



PROGRAMME D'ÉVALUATION EXTERNE DE LA QUALITÉ AU SEIN DU RÉSEAU CONTRÔLE QUALITÉ - EFS

Dr Anne-Gaele CHARTOIS - Responsable CQ EFS Pays de la Loire - Nantes



GÉNÉRALITÉS

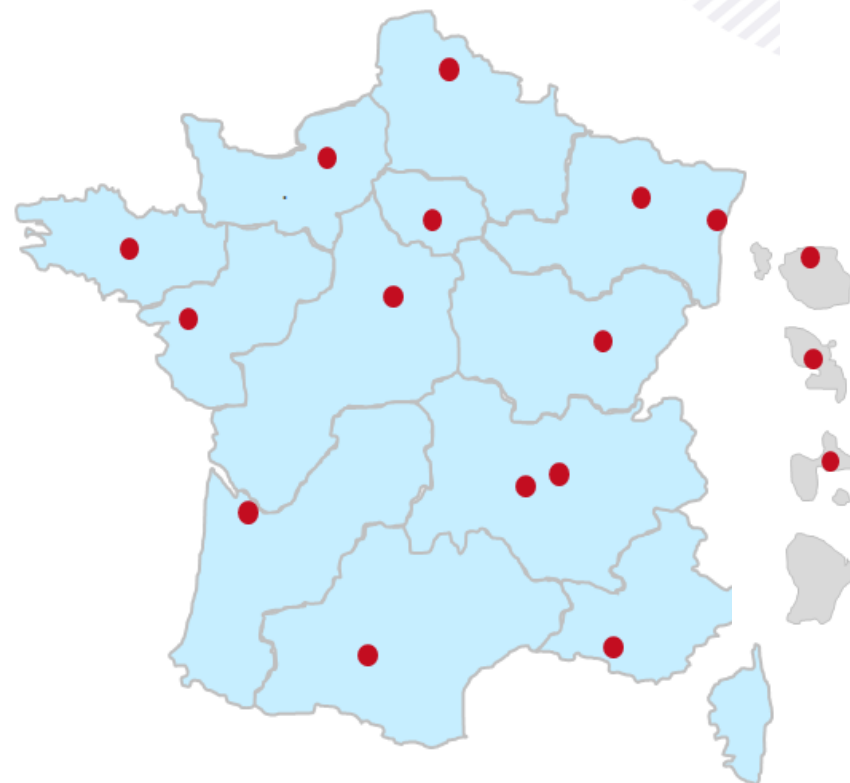
MISSIONS DU CONTRÔLE QUALITE

GÉNÉRALITÉS

- Les Produits Sanguins labiles (PSL) sont des produits à usage thérapeutique qui comme les médicaments, répondent à des **caractéristiques** conditionnant leurs **indications** et leurs **usages** :
 - Caractéristiques de **principe actif**, porteur de l'effet thérapeutique recherché : hémoglobine, plaquettes, protéines...
 - Caractéristiques de **présentation** et de forme thérapeutique : hématocrite, concentration,...
 - Caractéristiques relatives aux **composés indésirables** et/ou **contaminants résiduels** : leucocytes résiduels, composé chimique utilisé pour l'atténuation des pathogènes...
 - Caractéristiques de condition de **conservation** : hémolyse, pH, ...
- Ces caractéristiques réglementaires sont définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

MISIONS DU CONTRÔLE QUALITE

- ➔ Les missions du Contrôle Qualité au sein de l'EFS sont:
 - ➔ L'évaluation de la qualité des PSL prélevés et préparés (de façon indépendante de la production !)
 - ➔ La surveillance de la qualité : respect des caractéristiques réglementaires
- ➔ Tous les établissements régionaux sont dotés de laboratoires de contrôle qualité localisés (à une exception près) sur le même site que le plateau de préparation des PSL → 17 laboratoires :
 - 14 CQ métropolitains
 - 3 CQ ultramarins
- ➔ Il existe un pilotage national au sein d'un réseau CQ national piloté par un Responsable national CQ (Direction Médicale).



MISIONS DU CONTRÔLE QUALITE

- ➔ Chaque laboratoire contrôle les PSL obtenus selon les divers procédés de prélèvement et préparation de son ETS :
 - ➔ Surveillance de la production par un **plan d'échantillonnage harmonisé** au niveau national
 - ➔ Les **processus analytiques** sont **validés** au sein de chaque laboratoire régional
 - Préanalytique: réalisation de l'échantillonnage, conditionnement & conservation
 - Méthodes analytiques validées et surveillées
 - Post-analytique : traitement mensuel à minima des résultats.
- ➔ Les résultats de chaque ETS sont transmis mensuellement dans une base de données nationale ➔ analyse nationale de la qualité des PSL en fonction des procédés de préparation.

MISSIONS DU CONTRÔLE QUALITE

➔ Paramètres mesurés et matériels nécessaires au Laboratoire CQ-PSL

Paramètres	Méthodes	Matériels
Globules Blancs (GB) résiduels	Cytométrie	<ul style="list-style-type: none">• Cytomètre (de flux ou fixe)• Automate d'hématologie• pH-mètre sanguin anaérobie• Automate d'hémostase• Automate de biochimie• Spectrophotomètre• Microscope• Lecteur rapide d'Hb• Balance de laboratoire• Etuve de culture automatisée• Centrifugeurs• Enceintes régulées +2/8°C, +20/25°C, +30/35°C• Pipettes
Hémoglobine (Hb) totale	Automatique	
Hématocrite (Ht)	Automatique	
Taux Plaquettes (Plq)	Automatique	
Protéines totales et extracellulaires	Spectrophotométrie, automate biochimie	
Plaquettes résiduelles	Automatique et/ou microscopie	
Globules Rouges (GR) résiduels	Automatique et/ou microscopie	
pH	pH-métrie anaérobie	
Hb libre	Automatique	
Volume	Pesée	
Stérilité	Ensemencement microbiologique	
Résidus d'atténuation d'agents pathogènes (ex : Amotosalen)	Chromatographie liquide haute performance	
Facteurs de l'hémostase : FVIII, fibrinogène.	Automatique	



LES EVALUATIONS EXTERNES DE LA QUALITE (EEQ)

« THEORIE »

POURQUOI UNE COMPARAISON INTER- LABORATOIRE ?

L'analyse nationale des données régionales c'est :

- Comparaison des résultats issus des différents ETS
 - Suivi des dérives des processus au niveau national
- = Nécessité de disposer de résultats fiables et concordants

Mais 17 laboratoires CQ ...

- Absence d'harmonisation du parc d'automates
- Caractéristiques PSL \neq Normes de biologie médicale
- Adaptation de méthodes de biologie médicale
- Absence d'étalons (nationaux ou internationaux) adaptés aux plages analytiques
- Absence de programmes d'essais interlaboratoires adaptés au CQ PSL

→ Mise en place à partir de 2005 d'essais de comparaison inter-CQ

Numération des leucocytes résiduels, numération plaquettaire, Hb, ...

→ Développement progressif des Evaluations Externes de la Qualité ou EEQ :

Essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires, utilisés pour déterminer et surveiller la continuité des performances des laboratoires CQ

PROGRAMME NATIONAL d'EVALUATION de la QUALITE

Elaboration par le réseau national CQ d'un **référentiel national EEQ** (en 2012) décrivant la **planification, l'organisation, la réalisation et l'exploitation** des résultats des EEQ pour le contrôle qualité des PSL selon la norme NF ISO 13528.

- ➔ **EEQ pour toutes les caractéristiques** réglementaires des PSL
- ➔ **Participation obligatoire de tous les CQ de l'EFS** et ouverture à d'autres laboratoires CQ : Centre de transfusion des Armées, Croix-Rouge Belge, laboratoires CQ Fournisseurs...
- ➔ **Un à trois cycles par an en fonction du paramètre mesuré et selon un programme annuel, validé nationalement.**
- ➔ **Mise en œuvre des EEQ reposant sur l'implication des laboratoires CQ régionaux : organisation basée sur le volontariat.**
- ➔ **Absence d'anonymisation des résultats : transparence au sein du réseau et meilleur suivi au niveau national**

PROGRAMME NATIONAL d'EVALUATION de la QUALITE

Exemple de planification : planning 2018



Evaluation Externe de la Qualité - Analyses Contrôle Qualité des PSL

PROGRAMME 2018

Paramètre	Nature des échantillons	Nombre de cycles d'EEQ / an	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Hémoglobine Hématocrite	CGR	3 fois/an			BFCT 2018-01			CPDL TOURS 2018-02				HFNO 2018-03		
Hémoglobine Hématocrite Hémolyse	CGR Solution d'Hb libre	1 fois/an			BFCT 2018-01								PACC 2018-02	
Leucocytes résiduels	CGR, Concentrés plaquettaires	2 fois/an					CPDL Nantes 2018-01				OCC 2018-02			
Plaquettes	Concentrés plaquettaires	3 fois/an		AURA St Etienne 2018-01				AURA Decines 2018-02					GEST 2018-03	
Protéines totales	Concentrés plaquettaires (couplé à un EEQ plaquette)	1 fois/an		AURA St Etienne 2018-01										
Protéines totales <i>Facteur VIII</i> <i>Fibrinogène</i>	Plasma	2 fois/an			NVAQ 2018-01							GEST 2018-02		
Protéines résiduelles	CGR déplasmatisé CP déplasmatisé	1 fois/an					IDFR 2018-01							

Observations :

PROGRAMME NATIONAL d'EVALUATION de la QUALITE

Principes

- ➔ Les EEQ portent sur des paramètres biologiques des PSL, dans la gamme de travail pertinente par rapport aux limites définies dans les caractéristiques, avec au minimum deux niveaux de contrôle / EEQ.
- ➔ Les EEQ sont préparées à partir de Produits Sanguins Labiles, en réduisant au maximum l'ajout de conservateurs ou de fixateurs afin de disposer d'échantillons se rapprochant le plus possible des PSL contrôlés en routine.
- ➔ Les analyses sont réalisées en utilisant équipements et méthodes de routine du laboratoire et le nombre de mesures correspond également aux conditions de routine.
- ➔ La valeur cible des échantillons relève est ignorée des participants.
- ➔ En l'absence d'étalon ou de méthode de référence, la valeur assignée ou de référence sera la valeur consensuelle (= moyenne robuste) des laboratoires participants.

PROGRAMME NATIONAL D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Définition des limites acceptables

- **Définition des limites acceptables (LA) pour chaque paramètre analysé ; fixées en fonction de l'«état de l'art» :**
 - Recommandations de sociétés savantes ou de groupes de travail
 - Recommandations issues de conférences, de consensus
 - Publications scientifiques, notamment dans le domaine transfusionnel
 - Résultats des précédentes EEQ inter-ETS.
- **Adaptation des limites acceptables pour chaque niveau de concentration si nécessaire**
- **Prise en compte des exigences et des plages de travail spécifiques au CQ des PSL, parfois éloignées des exigences cliniques.**

PROGRAMME NATIONAL D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

L'Analyse des résultats

- ➔ Calcul de la moyenne et de l'écart-type robustes, puis
- ➔ Exploitation au niveau du groupe :
Fidélité ou reproductibilité inter-laboratoire : Coefficient de variation (CV en %) = $(\text{écart-type}/\text{moyenne}) \times 100$
- ➔ Exploitation individuelle : évaluation de la justesse (ou exactitude) n par comparaison de chaque résultat à la moyenne.
 - Biais : écart en % entre valeur du laboratoire et moyenne du groupe
 - Z-score : $(\text{valeur du laboratoire} - \text{MOYr}) / \text{Ecart-type } r$
- ➔ **Analyse des résultats au regard des limites acceptables définies pour chaque paramètre** :
 - Acceptable: résultat conforme
 - A surveiller : signal d'avertissement
 - Atypique : divergence méritant une investigation et une action corrective.
- ➔ **Analyse globale des résultats et analyse par groupe de pairs (≥ 5 automates)**

PROGRAMME NATIONAL D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Analyse des résultats / Limites acceptables

Paramètre		Limites acceptables	
		CV (%)	Biais (%)
Hémoglobine		< 5%	< 2%
Hématocrite		< 5%	< 7%
27/Leucocytes résiduels	< 5/ μ L	< 20%	< 20%
	5-10/ μ L	< 15%	< 15%
Plaquettes	Toutes techniques	< 10%	< 13%
	Par groupe de pairs*	< 5%	< 5%
Protéines totales		< 5%	< 9%
Protéines résiduelles		< 15%	< 15%
Hémoglobine libre (Hémolyse)	< 10 g/L	< 20%	< 20%
	\geq 10 g/L	< 20%	< 20%
Facteur VIII		< 10%	< 20%
Fibrinogène		< 10%	< 20%

* si n \geq 5 / groupe d'automates du même fournisseur et même technologie

→ Z-Score

- Compris entre -2 à +2: résultat satisfaisant
- Entre -2 et -3 ou entre +2 et +3 : à surveiller
- < -3 ou > +3 : résultat anormal



LES EVALUATIONS EXTERNES DE LA QUALITE (EEQ)

« PRATIQUE »

PROGRAMME NATIONAL D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Organisation des EEQ par le laboratoire coordonnateur de l'essai

➔ Information des laboratoires participants (mail)

- Paramètres à mesurer
- Nature, nombre et volume des échantillons envoyés
- Conditions de transport des échantillons
- Dates prévues d'envoi et de réception des échantillons
- Date d'analyse pour les échantillons frais : +++ interprétation des résultats des Antilles et de la Réunion (DOM).
- Date limite de retour des résultats
- Envoi du bordereau de saisie des résultats

➔ Préparation des échantillons :

- Sécurité sérologique des échantillons
- Vérification de l'homogénéité des échantillons et de leur stabilité

➔ Vérification à posteriori du respect des conditions de température de transport via la lecture des enregistrements (+++ DOM).

PROGRAMME NATIONAL D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Réception, analyse et transmission des résultats par les participants

- ↪ Vérification visuelle de l'aspect des échantillons.
- ↪ Réalisation des analyses dans les conditions de routine en respectant les jours d'analyse
- ↪ Validation des résultats et transmission des résultats en respectant l'unité de rendu et le nombre de décimales définis dans le référentiel national.

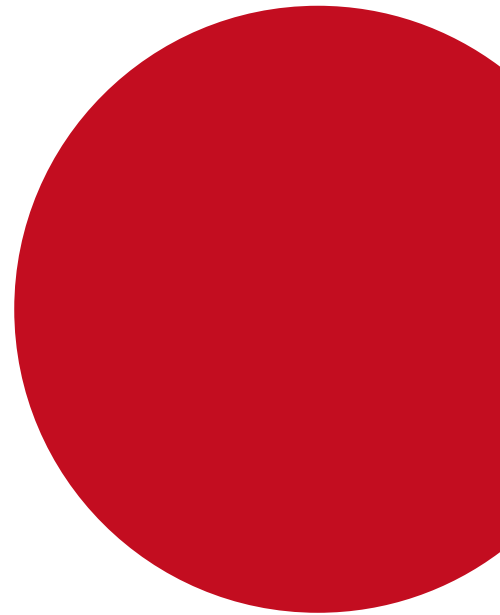
Exploitation des résultats & rédaction d'un rapport par le laboratoire coordonnateur

- ↪ Présentation des résultats de façon nominative (EFS + site).
- ↪ Tableaux et graphes pour une bonne visualisation des données
- ↪ Analyse des résultats et identification des laboratoires présentant un écart atypique.
- ↪ Analyse par groupes de pairs dès lors que l'effectif est supérieur ou égal à 5.
- ↪ Conclusion statuant sur la conformité du cycle de l'EEQ, sur l'analyse des résultats au regard des cycles précédents (évolution de la dispersion générale des résultats), sur des suggestions de pistes d'amélioration.



LES EVALUATIONS EXTERNES DE LA QUALITE

« **EXEMPLE** »



EXEMPLE : EEQ GB RÉSIDUELS 2017- 01

➔ 20 laboratoires (22 automates de numération des GB résiduels)

Parc d'automates hétérogène:

- 20 cytomètres en flux : Becton-Dickinson(BD), Beckman-Coulter (BC), Millipore Guava & Miltenyi
- 2 fluorimètres en microscopie : Adam rWBC®

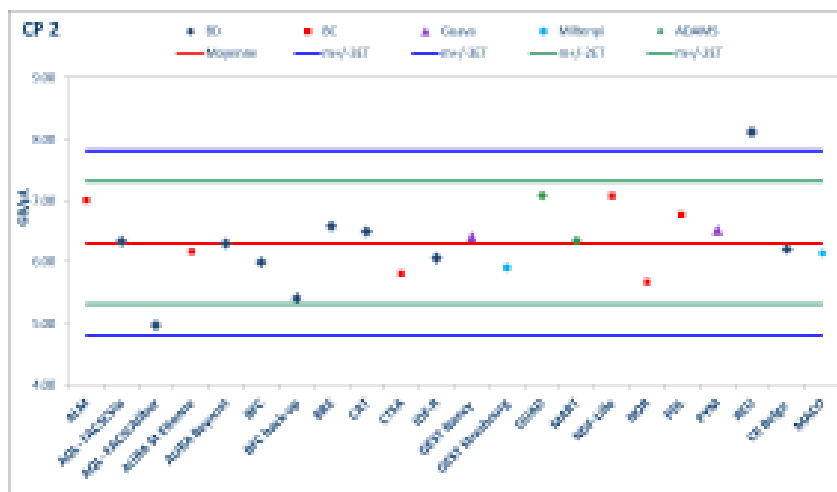
Automates utilisés en routine ou back-up

➔ Nécessité de disposer d'échantillons stables pendant au moins 4 jours :

- «Contamination» de CGR et de concentrés plaquettaires (CP) en GB avec des cellules mononucléées sanguines (obtenues par Ficoll) plus stables que les polynucléaires.
- 2 échantillons de chaque PSL : 1 valeur haute et 1 basse
- Concentration en GB proche de la valeur critique $\approx 3,3$ leucocytes / μ L correspondant à la norme réglementaire de 1.10^6 leuco / unité de CGR ou de CP de volume moyen de 300mL.

EXEMPLE: EEQ GB RÉSIDUELS 2017- 01

4.2.2 CP 2



La moyenne du groupe est de 6.31 ± 0.50 GB/ μ L, le CV interlaboratoire (7.9 %) est conforme à la limite acceptable fixée à 15% pour des concentrations de GB résiduels supérieures à 5 GB/ μ L.

• Le résultat du CMF de la Réunion (CMF BD) est au-dessus de la borne $m + 3SD$.

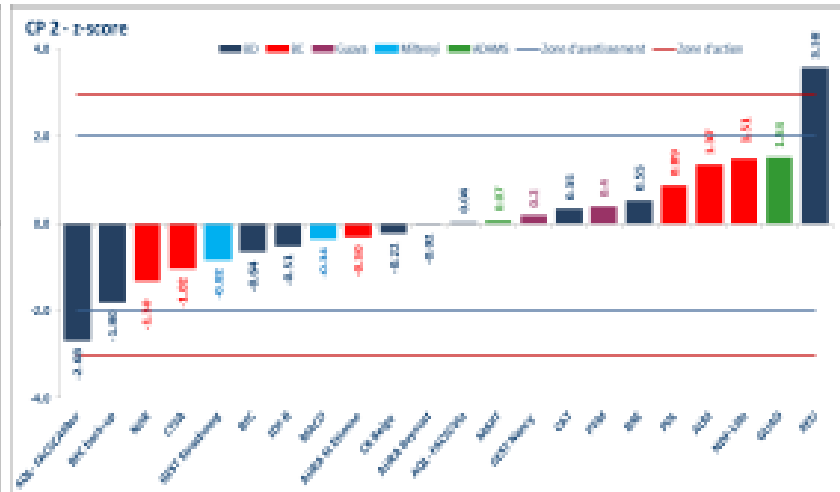
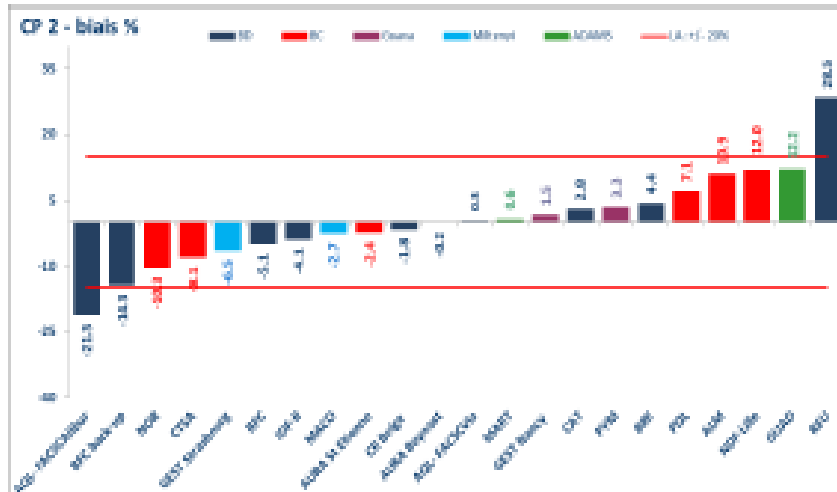
• **Biais** : on observe des biais supérieurs à |15%| pour 2 automates :

- < -15% pour le CMF FACSCalibur (CMF back-up)
- > 15% pour celui de la Réunion

• **Z-scores** :

- Les 2 mêmes cytomètres sont dans la zone d'action (z -score > |3|).

Un résultat / 22 (4.5%) est atypique : CMF BD de la Réunion



EXEMPLE: EEQ GB RÉSIDUELS 2017- 01

CMF		CP1				CP2			
		GB/μL	Blas (%)	Z-score	Conclusion	GB/μL	Blas (%)	Z-score	Conclusion
BC	ALM	3.30	-7.7	-0.80	Acceptable	7.00	10.9	1.37	Acceptable
BD	AQL- FACSCVla	3.53	-1.2	-0.13	Acceptable	6.33	0.3	0.04	Acceptable
BD	AQL- FACSCAlb	3.72	4.1	0.43	Acceptable	4.97	-21.3	-2.68	A surveiller
BC	AURA St Etienne	4.19	17.2	1.80	Acceptable	6.16	-2.4	-0.30	Acceptable
BD	AURA Beynost	3.77	5.5	0.57	Acceptable	6.30	-0.2	-0.02	Acceptable
BD	BFC	3.53	-1.2	-0.13	Acceptable	5.99	-5.1	-0.64	Acceptable
BD	BFC back-up	3.43	-4.0	-0.42	Acceptable	5.41	-14.3	-1.80	Acceptable
BD	BRE	3.29	-7.9	-0.82	Acceptable	6.59	4.4	0.55	Acceptable
BD	CAT	3.74	4.6	0.49	Acceptable	6.49	2.8	0.35	Acceptable
BC	CTSA	3.80	6.3	0.66	Acceptable	5.80	-8.1	-1.02	Acceptable
BD	IDF-R	3.41	-4.6	-0.48	Acceptable	6.06	-4.1	-0.51	Acceptable
GUAVA	GEST Nancy	3.64	1.8	0.19	Acceptable	6.41	1.5	0.19	Acceptable
MILTENYI	GEST Strasbourg	3.20	-10.5	-1.09	Acceptable	5.90	-6.5	-0.82	Acceptable
ADAM	GUAD	4.26	19.2	2.01	Acceptable	7.08	12.2	1.53	Acceptable
ADAM	MART	3.13	-12.4	-1.30	Acceptable	6.35	0.6	0.07	Acceptable
BC	NDF-Lille	3.03	-15.2	-1.59	Acceptable	7.07	12.0	1.51	Acceptable
BC	NOR	3.38	-5.4	-0.57	Acceptable	5.66	-10.3	-1.30	Acceptable
BC	PDL	3.31	-7.4	-0.77	Acceptable	6.76	7.1	0.89	Acceptable
GUAVA	PYM	3.85	7.7	0.81	Acceptable	6.52	3.3	0.41	Acceptable
BD	REU	3.77	5.5	0.57	Acceptable	8.11	28.5	3.58	Atypique
BD	CR Belge	4.10	14.7	1.54	Acceptable	6.20	-1.8	-0.22	Acceptable
MILTENYI	MACO	3.58	0.3	0.03	Acceptable	6.14	-2.7	-0.34	Acceptable
<i>n=</i>		22				22			
Moyenne		3.59				6.33			
Ecart-type		0.33				0.65			
Min		3.03				4.97			
Max		4.26				8.11			
Moyenne robuste X*		3.57				6.31			
Ecart-type robuste SD *		0.34				0.50			
CV robuste (%)		9.56				7.94			
Limites acceptables (CV%)		20%				15%			
Conclusion		CV Conforme				CV Conforme			

EXEMPLE: EEQ GB RÉSIDUELS 2017- 01

Résultats des EEQ GB 2007 à 2017

	Effectifs	CGR				CP			
		"Bas"		"Haut"		"Bas"		"Haut"	
		Moyenne (GB/ μ L)	CV(%)	Moyenne (GB/ μ L)	CV(%)	Moyenne (GB/ μ L)	CV(%)	Moyenne (GB/ μ L)	CV(%)
2007	21	1.76	17.0	3.39	13.5	1.99	9.8	3.83	10.5
2008	24	2.04	16.8	6.08	9.2	2.16	10.2	6.57	7.5
2009	26	2.10	21.9	4.60	14.5	2,32	8.9	4.98	7.8
2010	23	3.02	13.3	5.10	11.3	2.93	13.3	4.80	12.5
2012	22	2.27	14.7	5.52	13.6	2.60	13.8	5.77	10.9
2013-1	20	2.62	21.0	4.18	22.7	2.94	11.6	5.15	11.0
2013-2	-	1.84	31.0	3.64	23.3	2.31	14.7	4.44	8.6
2014-1	22	3.41	14.0	4.59	10.5	3.62	10.1	4.72	9.8
2014-2	23/24	1.62	26.5	2.92	21.6	2.11	19.9	4.25	18.1
2015-1	22	3.05	16.1	4.66	14.6	3.05	16.1	4.94	12.1
2015-2	23	3.04	15.7	5.75	13.4	1.58	21.2	3.29	12.5
2016-1	24	2.94	11.1	4.82	9.2	3.13	11.1	5.34	8.9
2016-2	23	2.48	19.1	4.96	17.1	3.62	13.3	5.49	15.0
2017-1	22	2.79	15.8	4.98	16.4	2.57	9.6	6.31	7.9
Limites acceptables :		< 20% pour [GB] < 5/ μ L - < 15% pour [GB] > 5/ μ L							



CONCLUSIONS

Les données émanant des EEQ fournissent une ressource appréciable permettant

➔ Au niveau régional

- **De mettre en évidence des difficultés ou des déficiences dans le fonctionnement du laboratoire.**
- **De fournir un élément externe supplémentaire pour la maîtrise de la qualité analytique.**
- **D'effectuer des comparaisons entre de nouvelles procédures analytiques et celles déjà validées, dites de référence**
- **De répondre aux exigences réglementaires définies dans les Bonnes Pratiques Transfusionnelles .**

CONCLUSION

➤ Au niveau national :

- De démontrer l'équivalence des procédures entre laboratoires lors de l'analyse des données nationales.
- De disposer d'éléments pour un éventuel renouvellement du parc automates ou pour une harmonisation des pratiques analytiques.

➤ **Indicateur national de performance des laboratoires CQ : pourcentage de résultats atypiques ➔ objectif 0% en 2020**

➤ **Elargissement du programme EEQ aux CQ des productions Tissus & cellules depuis 2015**

- EEQ Thérapie Cellulaire : phénotypage des populations d'intérêt CD45, CD34 & CD3.
- EEQ Bactériologie / pour les produits de thérapie cellulaire.
- EEQ Banque de Tissus : Contrôle des Cornées.

Merci pour votre attention

Contact

Dr Anne- Gaële CHARTOIS, responsable CQ région CPDL.

◆ e-mail : anne-gaele.chartois@efs.sante.fr




efs.sante.fr