents systèmes à fréquence définie par le laboratoire et validation statistique selon la norme 5725-6 (13)
Pratique acceptable	-CIQ avec limites acceptables communes aux différents analyseurs -EEQ testés sur TOUS les analyseurs avec interprétation « intra- labo » (validation statistique selon la norme ISO 5725-6 :1994) ou par l'OCIL (à condition que la fréquence de ces EEQ soit suffisante)
Pratique non recommandée	-Limites acceptables des analyseurs non communes -Comparaison uniquement par l'étude de la moyenne des patients normaux (ne permettant pas de détecter rapidement une discordance ponctuelle d'un des systèmes)

6.3 Indicateurs

Afin de détecter précocement une dérive d'un système, le laboratoire peut aussi utiliser plusieurs indicateurs :

- pourcentage de CIQ rejetés par système
- suivi des CV de chaque système avec un rapport de CV < 2 (proposition des auteurs) entre les différents systèmes
- pourcentage de rejets des moyennes des patients normaux
- pourcentage de rejets du « patient trace » (si utilisé)
- nombre d'EEQ non conformes
- pourcentage de rejets des réanalyses des échantillons des patients (critères de repasse non respectés)
- pourcentage d'alarmes qualitatives en hématologie par analyseur

Ces indicateurs constituent des alertes précoces pouvant entraîner une enquête.

6.4 Évaluation de l'impact clinique

En cas de différence analytique, le laboratoire devra définir **l'impact clinique**.

La décision finale de rappel de comptes rendus dépend de **la différence critique entre 2 résultats**, c'est à dire la définition de l'impact clinique.

Les différentes formules et concepts que le laboratoire peut utiliser sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Nom	Sigle	Formule	Analytique : dispersion CV _A	Analytique : biais	Variation biologique CV _I Intra Individuelle	Variation biologique CV _B Inter Individuelle	Données cliniques
CD _A ISO 5725-6(13)	CD _A	2,77 CV _A	Oui	Non	Non	Non	Non
Biais (CLSI EP31) (16)	Biais	0,33 CV _I	Non	Non	Oui	Non	Non
Erreur Totale Fraser (17)	E _T	(1,65*I) + Biais	Non	Non	Oui	Oui	Non
Reference change value (18)(19)	RCV	$\sqrt{2*2*(CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}}$	Oui	Non	Oui	Non	Non
Total change value	TCL	$((2,77*(CV_A)^2) + (0,5*CV_I^2)^{1/2}}$	Oui	Non	Oui	Non	Non
Incertitude de mesure(20)	IM	$2*(CV_A^2 + Biais^2)^{1/2}$	Oui	Oui	Non	Non	Non
Clinical outcomes données des cliniciens)	CO	Expérience cliniciens	Non	Non	Non	Non	Oui
Z score ou IET	OCIL	Z score = Biais/CV	Oui	Oui	Non	Non	Non

Les limites acceptables définies par les OCIL sont définies selon la hiérarchie de Milan et dépendent de l'analyte concernée : elles peuvent être basées sur l'expérience de l'OCIL, sur l'erreur totale Fraser, etc.)

COMPARABILITE MULTI ANALYSEURS : ÉVALUATION DE L'IMPACT CLINIQUE	
<i>Pratique recommandée</i>	-Utilisation de la hiérarchie de Milan (impact clinique, variations biologiques, état de l'art selon l'examen).
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation d'un des critères acceptables mais sans réflexion et argumentation
<i>Pratique non recommandée</i>	-Non distinction entre discordance analytique et clinique et absence de rappel de résultats patients malgré un impact clinique.

7 La confrontation externe des CIQ

La confrontation externe des CIQ est un outil complémentaire : il permet

- d'assurer le suivi de la justesse de la méthode analytique par rapport à la moyenne des pairs (justesse) et de la fidélité intermédiaire par rapport à l'écart type ou au CV des pairs.
- d'assurer un reciblage en cas de décalage interne (ou de paramétrer une carte de contrôle en cas d'absence de « période probatoire »)
- d'obtenir les caractéristiques de la méthode (CV, CV long terme, Biais, IM, etc)

CONFRONTATION EXTERNE DES CIQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Estimation de la justesse à partir de la moyenne du groupe de pairs -Suivi des ratio de CV (indicateur) et IET régulièrement (21) (mensuel ou à chaque lot) : une valeur de ratio de CV supérieure à 1 traduit une performance à surveiller -utilisé les valeurs d'IET (Z-score) supérieures à 2 comme valeur d'alarme (un Z-score supérieur à 3 traduit une discordance avec les autres participants (mais attention le z-score dépend de la dispersion des résultats et est donc à interpréter en fonction de la dispersion du groupe des participants)
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation transitoire de la moyenne des pairs comme moyenne interne du laboratoire -Utilisation transitoire de l'écart-type des pairs pour calculer les limites acceptables du laboratoire
<i>Pratique non recommandée</i>	-Utilisation des CIQ avec moyenne et écart-type des pairs sans évaluation par le laboratoire -Interprétation erronée des données (IET et ratio de CV) -Absence de réaction en cas de dégradation durable des performances sans argumentation

8 Les EEQ

8.1 Choix d'un EEQ

Les **critères de choix** d'un EEQ sont présentés ci-dessous (recommandations). La commutabilité est souhaitable mais l'information sur cette donnée est parcellaire. Le laboratoire pourra analyser les rapports des OCIL afin d'estimer cette commutabilité (en comparant les écarts entre les différentes méthodes selon la nature des échantillons de contrôle par exemple).

CHOIX D'UN EEQ	
<i>Pratique recommandée</i>	-Indépendance (aucun conflit d'intérêt vis à vis des fournisseurs des systèmes analytiques/réactifs) -Accréditation de l'OCIL selon norme ISO/IEC17043 (22) -Disponibilité et coopération avec des experts -Adéquation avec les besoins du laboratoire (pertinence, fréquence et alternance des niveaux proposés) -Commutabilité attestée par l'OCIL (donnée disponible <i>a posteriori</i>) ou indications sur cette commutabilité -Pertinence de l'évaluation : nombre des participants dans les groupes de pairs ou toutes méthodes -Clarté des rapports -Transmission connectée

	-Discussion de cas cliniques
<i>Pratique acceptable</i>	-OCIL présentés sur la liste proposée par le Cofrac (SH Inf 19 (23)).
<i>Pratique non recommandée</i>	-Dépendance directe vis à vis d'un fournisseur -Fréquence et niveaux inadaptés

8.2 Passage des EEQ

Les laboratoires soumettent à une évaluation externe de la qualité **chaque système analytique** qu'ils utilisent (24).

Le laboratoire doit analyser les matériaux de contrôle des évaluations d'EEQ comme un patient (une seule fois) et ne doit pas répéter la mesure sauf si cela est prévu dans ses dispositions (règles de redosage automatiques).

En cas de dosage des EEQ sur plusieurs analyseurs, il convient de rendre le résultat d'EEQ obtenu pour chaque analyseur sans correction du résultat.

8.3 Limites acceptables et interprétation des résultats

Trois types de valeurs cibles sont exploitables pour les évaluations : moyenne des valeurs toutes méthodes confondues, par groupes de pairs et valeur obtenue avec la méthode de référence (si existe et accessible).

Pour chaque évaluation, les limites acceptables sont définies par les OCIL (besoins cliniques, état de l'art et variations biologiques).

Chaque OCIL définit ses propres limites acceptables en s'appuyant sur les données de la littérature.

EEQ : LIMITES ACCEPTABLES ET INTERPRETATION DES RESULTATS	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Connaissance des limites acceptables de l'OCIL et leur origine (confrontation avec les limites acceptables choisies par le laboratoire (voir supra)). -Interprétation par rapport aux résultats des autres participants (z score) : attention aux limites du z-score en l'absence de bornes (supérieures et inférieures) appliquées à l'écart type pour l'évaluation d'aptitude : des résultats très dispersés pour la méthode vont avoir pour conséquence un z-score faussement abaissé et réciproquement. -Interprétation par rapport aux limites acceptables (entraînant un impact clinique). -Réactivité en cas d'EEQ non conforme : recherche des causes, impact patient, etc. (action tracée avec étude d'impact systématique).
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> Exploitation du z-score -étude d'impact systématique si z-score >3 -si CV de la méthode élevé (en l'absence d'utilisation des limites acceptables par l'OCIL), analyse de l'impact clinique même si z-score < 3 -Exploitation de la notation selon les recommandations de l'OCIL
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Pas d'étude d'impact en cas d'EEQ non conforme -Si valeurs de référence indépendantes de la méthode (HbA1c, glycémie, etc.), interprétation uniquement pour les groupes de pairs (sous réserve de la commutabilité de l'échantillon de contrôle) sans vérifier la conformité des résultats « toutes méthodes »

8.4 En cas d'absence d'EEQ disponible

Dans les rares cas d'absence d'EEQ disponibles (situation rare pour les analyses de pratique courante), le laboratoire doit démontrer l'exactitude des résultats fournis.

EEQ NON DIPOSNIBLE : CONDUITE A TENIR	
<i>Pratique recommandée</i>	-Utilisation de MRC (matériau de référence certifié) s'ils existent et sont raisonnablement accessibles -Confrontation avec au moins un autre laboratoire -CIQ externalisé
<i>Pratique acceptable</i>	-Utilisation d'échantillons conservés au laboratoire (sous réserve de la stabilité de l'échantillon conservé) et au moins une confrontation inter-laboratoire
<i>Pratique non recommandée</i>	-Aucune confrontation inter-laboratoire

9 L'interprétation des IM et leur calcul

Attention à ne pas confondre erreur totale et incertitude : l'erreur totale est la différence entre la valeur mesurée et la valeur vraie et l'incertitude est la quantification du doute autour du résultat mesuré. (20)

L'incertitude de mesure est particulièrement importante **en cas d'interprétation du résultat en fonction d'un seuil décisionnel** entraînant une conséquence pour la conduite médicale vis à vis du patient (taux d'hémoglobine et transfusion, dosages de médicaments et adaptation de la posologie, CDT et commission du permis de conduire, etc.).

En sérologie, la prise en compte de l'incertitude de mesure pour interpréter les résultats des patients proches de la zone équivoque (« zone grise ») est recommandée (celle-ci peut être approchée par l'utilisation de la fidélité intermédiaire (pratique acceptable)).

En pratique, le calcul de l'incertitude repose sur la combinaison quadratique de 2 termes : la dispersion et le biais. Pour le biais, le biais moyen (avec l'écart type du biais) ou le biais max peuvent être utilisés (SH GTA 14).

La comparaison de l'incertitude de mesure à des spécifications est une obligation normative (selon le § 5.5.1.4 de la norme NF EN ISO15189:2012). Si les 2 composantes de l'incertitude de mesure (dispersion et biais), suivies régulièrement n'ont pas varié, le suivi peut être espacé. Néanmoins, les OCIL qui fournissent une estimation de l'incertitude de mesure font un bilan annuel avec surtout une comparaison de tous les laboratoires participants. Enfin, le choix des exigences de performances est difficile : l'erreur totale n'est pas rigoureusement statistiquement comparable et il existe peu d'autres données récentes dans la littérature.

Le suivi des incertitudes de mesure reste un outil interne basé sur le suivi des performances analytiques des paramètres.

En pratique (25)(26):

INTERPRETATION DES IM ET LEUR CALCUL	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Calcul de l'IM avec des composantes reconnues (fidélité et justesse) et comparaison de cette IM avec des spécifications calculées avec les mêmes formules ou avec les spécifications de chacune des composantes -Définir ses exigences de performances afin d'évaluer l'incertitudes de mesure -Comparer ses résultats d'incertitude de mesure avec d'autres laboratoires -Revue périodique (annuellement) -Utiliser l'IM autour du seuil de décision médicale pour l'interprétation des résultats -Tous les biologistes interprétant des résultats doivent savoir comment avoir accès à cette information et la tenir à disposition des prescripteurs
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Un calcul réalisé par un OCIL est acceptable -Dans le cadre d'une estimation de l'incertitude de mesure, une comparaison provisoire avec l'erreur totale est acceptable dans l'attente d'un calcul tenant compte de la propagation quadratique des composantes de justesse et de reproductibilité
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de calcul de l'estimation de l'IM et/ou formule de calcul erronée -Pas de comparaison à des spécifications -Pas de prise de connaissance des IM par les biologistes qui interprètent les résultats

10 Tests unitaires simplifiés (TUS), examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) et contrôles de qualité

L'analyse de risques doit être réalisée spécifiquement pour ces tests et doit prendre en compte notamment le volume de dosages réalisés et l'exploitation des résultats.

Si le CIQ est **utilisable** sur le TUS ou l'EBMD, les recommandations sont **comparables**.

TUS et EBMD : contrôles de qualité associés	
<i>Pratique recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Les contrôles inclus dans le coffret (internalisé dans le dispositif ou pas) sont réalisés obligatoirement à fréquence définie à l'issue d'une analyse de risques : la fréquence <i>a minima</i> est celle mentionnée par le fournisseur -Les CIQ « mimant » l'échantillon de patient doivent être utilisés -Fréquence <i>a minima</i> : à chaque nouveau lot, nouvel opérateur, nouvelle livraison et en fin de coffret ou fin de lot pour éviter les risques dus à un mauvais stockage selon la stratégie argumentée du laboratoire -Participation aux EEQ si adaptable et sinon, comparaison avec les résultats des mêmes méthodes non TUS et non EBMD -Vérification, lors d'un changement de lot, de la comparabilité des résultats
<i>Pratique acceptable</i>	<ul style="list-style-type: none"> -CIQ à chaque coffret
<i>Pratique non recommandée</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Absence d'EEQ -Pas d'autre CIQ que le témoin de migration de l'échantillon (pour les TUS)

11 Conclusion

La stratégie de contrôle de qualité (interne et externe), basée sur une analyse de risques constitue la **validation/vérification continue** de la méthode.

Cette stratégie, utilisant des méthodes statistiques doit permettre de produire des résultats validés afin de répondre aux besoins des prescripteurs.

Bibliographie

1. Boissier E, Calmette L, Delahousse B, Flaujac C, Hurtaud-Roux MF, Mauge L Recommandations pré-analytiques en hémostase : Stabilité des paramètres d'hémostase générale, GFHT, Texte long, Mai 2017.
2. Westgard JO, Westgard SA. Establishing Evidence-Based Statistical Quality Control Practices. *Am J Clin Pathol*. 2019 Mar 1;151(4):364–70.
3. ISO 15189. Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva: ISO, 2012.
4. SH REF 02 : Exigences pour l'accréditation selon la norme NF en ISO 15189, rev-05, COFRAC.
5. ISO 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: ISO, 2017.
6. Scherrer F, Bouilloux J-P, Calendini O, Chamard D, Cornu F. Interest and limits of the six sigma methodology in medical laboratory. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017; 2;(1):107–13.
7. <http://www.westgard.com>, consulté le 19/04/19.
8. CLSI, Statistical quality control for quantitative measurements: principles and definitions; approved guideline C24-A4. 2015 Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, Pa.
9. Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. Planning Risk-Based SQC Schedules for Bracketed Operation of Continuous Production Analyzers. *Clinical Chemistry*. 2018 Feb;64(2):289–96.
10. From Miller WG. Quality control. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
11. Burtis, C. A., Brunis, D. E., Sawyer, B. G., & Tietz, N. W. (2015). Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics (7th ed.). St. Louis: Elsevier/Saunders.
12. CLSI, User evaluation of between-reagent lot variation; approved guideline EP26-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2013.
13. ISO 5725. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1: General principles and definitions. Geneva ; ISO, 1994.
14. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med CCLM [Internet]*. 2015 Jan 1 [cited 2019 Apr 12];53(6). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2015.53.issue-6/cclm-2015-0067/cclm-2015-0067.xml>
15. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variations : pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 : 491-500.
16. CLSI, Verification of comparability of patient results within one health care system; approved guideline EP31-1-IR. Lehman CM : Clinical and Laboratory Standards Institute 2012.
17. FRASER C.G., Analytical goals are applicable to all, JIFCC, 1990, 2, 2, 84-86.
18. Harris EK. Some theory of reference values. Comparison of some statistical models of intraindividual variation in blood constituents. *Clin Chem* 1976; 22:1343–50.
19. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25–30.
20. SH GTA 14 : Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesure en biologie médicale, rev-00, COFRAC.
21. SH GTA 06 : Guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale, rev-00, COFRAC.
22. ISO/IEC 17043. Conformity assessment -- General requirements for proficiency testing. Geneva;

ISO, 2010.

23. SH INF 19 : Liste des organisateurs d'évaluations externes de la qualité, rev-04, COFRAC.
24. Art D 6221-20 du Décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale.
25. Oosterhuis WP, Bayat H, Armbruster D, Coskun A, Freeman KP, Kallner A, et al. The use of error and uncertainty methods in the medical laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2018 26;56(2):209–19.
26. Meijer P, de Maat MPM, Kluft C, Haverkate F, van Houwelingen HC. Long-term analytical performance of hemostasis field methods as assessed by evaluation of the results of an external quality assessment program for antithrombin. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1011–5.

PROJET