



## RECOMMANDATIONS POUR L'ANALYSE STATISTIQUE DES ÉCHANTILLONS DE CONTRÔLE SÉROLOGIQUE POSITIFS LORS DES DÉTERMINATIONS QUALITATIVES DE MARQUEURS INFECTIEUX

### Introduction

Swissmedic a invité à réviser les règles en vigueur relatives à l'analyse de contrôle qualité positifs, dans le chapitre 11.5.1 des prescriptions de T-CH. La Conférence des directeurs a confié le mandat au groupe d'experts jugé compétent (GT TTD), qui a rédigé les présentes recommandations.

### Bases légales

L'annexe 1, Bonnes pratiques de laboratoires de microbiologie, de l'ordonnance sur les laboratoires de microbiologie (818.101.32), prévoit au chiffre 5.14.3 qu'à chaque série de contrôles d'échantillons de patients soient ajoutés des échantillons de contrôle internes. Ces échantillons de contrôle internes doivent impérativement être dans des limites de tolérance définies, sans quoi les résultats de la série de contrôles ne sont pas valables, excluant toute libération.

Périodiquement, des échantillons de contrôle qualité doivent être ajoutés pour la surveillance continue de l'ensemble des éléments du système, à fin de respecter certains seuils. Il n'est pas indispensable d'ajouter ces échantillons de contrôle à chaque série de contrôles ; ils ne sont donc pas nécessairement significatifs pour la libération.

On emploiera pour se référer aux échantillons de contrôle internes le terme « contrôle de qualité interne » (CQI), et pour les échantillons de contrôle périodique de la qualité la désignation « contrôles indépendants du kit ».

L'annexe 1 mentionnée plus haut précise en outre (chiffre 5.14.4) qu'une analyse de tendance portant sur la précision et l'exactitude des systèmes d'analyses doit être effectuée chaque mois. Étant donné qu'une analyse de tendance nécessite l'application de règles statistiques, des recommandations ont été formulées ci-après pour cette application.

### Analyse de tendance des échantillons de contrôle sérologique positifs

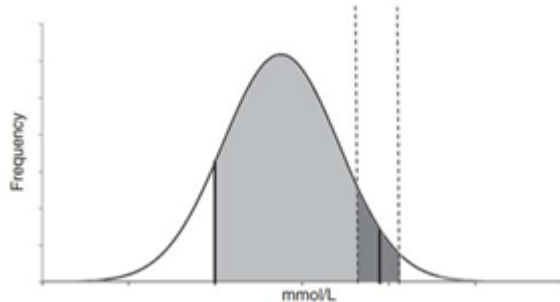
L'ordonnance citée précédemment ne donne pas de détails concernant l'analyse statistique de tendance. Conformément aux articles 58 et 77 de la loi sur l'assurance-maladie (LAMal), la commission QUALAB élabore des concepts et des programmes en matière d'assurance qualité.

QUALAB aborde la question de l'analyse de tendance des échantillons de contrôle sérologique positifs dans sa directive pour le contrôle de qualité interne – Version 7.0. Les tests quantitatifs et qualitatifs complexes sont interprétés sans distinction par calcul de l'écart-type avec les règles de Westgard [1 ; 2] alors que la distribution normale des valeurs est d'habitude totalement différente pour les tests quantitatifs et les tests qualitatifs.

Les résultats des tests quantitatifs, p. ex. en chimie clinique, suivent en règle générale une distribution normale, comme illustré par la figure 1 ci-dessous qui représente la courbe de fréquence des valeurs de glycémie à jeun (mmol/l) chez l'adulte sain [3] – on obtient une distribution gaussienne. Le seuil supérieur est la valeur cliniquement significative **qui doit être représentée par le contrôle de la qualité**. Il suffit de petites imprécisions de mesure pour fausser l'interprétation clinique sachant que, dans la plage limite, on passe directement de valeurs physiologiques à des valeurs pathologiques.

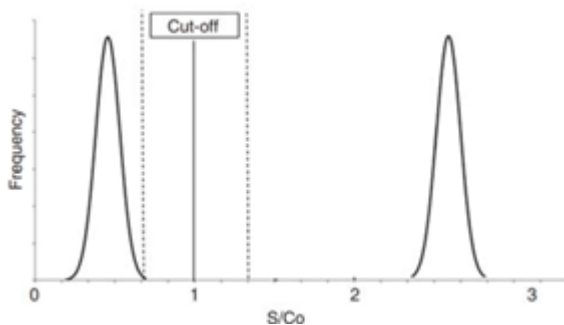
Les règles de Westgard relatives aux tests quantitatifs ont été élaborées sur cette base.

Figure 1 : Courbe de fréquence des valeurs de glycémie à jeun (mmol/l) chez l'adulte sain



Par contre, la distribution de fréquence des résultats du test qualitatif est analogue à celle des anticorps anti-VIH 1 (figure 2). La distribution des valeurs ne suit clairement pas une distribution normale [3]. D'une manière générale, on obtient, pour les tests sérologiques modernes, une distribution bimodale, les valeurs formant deux groupes bien distincts dans la représentation du rapport signal/seuil (signal-to-cutoff ; S/CO). Bien entendu, il y a des valeurs isolées entre les deux groupes – qui n'apparaissent pas dans cette représentation. En tout état de cause, les petits écarts de précision de mesure entraînent une erreur bien moindre que dans le cas d'une distribution gaussienne, comme on peut aisément le comprendre en comparant les deux figures.

Figure 2 : Courbe de fréquence des valeurs S/CO lors d'un test anti-VIH



Ne serait-ce que pour cela, les règles de Westgard ne devraient pas être appliquées sans modifications aux tests sérologiques qualitatifs. Une autre bonne raison est la nature fondamentalement différente de la réaction antigène-anticorps par rapport aux réactions biochimiques. Il est techniquement impossible de calibrer les tests de détection des anticorps pour parvenir à une réactivité égale avec un échantillon identique pour tous les lots de fabrication. Une calibration vraiment efficace n'est pas faisable, il faut tenir compte de la variation de la plage de valeurs d'un lot à un autre. Selon les règles de Westgard, les 20 premiers résultats de mesure consécutifs doivent servir de base pour le calcul de l'écart-type et de la zone 3s. Dans ces conditions, il est évident que la variation de lot à lot n'est pas prise en considération. En général, les fabricants de tests établissent, pour chaque test, un domaine de mesure qui comprend la variation entre les lots. Il est donc certainement judicieux de reprendre, pour les échantillons de contrôle sérologique en kit internes positifs, le domaine de mesure indiqué par le fabricant. Pour les contrôles indépendants du kit, l'absence d'un tel domaine de mesure du fabricant impose de procéder autrement.

#### Analyse de tendance des contrôle positifs(CQI) des fabricants

La détermination de l'écart-type des valeurs de CQI positives repose sur le domaine de mesure indiqué par le fabricant (voir ci-dessus). C'est à partir de cet intervalle qu'on le calcule (domaine de mesure/6). L'analyse statistique est ensuite réalisée sur cette base. Les règles de Westgard fixées par QUALAB (1-2s, 2-2s, R-4s, 1-3s) sont utilisées pour l'interprétation des résultats de contrôle. Pour l'évaluation, on se réfère toutefois à des découvertes scientifiques récentes, selon lesquelles une



vérification du système d'analyses n'est prévue qu'au-delà de 20 % de résultats du CQI non conformes pour les tests qualitatifs de marqueurs infectieux [4].

### Analyse de tendance des contrôles positifs indépendants du kit

Concernant les résultats du contrôle Accurun, il n'y a pas de domaine de mesure du fabricant pour le calcul de l'écart-type. D'après de nouvelles conclusions scientifiques [3-5], une plage de valeurs peut être établie à la place du domaine de mesure, avec tous les résultats de mesure de l'année précédente. Cette approche concorde avec les recommandations du CLSI [5], qui ne précise pas de nombre de valeurs à prendre en compte dans la plage établie. Comme pour le CQI, on considère, pour l'évaluation, qu'une vérification du système d'analyses n'est à prévoir qu'au-delà de 20 % de résultats non conformes.

Les mêmes règles de Westgard que pour le CQI s'appliquent en outre. Les contrôles indépendants du kit n'étant pas significatifs pour la libération, il suffit d'implémenter les contrôles Accurun une fois pour chaque système d'analyses, au début des opérations journalières. Un contrôle final, au terme de la série d'analyses, n'est pas nécessaire.

### Références

1. Westgard, J.O., *Selecting appropriate quality-control rules*. Clin Chem, 1994. **40**(3): p. 499-501.
2. Westgard, J.O., et al., *A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry*. Clin Chem, 1981. **27**(3): p. 493-501.
3. Dimech, W., G. Vincini, and M. Karakaltsas, *Determination of quality control limits for serological infectious disease testing using historical data*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(2): p. 329-36.
4. Dimech, W., M. Karakaltsas, and G.A. Vincini, *Comparison of four methods of establishing control limits for monitoring quality controls in infectious disease serology testing*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(11): p. 1970-1978.
5. CLSI, *Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions*. Vol. CSLI Guideline C24, 2016. **4th ed.** Wayne, PA.