



**HAL**  
open science

# Programmes d'évaluation externe de la qualité: étude rétrospective de l'évolution de la qualité des résultats d'analyses de biologie clinique dans trois pays européens

Pierre-Alain Morandi

## ► To cite this version:

Pierre-Alain Morandi. Programmes d'évaluation externe de la qualité: étude rétrospective de l'évolution de la qualité des résultats d'analyses de biologie clinique dans trois pays européens. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT: 2010LYO10262. tel-00846678

**HAL Id: tel-00846678**

**<https://theses.hal.science/tel-00846678>**

Submitted on 19 Jul 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Claude Bernard Lyon I

Ecole doctorale interdisciplinaire science santé n. 205

Champ interdisciplinaire : biologie médicale

Thèse pour obtenir le grade de docteur

Pierre-Alain MORANDI

Programmes d'évaluation externe de la qualité : étude rétrospective de l'évolution de la qualité des résultats d'analyses de biologie clinique dans trois pays européens

Directeur de thèse : Pr Richard Cohen

Soutenance du 2 décembre 2010

#### Membres du jury

M. Henri Portugal, Professeur, Université de Marseille	<i>Rapporteur</i>
M. Georges Férard, Professeur, Université de Strasbourg	<i>Rapporteur, excusé</i>
M. Michel Rossier, Professeur, Hôpitaux universitaires de Genève	<i>Rapporteur</i>
M. Richard Cohen, Professeur, CHU de Lyon	<i>Examineur</i>
M. Daniel Hartman, Professeur, CHU de Lyon	<i>Examineur, Président</i>
M. André Deom, Docteur, Directeur du CSCQ jusqu'en 2009, Genève	<i>Examineur</i>
M. Jacques Schrenzel, Professeur, Hôpitaux universitaires de Genève	<i>Examineur</i>

## Résumé

L'évaluation externe de la qualité (EEQ) est un outil indispensable qui permet au laboratoire d'analyse de biologie clinique de surveiller la qualité de ses analyses. Une analyse rétrospective sur 391 893 résultats appartenant à sept analytes fréquemment dosés (glucose, calcium, triglycérides, créatine kinase, hémoglobine, HbA1c et protéines urinaires) a été réalisée sur une période de douze ans, de 1996 à 2007. Pour trois analytes, les résultats accumulés par trois Centres européens suisse, français et belge organisant des EEQ ont été comparés. Une approche statistique simple non paramétrique a été utilisée afin de calculer les performances (CV % et pourcentages de résultats conformes inter-laboratoires) en incluant tous les résultats des EEQ, y compris les valeurs aberrantes. Le travail a permis de calculer les performances des appareils en fonction des analytes, de comparer les performances entre les Centres et entre deux types d'utilisateurs – les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux – et, enfin, de calculer l'évolution des performances dans le temps. Il en ressort que les performances entre les Centres sont comparables et les appareils des laboratoires professionnels obtiennent de meilleures performances par rapport aux petits analyseurs utilisés dans les cabinets médicaux. Concernant les POCT, les performances ne dépendent pas du type d'utilisateur mais du type de POCT : certains obtiennent des performances comparables aux appareils de laboratoire, d'autres inférieures. Globalement, une amélioration des performances est mesurée pour les deux types d'utilisateurs, pour la plupart des appareils et pour tous les analytes.

## Mots-clés

Evaluation externe de la qualité, analyse de biologie clinique, cabinets médicaux, POCT

---

Unité de recherche

Réparation Tissulaire Interactions Biologiques et Biomatériaux (RTI2B)

UPSP (Unité Propre Soutien de Programme) 2007-03-135

ISPB - Faculté de pharmacie

8, avenue Rockefeller

69008 Lyon Cedex 08

## **Title**

External quality assessment programmes: retrospective analysis on the evolution of results' quality in clinical biology in three European countries

## **Abstract**

The external quality assessment (EQA) is an essential tool that allows medical laboratories to supervise the quality of their analyses. A retrospective analysis on 391.893 results originating from seven frequently measured analytes (glucose, calcium, triglycerides, creatine kinase, haemoglobin, HbA1c, and urinary proteins) was performed over a twelve-year period, from 1996 to 2007. For three analytes, the results accumulated by three European Centres – Swiss, French, and Belgian – organising EQA surveys were compared. A simple non-parametrical statistical approach was used to calculate the performances (inter-laboratory CV% and percentage of correct results) in order to include all EQA results, even aberrant values. The work allowed to calculate the performances of devices for the different analytes, to compare performances among the Centres and among two types of users – professional laboratories and medical offices – and, finally to calculate the evolution of performances over time. It turns out that performances among the Centres are comparable and that professional laboratory devices obtained better performances as compared with small laboratory devices used in medical offices. Concerning POCT devices, performances are not linked to the type of user but to the POCT type: certain types reach the same performances as laboratory devices, while others are below. A general improvement of performances is measured for both types of users, for most devices, and for all the analytes.

## **Key words**

External quality assessment, clinical biology, medical practices, POCT

## Table des matières

<b>1. Préambule : objectifs du travail</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Introduction</b> .....	<b>7</b>
2.1 Présentation du CSCQ .....	7
2.2 Obligations légales.....	8
2.3 Laboratoires participants aux évaluations externes de la qualité .....	8
2.4 Echantillons d'évaluation externe de la qualité.....	9
2.5 Organisation de l'évaluation externe de la qualité et évaluation des résultats.....	10
2.6 Utilité de l'évaluation externe de la qualité .....	12
2.7 De la pré-analytique à la post-analytique .....	13
<b>3. Données à disposition et choix des analytes</b> .....	<b>15</b>
<b>4. Méthodes d'analyses</b> .....	<b>17</b>
4.1 Méthode paramétrique versus non paramétrique.....	17
4.2 Le CV % et la conformité comme indicateurs de la précision des résultats.....	22
4.3 Régression linéaire pour mesurer les tendances du CV % et de la conformité .....	26
4.4 Choix des appareils, des méthodes et des groupes de laboratoires.....	27
4.5 Analyse de la variabilité inter-lot .....	29
4.6 Fabricants de matériaux de contrôle .....	31
<b>5. Résultats</b> .....	<b>32</b>
5.1 S-Glucose et U-Glucose .....	32
5.2 S-Calcium total.....	48
5.3 S-Triglycérides .....	57
5.4 S-Créatine kinase (CK) .....	62
5.5 Sg-Hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	70
5.6 Sg-Hémoglobine .....	81
5.7 U-Protéines .....	87
<b>6. Discussion générale</b> .....	<b>90</b>
6.1 Comparaison des CV %.....	91
6.2 Comparaison des pourcentages de résultats conformes .....	98
6.3 Nature des améliorations observées .....	102
6.4 Performances des appareils POCT et non-POCT.....	103
<b>7. Conclusions et perspectives</b> .....	<b>104</b>
<b>8. Liste des abréviations</b> .....	<b>106</b>
<b>9. Bibliographie</b> .....	<b>107</b>
<b>10. Remerciements</b> .....	<b>111</b>
<b>11. Annexes I – CV %, pourcentages de résultats conformes et comparaison des lots</b> .....	<b>112</b>
S-Glucose .....	113
S-Calcium .....	124
S-Triglycérides .....	134
S-Créatine kinase .....	139
Sg-HbA1c.....	145
Sg-Hémoglobine .....	149
U-Protéines .....	151
<b>12. Annexe II – Aperçu des appareils</b> .....	<b>153</b>
<b>13. Publications</b> .....	<b>156</b>

## 1. Préambule : objectifs du travail

J'ai travaillé de nombreuses années auprès du Centre Suisse de Contrôle de Qualité (CSCQ – [www.cscq.ch](http://www.cscq.ch)) à Genève, Suisse, où j'exerce encore à ce jour mon activité professionnelle. Le CSCQ a pour mission d'organiser les évaluations externes de la qualité (EEQ) et ce dans de nombreux domaines de l'analyse de biologie médicale.

Le CSCQ, comme tous les Centres organisant des enquêtes d'EEQ, a accumulé une quantité considérable de résultats. Ces résultats proviennent de laboratoires très variés (du petit laboratoire de cabinet de médecin au gros laboratoire hospitalier universitaire) utilisant des méthodes parfois très différentes (des POCT aux gros automates).

Dans son activité régulière, le CSCQ envoie des échantillons de contrôle aux laboratoires et collecte leurs résultats. Après les avoir évalués, le CSCQ rédige un rapport qui est une sorte d'« image instantanée » de la performance du laboratoire et de la performance de l'ensemble des appareils (dispersion des résultats autour de la valeur cible).

L'idée est venue de prendre un peu de recul et d'assembler, dans une perspective temporelle, les performances « instantanées », afin d'obtenir, entre autre, un « petit film » sur l'évolution des performances dans les laboratoires de biologie médicale. Cette analyse rétrospective a aussi permis de calculer les performances globales des trousse ou appareils sur la base des résultats de plusieurs enquêtes.

J'ai commencé par analyser des résultats qualitatifs avec des tests rapides utilisés pour le dépistage des angines bactériennes à Streptocoque du groupe A (Morandi PA et coll. 2003). Les performances s'étant améliorées, une autre étude a été nécessaire pour refaire le point (Morandi et coll. 2010). Ensuite, on a réalisé une analyse des résultats des dispositifs « rapides » pour le dépistage des infections urinaires (Morandi PA et coll. 2007) et la caractérisation de quelques erreurs survenues lors des EEQ (Maitrejean M et coll. 2007).

Enfin, suite à ces travaux, on a pensé qu'un travail de plus grande envergure sur des analytes quantitatifs, englobant un nombre important de résultats sur une longue période serait intéressante. Relativement peu d'études utilisent en effet les données des EEQ pour étudier l'évolution des performances obtenues lors des EEQ dans une perspective temporelle. Les études existantes ont été réalisées sur une période assez courte, allant d'une à quelques années (Beaudonnet A et coll. 2000, Boisson RC et coll. 2000, Stull TM et coll. 1998, Tholen D et coll. 1995, Wood WG 2008).

Les objectifs de ce travail ont été donc multiples. Réunir un nombre important de résultats, choisir les analytes et les méthodes qui ont fourni le plus grand nombre de résultats sur une longue période. Trouver et appliquer un modèle statistique simple qui permette de traiter tous les résultats, y compris les valeurs limites ou aberrantes. Mesurer les performances des différents types d'appareils, comparer les performances entre types de laboratoires et établir l'évolution temporelle des performances.

Les congrès de l'EQLAM (European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine) ont permis d'étendre la portée du travail, car suite à des requêtes auprès d'autres Centres européens organisant des EEQ, on a finalement obtenu les résultats bruts de leurs EEQ. L'utilisation des mêmes tolérances appliquées aux résultats des trois Centres a permis d'intéressantes comparaisons entre les résultats du CSCQ (Suisse, Centre 1), de l'AFSSAPS (France, Centre 2) et de l'IPH (Belgique, Centre 3).

Dans les pages suivantes, après l'introduction et la présentation des méthodes utilisées pour l'analyse, les résultats de sept analytes sont présentés et discutés. Une discussion générale met en perspectives les performances des analytes et appareils obtenues. Suivent ensuite la conclusion finale et les perspectives, la liste des abréviations, la bibliographie et les remerciements. Les annexes reprennent des exemples de graphiques illustrant l'évolution des performances, des tableaux avec la variabilité intra-lots et des images des appareils étudiés. A la fin, figure le texte complet de certaines publications réalisées dans le domaine de l'EEQ qui complètent ce travail.

## 2. Introduction

### 2.1 Présentation du CSCQ

Le Centre Suisse de Contrôle de Qualité (CSCQ) est une association sans but lucratif créée en 1972 par des sociétés scientifiques et professionnelles (FMH-Fédération des médecins suisses, FAMH-Les laboratoires médicaux de Suisse, SSCC-Société Suisse de Chimie Clinique, SSH-Société Suisse d'Hématologie, SSM-Société Suisse de Microbiologie, SSAI-Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie). Il a pour mission de proposer des enquêtes d'aptitude – Evaluation Externe de la Qualité (EEQ) – aux laboratoires d'analyses médicales et d'évaluer la qualité des résultats rendus. L'EEQ est un outil de travail indispensable aux laboratoires qui permet de vérifier le bon fonctionnement, la performance des procédures analytiques et l'exactitude des résultats rendus, ainsi que de comparer les résultats obtenus par chaque laboratoire avec ceux obtenus par d'autres utilisateurs des mêmes méthodes analytiques. L'objectif de l'EEQ est, parallèlement au CIQ (Contrôle Interne de Qualité), de garantir, pour les patients, des analyses fiables.

Les premières enquêtes d'EEQ organisées proposaient aux laboratoires des analytes de biochimie clinique. Suite aux demandes des laboratoires et des sociétés scientifiques, d'autres enquêtes proposant de nouveaux analytes ont été organisées.

Le CSCQ organise actuellement, seul ou en collaboration avec d'autres Centres européens, plus de trente types d'enquêtes d'EEQ dont des analytes de biochimie clinique, d'hématologie, des marqueurs tumoraux et cardiaques, de toxicologie, microbiologie, biologie moléculaire et médecine légale. En fonction du type d'enquête, les échantillons d'EEQ sont envoyés deux, quatre, six ou douze fois par an. Deux à quatre semaines après la clôture de l'enquête, chaque participant reçoit un rapport personnalisé qui évalue la performance de ses analyses. Plus de 4 000 laboratoires d'analyses médicales font désormais appel aux services du CSCQ. Il s'agit des laboratoires des cabinets médicaux, des laboratoires des hôpitaux, des laboratoires privés et spécialisés, des pharmacies et des laboratoires de l'industrie.

Dans un souci constant d'amélioration de la qualité de ses prestations, le CSCQ a obtenu une accréditation du Service Suisse d'Accréditation (SIS 051) et une certification ISO 9001:2000 de l'Association Suisse pour Systèmes de Qualité et de Management (SQS). Il a aussi été centre collaborateur de l'OMS. Le CSCQ est l'un des seuls centres en Europe à bénéficier de ces reconnaissances.

---

## **2.2 Obligations légales**

En Suisse, pour certains analytes, la fréquence des enquêtes et les critères de qualité permettant d'évaluer les résultats des laboratoires sont fixés par la QUALAB (Commission Suisse pour l'Assurance Qualité au Laboratoire). La QUALAB donne le pourcentage de tolérance à appliquer à chaque analyte. Si le résultat donné par le laboratoire lors d'une enquête donnée est compris dans la fourchette valeur cible de la méthode  $\pm$  le pourcentage de la valeur cible de la méthode, alors il est considéré conforme. Dans le cas contraire, il est considéré non conforme. La liste des analytes soumis obligatoirement à l'EEQ est disponible sur Internet à l'adresse [www.qualab.ch](http://www.qualab.ch).

Il faut noter qu'un pourcentage fixe indépendant de la concentration n'est pas la meilleure façon de calculer la conformité. En effet, dans certains cas, le pourcentage de tolérance devrait être plus grand pour des concentrations faibles ou élevées. Pour chaque analyte, les pourcentages de conformité devraient varier selon des courbes qui sont fonction des concentrations.

Dans le cas des deux autres Centres, les pourcentages de tolérance dépendent de la concentration (Centre 2) ou sont fixes mais réévalués au fil du temps (Centre 3).

---

## **2.3 Laboratoires participants aux évaluations externes de la qualité**

En Europe, la Suisse est l'un des rares pays où un cabinet de médecin peut s'équiper de matériel de laboratoire et/ou de tests rapides et ainsi réaliser, dans de brefs délais, un certain nombre d'analyses autorisées par la loi. Ceci permet au médecin d'avoir des résultats en présence du patient ou le jour même de la consultation du patient. La présence de laboratoires de cabinets médicaux explique le nombre élevé de laboratoires faisant appel aux EEQ organisés par le CSCQ.

En effet, au début du mois de février 2008, il y avait 4 728 inscriptions dont 67 % étaient des cabinets médicaux. Le nombre d'inscriptions ne correspond pas exactement au nombre de laboratoires car un laboratoire peut avoir plus d'une inscription. Ceci est notamment le cas des hôpitaux qui utilisent des appareils destinés aux analyses au lit du patient (point-of-care ou POCT) soumis aux EEQ. La plupart du temps, il s'agit de lecteurs de glycémie (glucomètres), mais d'autres petits appareils sont aussi utilisés, comme des gasomètres et des appareils permettant de mesurer le temps de Quick (coagulation). Le nombre effectif de laboratoires est d'environ 4 500.

Parmi les 1 541 laboratoires professionnels, 48 % sont des laboratoires d'hôpitaux, 20 % des laboratoires privés, 15 % des dentistes, 4 % des laboratoires de l'industrie et les 13 % restant des laboratoires spécialisés et des pharmacies.

Contrairement au Centre 1, les participants aux EEQ des Centres 2 et 3 sont des laboratoires professionnels.

---

## **2.4 Echantillons d'évaluation externe de la qualité**

Idéalement, pour se rapprocher le plus possible de la pratique quotidienne au laboratoire, il faudrait un échantillon universel dans lequel pourraient être dosés tous les analytes. Il devrait être aussi le plus semblable possible à un échantillon « frais », avoir des concentrations physiologiques ou pathologiques pour les différents analytes. Cet échantillon idéal serait ainsi traité comme un échantillon de patient. Malheureusement cet échantillon n'existe pas pour des raisons d'éthiques et pratiques : nécessité du consentement des patients, volumes élevés nécessaires, stabilités et concentrations des analytes, entre autres (Stöckl D et coll. 1996).

En réalité, il existe donc un grand nombre de types d'échantillons d'EEQ en fonction des analyses effectuées. Lors des enquêtes d'EEQ, le CSCQ propose aux laboratoires des échantillons provenant de fournisseurs soigneusement sélectionnés. La grande majorité des échantillons sont fabriqués à partir de matériel humain (sang, sérum, urine, etc.) par des entreprises spécialisées (tableau 4-6-1) qui garantissent la qualité, l'homogénéité et la stabilité de leurs produits.

On peut ainsi considérer la variabilité inter-échantillon très faible ce qui garantit une bonne homogénéité au sein du même lot de matériaux. Les résultats obtenus par l'analyse des lots de ce travail le confirment pour la plupart des analytes (Annexe I – Analytes glucose, calcium, triglycérides : comparaison des lots). D'autres études (Wood WG 2008) montrent également la stabilité des analytes dans les échantillons d'EEQ.

Les processus de fabrication et les agents conservateurs introduisent des composants chimiques qui peuvent causer des interférences (modification des valeurs) lors du dosage de certains analytes voire même causer, dans certains cas extrêmes, l'impossibilité d'effectuer le dosage avec une série d'appareils. Ces perturbations, appelée effet de matrice sont responsables de la non-commutabilité des échantillons de contrôle, c'est-à-dire de la difficulté de comparer les valeurs obtenues entre les différentes séries d'appareils, les différentes méthodes ou les méthodes de référence (Stöckl D et coll. 1996, Linko S et coll. 1998, Wood WG 2008).

Cet effet de matrice ne réduit cependant en aucun cas l'utilité de l'EEQ, car la précision de la mesure de chaque appareil est évaluée dans un groupe homogène pour lequel l'effet de matrice se fait sentir de façon identique sur tous les appareils. Il ne permet pas toutefois de comparer les valeurs cibles obtenues par différentes méthodes ou séries d'appareils et d'estimer ainsi, par exemple, le biais par rapport à des méthodes de références (Stöckl D et coll. 1996). Il faut toutefois observer que même lorsqu'un échantillon

de patient est utilisé lors d'un programme d'EEQ, des biais et des CV % élevés apparaissent chez certains laboratoires et pour certaines méthodes (Linko S et coll. 1998, Wood WG 2008). C'est pour cette raison que, dans les EEQ, les évaluations se font généralement par méthode et la valeur cible est un résultat de consensus au sein de chaque méthode et non pas une valeur cible obtenue par une méthode de référence et imposée aux autres méthodes.

Pour terminer, si l'échantillon de contrôle n'est pas introduit dans le flux normal des analyses dans le laboratoire mais bénéficie d'un soin particulier par rapport aux échantillons de patients, alors le résultat obtenu n'est pas le reflet du travail réel au laboratoire et l'évaluation peut être biaisée.

---

## **2.5 Organisation de l'évaluation externe de la qualité et évaluation des résultats**

Dès sa fondation, le CSCQ a organisé 12 contrôles par an pour les analytes de biochimie clinique et d'hématologie classiques. En effet, une participation mensuelle permet aux laboratoires professionnels un suivi des performances de leurs appareils plus adapté à leur masse de travail. Au milieu des années quatre-vingt-dix, les obligations légales suisses ont décrété que la participation aux EEQ devait se faire au minimum 4 fois par an pour un certain nombre d'analytes. De ce fait, le CSCQ a également mis en place cette fréquence de participation pour les laboratoires. Depuis 2002, le CSCQ a en outre proposé une fréquence intermédiaire avec 6 enquêtes par an pour un certain nombre d'analytes fréquemment dosés. Chaque laboratoire peut ainsi choisir, en fonction de l'offre du CSCQ, la fréquence des EEQ qui lui convient le mieux. Chaque année, la QUALAB examine la liste et de nouveaux analytes peuvent être soumis à l'obligation de participer aux EEQ.

Lorsqu'un laboratoire s'inscrit aux EEQ organisés par le CSCQ, il reçoit, selon le calendrier établi chaque année et la fréquence de son choix, une série d'échantillons de contrôle dont les concentrations des analytes sont inconnues. Les échantillons sont toujours envoyés par la poste le lundi et sont livrés aux laboratoires le mardi. Le laboratoire dispose de deux semaines pour effectuer les dosages et envoyer ses résultats aux CSCQ, par la poste, par fax ou Internet.

Après avoir reçu les résultats des laboratoires qui ont participé à l'enquête, le CSCQ effectue les calculs statistiques. Pour chaque analyte et pour chaque méthode sont calculés, entre autres, la valeur cible (médiane), l'écart type et le CV %.

Chaque résultat fourni par le laboratoire est ainsi évalué, premièrement, selon la formule du facteur de performance FAC (appelé aussi biais normalisé, Jenny RW et coll. 2000) :

$$\text{facteur de performance } FAC = \frac{R - C}{T}$$

où R = résultat du laboratoire, C = valeur cible calculée et T = écart (en unités de concentration) toléré par rapport à la valeur cible et calculé à partir du pourcentage de tolérance. Le pourcentage de tolérance de chaque analyte a été déterminé par des experts des Sociétés scientifiques suisses et représentent l'exactitude que les laboratoires devraient pouvoir atteindre pour que l'erreur sur le résultat ne puisse pas modifier l'interprétation qui en est faite.

Les facteurs de performance ainsi que les évaluations qualitatives qui y sont associées sont reprises dans le tableau 1-1. Dans le cas de valeurs du facteur de performances négatives, le classement est semblable.

*Tableau 1-1 Facteurs de performance et évaluations qualitatives*

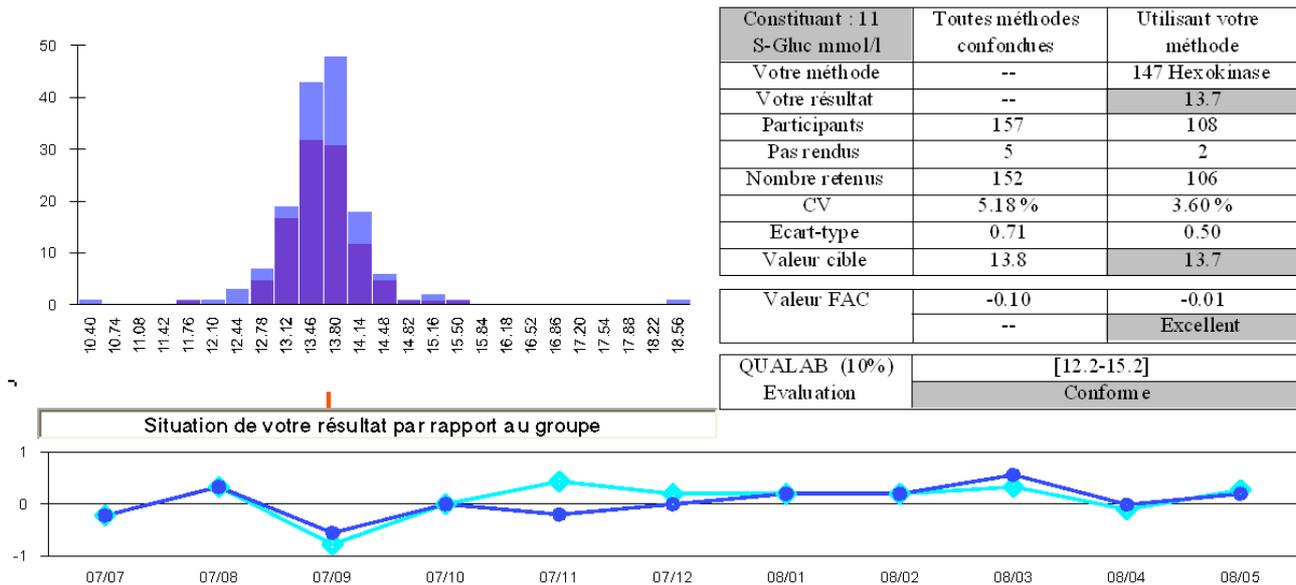
Facteur de performance	Evaluation qualitative
de 0 à 0,5	Excellent
de >0,5 à 1	Très bon
de >1 à 2	Limite
de >2 à 3	Médiocre
de >3 à 4	Insuffisant
>4	Mauvais

Deuxièmement, si l'analyte est soumis aux obligations légales, il est également évalué selon le pourcentage de tolérance donné par la QUALAB. Si le résultat du laboratoire se situe dans l'intervalle de tolérance, il est considéré conforme. Dans le cas contraire, il est considéré non conforme. Si le résultat n'est pas donné par le laboratoire, il sera considéré comme non conforme lors de l'édition du certificat annuel. En effet, chaque année, un bilan des conformités est établi pour chaque analyte et envoyé au laboratoire participant.

Finalement, un troisième mode d'évaluation du résultat du participant, le Z-score, a été introduit récemment (2009). La valeur du Z-score donne au laboratoire la distance, en nombres d'ET, de son résultat par rapport à la cible. Cette évaluation dépend ainsi de la dispersion des résultats donnés.

Un rapport graphique personnalisé (figure 2-1) retraçant les performances du laboratoire pour chaque analyte pour une enquête donnée est édité et envoyé à chaque laboratoire dans le mois suivant la clôture de l'enquête. Sur ce rapport figure aussi l'historique des facteurs de performance du laboratoire.

Figure 2-1 Rapport graphique de l'enquête 08-04-CH pour l'analyte S-Glucose (constituant 11). La distribution de tous les résultats, toutes méthodes confondues, est représentée par l'histogramme clair et la distribution des résultats obtenus avec la méthode hexokinase (méthode 147) par l'histogramme sombre. Le tableau à droite reprend le résultat donné par le laboratoire (« votre résultat »), des informations statistiques (valeur cible, CV %, ET, etc.) et les évaluations du résultat (valeur FAC et conformité QUALAB). Dans la partie inférieure se trouve l'historique de la valeur FAC (facteur de performance).



Un rapport « écrit » accompagne toujours le rapport graphique. Ce rapport peut contenir, en fonction des enquêtes et des résultats reçus, des remarques générales, des communications, des conseils pour améliorer les performances, des commentaires d'experts, parfois des remarques liées à la méthode utilisée par le laboratoire et, si nécessaire, des observations personnalisées, c'est-à-dire destinées uniquement au laboratoire recevant le rapport.

Le Centre 2 organise généralement une enquête par année, comprenant entre un et trois échantillons de contrôle. Le Centre 3 organise quatre enquêtes par année avec généralement deux échantillons par enquête.

## 2.6 Utilité de l'évaluation externe de la qualité

L'utilité de l'EEQ n'est plus à démontrer. L'EEQ permet de mesurer la variabilité inter-laboratoire (Hoeltge GA et coll. 2005) et, grâce aux rapports d'EEQ, chaque laboratoire peut comparer le résultat qu'il a obtenu avec ceux donnés par d'autres laboratoires qui ont utilisé la même méthode en dosant le même échantillon. Il peut ainsi évaluer l'exactitude de ses résultats et détecter d'éventuels biais dans son analyse (Cembrowski GS et coll. 2000). L'EEQ a également un rôle éducatif et informatif et permet aussi de réaliser des études de performances en comparant les résultats obtenus par les divers appareils et les différentes

méthodes dans des situations de terrain (Libeer JC 2001, Morandi PA et coll. 2007 et 2010). En effet, les performances observées lors de ces études sont généralement inférieures à celles obtenues lors d'études bien encadrées (Elefano EC et coll. 2006, Fleming JK 2007, Kort SA et coll. 2006, Hubl W et coll. 2005). L'EEQ fait donc partie des outils indispensables au laboratoire pour assurer la qualité de ses analyses.

L'EEQ peut être également un instrument qui détecte la différente sensibilité des lots de réactifs (Kristensen GBB et coll. 2005), en plus du contrôle du processus analytique et post-analytique.

Des limitations de l'EEQ existent toutefois (Hoeltge GA et coll. 2005), car l'EEQ ne permet pas de mesurer l'intégralité du processus d'analyse au laboratoire, notamment dans la phase pré-analytique.

---

## **2.7 De la pré-analytique à la post-analytique**

Les variables pouvant influencer la fiabilité d'une analyse sont nombreuses et sont généralement subdivisées en trois parties : les variables des phases pré-analytique, analytique et post-analytique.

La première phase couvre les étapes entre la préparation du patient et la transmission de l'échantillon au laboratoire d'analyse. Parmi les variables pré-analytiques, on peut citer la position du patient pendant le prélèvement, l'état du patient (à jeun, au repos, fumeur, etc.), l'heure, l'identification et la conservation du prélèvement, l'hémolyse et la coagulation de l'échantillon, le type d'anticoagulant choisi, l'identification des tubes, etc.

La phase analytique comprend l'analyse de l'échantillon et des variables pouvant influencer cette phase : la température de l'échantillon et son homogénéité juste avant l'analyse, l'étalonnage de l'appareil, la maîtrise des limites de linéarité, le volume d'échantillon. Dans cette phase sont souvent intégrées les interférences biologiques (âge, sexe, ethnie du patient, etc.).

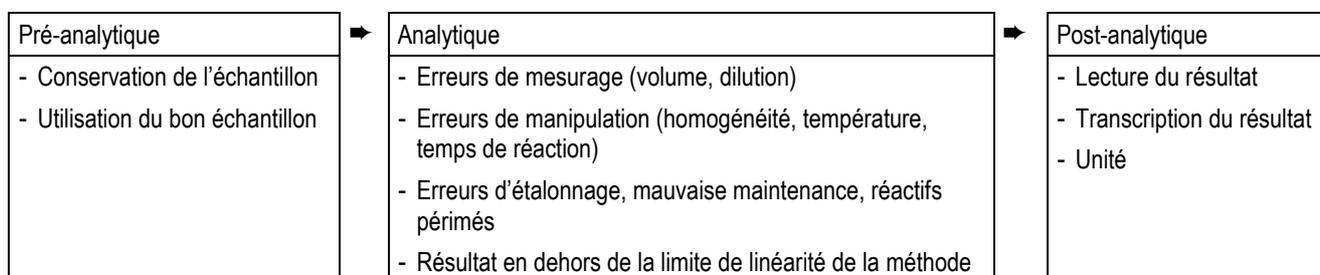
La dernière phase inclut la transcription du résultat, l'utilisation de la bonne unité, la transmission et l'interprétation du résultat.

De nombreux auteurs se sont penchés sur ces variables. Ainsi Guder WG et coll. (1996) décrit l'importance de la phase pré-analytique et des interférences biologiques. Kouri T et coll. (2005) a mesuré les effets du transport et de la conservation des échantillons de sang sur les résultats des mesures. D'autres auteurs ont étudié les erreurs commises lors de l'identification des échantillons (Wagar EA et coll. 2008), les erreurs commises par les laboratoires d'analyses médicales pour identifier la phase dans laquelle l'erreur est commise et mesurer la fréquence de ces erreurs. Bonini P. et coll. (2002) a effectué une analyse des publications dans le domaine des erreurs de laboratoire et conclut que la grande partie des erreurs commises ont eu lieu dans les phases pré- et post-analytiques, ce qui est confirmé

par d'autres études (Howanitz PJ 2005, Witte DL et coll. 1997). Carraro P et Plebani M (2007) ont montré que dans leur laboratoire la fréquence des erreurs a diminué dans le temps, mais la répartition des erreurs entre les trois phases est restée la même. D'autres auteurs ont identifié un certain nombre d'erreurs analytiques lors des EEQ (Jenny RW et coll. 2000). Nous avons également décrit et classé un certain nombre d'erreurs commises lors des EEQ organisées par le CSCQ (Maitrejean M et coll. 2007) : erreurs d'unité, inversion des valeurs de deux analytes lors de la transcription du résultat, inversion d'échantillons et erreurs de conversion d'unité en sont quelques exemples. Pour terminer, en plus des erreurs de laboratoire, une étude récente (Schiff GD et coll. 2010) a montré que, parmi les erreurs commises par les médecins, il y a également une mauvaise interprétation des résultats fournis par le laboratoire ou un retard dans leurs prises en compte.

Dans le cas de l'EEQ, la plupart des variables pré-analytiques pouvant influencer le résultat de l'analyse ne sont pas présentes. De ces variables pré-analytiques il ne reste essentiellement que la conservation et l'utilisation du bon échantillon lors de l'analyse. C'est pour cette raison que l'EEQ a un intérêt limité pour surveiller les erreurs pouvant survenir lors de la phase pré-analytique. En revanche, l'EEQ est très utile pour surveiller le bon déroulement de l'analyse (phase analytique) jusqu'à la transcription et la transmission du résultat (phase post-analytique). La figure 2-2 illustre les principales sources d'erreurs pouvant potentiellement affecter le résultat lors de l'EEQ.

Figure 2-2. Sources potentielles d'erreurs lors des Evaluations Externes de la Qualité



Toutes ces variables présentes dans les phases pré-analytique, analytique et post-analytique peuvent causer une dispersion des résultats autour de la valeur cible. L'étude de cette dispersion a été l'un des thèmes de ce travail.

Pour élargir son offre, le CSCQ organise depuis 2007 des enquêtes sur les phases pré- et post-analytique afin de poser des questions théoriques sur ces phases aux laboratoires participants.

### 3. Données à disposition et choix des analytes

Bien que le CSCQ ait été fondé en 1972, des données complètes et exploitables concernant les résultats fournis par les laboratoires ne sont disponibles qu'à partir de 1996. Une donnée complète est constituée d'une ligne dans une base de donnée Microsoft SQL comprenant de nombreux champs. Les champs contiennent des codes (numéros) qui permettent d'identifier le laboratoire, le groupe auquel il appartient (type de laboratoire), l'enquête, l'analyte, l'appareil, la méthode et le réactif utilisés par le laboratoire pour obtenir le résultat, ainsi que le résultat de l'analyse donné par le laboratoire.

Les données de la période 1996 à 2007 ont été exportées de la base et travaillées à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Les résultats accumulés depuis de nombreuses années ne sont pas issus d'une planification méthodique des différents niveaux de concentration des analytes proposés aux laboratoires aux cours des années, comme ce peut être le cas dans les études des performances de nouveaux appareils ou les comparaisons entre appareils (Elefano EC et coll. 2006, Fleming JK 2007, Kort SA et coll. 2006, Hubl W et coll. 2005, Wood WG 2008). En effet, lors des EEQ, chaque année sont envoyés aux laboratoires des échantillons avec différents niveaux de concentration. Puisque l'évaluation se fait enquête par enquête, la répartition des niveaux n'a pas une grande importance. C'est pourquoi, dans le cadre de cette étude rétrospective, pour les différents analytes étudiés, il n'a pas été possible d'analyser certains niveaux, faute de données suffisantes sur une ou plusieurs années.

Le nombre de résultats fournis par les différents appareils est aussi très variable car dépendant du nombre de laboratoires utilisant chaque type d'appareil, de la fréquence de participation choisie par le laboratoire (4, 6 ou 12 enquêtes par an) et de la participation effective – résultat fourni – de chaque laboratoire. En effet, bien que la participation soit obligatoire pour certains paramètres, les laboratoires ne donnent pas tous leurs résultats. Lors des enquêtes organisées quatre fois par an par le Centre 1, la quasi-totalité des laboratoires sont inscrits (car c'est la fréquence de participation annuelle minimum pour les analytes obligatoires selon les normes suisses) et participent. Le nombre de résultats enregistrés dans la base de données est ainsi plus grand lors de ces enquêtes par rapport à celles organisées six ou douze fois par an.

Les résultats fournis par les laboratoires lors des EEQ peuvent poser des difficultés : en effet, les valeurs sont parfois entachées d'erreurs grossières, comme des erreurs de transcription ou d'unité (Maitrejean M et coll. 2007). Parfois, il arrive que des résultats obtenus avec une méthode déclarée par le laboratoire ne correspondent pas à la méthode réellement utilisée pour le dosage. Ceci est dû au fait que les détails concernant les appareils, méthodes et réactifs de chaque laboratoire sont mémorisés dans la base de donnée, et que le laboratoire a oublié d'annoncer un changement (de méthode, d'appareil

et/ou de réactifs) ou n'a pas lu attentivement le formulaire de résultats ou l'écran de l'ordinateur qui reprend toutes les données (méthode, appareil, réactif, etc.) lors de chaque enquête. Ceci peut avoir une conséquence lors de l'évaluation liée à la méthode. Il existe aussi des cas où le laboratoire qui reçoit plusieurs échantillons de contrôle pour ses divers analytes effectue des dosages sur le mauvais échantillon de contrôle.

Mis à part ces erreurs plus ou moins grossières ou administratives, la plupart des résultats qui s'éloignent de la valeur cible sont causés par un biais et/ou une imprécision de mesure.

Le choix des analytes étudié est basé sur deux critères majeurs : ils sont fréquemment dosés dans les laboratoires d'analyses car importants cliniquement et leurs valeurs peuvent être facilement stratifiées en physiologiques et pathologique (bas et/ou haut). Ainsi ont été choisis, pour le Centre 1, le glucose (sérum et urine), le calcium total (sérum), les triglycérides (sérum), la créatine kinase (sérum), l'hémoglobine glyquée (sang), l'hémoglobine (sang) et les protéines dans les urines. Le terme sérum comprend les échantillons de sérum et de plasma.

Les Centres 2 et 3 ont fourni leurs données brutes (telles que transmises par les laboratoires, sans corrections ni traitement statistique préalable) pour les analytes glucose (sérum) et calcium (Centres 2 et 3) et HbA1c (Centre 2) collectées dans un intervalle de temps semblable à celui étudié dans ce travail.

## 4. Méthodes d'analyses

### 4.1 Méthode paramétrique *versus* non paramétrique

Le premier obstacle à surmonter est celui de trouver un test statistique qui permette, en partant d'une série de résultats obtenus par des laboratoires pour un analyte donné, avec une méthode donnée, de calculer la valeur cible et l'écart type (ET) des résultats.

Les formules classiques de la moyenne (M)

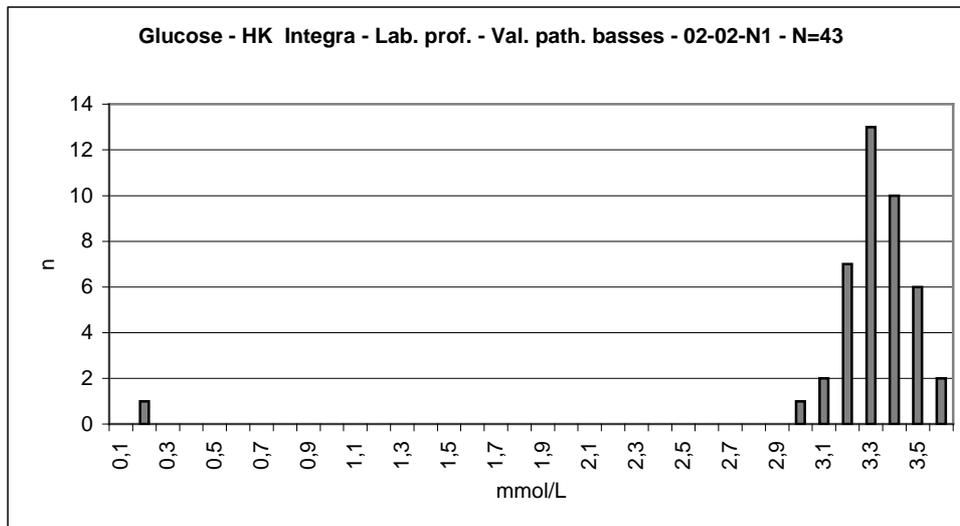
$$\text{Moyenne} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

et de l'écart type

$$\text{Ecart type} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - M)^2}{n-1}}$$

appliquées sur un total de n résultats  $x_i$  s'avèrent rapidement inadaptées à la nature des résultats des EEQ. En effet, l'exemple ci-dessous (figure 4-1-1) illustre, sous la forme d'un histogramme, la distribution des résultats d'un dosage de l'analyte glucose dans du sérum. Les résultats ont été obtenus par des laboratoires professionnels utilisant des appareils de la série Integra avec la méthode à l'hexokinase lors de l'enquête d'EEQ n° 02-02-N1. Un résultat aberrant de 0,14 mmol/L donné par un seul laboratoire conduit à une valeur moyenne de 3,2 mmol/L, à un écart-type de 0,5 mmol/L et à un CV % de 15,6. Si cette valeur aberrante est éliminée avant les calculs, la moyenne devient 3,3 mmol/L, l'écart-type 0,1 mmol/L et le CV % 3,9. Si la moyenne n'a pas beaucoup changé, le CV % est bien plus petit. Dans le cas d'une valeur aberrante élevée, l'élimination de la valeur aberrante aurait pour effet de réduire non seulement le CV % mais aussi la moyenne. L'exemple montre bien que la moyenne et l'ET sont très sensibles aux valeurs extrêmes. C'est pour cette raison que dans certaines études les valeurs extrêmes sont éliminées. Ainsi, après le calcul de l'ET, les résultats hors de l'intervalle  $\pm 2\text{ET}$  sont écartés et l'ET et le CV % sont recalculés (Beaudonnet A et coll. 2000, Boisson RC et coll. 2000). Il est parfois nécessaire de répéter deux fois cette opération d'élimination des valeurs extrêmes et de recalcul de la moyenne, de l'ET et du CV % pour s'affranchir des valeurs extrêmes perturbatrices.

Figure 4-1-1. Résultats du dosage du glucose (sérum), avec la méthode hexokinase sur Integra (Roche), obtenus par des laboratoires professionnels lors de l'enquête 02-02-N1 (valeurs pathologiques basses).



L'élimination des résultats hors 2ET présente un double désavantage.

Le premier est celui de perdre des informations et donc de réduire le nombre de résultats disponibles. Ceci est d'autant plus critique dans cette étude rétrospective, car les données à disposition n'étant pas issues d'une étude planifiée, un nombre variable de résultats est disponible suivant les appareils. L'élimination d'un certain nombre de résultats peut réduire le nombre total de résultats pour l'évaluation au-dessous de 10, rendant impossible l'utilisation de ces résultats ; en effet, pour les calculs statistiques, le nombre de résultats minimum a été fixé à 10, soit plus que le CSCQ lors de ses enquêtes d'EEQ, qui effectue des calculs statistiques à partir de 7 résultats. Le Centre 2 effectue généralement des calculs statistiques à partir de 10 résultats, contre 4 pour le Centre 3.

Le second désavantage est de limiter arbitrairement à 2 ET les résultats considérés pour l'analyse. En effet, il est possible de choisir 2,5 ET voire 3 ET. Ceci explique pourquoi un autre traitement des résultats a été utilisé.

Si la formule classique de la moyenne ne permet pas d'intégrer les valeurs extrêmes, il n'en est pas de même avec la médiane (Me) qui, y étant moins sensible, représente mieux la valeur cible d'une distribution de résultats issus des EEQ. La médiane est la moyenne de position dont la définition est : une valeur telle que la moitié des valeurs  $x_i$  de l'échantillon lui soit inférieure ou égale et l'autre moitié supérieure ou égale. Dans le cas d'un échantillon discret de  $k$  valeurs, rangées dans l'ordre des grandeurs croissantes  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , la médiane est la valeur du milieu si  $k$  est impair :

$$\text{Médiane} = x_{\frac{k+1}{2}}$$

et, si  $k$  est pair, la moyenne des deux valeurs centrales :

$$\text{Médiane} = \frac{x_{k/2} + x_{(k+2)/2}}{2}$$

Concernant l'ET, la formule retenue est celle proposée par Albert A et aussi utilisée dans d'autres études (Sciacovelli L et coll. 2004, Zhang L et coll. 2010) :

$$\text{Ecart type non paramétrique} = \frac{(P75 - P25)}{1,349}$$

(ET<sub>np</sub>)

où P25 = 1<sup>er</sup> quartile et P75 = 3<sup>ème</sup> quartile. Cette formule non paramétrique pour le calcul de la dispersion des résultats présente aussi l'avantage de ne pas être sensible aux valeurs extrêmes ou aberrantes.

Le CV % non paramétrique est calculé par la formule

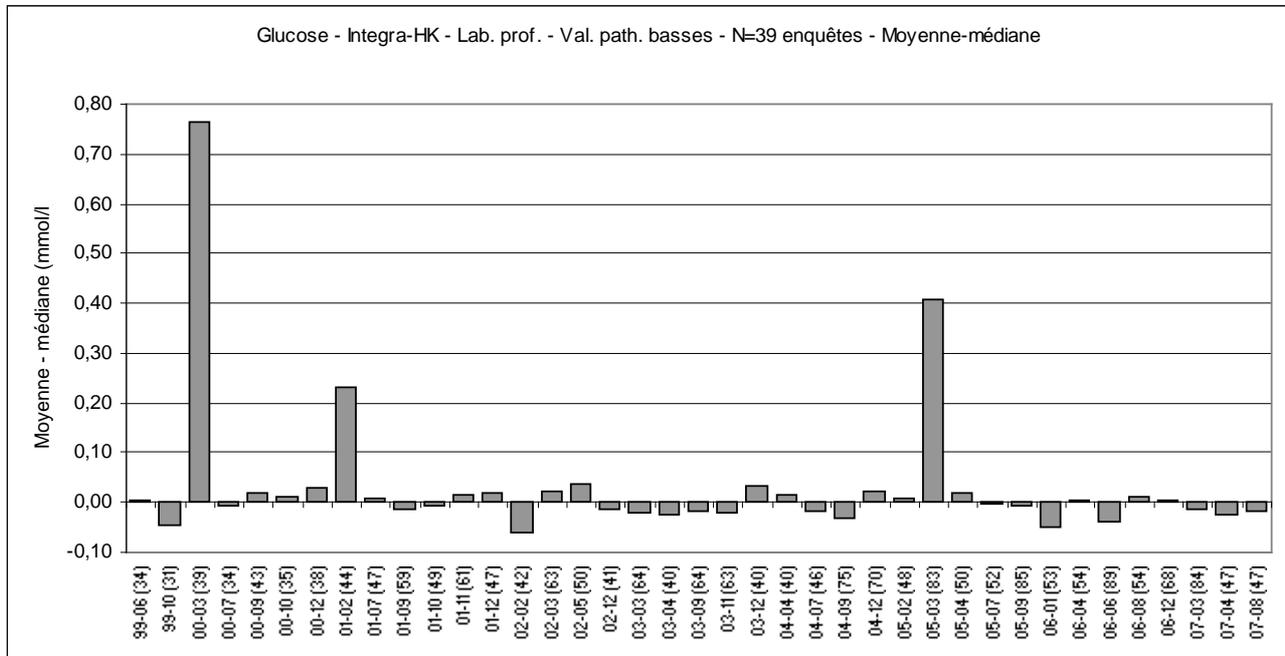
$$\text{CV \% non paramétrique} = \frac{ET_{np}}{\text{Médiane}} \times 100$$

(CV<sub>np</sub> %)

En reprenant les données de l'exemple ci-dessus (figure 4-1-1) avec le résultat aberrant et en utilisant les formules non paramétriques pour la médiane, l'ET<sub>np</sub> et le CV<sub>np</sub> %, on obtient 3,3 mmol/L, 0,1 mmol/L et 4,3 %, respectivement. Cet exemple montre que sans enlever le résultat aberrant et en utilisant les formules décrites ci-dessus, on arrive à des valeurs très proches de celles obtenues après élimination de la valeur aberrante. La médiane, l'ET<sub>np</sub> et le CV<sub>np</sub> % sont donc bien adaptés à la mesure de la variabilité des résultats issus des EEQ.

Les comparaisons des ET standards avec les ET<sub>np</sub> et des moyennes avec les médianes montrent que les différences entre les deux écarts types et entre les moyennes et les médianes sont minimales sauf en présence de valeurs aberrantes ou très élevées (ou basses) par rapport aux valeurs cibles. La figure 4-1-2 illustre les résultats des différences obtenues entre les moyennes et les médianes calculées sur la base des valeurs fournies par les utilisateurs des appareils de la série Integra lors des 39 enquêtes réalisées entre 1999 et 2007 avec des échantillons de sérum présentant des valeurs pathologiques basses de glucose. Pour une enquête donnée, quand la moyenne est supérieure à la médiane, la différence donne une valeur positive représentée par une barre de l'histogramme positive. Inversement, quand la moyenne est inférieure à la médiane, la différence est négative. Les différences entre moyennes et médianes sont inférieures ou égales, en valeur absolue, à 0,06 mmol/L sauf pour trois enquêtes (00-03, 01-02 et 05-03) dans lesquelles une valeur aberrante élevée a été chaque fois donnée.

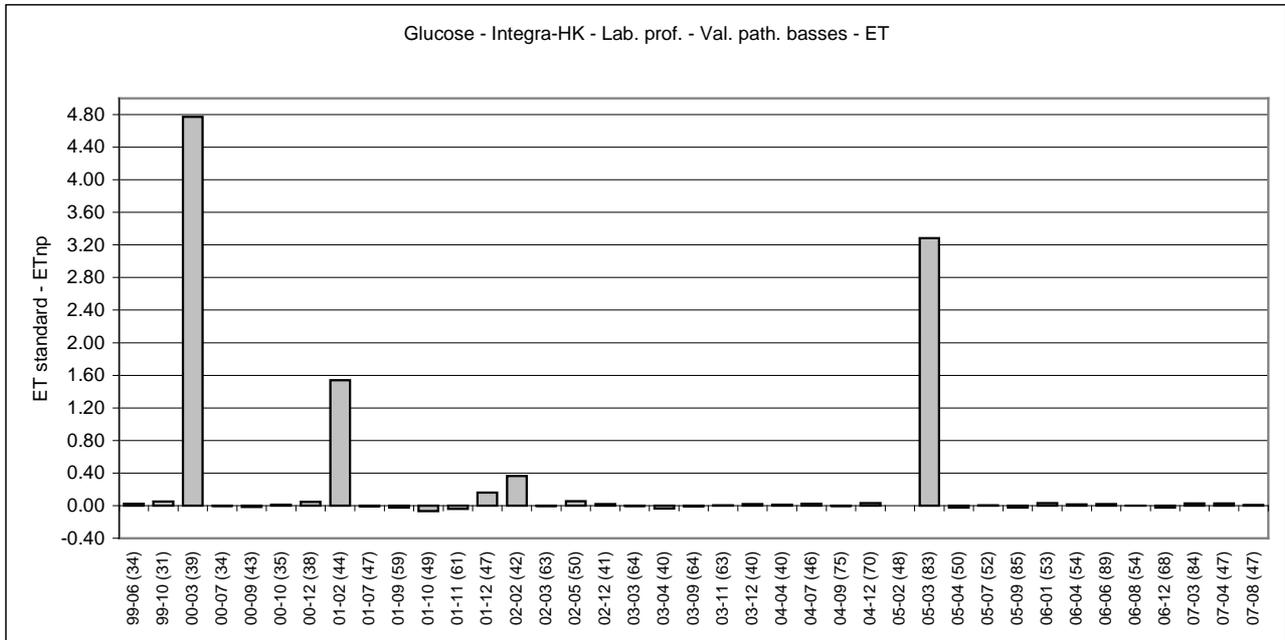
Figure 4-1-2 Résultats des différences entre la moyenne et la médiane lors des 39 enquêtes (de 1999 à 2007) avec des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum) obtenues avec des appareils Integra (méthode hexokinase). L'axe des ordonnées représente la différence entre la moyenne et la médiane ; l'axe des abscisses donne le numéro de l'enquête (année et mois) avec le nombre de résultats entre parenthèses.



La figure 4-1-3 reprend les différences entre les ET standards et les  $ET_{np}$  lors des 39 enquêtes décrites ci-dessus. Si on ignore les trois enquêtes avec les valeurs aberrantes, les différences sont inférieures ou égales, en valeur absolue, à 0,4 mmol/L (la plupart des différences étant même inférieures ou égales, en valeur absolue, à 0,07 mmol/L).

Ces exemples illustrent que les formules non paramétriques – médiane et  $ET_{np}$  – donnent des résultats très proches de celles paramétriques mais avec le grand avantage de ne pas être perturbées par des valeurs extrêmes ou aberrantes. Dans ces cas, les différences entre les formules non-paramétriques et paramétriques sont importantes car ces dernières sont sensibles aux valeurs extrêmes. En définitive, les formules non paramétriques ont l'avantage d'inclure dans les calculs l'intégralité des résultats et de ne nécessiter aucun traitement préalable des données.

Figure 4-1-3 Résultats des différences entre l'ET standard et l'ET<sub>np</sub> lors des 39 enquêtes (de 1999 à 2007) avec des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum) obtenues avec des appareils Integra (méthode hexokinase). L'axe des ordonnées représente la différence entre l'ET standard et l'ET<sub>np</sub> ; l'axe des abscisses donne le numéro de l'enquête (année et mois) avec le nombre de résultats entre parenthèses.



Pour simplifier, à partir de maintenant, les ET<sub>np</sub> et les CV<sub>np</sub> % (ET et CV % non paramétriques) seront simplement notés ET et CV %.

Il est important de calculer le degré de confiance du CV % : la formule retenue est (Besnard JC et Morin JF 1997, p. 27) :

$$\text{Ecart-type du CV \%} = \sqrt{\frac{CV^2}{n} \times \left( \frac{1}{2} + CV^2 \right)} \times 100$$

(σ<sub>CV %</sub>)

où n = nombre de résultats. Comme on peut s'y attendre, plus le nombre de résultats n est grand, plus l'intervalle de confiance est petit, donc la confiance est grande dans la précision de la valeur du CV %.

Si la distribution des valeurs est gaussienne, on peut multiplier l'écart-type par un facteur de risque α (ε) pour obtenir l'intervalle de confiance du CV. Ainsi au risque α de 5 % (ε=1,96) :

$$\text{Intervalle de confiance du CV \%} = \text{CV \%} \pm 1,96 \sigma_{\text{CV \%}}$$

Les barres verticales dans les graphiques des CV % représentent ainsi l'intervalle de confiance à 95 %.

---

## 4.2 Le CV % et la conformité comme indicateurs de la précision des résultats

Le CV % et le pourcentage de résultats conformes sont les paramètres choisis pour mesurer l'exactitude des résultats et pour mesurer l'évolution de la dispersion des résultats autour de la cible dans le temps.

### *Résultats par enquête*

Avant de procéder aux calculs statistiques dont le CV % et le pourcentage de résultats conformes, il est nécessaire de bien séparer les résultats. En effet, les données à disposition comprennent les résultats obtenus par divers types de laboratoires professionnels mais aussi par des laboratoires de cabinets médicaux. Il est connu que la qualité des résultats obtenus n'est pas la même dans ces deux groupes (Morandi PA et coll. 2007 et 2010, Hurst J et coll. 1998, Stull TM et coll. 1998). C'est pour cette raison qu'avant d'analyser les résultats, ils sont séparés en deux groupes, ceux obtenus par les cabinets médicaux et ceux obtenus par les laboratoires professionnels.

Les données de chaque année sont ensuite séparées par enquête (lors d'une enquête, un échantillon avec une concentration physiologique, pathologique basse ou pathologique élevée, est envoyé), par analyte, par méthode et par appareil. Quand un minimum de dix résultats est disponible, la médiane, l'ET, le CV %, le  $\sigma_{CV\%}$  et le pourcentage de résultats conformes sont calculés. On dispose ainsi de statistiques par enquête reposant sur des résultats homogènes. Les paramètres statistiques ci-dessus n'ont pas pu être directement importés de la base de données du CSCQ mais ont dû être tous recalculés pour plusieurs raisons : le regroupement des laboratoires était souvent en fonction de la méthode et non pas de la série d'appareils ; le nombre minimal de résultats nécessaire pour l'évaluation était différent ; l'utilisation de l'incertitude de mesure a été récemment introduite.

### *Résultats annuels*

Le nombre de résultats reçus lors de chaque enquête pouvant être très variable et le nombre d'enquêtes avec un analyte d'un certain niveau étant lui aussi variable chaque année, le calcul de la moyenne des CV % de l'année, par exemple, n'est pas idéal, car à chaque enquête le nombre de participants peut être semblable ou bien fort différent. Un CV % calculé sur un nombre élevé de résultats a un « poids » plus important par rapport à un CV % calculé sur un nombre réduit de résultats. Pour cette raison, le CV % de chaque année a été pondéré. La somme quadratique pondérée ( $CV_{cum}$ ), dont la formule est

$$CV_{cum} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot CV_1^2 + (n_2 - 1) \cdot CV_2^2 + (n_3 - 1) \cdot CV_3^2 + \dots}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1) + (n_3 - 1) + \dots}}$$

donnant des résultats très voisins de la somme directe pondérée, cette dernière a été utilisée. De façon semblable, les médianes, les  $\sigma_{CV} \%$  et les pourcentages de résultats conformes ont été pondérés chaque année (Tableau 4-2-1). La moyenne arithmétique pondérée de n données  $x_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) de poids respectifs  $w_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) a pour formule

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

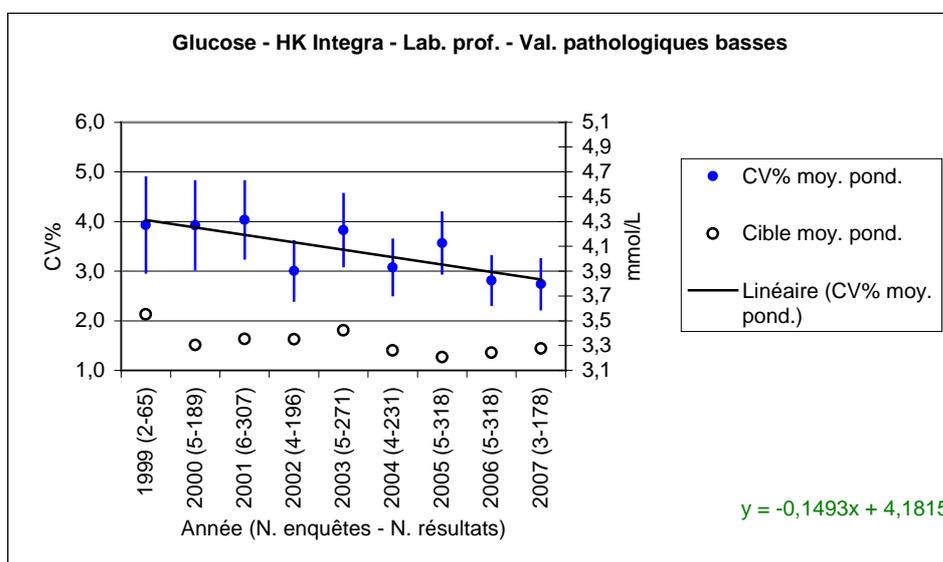
Tableau 4-2-1 S-Glucose – Résultats pathologiques bas obtenus par les laboratoires professionnels utilisant la méthode Hexokinase avec l'appareil Integra de 1999 à 2007. La première colonne identifie le numéro de l'enquête (les deux premiers chiffres sont l'année et le mois, suivis du code de l'enquête), la deuxième colonne donne la valeur cible, la troisième le CV %, l'écart type du CV % ( $\sigma_{CV\%}$ ), la cinquième le pourcentage de résultats conformes et la sixième le nombre de résultats. De la septième à la onzième colonne sont donnés, pour chaque année, la cible moyenne pondérée, le CV % moyen pondéré, l'intervalle de confiance du CV % ( $\sigma_{CV\%}$ ) pondéré, le pourcentage de résultats conformes pondérés et le nombre total de résultats. En bas du tableau figurent le nombre total de résultats analysés, la valeur cible minimale, maximale et pondérée, le CV % minimum, maximum et pondéré et le pourcentage de résultats conformes minimum, maximum et pondéré.

Enquête	Résultats par enquête					Résultats pondérés annuels				
	Cible	CV %	$\sigma_{CV\%}$	% résultats conformes	N	Cible moyenne pondérée	CV % moyen pondéré	$\sigma_{CV\%}$ moyen pondéré	% résultats conformes pondérés	Tot. N
99-06-N1	3,3	4,0	0,5	97,1	34	3,6	3,9	0,5	95,4	65
99-10-N1	3,8	3,9	0,5	93,6	31					
00-03-N1	3,3	4,5	0,5	97,4	39	3,3	3,9	0,5	98,9	189
00-07-N1	3,3	4,5	0,6	100,0	34					
00-09-N1	3,3	4,4	0,5	100,0	43					
00-10-N1	3,3	3,6	0,4	100,0	35					
00-12-N1	3,3	2,6	0,3	97,4	38					
01-02-N1	3,3	2,4	0,3	97,7	44					
01-07-N1	3,4	4,4	0,5	100,0	47	3,4	4,0	0,4	99,4	307
01-09-N1	3,4	3,9	0,4	100,0	59					
01-10-N1	3,4	6,0	0,6	100,0	49					
01-11-N1	3,3	4,5	0,4	100,0	61					
01-12-N1	3,4	2,8	0,3	97,9	47					
02-02-N1	3,3	4,3	0,5	97,7	42					
02-03-N1	3,3	3,0	0,3	100,0	63	3,4	3,0	0,3	99,5	196
02-05-N1	3,5	2,1	0,2	100,0	50					
02-12-N1	3,3	2,7	0,3	100,0	41					
03-03-CH	3,5	4,2	0,4	98,4	64					
03-04-CH	3,3	6,0	0,7	95,0	40	3,4	3,8	0,4	98,5	271
03-09-CH	3,5	3,2	0,3	100,0	64					
03-11-CH	3,5	3,6	0,3	98,4	63					
03-12-CH	3,2	2,3	0,3	100,0	40					
04-04-CH	3,4	3,4	0,4	97,5	40					
04-07-CH	3,3	2,6	0,3	100,0	46	3,3	3,1	0,3	99,6	231
04-09-CH	3,3	3,5	0,3	100,0	75					
04-12-CH	3,1	2,8	0,2	100,0	70					
05-02-CH	3,1	3,4	0,4	100,0	48					
05-03-CH	3,2	3,0	0,2	96,4	83	3,2	3,6	0,3	99,1	318
05-04-CH	3,1	3,9	0,4	100,0	50					
05-07-CH	3,3	2,7	0,3	100,0	52					
05-09-CH	3,3	4,5	0,4	100,0	85					
06-01-CH	3,3	2,3	0,2	100,0	53					
06-04-CH	3,2	2,1	0,2	100,0	54	3,2	2,8	0,3	99,7	318
06-06-CH	3,3	2,5	0,2	100,0	89					
06-08-CH	3,2	3,5	0,3	98,2	54					
06-12-CH	3,2	3,7	0,3	100,0	68					
07-03-CH	3,3	2,3	0,2	98,8	84					
07-04-CH	3,3	3,2	0,3	97,9	47					
07-08-CH	3,3	3,1	0,3	100,0	47	3,3	2,7	0,3	98,9	178
Total	2073									
	Résultats pondérés globaux									
Min	3,1	2,1		93,6						
Max	3,8	6,0		100,0						
Pondération	3,3	3,4		99,1						

Les résultats annuels pondérés de chaque série d'appareils sont représentés sur un graphique, avec le CV % ou le pourcentage de résultats conformes comme ordonnée et le

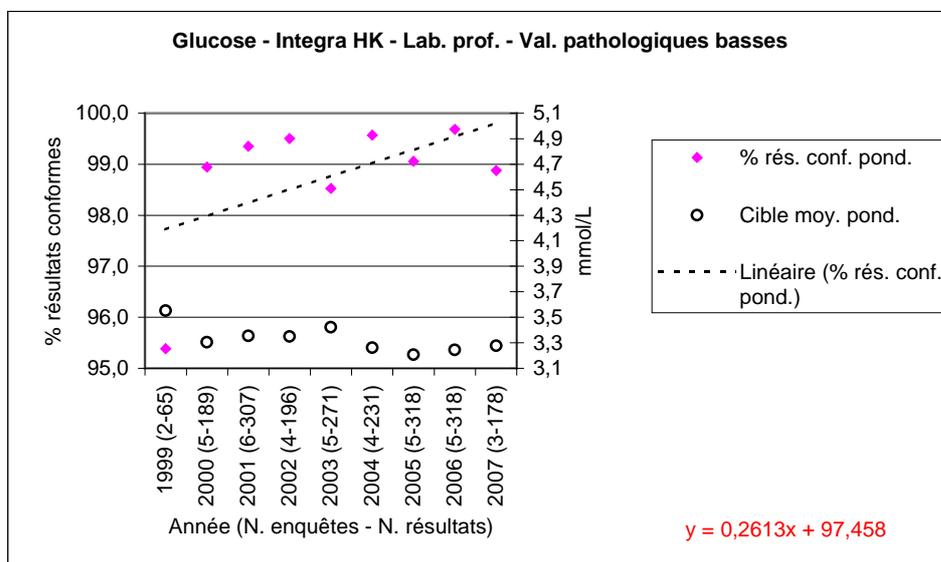
temps comme axe de l'abscisse. La figure 4-2-1 représente les CV % moyens pondérés annuels et les cibles moyennes pondérées annuelles calculés avec des résultats de glucose pathologique bas (sérum) obtenus avec les séries d'appareils Integra (données provenant du tableau 4-2-1). Une régression linéaire des CV % est représentée par la droite, avec son équation qui apparaît en bas du graphique.

Figure 4-2-1 S-Glucose – CV % et valeurs cibles obtenus avec des échantillons de niveau pathologique bas par les laboratoires professionnels avec des appareils de la série Integra. En abscisse : l'année et entre parenthèses le nombre d'enquêtes et le nombre de résultats dans l'année ; en ordonnée : (gauche) le CV % moyen pondéré et (droite) la concentration moyenne pondérée. La droite représente la régression linéaire des CV % moyens pondérés. L'équation de la droite de régression se trouve en bas de l'encadré à droite. Les barres verticales représentent l'intervalle de confiance des CV % à 95 % (risque de 5 %).



De façon semblable est élaboré un graphique avec les résultats des conformités moyenne pondérées annuelles du tableau 4-2-1 (figure 4-2-2). Les deux ordonnées représentent le pourcentage de résultats conformes moyens pondérés (gauche) et la concentration moyenne pondérée (droite). En abscisse, les années avec entre parenthèses le nombre d'enquêtes et le nombre total de résultats. Une régression linéaire des pourcentages de conformité est représentée par la droite, avec son équation qui apparaît en bas du graphique.

Figure 4-2-2 S-Glucose – Pourcentages de résultats conformes obtenus avec des échantillons de niveau pathologique bas par les laboratoires professionnels utilisant des appareils de la série Integra. En abscisse : l'année et entre parenthèses le nombre d'enquêtes et le nombre de résultats dans l'année ; en ordonnée : (gauche) le pourcentage de résultats conformes pondérés et (droite) la concentration moyenne pondérée. La droite représente la régression linéaire des pourcentages de résultats conformes. L'équation de la droite de régression se trouve en bas de l'encadré à droite.



### Résultats globaux

Pour obtenir les résultats globaux – c'est-à-dire incluant la totalité des résultats de la période considérée – les médianes, les ET, les CV % et les pourcentages de résultats conformes ont été pondérés en fonction du nombre de résultats de chaque enquête. Ceci a permis d'obtenir, pour chaque série d'appareil, des indicateurs de performance – CV % et pourcentage de résultats conformes –, une valeur de l'analyte – médianes pondérées –, le nombre total de résultats considérés et les intervalles min-max des valeurs de l'analyte, des CV % et des pourcentages de résultats conformes.

### 4.3 Régression linéaire pour mesurer les tendances du CV % et de la conformité

Pour mesurer les tendances du CV % et de la conformité dans le temps, des régressions linéaires ont été calculées. Une régression linéaire des CV % et des pourcentages de résultats conformes annuels donne des droites qui, selon leurs pentes, indiquent une tendance dans le temps. Pour le CV %, une pente de la droite de régression négative indique une tendance vers la diminution de la dispersion des résultats autour de la cible, donc une augmentation de la précision des résultats donnés par les laboratoires (exemple figure 4-2-1). Pour le pourcentage de résultats conformes, une pente de la droite

de régression positive indique une tendance vers une augmentation du nombre de résultats conformes obtenus par les laboratoires (figure 4-2-2).

Pour calculer si la droite de régression est statistiquement significative, il faut comparer à zéro la pente de la droite de régression avec un test statistique (Besnard JC et Morin JF 1997, p. 475). On a  $n$  = nombre de valeurs,  $x$  = valeurs de l'ordonnée ( $x_1=1, x_2=2, \dots, x_n=n$ ),  $y_i$  = valeurs des  $CV_{np}$  ou des pourcentages de résultats conformes et  $b$  = pente. On calcule :

$$\text{l'écart type résiduel : } s_\varepsilon = \sqrt{\frac{\left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right) - b^2 \left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right)}{n-2}}$$

$$\text{l'écart type de la pente : } s_B = \frac{s_\varepsilon}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$\text{la variable de décision : } t_c = \frac{b}{s_B}$$

On cherche la valeur seuil de la valeur de décision ( $t_{\alpha,v}$ ) au risque  $\alpha$  (p. ex. 5 %) dans la table de Student bilatérale pour  $v = n - 2$  degrés de liberté.

Si  $|t_c| > t_{\alpha,v}$  alors la pente de la droite de régression est significativement différente de zéro au risque  $\alpha = 5 \%$ .

---

#### 4.4 Choix des appareils, des méthodes et des groupes de laboratoires

Après avoir obtenu des résultats homogènes (concentration, type de laboratoire, appareils, etc., voir § 4.2), les résultats de chaque série d'appareils ont ensuite été ordonnés de façon croissante, comptés, puis la valeur médiane, l'ET, le CV %, le  $\sigma_{CV} \%$  et le pourcentage de résultats conformes ont été calculés. Cette façon de procéder a déterminé quelles concentrations (niveaux) étaient disponibles pour chaque analyte considéré dans cette étude. Les séries d'appareils retenues pour l'étude ont été choisies selon deux critères : l'appareil a fourni des résultats pendant, sauf exception, au moins sept ans consécutifs et, à chaque EEQ, dix résultats au minimum devaient être disponibles.

L'analyse a été effectuée au niveau des résultats fournis par une série d'appareils. Il est aussi possible d'analyser les résultats au niveau de la méthode (par exemple hexokinase pour le dosage du glucose avec différents types d'appareils). Mais rapidement il s'est avéré plus judicieux d'analyser les résultats au niveau des séries d'appareils car ils sont d'un point

de vue technologique homogènes et la variabilité des résultats peut être déjà élevée au sein d'une même série d'appareils. De plus, certains appareils sont des systèmes fermés qui ne peuvent pas être regroupés avec d'autres dans une méthode.

Il existe encore un autre niveau, encore plus spécifique, celui des réactifs. Un certain nombre d'appareils sont des systèmes fermés avec des réactifs provenant uniquement du fabricant de l'appareil. C'est le cas par exemple des séries DCA 2000, NycoCard, Reflotron, SpotChem et Vitros. Pour ces appareils, il n'y a donc pas de variabilité provenant des réactifs, si l'on exclut une éventuelle variabilité entre les lots de réactifs. Pour les appareils partiellement ouverts ou ouverts, divers réactifs peuvent exister et sont utilisables. Mais l'analyse des réactifs utilisés lors des EEQ montre que la quasi-totalité des utilisateurs opte pour des réactifs du fabricant de l'appareil. C'est le cas des utilisateurs des séries d'appareils Hitachi et Integra qui ont majoritairement utilisé des réactifs de Roche. L'exception majeure est représentée par les séries d'appareils Cobas Mira : les résultats des EEQ ont été obtenus avec l'utilisation de réactifs provenant de fabricants divers. En effet, dans le temps, de un à trois fabricants de réactifs se sont succédés et ont coexisté (ABX, AxonLab, bioFast, BioMérieux, Eurolyser, Greiner, Human, Roche).

Les appareils retenus en fonction de l'analyte sont décrits dans le tableau 4-4-1. Les appareils mentionnés dans ce travail sont des marques déposées par leurs fabricants respectifs.

Les méthodes sont décrites dans le chapitre 5.

Tableau 4-4-1 Liste des appareils retenus en fonction des analytes étudiés.

Appareils	Analytes							
	S-Glu	S-Ca	S-Trig	S-CK	Sg-HbA1c	Sg-Hb	U-Glu	U-Prot
ABX Micros/Pentra <sup>1</sup>						•		
Ascensia Elite <sup>2</sup>	•							
Cobas Mira <sup>3</sup>	•	•	•	•	•			
DCA2000 <sup>4</sup>					•			
Glucotrend <sup>5</sup>	•							
Hemocue <sup>6</sup>						•		
Hitachi <sup>7</sup>	•	•	•	•	•		•	•
Integra <sup>8</sup>	•	•	•	•	•		•	•
Menarini <sup>9</sup>					•			
NycoCard <sup>10</sup>					•			
Reflotron <sup>11</sup>	•		•	•		•		
SpotChem <sup>12</sup>	•	•	•	•				
Sysmex K <sup>13</sup>						•		
Tosoh <sup>14</sup>					•			
Vitros <sup>15</sup>	•	•	•	•				

- <sup>1</sup> Horiba, Kyoto, Japon.
- <sup>2</sup> Bayer/Siemens, Munich, Allemagne.
- <sup>3</sup> Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne. Sont inclus les appareils Cobas Mira, Cobas Mira Plus et Cobas Mira S.
- <sup>4</sup> Bayer/Siemens, Munich, Allemagne. Sont inclus les appareils DCA 2000 et DCA 2000 Plus.
- <sup>5</sup> Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne. Sont inclus les appareils Glucotrend, Glucotrend 2.
- <sup>6</sup> HemoCue AB, Ängelholm, Suède.
- <sup>7</sup> Roche Diagnostics/Hitachi, Mannheim, Allemagne. Sont inclus les appareils 704, 717, 912.
- <sup>8</sup> Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne. Sont inclus les appareils 400, 400 plus, 700, 800.
- <sup>9</sup> Menarini-Arkray, Kyoto, Japon. Sont inclus les appareils HA-8121 et HA-8140.
- <sup>10</sup> Axis-Shield, Oslo, Norvège.
- <sup>11</sup> Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne. Sont également inclus les appareils Reflotron Plus et Sprint.
- <sup>12</sup> Arkray, Kyoto, Japon. Sont inclus les appareils 4410 et 4420.
- <sup>13</sup> Symex, Kobe, Japon. Sont inclus les appareils K800, K1000, K4500, KX21 et KX21N.
- <sup>14</sup> Tosoh, Tokyo, Japon. Sont inclus les appareils Tosoh A1c 2.2.
- <sup>15</sup> Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA. Sont inclus les appareils 250, 500, 700, 950 pour les laboratoires professionnels et DT60 (anciennement appelé Ektachem) pour les cabinets médicaux.

### *Appareils non retenus*

Certains types d'appareils n'ont pas été retenus pour notre travail car ils ont disparu du marché, sont trop récents (peu de résultats disponibles) ou sont trop peu nombreux (moins de 10 appareils par enquête).

---

## **4.5 Analyse de la variabilité inter-lot**

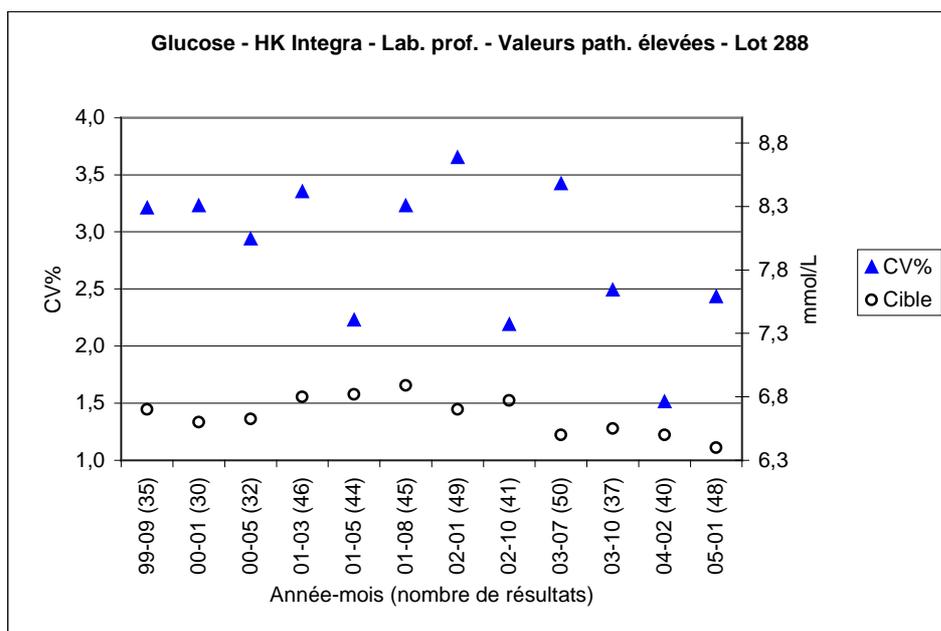
Certains lots de matériaux de contrôle de sérum ont été utilisés lors de plusieurs enquêtes. Cette particularité a permis d'effectuer d'intéressantes comparaisons au niveau des cibles (médianes) et des CV %. Les cibles et les CV % calculés sur la base des résultats obtenus avec le même lot utilisé au moins à cinq reprises toutes séries d'appareils confondus ont été comparés.

Les échantillons envoyés par le Centre 1 étaient liquides, ce qui supprime déjà une source de variabilité, à savoir la reconstitution d'un échantillon lyophilisé. Toutefois, le nombre d'erreurs pouvant survenir lors des phases pré-analytiques, analytiques et post-analytiques reste élevé et est responsable de la variabilité des résultats fournis, non seulement pour les échantillons de patients, mais aussi lors des EEQ (Maitrejean M et coll. 2007).

Les résultats obtenus (voir Chapitre 5 pour chaque analyte) indiquent globalement que, si la valeur médiane reste sensiblement la même, le CV % peut être très variable. L'exemple repris dans la figure 4-5-1 montre que pour le dosage du glucose dans du sérum avec les appareils de la série Integra (400, 700 et 800), douze valeurs cibles (médianes) et douze CV % ont été calculés avec le lot de matériaux de contrôle n° 288. La valeur cible minimale obtenue est de 6,4 mmol/L et la valeur maximale de 6,9 mmol/L. Le CV %

minimum est de 1,5 et le CV % maximum de 3,7. Le rapport de la valeur cible maximum sur la valeur minimum donne 1,1 alors que le rapport du CV % maximum sur le CV % minimum donne 2,4. Ceci signifie qu'entre le CV % le plus bas et celui le plus haut il y a une différence de plus du double, alors que pour la valeur cible la différence n'est que de 1,1.

Figure 4-5-1. CV % et cibles (médianes en mmol/L) du S-Glucose calculés à partir des résultats fournis par les utilisateurs professionnels d'appareils Integra utilisant la méthode hexokinase lors de douze enquêtes de EEQ pendant lesquelles le même lot (valeurs pathologiques élevées) de matériaux de contrôle a été utilisé. En abscisse, l'année et le mois et, entre parenthèses, le nombre de résultats.



Ces résultats montrent que la valeur cible reste sensiblement la même, indiquant une bonne stabilité des échantillons de contrôle ainsi qu'une reproductibilité inter-laboratoire au niveau de la valeur cible, alors que le CV % est très variable. Ce constat se répète lors de l'analyse des différents lots de matériaux de contrôle pour chaque série d'appareils et pour chaque analyte (Chapitre 5 et tableaux des lots en annexes). La stabilité des échantillons de contrôle provenant du même lot et analysée lors de différentes enquêtes a aussi été montrée par Wood WG (2008). Pour calculer la variabilité des résultats fournis, il est donc souhaitable d'avoir des groupes de résultats les plus homogènes possibles, c'est-à-dire des résultats obtenus par des séries d'appareils semblables (même fabricant) utilisant la même méthode, par les mêmes groupes de laboratoires.

La variabilité calculée (CV %) lors de l'utilisation du même lot montre que des événements survenus lors des phases pré-analytiques, analytiques et post-analytiques sont responsables de l'écart de certains résultats par rapport à la valeur cible. Pour cette raison, afin d'analyser l'évolution des CV % dans le temps, un CV % d'une enquête par année n'est ni représentatif ni suffisant pour décrire les performances des laboratoires. Il s'avère donc

nécessaire de cumuler tous les CV % d'un niveau donné chaque année pour représenter le plus fidèlement possible les performances des laboratoires.

Vu que le nombre de résultats fournis à chaque enquête n'est quasiment jamais le même, le CV % calculé sur un grand nombre de résultats représente plus fidèlement les performances qu'un CV % calculé avec peu de résultats. Pour équilibrer le poids des enquêtes pendant une année, il faut donc pondérer les CV % mais aussi les valeurs cibles, les  $\sigma_{CV\%}$  et les pourcentages de résultats conformes en fonction du nombre de résultats des enquêtes, comme décrit dans le § 4.2.

#### 4.6 Fabricants de matériaux de contrôle

Le tableau 4-6-1 reprend la liste des fabricants de matériaux de contrôle utilisés lors des EEQ par les trois Centres. Mis à part les échantillons de patients, la grande majorité des échantillons de contrôle sont fabriqués par des entreprises spécialisées.

Tableau 4-6-1 Listes des fabricants de matériaux de contrôle en fonction des analytes étudiés.

Fabricants	Analytes							
	S-Glu	S-Ca	S-Trig	S-CK	Sg-HbA1c	Sg-Hb	U-Glu	U-Prot
Patient <sup>1</sup>	•	•						
Biolabo <sup>2</sup>					•			
Bio-Rad <sup>3</sup>	•	•	•	•				
Boehringer <sup>4</sup>	•	•	•	•				
BioMérieux <sup>5</sup>	•	•						
Consolidated Technologies <sup>6</sup>					•		•	•
Dade Behring <sup>7</sup>	•	•	•	•				
Hematronix <sup>8</sup>	•	•	•	•				
Merck <sup>9</sup>	•	•	•	•				
Randox <sup>10</sup>	•	•	•	•			•	•
R & D <sup>11</sup>						•		
Seraplex <sup>12</sup>							•	•
Sero <sup>13</sup>	•	•	•	•				

<sup>1</sup> Sérum de patient ou pools de sérums de patients.

<sup>2</sup> Biolabo, Maizy, France.

<sup>3</sup> Bio-Rad, Irvine, CA, USA.

<sup>4</sup> Boehringer, Mannheim, Allemagne.

<sup>5</sup> BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France.

<sup>6</sup> Consolidated Technologies Inc., Austin, TX, USA.

<sup>7</sup> Dade Behring, Düdingen, Suisse.

<sup>8</sup> Hematronix, Plano, TX, USA.

<sup>9</sup> Merck, Darmstadt, Allemagne.

<sup>10</sup> Randox, Crumling, UK.

<sup>11</sup> R & D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA.

<sup>12</sup> Seraplex, Duarte, CA, USA.

<sup>13</sup> Sero, Billingstad, Norvège.

## **5. Résultats**

### **5.1 S-Glucose et U-Glucose**

Le glucose dans le sang ou le sérum est un analyte fréquemment mesuré dans les laboratoires d'analyses et son dosage a permis de grands progrès, notamment dans le suivi et le traitement des patients souffrant de diabète (Marks V, 1996). Son dosage est également très important dans les soins intensifs et les services d'urgences. Le dosage du glucose dans les urines permet le dépistage et le suivi de patients diabétiques ainsi que la mise en évidence de dommages aux reins.

#### **Chimie dite liquide, choix de la méthode hexokinase pour les systèmes ouverts et appareils retenus**

Les systèmes ouverts disposent de divers réactifs pour la détermination du glucose dans le sang et les urines, parmi lesquels les méthodes utilisant l'enzyme hexokinase ou l'enzyme glucose oxydase. Le choix a porté sur la méthode hexokinase pour laquelle la quantité de données disponible est plus grande. Les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats avec cette méthode sont les Cobas Mira, Integra et Hitachi.

#### **Chimie dite sèche et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de données dans la période étudiée sont les Reflotron, SpotChem et Vitros. Le principe du dosage du glucose dans le sang avec ces appareils est basé sur une réaction avec l'enzyme GOD qui a lieu sur des membranes contenues dans des cassettes ou sur des bandelettes. Un petit volume d'échantillon (plasma, sérum, urine ou LCR) est déposé sur une membrane poreuse. Le glucose diffuse à travers la membrane et, suite à l'interaction avec les réactifs présents dans les différentes couches, il y a formation d'un produit coloré qui peut être mesuré par spectrométrie. L'avantage de cette technique réside dans des volumes d'échantillon réduits, l'absence de réactifs liquides et une meilleure stabilité lors de la conservation.

#### **Principes biochimiques**

##### Méthode à l'hexokinase (HK)

En présence d'ATP, l'enzyme hexokinase transforme le glucose en glucose-6-phosphate et ADP. Ensuite, l'enzyme glucose-6-phosphate-déhydrogénase transforme, en présence de NADP<sup>+</sup> (ou de NAD<sup>+</sup>), le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate et

produit du NADPH (NADH) et du H<sup>+</sup>. La quantité de NADPH (ou NADH) produite est mesurée par spectrophotométrie (absorbance à 340 nm). Ainsi, la quantité de NADPH (ou NADH) produite est directement proportionnelle à la quantité de glucose (Cobas Mira, Hitachi, Integra).

#### Méthode à la glucose oxydase (GOD)

En présence d'H<sub>2</sub>O et d'O<sub>2</sub>, l'enzyme glucose oxydase transforme le glucose en acide gluconique et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'enzyme peroxidase, en présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, transforme un chromogène incolore en un chromogène coloré et libère de l'H<sub>2</sub>O (Cobas Mira, Reflotron, SpotChem, Vitros). Une autre technique mesure la formation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par une méthode ampérométrique (Ascensia Elite).

Limitation: la peroxidase est inhibée par diverses substances (acide urique, hémoglobine, bilirubine).

#### **Tolérances**

La QUALAB a fixé une tolérance de 10 % pour le glucose dans le sérum, pour toutes les concentrations. Ce pourcentage est semblable à ceux utilisés en France par l'AFSSAPS, lesquels sont compris entre 8 et 12 % (AFSSAPS 2005, 2006 et 2007) en fonction de la concentration sérique et entre 10 et 12 % en fonction de la concentration dans les urines (Boisson et coll. 2000). En Belgique, il existe également un pourcentage de tolérance, mais l'évaluation des résultats « corrects » est plus élaborée et pas directement comparable à la tolérance suisse. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 10$  %.

#### **Résultats retenus**

Concernant le Centre 1, l'analyse des résultats a été possible pour des valeurs pathologiques basses (2,6-4,1 mmol/L) et modérément élevées (5,8-8,3 mmol/L) pour le sérum. Il existe des valeurs physiologiques et pathologiques élevées mais en nombre insuffisant pour être exploitées. Pour le glucose dans l'urine, seules des valeurs pathologiques élevées (8,0-24,8 mmol/L) étaient disponibles.

Pour les Centres 2 et 3, l'analyse des résultats a été possible pour des valeurs physiologiques (4,2-6,7 mmol/L) et pathologiques élevées (10,4-17,9 mmol/L).

## 5.1.1 Résultats

### *Comparaison des résultats des lots – Centre 1*

Lorsqu'un lot de matériaux de contrôle a été utilisé pendant au moins cinq enquêtes d'EEQ par une des séries d'appareils au moins (Centre 1), la valeur cible et le CV % ont été analysés. Ainsi, trois lots ont été analysés pour les valeurs pathologiques basses et cinq pour les valeurs pathologiques modérément élevées (Annexe Glucose – Tableaux des comparaisons des lots).

Pour les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux, le rapport « cible max sur min » (ratio) est compris entre 1,0 et 1,1 pour les deux niveaux de glucose dans le sérum. En revanche, pour les laboratoires professionnels, le rapport « CV % max sur min » est beaucoup plus variable car compris entre 1,2 et 3,4 pour les valeurs basses et entre 1,3 et 5,0 pour les valeurs modérément élevées. Dans les cabinets médicaux, le rapport « CV % max sur min » est compris entre 1,1 et 2,2 pour les valeurs basses et entre 1,2 et 2,9 pour les valeurs modérément élevées. Concernant le rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min », il est compris entre 1,0 et 1,1 pour les valeurs basses et entre 1,0 et 1,3 pour les valeurs modérément élevées chez les laboratoires professionnels. Pour les cabinets médicaux, il est compris entre 1,0 et 1,9 pour les valeurs basses et entre 1,0 et 1,2 pour les valeurs modérément élevées.

### **Centre 1**

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

#### *Valeurs pathologiques basses*

Dans le tableau 5-1-1, on observe les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum). L'appareil Reflotron est le plus utilisé parmi les cabinets totalisant la majorité des résultats. Trois séries d'appareils sur quatre – Cobas Mira, Reflotron et Vitros DT60 – obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils SpotChem obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Ces tendances ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau 5-1-1 Résultats de S-Glucose (n=30813) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Reflotron, SpotChem et Vitros DT60 utilisant des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses.

Légende : La flèche qui pointe vers le bas indique une pente négative, celle qui pointe vers le haut une pente positive. Quand il y a amélioration (diminution du CV % ou augmentation du pourcentage de résultats conformes), la flèche est surlignée en gris. Quand une tendance est statistiquement significative, la flèche apparaît en gras.

Méthode	Glucose – Valeurs pathologiques basses			
	Centre 1 – Cabinets médicaux			
	HK	GOD (système fermé)	GOD (système fermé)	GOD (système fermé)
Appareil	Cobas Mira	Reflotron	SpotChem	Vitros DT60
Période	1999-2007	1999-2007	1997-2007	1999-2007
N. enquêtes	14	23	20	16
N. de résultats	212	24 484	2 895	3 222
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	3,4	3,8	3,3	3,4
valeurs min-max	3,3-3,7	3,4-4,0	3,1-3,8	3,1-3,5
CV % pondéré	4,9	6,3	6,3	7,3
valeurs min-max	2,7-8,1	4,0-6,7	4,1-8,7	4,2-10,1
% résultats conformes pondérés	92,0	88,6	91,5	81,3
valeurs min-max	75,0-100	53,3-100	86,3-97,0	72,2-97,4
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0708 ↓	-0,0813 ↓	0,0773 ↑	-0,1670 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,7888 ↑	0,1012 ↑	-0,0398 ↓	1,2846 ↑

Tableau 5-1-2 Résultats de S-Glucose (n=1 300) obtenus par les cabinets médicaux du Centre 1 avec les appareils POCT des séries Glucotrend et Ascensia Elite utilisant des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Glu. – Valeurs pathol. basses	
	Centre 1 – Cab. méd.	
	GDH (système fermé)	GOD (système fermé)
Appareil	Glucotrend	Ascensia Elite
Période	1999-2008	2000-2008
N. enquêtes	15	14
N. de résultats	1 073	227
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	3,4	3,4
valeurs min-max	2,7-4,1	3,1-3,7
CV % pondéré	7,9	7,2
valeurs min-max	3,6-12,0	4,3-13,9
% résultats conformes pondérés	78,9	80,2
valeurs min-max	61,4-100	62,5-93,8
CV % pondérés annuels – Pente	0,4318 ↑	-0,2282 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-2,9613 ↓	0,5089 ↑

Les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum) sont décrits dans le tableau

5-1-2. La série d'appareils Glucotrend obtient une concordance négative des tendances (augmentation du CV % et diminution du pourcentage de résultats conformes) et la série d'appareils Ascensia Elite obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

### Valeurs pathologiques élevées

Dans le tableau 5-1-3 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques modérément élevées de glucose (sérum). L'appareil Reflotron est le plus utilisé parmi les cabinets totalisant la majorité des résultats. Deux séries d'appareils sur trois – Reflotron et Vitros DT60 – obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils SpotChem obtient une tendance discordante avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-1-3 Résultats de S-Glucose (n=22 505) obtenus par les cabinets médicaux du Centre 1 avec les appareils des séries Reflotron, SpotChem et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques modérément élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Glu. – Valeurs pathol. modérément élevées			
Centre 1 – Cabinets médicaux			
Méthode	GOD (système fermé)	GOD (système fermé)	GOD (système fermé)
Appareil	Reflotron	SpotChem	Vitros DT60
Période	2001-2007	2001-2007	2001-2007
N. enquêtes	21	19	19
N. de résultats	18 095	2 313	2 097
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	6,4	6,6	6,9
valeurs min-max	5,8-7,2	6,4-6,8	6,5-7,2
CV % pondéré	5,7	4,6	4,2
valeurs min-max	2,4-6,5	2,7-8,0	3,0-10,1
% résultats conformes pondérés	90,7	96,6	94,0
valeurs min-max	84,1-100	87,5-100	82,4-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0455 ↓	0,1893 ↑	-0,4507 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,3433 ↑	0,4076 ↑	0,0995 ↑

Les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques modérément élevées de glucose (sérum) sont décrits dans le tableau 5-1-4. Les deux séries d'appareils (Glucotrend et Ascensia Elite) obtiennent une concordance négative des tendances (augmentation du CV % et diminution du pourcentage de résultats conformes). Une tendance est statistiquement significative.

Tableau 5-1-4 Résultats de S-Glucose (n=1094) obtenus par les cabinets médicaux du Centre 1 avec les appareils POCT des séries Glucotrend et Ascensia Elite avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques modérément élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Glu. – Valeurs pathologiques modérément élevées	
	Centre 1 – Cab.méd.	
Appareil	GDH (système fermé) Glucotrend	GOD (système fermé) Ascensia Elite
Période	1999-2008	2001-2007
N. enquêtes	14	10
N. de résultats	922	172
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	6,6	7,7
valeurs min-max	5,8-7,4	7,2-8,3
CV % pondéré	8,2	7,5
valeurs min-max	3,2-13,9	4,5-13,5
% résultats conformes pondérés	79,2	85,5
valeurs min-max	60,7-92,1	63,1-100
CV % pondérés annuels – Pente	0,1872 ↑	0,7111 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-2,7299 ↓	-3,1404 ↓

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

#### Valeurs pathologiques basses

Tableau 5-1-5 Résultats de S-Glucose (n=4935) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Reflotron avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Glucose – Valeurs pathologiques basses				
	Centre 1 – Laboratoires professionnels				
Appareil	HK Cobas Mira	HK Hitachi	HK Integra	GOD (système fermé) Reflotron	GOD (système fermé) Vitros
Période	1999-2007	1999-2007	1999-2007	1999-2007	1999-2007
N. enquêtes	38	39	39	14	30
N. de résultats	879	969	2037	534	516
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	3,4	3,4	3,3	3,7	3,4
valeurs min-max	3,2-3,8	3,2-4,0	3,1-3,8	3,3-4,1	3,3-3,6
CV % pondéré	4,3	2,2	3,4	6,1	3,9
valeurs min-max	2,1-8,2	0,0-3,2	2,1-6,0	4,2-8,5	2,1-6,5
% résultats conformes pondérés	95,2	99,6	99,1	86,9	95,7
valeurs min-max	87,2-100	96,3-100	93,6-100	80,0-94,9	82,4-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1783 ↓	0,0528 ↑	-0,1493 ↓	-0,2553 ↓	-0,0888 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,3659 ↑	0,1641 ↑	0,2613 ↑	0,9243 ↑	-0,1859 ↓

Dans le tableau 5-1-5, on observe les résultats obtenus par les laboratoires

professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum). Quatre séries d'appareils obtiennent une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Deux séries d'appareils obtiennent une discordance des tendances, avec soit des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes (Hitachi), soit des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes (Vitros). Trois séries d'appareils – Cobas Mira, Integra et Reflotron – ont une concordance positive des tendances. Cinq tendances sont statistiquement significatives.

Les résultats obtenus par les laboratoires professionnels utilisant des appareils POCT avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de glucose (sérum) sont décrits dans le tableau 5-1-6. La série d'appareils Glucotrend obtient une concordance négative des tendances (augmentation du CV % et diminution du pourcentage de résultats conformes) et la série d'appareils Ascensia Elite obtient une discordance des tendances, avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

*Tableau 5-1-6 Résultats de S-Glucose (n=1422) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les appareils POCT des séries Glucotrend et Ascensia Elite avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Glu. – Valeurs pathol. basses	
	Centre 1 – Lab. prof.	
Appareil	GDH (système fermé) Glucotrend	GOD (système fermé) Ascensia Elite
Période	2000-2006	2001-2008
N. enquêtes	12	11
N. de résultats	770	652
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	3,5	3,4
valeurs min-max	2,6-4,0	3,1-3,5
CV % pondéré	6,6	6,9
valeurs min-max	3,7-12,8	2,8-9,6
% résultats conformes pondérés	90,5	84,7
valeurs min-max	73,7-100	69,2-91,9
CV % pondérés annuels – Pente	0,7790 ↑	0,2350 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-3,6011 ↓	1,3295 ↑

#### *Valeurs pathologiques modérément élevées*

Dans le tableau 5-1-7, on observe les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques modérément élevées de glucose (sérum). Quatre séries d'appareils – Cobas Mira, Hitachi, Reflotron et Vitros – obtiennent une concordance positive des tendances avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série

d'appareils Integra obtient une discordance des tendances, avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

Tableau 5-1-7 Résultats de S-Glucose (n=7161) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Reflotron avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques modérément élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Glucose – Valeurs pathologiques modérément élevées					
Centre 1 – Laboratoires professionnels					
Méthode	HK	HK	HK	GOD (système fermé) Reflotron	GOD (système fermé) Vitros
Appareil	Cobas Mira	Hitachi	Integra		
Période	1996-2007	1996-2007	1997-2007	2001-2007	1996-2007
N. enquêtes	65	68	58	13	51
N. de résultats	1846	1561	2531	416	807
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	7,0	7,0	6,6	6,3	6,8
valeurs min-max	6,4-7,1	6,4-8,3	6,3-7,2	5,7-6,9	6,2-6,8
CV % pondéré	3,7	2,2	2,9	6,4	2,6
valeurs min-max	1,7-6,4	0,7-4,3	1,0-4,3	3,8-8,9	1,1-4,6
% résultats conformes pondérés	96,6	99,5	99,2	87,5	97,9
valeurs min-max	63,6-100	90,9-100	93,6-100	74,5-100	87,5-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0579 ↓	-0,0315 ↓	0,0128 ↑	-0,1327 ↓	-0,0674 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1904 ↑	0,1000 ↑	0,1125 ↑	0,4447 ↑	0,3832 ↑

Tableau 5-1-8 Résultats de S-Glucose (n=1303) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les appareils POCT des séries Glucotrend et Ascensia Elite avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques modérément élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Glu. – Valeurs pathologiques modérément élevées		
Centre 1 – Lab. prof.		
Méthode	GDH (système fermé)	GOD (système fermé)
Appareil	Glucotrend	Ascensia Elite
Période	2001-2006	2001-2008
N. enquêtes	9	15
N. de résultats	493	810
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	6,8	7,7
valeurs min-max	6,1-7,4	7,0-8,4
CV % pondéré	6,7	5,3
valeurs min-max	4,5-10,3	2,8-10,1
% résultats conformes pondérés	88,0	89,8
valeurs min-max	65,0-100	72,2-100
CV % pondérés annuels – Pente	0,7607 ↑	-0,5905 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-5,9826 ↓	1,3145 ↑

Les résultats obtenus par les laboratoires professionnels utilisant des appareils POCT avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques modérément élevées de glucose (sérum) sont décrits dans le tableau 5-1-8. La série d'appareils Glucotrend obtient une concordance négative des tendances (augmentation du CV % et diminution du pourcentage de résultats conformes) alors que la série d'appareils Ascensia Elite obtient une concordance positive des tendances (diminution du CV % et augmentation du pourcentage de résultats conformes).

Dans le tableau 5-1-9 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques élevées de glucose dans les urines. Les deux séries d'appareils Hitachi et Integra obtiennent une concordance positive de tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

*Tableau 5-1-9 Résultats de glucose dans l'urine (n=1 303) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les appareils des séries Hitachi et Integra avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode Appareil Période	U-Glu. – Valeurs pathologiques élevées Centre 1 – Lab. prof.	
	HK	HK
	Hitachi	Integra
N. enquêtes	43	43
N. de résultats	709	1 049
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	15,6	14,3
valeurs min-max	8,3-24,8	8,0-24,5
CV % pondéré	2,2	3,4
valeurs min-max	0,8-4,7	1,6-7,2
% résultats conformes pondérés	96,1	95,9
valeurs min-max	83,3-100	80,0-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1236 ↓	-0,2233 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,9539 ↑	0,3525 ↑

## Centre 2

### *Valeurs physiologiques*

Les résultats obtenus avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de glucose (sérum) sont présentés dans le tableau 5-1-10. Trois séries d'appareils (Cobas Mira – avec des réactifs provenant de deux fabricants différents –, Hitachi et Vitros) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV %

et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Integra obtient une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

*Tableau 5-1-10 Résultats de S-Glucose (n=8757) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 2 avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. BM : réactifs bioMérieux, RA : réactifs Roche ou ABX. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Glucose – Valeurs physiologiques				
	Centre 2				
	GOD (BM)	GOD (RA)	HK	HK	GOD (système fermé) Vitros
Appareil	Cobas Mira	Cobas Mira	Hitachi	Integra	
Période	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	7	7	7	7	7
N. de résultats	962	511	2 357	1 488	3 439
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	5,9	5,8	5,6	5,4	5,6
valeurs min-max	5,0-6,4	4,9-6,3	4,8-6,3	4,8-6,1	4,8-6,2
CV % pondéré	5,4	4,7	3,2	3,2	2,8
valeurs min-max	4,0-6,4	3,3-5,4	2,1-3,6	2,2-3,9	2,1-3,4
% résultats conformes pondérés	89,8	95,1	97,9	98,6	98,1
valeurs min-max	83,9-95,2	92,7-100	96,7-99,3	97,4-100	96,3-99,4
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1406 ↓	-0,2101 ↓	-0,2102 ↓	-0,0971 ↓	-0,1977 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,9432 ↑	0,8811 ↑	0,2876 ↑	-0,0387 ↓	0,4136 ↑

*Tableau 5-1-11 Résultats de S-Glucose (n=5 114) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 2 avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques élevées. BM : réactifs bioMérieux, RA : réactifs Roche ou ABX. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Glucose – Valeurs pathologiques élevées				
	Centre 2				
	GOD (BM)	GOD (RA)	HK	HK	GOD (système fermé) Vitros
Appareil	Cobas Mira	Cobas Mira	Hitachi	Integra	
Période	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006
N. enquêtes	5	5	5	5	5
N. de résultats	872	540	556	784	2 362
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	14,3	14,6	14,2	14,8	14,4
valeurs min-max	10,5-16,1	10,7-17,0	10,6-16,1	10,6-16,0	10,4-16,3
CV % pondéré	5,0	4,9	3,4	3,0	2,5
valeurs min-max	4,3-5,5	4,2-5,2	1,6-3,9	2,7-3,5	2,1-3,0
% résultats conformes pondérés	91,4	92,6	96,8	98,6	98,1
valeurs min-max	89,3-94,1	85,0-96,4	94,5-99,2	98,1-100	96,8-99,2
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0973 ↓	-0,1582 ↓	-0,2886 ↓	-0,0394 ↓	-0,2503 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	1,1335 ↑	-0,6632 ↓	-0,1498 ↓	-0,2509 ↓	0,5939 ↑

## Valeurs pathologiques élevées

Dans le tableau 5-1-11, on observe les résultats obtenus avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques élevées de glucose (sérum). Deux séries d'appareils (Cobas Mira avec des réactifs bioMérieux et Vitros) obtiennent une concordance positive des tendances avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Trois séries d'appareils (Cobas Mira avec des réactifs Roche/ABX, Hitachi et Integra) obtiennent une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

### Centre 3

Dans le tableau 5-1-12 sont montrés les résultats obtenus avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de glucose (sérum). Deux séries d'appareils (Hitachi et Vitros) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Integra obtient une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

*Tableau 5-1-12 Résultats de S-Glucose (n=3770) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 3 avec les appareils des séries Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Glucose – Valeurs physiologiques		
	Centre 3		
Appareil	HK Hitachi	HK Integra	GOD (système fermé) Vitros
Période	1999-2007	1999-2007	1999-2007
N. enquêtes	30	30	30
N. de résultats	1401	1040	1329
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	5,4	5,2	5,4
valeurs min-max	4,2-6,7	4,2-6,5	4,3-6,3
CV % pondéré	2,6	2,5	2,6
valeurs min-max	0,9-3,8	1,5-3,7	1,3-3,7
% résultats conformes pondérés	99,4	99,4	99,3
valeurs min-max	97,4-100	96,0-100	94,4-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0375 ↓	-0,0285 ↓	-0,0533 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,0851 ↑	-0,0397 ↓	0,1760 ↑

Enfin, les résultats obtenus avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques élevées de glucose (sérum) sont présentés dans le tableau 5-1-13. La série

d'appareils Hitachi obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Deux séries d'appareils (Integra et Vitros) obtiennent une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-1-13 Résultats de S-Glucose (n=3616) obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 3 avec les appareils des séries Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques élevées. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Glucose – Valeurs pathologiques élevées		
	Centre 3		
Appareil	HK Hitachi	HK Integra	GOD (système fermé) Vitros
Période	1999-2007	1999-2007	1999-2007
N. enquêtes	28	28	28
N. de résultats	1404	933	1279
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	14,6	14,3	14,2
valeurs min-max	11,5-17,8	11,5-17,9	11,4-17,5
CV % pondéré	2,4	2,3	1,8
valeurs min-max	1,3-3,3	1,2-3,3	1,1-2,7
% résultats conformes pondérés	99,4	99,6	99,1
valeurs min-max	96,3-100	97,2-100	93,0-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0694 ↓	-0,0596 ↓	-0,0184 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,0304 ↑	-0,0131 ↓	-0,0457 ↓

### 5.1.2 Discussion

La comparaison des CV % et des pourcentages de résultats conformes pondérés calculés pour les laboratoires professionnels montre que les séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros obtiennent des performances très semblables dans les trois Centres et se classent en premier. Ils sont suivis par les utilisateurs des séries d'appareils Cobas Mira avec les réactifs à l'hexokinase ou à la glucose oxydase. Enfin, les séries d'appareils Reflotron et les lecteurs de glycémie ont obtenu des CV % plus élevés et des pourcentages de résultats conformes plus bas. Etant donné la différence entre les enquêtes organisées par les trois Centres concernant l'origine des matériaux de contrôle (fabricants différents ou échantillons de patients), le type d'échantillon (lyophilisé ou liquide), la fréquence des enquêtes et le nombre d'enquêtes par année, il est très intéressant de constater une telle homogénéité dans les performances des diverses séries d'appareils.

Les performances obtenues par les séries d'appareils Hitachi et Integra (réactifs à l'hexokinase) avec les échantillons de contrôle d'urine sont très semblables à celles obtenues avec les échantillons de sérum.

Pour les cabinets médicaux, les CV % pondérés sont plus élevés et les pourcentages de résultats conformes sont plus bas que ceux des laboratoires professionnels. Ces résultats

concordent avec ceux d'autres études (Hurst J et coll. 1998, Morandi PA et coll. 2007, Stull TM et coll. 1998) montrant que les performances des cabinets médicaux sont inférieures à celles des laboratoires professionnels.

Deux séries d'appareils ont été utilisées tant par les cabinets médicaux que par les laboratoires professionnels. Avec les séries d'appareils Cobas Mira, les laboratoires professionnels ont obtenu de meilleurs résultats (CV % et pourcentage de résultats conformes) par rapport aux cabinets. En revanche, les cabinets ont obtenu de meilleurs résultats avec les séries d'appareils Reflotron par rapport aux laboratoires professionnels. L'examen détaillé des laboratoires professionnels utilisant ces appareils a montré que ces derniers sont de petits laboratoires situés dans des cliniques, des centres de réhabilitation, des services d'urgence, des petits hôpitaux et des petits laboratoires privés. Ceci suggère que des efforts doivent être accomplis afin d'améliorer la performance de ces structures.

Si l'on considère l'origine des réactifs utilisés par les diverses séries d'appareils, on constate que la grande majorité utilise des réactifs provenant du même fabricant pour une enquête donnée. Même si le fabricant peut avoir changé dans le temps, pour une enquête donnée les réactifs provenaient du même fabricant. Il existe toutefois une exception : les utilisateurs des séries d'appareils Cobas Mira du Centre 1 ont utilisé, lors de chaque enquête, de un à trois fabricants de réactifs à l'hexokinase différents. Dans la mesure où le Centre 2 disposait d'un nombre plus important de résultats obtenus avec les appareils Cobas Mira, il a été possible de calculer les performances avec les résultats obtenus lors de l'utilisation d'un réactif provenant d'un seul fabricant. En comparant les CV % pondérés et les pourcentages de résultats conformes pondérés des Centres 1 et 2, il ressort que les performances sont très semblables. Ceci montre que l'origine des réactifs n'a pas joué un rôle majeur au niveau des performances pour ces appareils.

Etant donné que certains lots de matériaux de contrôle ont été utilisés lors de différentes enquêtes (Centre 1), il a été possible de comparer les résultats et les performances obtenus à plusieurs reprises. Six lots présentant des valeurs modérément élevées et trois lots avec des valeurs pathologiques basses ont chacun été utilisés un minimum de cinq fois par une série d'appareils au moins. Chaque lot a été utilisé lors de plusieurs enquêtes sur différentes années consécutives. Les rapports (ratios) entre « la valeur cible maximum et la valeur cible minimum » des différents lots sont compris entre 1,0 et 1,1. Ces ratios prouvent la stabilité des sérums de contrôle dans le temps. Les ratios des CV %, en revanche, ont beaucoup varié et sont compris entre 1,1 et 5,0. Les ratios des pourcentages de résultats conformes sont aussi variables et compris entre 1,0 et 1,9. Ceci montre que les nombreuses variables analytiques et post-analytiques influencent l'imprécision inter-laboratoire.

La plupart des pentes résultant des CV % annuels sont négatives (33 sur 43) et la plupart des pentes résultant des pourcentages de résultats conformes annuels sont positives

(29 sur 43). Si l'on ignore les résultats des lecteurs de glycémie, les améliorations sont encore plus marquées pour les CV % (31 sur 35) et pour les pourcentages de résultats conformes (26 sur 35). Ces résultats suggèrent qu'il y a eu une amélioration générale des performances dans le temps, tant pour les cabinets médicaux que pour les laboratoires professionnels. Certaines pentes étaient statistiquement significatives, mais la plupart ne l'étaient pas. Les raisons de ce constat peuvent être les suivantes : premièrement, les nombres de résultat par enquête et d'enquêtes par année n'étaient pas homogènes. Deuxièmement, les CV % qui peuvent être jusqu'à cinq fois plus grand pour le même lot, peuvent varier encore davantage d'une enquête à l'autre. Il n'est ainsi pas surprenant que des CV % pondérés annuels ne soient pas bien alignés, ce qui a conduit à des régressions linéaires statistiquement non significatives. Une constatation semblable est valable pour les pentes des pourcentages de résultats conformes pondérés annuels. Toutefois, même si un petit nombre de pentes est statistiquement significatif, le fait que la plupart des pentes indiquent une amélioration des performances suggère fortement une amélioration de la qualité des résultats (performance) corroborant d'autres études (Beaudonnet A et coll. 2000, Tholen D et coll. 1995).

A ce constat positif figurent des exceptions : les cabinets médicaux utilisant les séries d'appareils SpotChem et Glucotrend avec les concentrations basses de S-Glucose et les appareils Glucotrend et Ascensia Elite avec les concentrations modérément élevées de S-Glucose ont obtenu une concordance négative des tendances (augmentation des CV % et diminution des pourcentages de résultats conformes). Les laboratoires professionnels ont obtenu une concordance négative sur les deux niveaux de S-Glucose avec les séries d'appareils Glucotrend.

Ces résultats indiquent que la plupart des concordances négatives sont liées aux lecteurs de glycémie. La littérature est riche dans ce domaine : comme le rappelle Plebani M (2009), ces appareils se sont rapidement répandus dans le milieu hospitalier, car ils présentent l'avantage de donner rapidement des résultats. Mais leur présence a créé de nouveaux problèmes, comme l'imprécision et la non-intégration dans le système informatique du laboratoire central. Certaines études indiquent que, globalement, les bénéfices apportés par les lecteurs de glycémie sont supérieurs à leurs inconvénients (Petersen JR et coll. 2008) et qu'un bon encadrement dans les services hospitaliers est nécessaire (Hêches X, 2005). D'autres prétendent que leurs performances ne sont pas toujours suffisantes (Rice et coll. 2010, Scott MG et coll. 2009) ou que le nombre d'erreurs post-analytiques lié à leur utilisation est élevé mais sans conséquences pour les patients (Carraro P et coll. 2009). Une étude a même indiqué que les valeurs obtenues par les lecteurs de glycémies peuvent dépendre du lot de bandelettes utilisées (Kristensen GBB et coll. 2005) lors des EEQ.

Après la soumission et l'acceptation des résultats présentés ci-dessus pour

publication (Morandi PA et coll. 2010), un relecteur a regretté l'absence de résultats relatifs aux lecteurs de glycémie. Suite à cette remarque, l'analyse de résultats provenant de lecteurs de glycémie a été ajoutée aux autres séries d'appareils. Les résultats fournis par deux séries de lecteurs de glycémie ont été évalués, car ce sont les seuls qui ont donné des résultats sur une longue période. D'autres séries de lecteurs ont donné des résultats pendant une période courte car les modèles ont changé. On observe une rotation rapide des modèles de lecteurs chez les laboratoires participants aux EEQ mais aussi chez les fabricants. En effet, les lecteurs Glucotrend et Glucotrend 2 ne sont, à l'heure actuelle, plus fabriqués par Roche. Sur la base des résultats des EEQ, les deux séries de lecteurs de glycémie retenues ont obtenu des CV % plus élevés, des pourcentages de résultats conformes plus bas et des amplitudes (min-max) de CV % plus grandes par rapport à la quasi totalité des autres appareils. Ceci montre qu'avec les échantillons de contrôle externe, mais très probablement aussi avec les échantillons de patients, leurs performances doivent être améliorées.

Il est également intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard ([www.westgard.com/biodatabase1.htm](http://www.westgard.com/biodatabase1.htm)). Ce dernier a défini la variabilité de concentration de chaque analyte dans le sang sous la forme d'un CV intra-individuel ( $CV_w$ ). Il a ensuite proposé que l'imprécision souhaitable d'une mesure (I) doit être inférieure à  $0,5CV_w$ . Pour le S-glucose, le  $CV_w$  est égal à 5,7 %, donc I doit être inférieur à 2,9 %. Si l'on émet l'hypothèse que les résultats obtenus par les mêmes séries d'appareils avec les réactifs provenant du même fabricant peuvent être considérés comme des systèmes fermés, alors la variabilité inter-laboratoire devrait être semblable à la variabilité intra-laboratoire. On peut ainsi comparer la variabilité inter-laboratoire calculée sur la base des résultats des EEQ (CV %) avec l'imprécision souhaitable. Il en ressort qu'un très faible nombre de séries d'appareils obtient un CV % < 2,9 %. Certaines études (Linko S et coll. 1998, Wood WG 2008) ont montré que, même avec des échantillons de patients, les CV % obtenus pour l'analyte S-Glucose étaient supérieurs à l'imprécision proposée par C. Ricos sur le site de Westgard.

Pour le U-Glucose, le site Internet de Westgard ne donne aucune imprécision souhaitable. Les CV % obtenus sont toutefois semblables à ceux obtenus pour le glucose dans le sérum. Seules les séries d'appareils Hitachi obtiennent un CV % pondéré inférieur à 2,8 %.

### **5.1.3 Conclusion**

Pour les cabinets médicaux, les CV % pondérés globaux étaient compris entre 4,2 et 7,3 % pour les appareils non-POCT et entre 7,2 et 8,2 pour les POCT ; les pourcentages de résultats conformes pondérés globaux étaient compris entre 81,3 et 96,6 % pour les

appareils non-POCT et entre 78,9 et 85,5 % pour les POCT. Pour les laboratoires professionnels – tous Centres confondus – les CV % pondérés globaux des appareils non-POCT étaient compris entre 1,8 et 6,4 % et entre 5,3 et 6,9 % pour les POCT ; les pourcentages de résultats conformes pondérés globaux étaient compris entre 86,9 et 99,6 % pour les appareils non-POCT et entre 84,7 et 90,5 % pour les POCT. Les utilisateurs des séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros ont obtenu les meilleures performances, suivis par les utilisateurs des séries Cobas Mira. En dernière position, se trouvent les utilisateurs des séries Reflotron et des POCT Glucotrend et Ascensia Elite.

Si l'on considère toutes les pentes des CV % et des pourcentages de résultats conformes des laboratoires professionnels des trois Centres, on obtient 49 améliorations sur 64 (77%) avec 36 078 résultats. Pour les cabinets médicaux, on obtient 13 améliorations sur 22 (59%) avec 55 712 résultats. Globalement, pour le glucose, il y a eu 62 améliorations sur 86 (72%) avec 91 790 résultats.

## 5.2 S-Calcium total

La majorité du calcium est contenue dans les os. Une toute petite partie du calcium ne se trouvant pas dans les os (1 %) joue des rôles très importants dont la repolarisation de la membrane cellulaire, la transmission de l'influx nerveux, la coagulation, l'activation enzymatique et la perméabilité des membranes cellulaires. Sa concentration sanguine est ainsi strictement régulée par l'organisme et diverses hormones règlent son absorption intestinale, son élimination rénale, sa déposition au niveau osseux (minéralisation) ou sa mobilisation à partir des os. Comme le rappellent Cooper MS et Gittoes NJL (2008), l'hypocalcémie est fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés et aux soins intensifs. Un certain nombre de médicaments sont également responsables d'hypocalcémies (Liamis G et coll. 2009), d'où l'importance de son dosage précis.

### **Chimie dite liquide, choix de la méthode colorimétrique pour les systèmes ouverts et appareils retenus**

Les systèmes ouverts disposent de réactifs basés sur des réactions colorimétriques pour la détermination du calcium total dans le sang. Comme pour le glucose, les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats sont les Cobas Mira, Integra et Hitachi.

### **Chimie dite sèche et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant donné le plus grand nombre de données dans la période étudiée sont les SpotChem et Vitros. Ces appareils utilisent également une réaction colorimétrique pour le dosage du calcium total dans le sang.

## **Principes biochimiques**

### Méthode colorimétrique à la o-crésolphtaléine

Dans un milieu alcalin et en présence d'o-crésolphtaléine (o-CPC), il y a formation d'un complexe calcium-o-CPC coloré qui est mesuré par spectrophotométrie (Cobas Mira, Hitachi, Integra et SpotChem).

### Méthode colorimétrique à l'arsenazo

Dans un milieu acide et en présence d'arsenazo, il y a formation d'un complexe calcium-arsenazo coloré qui est mesuré par spectrorélectométrie (Vitros et Vitros DT60).

## **Tolérances**

La QUALAB a fixé une tolérance de 12% pour le calcium, indépendamment de la concentration. Ce pourcentage est plus élevé que celui utilisé en France par l'AFSSAPS, qui est de 4,6 % (AFSSAPS 2005, 2006 et 2007) pour le sérum. Comme pour le glucose, en Belgique, il existe également un pourcentage de tolérance, mais l'évaluation des résultats « corrects » est plus élaborée et pas directement comparable à la tolérance suisse. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 12$  %.

## **Résultats retenus**

Concernant le Centre 1, l'analyse des résultats a été possible pour des valeurs pathologiques basses (<2,1 mmol/L) et physiologiques (2,1-2,55 mmol/L). Il existe des valeurs correspondant aux niveaux pathologiques élevés (>2,55 mmol/L) mais en nombre insuffisant pour être analysées. Pour le Centre 2, l'analyse a été possible pour les valeurs physiologiques uniquement et pour le Centre 3, l'analyse a été effectuée sur les valeurs physiologiques et pathologiques élevées.

### **5.2.1 Résultats**

#### *Comparaison des résultats des lots – Centre 1*

Lorsqu'un lot de matériaux de contrôle a été utilisé lors d'un minimum de cinq enquêtes d'EEQ par une des séries d'appareils au moins (Centre 1), la valeur cible et le CV % ont été analysés. Ainsi, trois lots ont été analysés pour les valeurs pathologiques basses et six pour les valeurs physiologiques (Annexe Calcium – Tableaux des comparaisons des lots).

Pour les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux, le rapport « cible max sur min » (ratio) est compris entre 1,0 et 1,1 pour les deux niveaux de calcium. En revanche, pour les laboratoires professionnels, le rapport « CV % max sur min » est beaucoup plus variable car compris entre 1,6 et 3,2 pour les valeurs basses et entre 1,2 et 3,1 pour les valeurs physiologiques. Pour les cabinets médicaux, le rapport « CV % max sur min » est compris entre 1,1 et 1,6 pour les valeurs basses et entre 1,0 et 1,6 pour les valeurs physiologiques. Concernant le rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min », il est compris entre 1,0 et 1,3 pour les valeurs basses et entre 1,0 et 1,1 pour les valeurs physiologiques chez les laboratoires professionnels. Pour les cabinets médicaux, il

est compris entre 1,0 et 1,3 pour les valeurs basses et entre 1,0 et 1,1 pour les valeurs physiologiques.

## Centre 1

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

### *Valeurs pathologiques basses*

Dans le tableau 5-2-1, on observe les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de calcium. Une série d'appareils (Vitros DT60) obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. L'autre série d'appareils (SpotChem) obtient une tendance discordante avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

*Tableau 5-2-1 Résultats de calcium (n=3868) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries SpotChem et Vitros DT60 avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Ca. – Valeurs pathol. basses	
	Centre 1 – Cab. méd.	
Appareil	Colorimétrique, o-CPC (système fermé) SpotChem	Colorimétrique, arsenazo (système fermé) Vitros DT60
Période	1997-2007	1998-2007
N. enquêtes	25	16
N. de résultats	2037	1831
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	1,5	1,5
valeurs min-max	1,1-2,1	1,3-2,0
CV % pondéré	8,0	6,0
valeurs min-max	2,5-10,8	4,5-8,6
% résultats conformes pondérés	85,1	88,5
valeurs min-max	70,8-100	78,8-94,1
CV % pondérés annuels – Pente	0,0962 ↑	0,0434 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1241 ↑	-0,4018 ↓

### *Valeurs physiologiques*

Dans le tableau 5-2-2 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de calcium. Une série d'appareils (Vitros DT60) obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. L'autre série d'appareils (SpotChem) obtient une tendance discordante avec des diminutions du

CV % et du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-2-2 Résultats de calcium (n=3534) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries SpotChem et Vitros DT60 avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Ca. – Valeurs physiologiques	
	Centre 1 – Cab. méd.	
Appareil	Colorimétrique, o-CPC (système fermé) SpotChem	Colorimétrique, arsenazo (système fermé) Vitros DT60
Période	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	18	18
N. de résultats	1559	1975
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	2,6	2,3
valeurs min-max	2,1-2,8	2,1-2,5
CV % pondéré	7,3	5,2
valeurs min-max	5,3-8,3	3,6-6,6
% résultats conformes pondérés	93,7	93,3
valeurs min-max	67,9-100	89,3-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1560 ↓	-0,1356 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-0,4013 ↓	0,2317 ↑

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

Valeurs pathologiques basses

Tableau 5-2-3 Résultats de calcium (n=5213) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Calcium – Valeurs pathologiques basses			
	Centre 1 – Laboratoires professionnels			
Appareil	Colorimétrique, o-CPC Cobas Mira	Colorimétrique, o-CPC Hitachi	Colorimétrique, o-CPC Integra	Colorimétrique, arsenazo (système fermé) Vitros
Période	1996-2007	1998-2007	1998-2007	1998-2007
N. enquêtes	39	42	42	31
N. de résultats	1237	1230	2190	556
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	1,5	1,5	1,5	1,5
valeurs min-max	1,4-2,1	1,5-2,1	1,4-2,0	1,3-2,0
CV % pondéré	4,9	2,8	3,2	3,1
valeurs min-max	2,4-8,8	1,9-4,5	2,1-4,6	1,3-5,4
% résultats conformes pondérés	93,0	99,2	99,0	99,3
valeurs min-max	79,0-100	93,8-100	94,6-100	95,0-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0732 ↓	0,0321 ↑	-0,0060 ↓	-0,0634 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-0,0391 ↓	0,0481 ↑	-0,0068 ↓	0,0282 ↑

Dans le tableau 5-2-3, on observe les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses de calcium. Une série d'appareils (Vitros) obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Les trois autres séries d'appareils obtiennent des tendances discordantes avec soit des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes (Hitachi), soit des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes (Cobas Mita et Integra).

### Valeurs physiologiques

Les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de calcium sont présentés dans le tableau 5-2-4. Les quatre séries d'appareils obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-2-4 Résultats de calcium (n=6915) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Calcium – Valeurs physiologiques			
	Centre 1 – Laboratoires professionnels			
Appareil	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, arsenazo (système fermé)
Période	Cobas Mira	Hitachi	Integra	Vitros
N. enquêtes	51	54	53	42
N. de résultats	2 124	1 652	2 444	695
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	2,4	2,4	2,4	2,4
valeurs min-max	2,2-2,6	2,2-2,6	2,2-2,7	2,1-2,8
CV % pondéré	3,8	2,5	2,7	2,4
valeurs min-max	1,4-5,7	1,2-4,3	1,5-3,8	1,1-4,8
% résultats conformes pondérés	97,7	99,6	99,4	99,9
valeurs min-max	88,2-100	93,5-100	93,8-100	94,4-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0607 ↓	-0,0005 ↓	-0,0298 ↓	-0,0406 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1335 ↑	0,0955 ↑	0,1755 ↑	0,0060 ↑

## Centre 2

Dans le tableau 5-2-5, on observe les résultats obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 2 avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de calcium. Trois séries d'appareils (Cobas Mira, Hitachi et Vitros) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareils (Integra) obtient une discordance des tendances,

avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

*Tableau 5-2-5 Résultats de calcium (n=16 701) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 2) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode	Calcium – Valeurs physiologiques			
	Centre 2			
	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, arsenazo (système fermé)
Appareil	Cobas Mira	Hitachi	Integra	Vitros
Période	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2006
N. enquêtes	15	15	15	13
N. de résultats	970	6499	2820	6412
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	2,4	2,4	2,4	2,4
valeurs min-max	2,1-2,7	2,1-2,7	2,0-2,7	2,1-2,7
CV % pondéré	3,8	2,6	2,8	2,6
valeurs min-max	2,3-5,0	2,1-3,0	2,4-3,8	2,1-3,5
% résultats conformes pondérés	96,9	99,0	99,4	98,8
valeurs min-max	93,8-100	98,0-100	98,6-100	97,4-99,8
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1982 ↓	-0,0034 ↓	-0,0465 ↓	-0,0638 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,4320 ↑	0,0208 ↑	-0,0636 ↓	0,0861 ↑

### Centre 3

Dans le tableau 5-2-6 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 3 avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de calcium. Deux séries d'appareils (Hitachi et Integra) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Vitros obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

Enfin, les résultats obtenus par les laboratoires professionnels du Centre 3 avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques élevées de calcium sont présentés dans le tableau 5-2-7. La série d'appareils Integra obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Les deux autres séries d'appareils (Hitachi et Vitros) obtiennent une discordance des tendances, avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-2-6 Résultats de calcium (n=3842) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 3) avec les appareils des séries Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Calcium – Valeurs physiologiques		
	Centre 3		
	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, arsenazo (système fermé)
Appareil	Hitachi	Integra	Vitros
Période	1999-2008	1999-2008	1999-2008
N. enquêtes	33	32	29
N. de résultats	1 459	1 131	1 252
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	2,3	2,2	2,3
valeurs min-max	2,1-2,5	2,0-2,5	(2,1-2,5)
CV % pondéré	2,2	2,2	2,3
valeurs min-max	0,9-3,2	0,8-3,2	(1,6-3,4)
% résultats conformes pondérés	99,5	99,8	99,0
valeurs min-max	97,2-100	92,3-100	(95,7-100)
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0417 ↓	-0,0159 ↓	0,0067 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1011 ↑	0,4091 ↑	-0,0014 ↓

Tableau 5-2-7 Résultats de calcium (n=5242) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 3) avec les appareils des séries Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	Calcium – Valeurs pathologiques élevées		
	Centre 3		
	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, o-CPC	Colorimétrique, arsenazo (système fermé)
Appareil	Hitachi	Integra	Vitros
Période	1999-2008	1999-2008	1999-2008
N. enquêtes	39	38	38
N. de résultats	2 275	1 162	1 805
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	3,3	3,3	3,2
valeurs min-max	2,6-3,9	2,6-4,0	2,6-3,8
CV % pondéré	2,2	2,4	2,5
valeurs min-max	1,8-3,2	0,7-4,6	1,4-4,3
% résultats conformes pondérés	99,3	99,8	99,0
valeurs min-max	97,2-100	95,5-100	92,5-100
CV % pondérés annuels – Pente	0,0272 ↑	-0,0178 ↓	0,0541 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,0941 ↑	0,0584 ↑	0,0332 ↑

## 5.2.2 Discussion

L'analyse des résultats obtenus lors de diverses enquêtes où le même lot a été utilisé (Centre 1) montre que, pour les deux niveaux de calcium, les lots de contrôle sont stables d'une enquête à l'autre, car les valeurs cibles calculées sont très semblables et donc

reproductibles. En effet, le rapport (ratio) « cible max sur min » est compris entre 1,0 et 1,1. En revanche, le rapport « CV % max sur min » est beaucoup plus variable car compris entre 1,1 et 3,2. Le rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min » est, quant à lui, compris entre 1,0 et 1,3 (Annexe Calcium – Tableaux des comparaisons des lots). Ceci montre que, comme pour le glucose, les nombreuses variables analytiques et post-analytiques influencent l'imprécision inter-laboratoire.

Les CV % et les pourcentages de résultats conformes obtenus par les laboratoires professionnels des trois Centres, tous niveaux de calcium confondus, sont remarquablement semblables pour les différentes séries d'appareils. Ce constat est semblable à celui effectué pour le S-Glucose. Les séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros obtiennent les meilleures performances avec des CV % compris entre 2,2 et 3,2 % et des pourcentages de résultats conformes entre 98,8 et 99,9 %. Ils sont suivis par les séries d'appareils Cobas Mira qui obtiennent des CV % compris entre 3,8 et 4,9 % et des pourcentages des résultats conformes compris entre 93,0 et 97,7 %. Comme pour les résultats du S-Glucose, les cabinets médicaux ont obtenu les moins bonnes performances. En effet, avec les séries d'appareils SpotChem et Vitros DT60, les CV % sont compris entre 5,2 et 8,0 % et les pourcentages de résultats conformes entre 85,1 et 93,7 %, tous niveaux de calcium confondus.

Il est très difficile de comparer ces performances car la littérature est très pauvre dans ce domaine.

La plupart des pentes résultant des CV % annuels sont négatives (16 sur 22) et la plupart des pentes résultant des pourcentages de résultats conformes annuels sont positives (16 sur 22). Avec cet analyte, on observe qu'il y a une amélioration générale des performances dans le temps, en particulier pour les laboratoires professionnels. Certaines pentes sont statistiquement significatives, mais beaucoup ne le sont pas. Les raisons déjà évoquées pour le glucose sont également valables pour cet analyte.

Les utilisateurs des séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros des trois Centres obtiennent lors des différentes enquêtes de petits CV % et de grands pourcentages de résultats conformes : il n'est de ce fait pas étonnant que les améliorations (pentes) ne soient pas particulièrement marquées.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Pour le calcium, le  $CV_w$  est égal à 1,9 %, donc I doit être inférieur à 1,0 %. Les CV % calculés dans ce travail sont tous supérieurs à l'imprécision souhaitable proposée C. Ricos sur le site de Westgard. Ce résultat est en accord avec l'étude de Linko S et coll. (1998) : celle-ci a montré qu'avec des échantillons de patients, les CV % obtenus pour l'analyte calcium étaient supérieurs à l'imprécision souhaitable.

### 5.2.3 Conclusion

Chez les laboratoires professionnels, les utilisateurs des séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros ont obtenu les meilleures performances avec des CV % pondérés globaux compris entre 2,2 et 3,8 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 98,8 et 99,9 %. Ils sont suivis par les utilisateurs des séries Cobas Mira qui ont obtenu des CV % compris entre 3,8 et 4,9 % et des pourcentages de résultats conformes entre 93,0 et 97,7 %. En dernière position, se trouvent les cabinets médicaux utilisant les séries d'appareils Vitros DT60 et SpotChem qui ont obtenu des CV % compris entre 5,2 et 8,0 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 85,1 et 93,7 %.

Si l'on considère toutes les tendances des CV % et des pourcentages de résultats conformes des laboratoires professionnels des trois Centres, on obtient 28 améliorations sur 36 (78 %) avec 37 913 résultats. Pour les cabinets médicaux, on obtient 4 améliorations sur 8 (50 %) avec 7 402 résultats. Globalement, il y a donc eu 32 améliorations sur 44 (73%) avec 45 315 résultats de calcium.

### **5.3 S-Triglycérides**

Les triglycérides sont contenus dans les aliments mais ils sont aussi fabriqués par le foie. Ils font partie des analytes mesurés lors d'un bilan lipidique. Leurs dosages peuvent être demandés, par exemple, lors d'investigations d'anomalies lipidiques héréditaires, de dépistages en cas d'obésité, de diabète ou de maladies du foie. C'est un analyte également utilisé pour évaluer le risque cardiovasculaire.

#### **Chimie dite liquide, choix de la méthode pour les systèmes ouverts et appareils retenus**

Les systèmes ouverts disposent de réactifs basés sur des cascades de réactions enzymatiques pour la détermination des triglycérides dans le sang. Comme pour le glucose, les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats sont les Cobas Mira, Hitachi et Integra.

#### **Chimie dite sèche et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant donné le plus grand nombre de données dans la période étudiée sont les Reflotron, SpotChem et Vitros. Ces appareils utilisent également des réactions enzymatiques pour le dosage des triglycérides dans le sang.

#### **Principes biochimiques**

##### Colorimétrique-enzymatique

La lipase hydrolyse les triglycérides en glycérol et acides gras (méthode sans correction : dosage des triglycérides + glycérol libre). Le glycérol est transformé en glycérol-3-phosphate par la glycérokinase. Le glycérol phosphate oxydase transforme le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone-phosphate et produit du  $H_2O_2$ . Ce dernier, en contact avec la peroxydase, transforme un indicateur incolore en un indicateur coloré en libérant de l' $H_2O$  (Cobas Mira, Hitachi, Integra, Reflotron, SpotChem, Vitros).

#### **Tolérance QUALAB**

La QUALAB a fixé une tolérance de 20 % pour les triglycérides, indépendamment de la concentration. A titre d'exemple, ce pourcentage est semblable à ceux utilisés en France par l'AFSSAPS, lesquels sont compris entre 16 et 20 % (AFSSAPS 2006 et 2007) en fonction de la concentration sérique. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par

chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 20\%$ .

## Résultats retenus

L'analyse des résultats n'a été possible que pour des valeurs physiologiques ( $\geq 1$  et  $< 1,8$  mmol/L). Il existe des valeurs physiologiques plus basses ( $> 0,45$  et  $< 1,0$  mmol/L) ou pathologiques élevées ( $> 1,8$  mmol/L) mais en nombre insuffisant pour être analysées.

### 5.3.1 Résultats

#### *Comparaison des résultats des lots – Centre 1*

Lorsqu'un lot de matériaux de contrôle a été utilisé lors de cinq enquêtes d'EEQ au minimum par une des séries d'appareils au moins (Centre 1), la valeur cible et le CV % ont été analysés. Ainsi, sept lots ont été analysés pour les valeurs physiologiques (Annexe Triglycérides – Tableaux des comparaisons des lots).

Pour les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux, le rapport (ratio) « cible max sur min » est compris entre 1,0 et 1,1. En revanche, pour les laboratoires professionnels, le rapport « CV % max sur min » est beaucoup plus variable car compris entre 1,6 et 20,7. Pour les cabinets médicaux, le rapport « CV % max sur min » est compris entre 1,1 et 3,2. Quant au rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min », il est compris entre 1,0 et 1,3 chez les laboratoires professionnels et entre 1,0 et 1,6 pour les cabinets médicaux.

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

#### *Valeurs physiologiques*

Dans le tableau 5-3-1 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de triglycérides. Trois séries d'appareils (Cobas Mira, SpotChem et Vitros DT60) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Reflotron obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Deux tendances sont statistiquement significatives.

Tableau 5-3-1 Résultats de triglycérides (n=53638) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Reflotron, SpotChem et Vitros DT60 avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Triglycérides – Valeurs physiologiques				
Centre 1 – Cabinets médicaux				
Méthode	Colorimétrique - enzymatique	Colorimétrique - enzymatique (système fermé)	Colorimétrique - enzymatique (système fermé)	Colorimétrique - enzymatique (système fermé)
Appareil	Cobas Mira	Reflotron	SpotChem	Vitros DT60
Période	1996-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	26	41	34	29
N. de résultats	520	43 535	4 289	5 294
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	1,5	1,4	1,4	1,4
valeurs min-max	1,0-1,8	1,0-1,9	1,0-1,9	1,0-1,9
CV % pondéré	6,1	8,8	5,6	7,0
valeurs min-max	3,5-11,3	3,4-27,0	3,3-9,7	4,9-9,6
% résultats conformes pondérés	97,5	94,0	98,3	95,8
valeurs min-max	86,7-100	63,9-100	82,6-100	89,7-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,3320 ↓	0,6514 ↑	-0,0502 ↓	-0,0522 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1261 ↑	-0,8245 ↓	0,8484 ↑	0,0416 ↑

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

### Valeurs physiologiques

Tableau 5-3-2 Résultats de triglycérides (n=10094) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra, Reflotron et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Triglycérides – Valeurs physiologiques					
Centre 1 – Laboratoires professionnels					
Méthode	Colorimétrique - enzymatique	Colorimétrique - enzymatique	Colorimétrique - enzymatique	Colorimétrique - enzymatique (système fermé)	Colorimétrique - enzymatique (système fermé)
Appareil	Cobas Mira	Hitachi	Integra	Reflotron	Vitros
Période	1996-2007	1996-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	69	74	66	26	48
N. de résultats	3 004	2 066	3 320	886	818
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	1,5	1,5	1,4	1,4	1,5
valeurs min-max	1,0-1,9	1,0-1,9	1,0-1,8	1,0-1,8	1,0-1,9
CV % pondéré	6,3	3,3	3,3	8,8	3,1
valeurs min-max	0,5-10,4	1,4-5,9	1,6-6,7	3,4-19,2	1,2-5,6
% résultats conformes pondérés	98,3	99,5	98,9	90,2	98,8
valeurs min-max	85,7-100	94,9-100	78,1-100	70,0-100	88,9-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,2054 ↓	-0,0761 ↓	-0,1580 ↓	0,8193 ↑	-0,1162 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1716 ↑	0,0174 ↑	0,4429 ↑	-1,3578 ↓	-0,0058 ↓

Dans le tableau 5-3-2, on observe les résultats obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de triglycérides. Trois séries d'appareils (Cobas Mira, Hitachi et Integra) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Reflotron obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Enfin, les séries d'appareils Vitros obtiennent une discordance des tendances avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Six tendances sont statistiquement significatives.

### 5.3.2 Discussion

L'analyse des résultats obtenus lors de diverses enquêtes en utilisant le même lot (Centre 1) montre que les lots de contrôle sont stables d'une enquête à l'autre, car les valeurs cibles calculées sont très semblables et donc reproductibles. En effet, le rapport (ratio) « cible max sur min » est compris entre 1,0 et 1,1. En revanche, le rapport « CV % max sur min » est beaucoup plus variable car compris entre 1,0 et 20,7. Le rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min » est, quant à lui, compris entre 1,0 et 1,6. Encore une fois, ceci montre que les nombreuses variables analytiques et post-analytiques influencent l'imprécision inter-laboratoire.

Les séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros obtiennent les meilleures performances avec des CV % compris entre 3,1 et 3,3 % et des pourcentages de résultats conformes entre 98,8 et 99,5 %. Ils sont suivis par les séries d'appareils Cobas Mira qui obtiennent un CV % de 6,3 % et un pourcentage de résultats conformes de 98,3 %. Enfin les utilisateurs de Reflotron obtiennent un CV % de 8,8 % et un pourcentage de résultats conformes de 90,2 %. Comme déjà observé avec d'autres analytes, les cabinets médicaux obtiennent les moins bonnes performances. Les meilleures performances (CV % et pourcentages de résultats conformes) ont été obtenues avec les séries d'appareils SpotChem (5,6 % et 98,3 %), suivies par les séries Cobas Mira (6,1 % et 97,5 %), puis par les séries Vitros DT60 (7,0 % et 95,8 %) et, pour terminer, par les séries Reflotron (8,8 % et 94,0 %).

Il est difficile de comparer les performances obtenues dans ce travail avec des données de la littérature, car les publications sont très peu nombreuses.

La plupart des pentes résultant des CV % annuels sont négatives (7 sur 9) et la plupart des pentes résultant des pourcentages de résultats conformes annuels sont positives (6 sur 9). Avec cet analyte aussi, on observe une amélioration générale des performances dans le temps. Certaines pentes sont statistiquement significatives, mais la plupart ne le sont pas. Les raisons déjà évoquées pour le glucose sont également valables. Bien que les

utilisateurs des séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros obtiennent de petits CV % ( $\leq 3,3$  %) et de grands pourcentages de résultats conformes ( $\geq 98,8$  %), on observe une amélioration des performances qui est même dans certains cas statistiquement significative.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Pour les triglycérides, le  $CV_w$  est égal à 20,9 %, donc il doit être inférieur à 10,5 %. Les CV % calculés dans ce travail sont tous inférieurs à l'imprécision souhaitable proposée par C. Ricos sur le site de Westgard. Ceci indique que pour le dosage des triglycérides l'imprécision des séries d'appareils n'augmente pas de manière notable (moins de 12 %) la variabilité intra-individuelle.

### 5.3.3 Conclusion

Chez les laboratoires professionnels, les utilisateurs des séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros ont obtenu les meilleures performances, avec des CV % compris entre 3,1 et 3,3 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 98,8 et 99,5 %. Suivent les utilisateurs des séries Cobas Mira avec un CV % de 6,3 et un pourcentage de résultats conformes de 98,3. En dernière position figurent les utilisateurs des séries Reflotron avec un CV % de 8,8 et un pourcentage de résultats conformes de 90,2. Pour les cabinets médicaux, les séries d'appareils ayant donné les meilleurs résultats (CV % et pourcentage de résultats conformes) sont les SpotChem (5,6 %, 98,3 %), suivies par les Cobas Mira (6,1 %, 97,5 %), puis par les Vitros DT60 (7,0 %, 95,8 %) et, pour terminer, par les Reflotron (8,8 %, 94,0 %).

Si l'on considère les tendances des CV % et des pourcentages de résultats conformes des laboratoires professionnels, on obtient 7 améliorations sur 10 (70 %) avec 10 094 résultats. Pour les cabinets médicaux, on obtient 6 améliorations sur 8 (75 %) avec 53 638 résultats. Globalement, il y a donc eu 13 améliorations sur 18 (72 %) avec 63 732 résultats physiologiques ( $\geq 1$  et  $< 1,8$  mmol/L) de triglycérides.

## 5.4 S-Créatine kinase (CK)

La créatine kinase (CK) est une enzyme qui se trouve dans les tissus musculaires (dimère MM), du myocarde (dimère MB) et dans le cerveau (dimère BB). Elle permet le transfert d'un groupe phosphate. Une augmentation de cette enzyme dans le sang peut indiquer différentes pathologies dont un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une myocardite, une dystrophie musculaire, une dermatomyosite, etc.

### **Chimie dite liquide, choix de la méthode pour les systèmes ouverts et appareils retenus**

Les systèmes ouverts disposent de réactifs basés sur des cascades de réactions enzymatiques pour la détermination de la créatine kinase dans le sang. Comme pour le glucose, les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats sont les Cobas Mira, Hitachi et Integra.

### **Chimie dite sèche et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant donné le plus grand nombre de données dans la période étudiée sont les Reflotron, SpotChem et Vitros. Ces appareils utilisent également des réactions enzymatiques pour le dosage de la créatine kinase dans le sang.

### **Principes biochimiques**

#### Activité enzymatique (1)

En présence de créatine phosphate et d'ADP, la CK produit de la créatine et de l'ATP. L'hexokinase, en présence de glucose et d'ATP, produit du glucose-6-phosphate. La glucose-6-phosphate déshydrogénase transforme le glucose-6-phosphate et le NADP en gluconolactone-6-phosphate et NADPH. Ce dernier est mesuré par spectrophotométrie (Cobas Mira, Hitachi, Integra) ou après une réaction colorimétrique ultérieure (SpotChem).

#### Activité enzymatique (2)

En présence de créatine phosphate et d'ADP, la CK produit de la créatine et de l'ATP. Le glycérol se transforme en glycérol-3-phosphate en présence de glycérokinase et d'ATP. Le glycérol-3-phosphate est oxydé en dihydroxyacétone-phosphate par l'oxygène sous l'action catalytique de la glycéro-phosphate-oxydase et il y a formation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'eau oxygénée, en présence de peroxydase, oxyde un indicateur qui se colore (Reflotron, Vitros).

## **Tolérance QUALAB**

La QUALAB a fixé une tolérance de 30 % pour la créatine kinase, indépendamment de la concentration. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 30\%$ .

### **Résultats retenus**

L'analyse des résultats a été possible pour des valeurs physiologiques (30 à 200 U/L, femmes et hommes confondus) et pathologiques (>200 U/L).

#### **5.4.1 Résultats**

##### *Comparaison des résultats des lots – Centre 1*

Lorsqu'un lot de matériaux de contrôle a été utilisé lors d'au minimum de cinq enquêtes d'EEQ par au moins une des séries d'appareils (Centre 1), la valeur cible et le CV % ont été analysés. Ainsi, quatre lots ont été analysés pour les valeurs physiologiques et cinq pour les valeurs pathologiques élevées (Annexe Créatine kinase – Tableaux des comparaisons des lots).

Pour les cabinets médicaux, le rapport (ratio) « cible max sur min » est compris entre 1,0 et 1,7 pour les valeurs physiologiques et entre 1,0 et 1,2 pour les valeurs pathologiques de créatine kinase. Pour les laboratoires professionnels, le rapport « cible max sur min » est compris entre 1,0 et 1,3 pour les valeurs physiologiques et entre 1,0 et 1,1 pour les valeurs pathologiques. Quant au rapport « CV % max sur min », il est compris entre 1,2 et 2,9 pour les cabinets médicaux et entre 1,3 et 8,3 chez les laboratoires professionnels, pour les deux niveaux. Le rapport « pourcentages de résultats conformes max sur min » est compris entre 1,0 et 1,7 pour les cabinets et entre 1,0 et 1,3 chez les laboratoires professionnels, pour les deux niveaux.

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

##### *Valeurs physiologiques*

Dans le tableau 5-4-1 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de créatine kinase. Deux séries d'appareils (Cobas Mira et SpotChem) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage

de résultats conformes. Deux séries d'appareils (Reflotron et Vitros DT) obtiennent une discordance des tendances avec soit des augmentations (Vitros DT60) soit des diminutions (Reflotron) du CV % et des pourcentages de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

Tableau 5-4-1 Résultats de créatine kinase (n=30 749) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Reflotron, SpotChem et Vitros DT60 avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Créatine kinase – Valeurs physiologiques				
Centre 1 – Cabinets médicaux				
Méthode	Enzymatique	Enzymatique (système fermé)	Enzymatique (système fermé)	Enzymatique (système fermé)
Appareil	Cobas Mira <sup>1</sup>	Reflotron	SpotChem <sup>2</sup>	Vitros DT60
Période	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	17	38	23	24
N. de résultats	188	26 039	1 842	2 680
Concentration médiane pondérée (U/L)	92,3	91,8	81,7	107,0
valeurs min-max	59,0-195,0	31,1-193,0	50,0-198,5	37,0-188,0
CV % pondéré	6,1	21,2	21,4	25,4
valeurs min-max	2,6-11,1	8,5-47,2	0-44,2 <sup>2</sup>	10,5-52,3
% résultats conformes pondérés	97,9	85,1	83,8	76,5
valeurs min-max	90,0-100	46,4-95,5	52,9-100	44,9-99,3
Pente CV % annuels	-0,4321 ↓	-0,1277 ↓	-0,1340 ↓	0,0018 ↑
Pente % résultats conformes annuels	0,9692 ↑	-0,1919 ↓	0,3251 ↑	0,0840 ↑

<sup>1</sup> Pas de résultats disponibles en 1998.

<sup>2</sup> SpotChem : limite détection = 50 U/L. Lors de l'enquête 06-03-CH, 82 utilisateurs de ces appareils sur 109 ont donné la limite inférieure de détection. Le résultat de la formule de l'écart type non paramétrique a donné 0 ; ainsi le CV % était-il aussi de 0.

### Valeurs pathologiques

Dans le tableau 5-4-2 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques de créatine kinase. Une série d'appareils (Cobas Mira) obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Trois séries d'appareils – Reflotron, SpotChem et Vitros DT60 – obtiennent une discordance des tendances (diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes).

Tableau 5-4-2 Résultats de créatine kinase (n=20302) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Reflotron, SpotChem et Vitros DT60 avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Créatine kinase – Valeurs pathologiques				
Centre 1 – Cabinets médicaux				
Méthode	Enzymatique	Enzymatique (système fermé)	Enzymatique (système fermé)	Enzymatique (système fermé)
Appareil	Cobas Mira	Reflotron <sup>1</sup>	SpotChem	Vitros DT60
Période	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	22	19	28	21
N. de résultats	253	15 648	2 234	2 167
Concentration médiane pondérée (U/L)	371	340	433	354
valeurs min-max	201-490	232-393	201-674	205-538
CV % pondéré	6,2	11,3	9,2	9,3
valeurs min-max	2,6-11,4	5,3-26,1	5,5-16,1	5,8-12,8
% résultats conformes pondérés	98,4	94,4	97,5	97,8
valeurs min-max	90,9-100	78,0-100	90,9-100	95,3-100
Pente CV % annuels	-0,1857 ↓	-0,1796 ↓	-0,1129 ↓	-0,0962 ↓
Pente % résultats conformes annuels	0,0723 ↑	-0,2190 ↓	-0,1022 ↓	-0,0144 ↓

<sup>1</sup> Résultats non disponibles en 2004.

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

### Valeurs physiologiques

Tableau 5-4-3 Résultats de créatine kinase (n=8056) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra, Reflotron et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Créatine kinase – Valeurs physiologiques					
Centre 1 – Laboratoires professionnels					
Méthode	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique (système fermé)	Enzymatique (système fermé)
Appareil	Cobas Mira <sup>1</sup>	Hitachi <sup>2</sup>	Integra	Reflotron	Vitros
Période	1996-2007	1996-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	52	52	54	26	54
N. de résultats	2 292	1 554	2 714	594	902
Concentration médiane pondérée (U/L)	113,8	92,6	92,0	86,6	112,8
valeurs min-max	59,0-198,0	56,0-197,0	64,0-198,0	33,6-180,5	48,0-191,5
CV % pondéré	7,0	4,8	4,6	20,0	9,6
valeurs min-max	2,7-12,0	1,1-12,4	1,9-14,1	6,8-53,9	3,7-27,9
% résultats conformes pondérés	99,2	99,4	99,8	86,9	97,5
valeurs min-max	96,2-100	92,3-100	97,1-100	51,9-100	72,7-100
Pente CV % annuels	-0,5355 ↓	-0,6580 ↓	-0,5430 ↓	0,1328 ↑	-0,1804 ↓
Pente % résultats conformes annuels	0,1592 ↑	0,3376 ↑	0,0127 ↑	-0,3448 ↓	-0,2189 ↓

<sup>1</sup> Dès 2004, exclusion des résultats obtenus avec les réactifs bioMérieux et Merck.

<sup>2</sup> Exclusion des réactifs Merck et Eurolyser.

Dans le tableau 5-4-3 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques de créatine kinase. Trois séries d'appareils (Cobas Mira, Hitachi et Integra) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Reflotron obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Enfin, les séries d'appareils Vitros obtiennent une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Cinq tendances sont statistiquement significatives.

### Valeurs pathologiques

Dans le tableau 5-4-4 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques de créatine kinase. Trois séries d'appareils (Cobas Mira, Hitachi et Integra) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Vitros obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Enfin, la série d'appareils Reflotron obtient une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Cinq tendances sont statistiquement significatives.

Tableau 5-4-4 Résultats de créatine kinase (n=11793) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra, Reflotron, et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Créatine kinase – Valeurs pathologiques					
Centre 1 – Laboratoires professionnels					
Méthode	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique
Appareil	Cobas Mira <sup>1</sup>	Hitachi <sup>2</sup>	Integra	Reflotron	Vitros
Période	1996-2007	1996-2007	1997-2007	1997-2007	1996-2006
N. enquêtes	80	92	76	18	51
N. de résultats	4 393	2 799	3 384	417	800
Concentration médiane pondérée (U/L)	328	332	331	335	348
valeurs min-max	200-493	204-544	200-552	203-398	200-493
CV % pondéré	5,3	3,6	3,6	8,6	5,9
valeurs min-max	2,1-10,0	1,2-9,3	1,2-9,5	3,1-20,2	0,8-16,8
% résultats conformes pondérés	99,4	99,5	99,8	97,4	98,9
valeurs min-max	95,2-100	93,1-100	93,9-100	83,3-100	90,9-100
Pente CV % annuels	-0,2293 ↓	-0,1386 ↓	-0,2918 ↓	-0,1941 ↓	0,4268 ↑
Pente % résultats conformes annuels	0,0664 ↑	0,0260 ↑	0,0422 ↑	-0,0126 ↓	-0,1402 ↓

<sup>1</sup> Dès 2004, exclusion des résultats obtenus avec les réactifs bioMérieux et Merck.

<sup>2</sup> Exclusion des réactifs Merck et Eurolyser.

## 5.4.2 Discussion

L'analyse des résultats obtenus en fonction des lots montre que la reproductibilité inter-laboratoire des valeurs cibles est moins bonne pour cet analyte que pour les autres analytes car le ratio « cible max sur min » arrive jusqu'à 1,7. Ce ratio n'est que de 1,1 pour les analytes glucose, calcium et triglycérides. L'analyse détaillée des valeurs cibles obtenues au fil des enquêtes avec l'utilisation du même lot montre qu'avec des lots dont la concentration physiologique est <100 U/L il y a, pour certains appareils, une diminution des valeurs cibles calculées. Ceci indique une diminution de l'activité enzymatique dans le temps (diminution entre 10 et 20 % environ, en fonction du lot). Les rapports « CV % max sur min » sont, comme pour les autres analytes, très variables, allant jusqu'à 8,3. Les rapports « pourcentages de résultats conformes max sur min » sont eux aussi semblables aux autres analytes, allant jusqu'à 1,7 (Annexes Créatine kinase – Tableaux des comparaisons des lots).

Pour trois séries d'appareils (tableau 5.4.1), les CV % sont très élevés (>20 %) pour les valeurs physiologiques dans les cabinets médicaux. Les mêmes appareils obtiennent des CV % un peu moins élevés (9,2-11,3 %) avec des échantillons pathologiques. Les laboratoires professionnels obtiennent généralement des CV % plus bas que ceux des cabinets, à l'exception des utilisateurs des séries Reflotron qui obtiennent un CV % de 20,0 avec les échantillons physiologiques. Cette importante variabilité a aussi été mise en évidence dans l'étude de Wood WG (2008) où les Reflotron obtiennent une plus grande dispersion des résultats par rapport aux méthodes basées sur la chimie liquide. Toujours dans l'étude de Wood, les valeurs de CK étaient plus élevées avec les Vitros par rapport aux méthodes basées sur la chimie liquide. Ce résultat est également observé dans notre étude. L'étude de Römer (1992) a en outre montré que, dans des conditions de terrain, la dispersion des résultats de CK était plus importante par rapport aux laboratoires témoins. Pour les deux groupes de laboratoires, on remarque que les appareils utilisant une technologie de chimie sèche ont des CV % plus élevés par rapport à la chimie liquide. Une dispersion importante des valeurs a aussi été constatée lors d'EEQ utilisant des sérums de patient congelés par Henderson AR et coll. (1998). Dans cette étude, la dispersion des valeurs était non seulement observée entre différents types d'appareils mais aussi entre appareils identiques. L'auteur concluait que les performances étaient insuffisantes, ce qui pouvait conduire à de mauvais diagnostics.

Les pourcentages de résultats conformes reflètent globalement les performances mises en évidence par les CV %. Etant donné toutefois la tolérance élevée (30 %), les méthodes qui obtiennent de grands CV % ont des pourcentages de résultats conformes relativement élevés.

Des réactifs des firmes Roche et bioMérieux ont été utilisés avec les séries d'appareils Cobas Mira. La distribution des résultats obtenue avec ces deux réactifs a été homogène jusqu'en 2004. A partir de cette année là, les deux types de réactifs ont donné des résultats différents. Le nombre de résultats obtenus avec les réactifs bioMérieux étant moins nombreux, ces derniers ont été exclus des calculs statistiques à partir de cette date. Les résultats obtenus avec les réactifs de Merck et Eurolyser, peu nombreux et donnant des résultats différents par rapport aux réactifs de Roche, ont été d'emblée écartés des calculs des performances des appareils Hitachi. A cause des réactions enzymatiques nécessaires nombreuses et d'une certaine complexité pour le dosage de cet enzyme par rapport aux autres analytes, certains CV % plus élevés pourraient être causés par une certaine instabilité des réactifs, en tout cas en présence des échantillons de contrôle des EEQ.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Pour la créatine kinase, le  $CV_w$  est égal à 22,8 %, donc I doit être inférieur à 11,4 %. Les CV % calculés dans ce travail sont très variables : dans les cabinets médicaux, les trois systèmes fermés ont tous obtenu des CV % supérieurs à l'imprécision souhaitable pour les valeurs physiologiques. En revanche, toutes les séries d'appareils ont obtenu un CV % inférieur à l'imprécision souhaitable dans le cas de concentrations pathologiques de créatine kinase. Les CV % des laboratoires professionnels sont tous inférieurs à l'imprécision souhaitable proposée par C. Ricos sur le site de Westgard.

### **5.4.3 Conclusion**

Chez les laboratoires professionnels, les utilisateurs des séries d'appareils Hitachi et Integra ont obtenu les meilleures performances, avec des CV % compris entre 3,6 et 4,8 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 99,4 et 99,8 %. Suivent les utilisateurs des séries Cobas Mira, avec des CV % compris entre 5,3 et 7,0 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 99,2 et 99,4 %. Viennent ensuite les utilisateurs des séries Vitros avec des CV % compris entre 5,9 et 9,6 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 97,5 et 98,9 %. Arrivent en dernière position les utilisateurs des séries Reflotron qui obtiennent des CV % compris entre 8,6 et 20,0 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 86,9 et 97,4 %. Pour les cabinets médicaux, les séries d'appareils Cobas Mira ont donné les meilleurs résultats, avec des CV % compris entre 6,1 et 6,2 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 97,9 et 98,4 %. Viennent ensuite les séries Reflotron et SpotChem, avec des CV % compris entre 9,2 et 21,2 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 83,8 et 97,5 %. On a enfin pour terminer, les Vitros DT60, avec des CV % compris entre 9,3 et 25,4 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 76,6 et 97,8 %.

Les CV % obtenus par les cabinets médicaux avec les échantillons de concentration physiologique en particulier, et en moindre mesure avec ceux de concentration pathologique, sont plus élevés par rapport à ceux calculés pour les autres analytes examinés dans ce travail.

Si l'on considère les tendances des CV % et des pourcentages de résultats conformes des laboratoires professionnels, on obtient 14 améliorations sur 20 (70 %) avec 19 849 résultats. Pour les cabinets médicaux, on obtient 11 améliorations sur 16 (69 %) avec 51 051 résultats. Globalement, il y a donc eu 25 améliorations sur 36 (69 %) avec 63 732 résultats physiologiques et pathologiques (<200 et  $\geq$  200 U/L, respectivement) de créatine kinase.

## **5.5 Sg-Hémoglobine glyquée (HbA1c)**

L'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans la population mondiale atteint une proportion épidémique, ce qui rend fondamental le dosage et la surveillance du glucose et de l'HbA1c (Campbell RK 2003, Marks V 1996). Il a été montré que la normalisation des niveaux d'HbA1c chez les patients diabétiques pouvait réduire l'incidence et la progression des complications micro vasculaires (rétinopathies et néphropathies) ainsi que la morbidité et la mortalité liées aux maladies cardiovasculaires. L'étroite surveillance de l'HbA1c est ainsi d'une importance cruciale pour les patients, particulièrement pour ceux traités avec de l'insuline (Currie CJ et coll. 2010) et, récemment, l'Association Américaine du Diabète (American Diabetes Association, ADA) a même reconnu cet analyte comme un marqueur de diagnostic du diabète (ADA 2010). Afin de comparer les résultats obtenus avec différentes méthodes, d'importants efforts ont été réalisés au cours des dernières années pour standardiser les résultats de l'HbA1c (John WG et coll. 2007).

### **Chimie dite liquide et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant donné le plus grand nombre de résultats pendant la période considérée sont les Cobas Mira et Integra pour le Centre 1 et les Hitachi et Integra pour le Centre 2.

### **Chimie dite sèche et appareils retenus**

Pour la période considérée, les séries d'appareils POCT DCA 2000 et NycoCard sont ceux ayant fourni le plus grand nombre de résultats pour les Centres 1 et 2.

## **Principes biochimiques**

### Méthodes turbidimétriques

a) Après lyse des érythrocytes, l'HbA1c se lie à des particules. Un anticorps se lie à l'HbA1c, puis un autre anticorps est ajouté, lequel se lie au complexe anticorps-HbA1c. Cette dernière étape provoque une agglutination avec augmentation de la turbidité qui est mesurée par spectrophotométrie. C'est le cas pour les Cobas Mira utilisant les réactifs d'AxonLab.

b) Des particules en latex couvertes d'anticorps anti-HbA1c s'agglutinent sur un polymère présentant de multiples copies de la partie immunoréactive de l'HbA1c. Après lyse des érythrocytes, la présence d'HbA1c entre en compétition avec le complexe en faisant diminuer le taux d'agglutination et donc l'absorbance qui est mesurée par

spectrophotométrie. C'est le cas pour les Cobas Cobas Mira utilisant les réactifs Roche, les DCA2000, Hitachi et Integra.

#### Méthode à l'acide borique

Après précipitation de l'HbA1c, un conjugué acide borique et un colorant bleu sont ajoutés. L'absorbance est ensuite mesurée (Nycocard).

#### **Tolérances**

La QUALAB a fixé une tolérance de 15 % pour l'HbA1c, pour toutes les concentrations. Ce pourcentage est semblable à ceux utilisés en France par l'AFSSAPS, lesquels sont compris entre 10 et 15 % (AFSSAPS 2006 et 2007) en fonction de la concentration. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 15$  %.

#### **Résultats retenus**

L'analyse des résultats a été possible pour les deux niveaux envoyés aux participants, le niveau physiologique (compris entre 4 et 6 %, selon la standardisation DCCT/NGSP) et le niveau pathologique (>6 %) pour les Centres 1 et 2. Dans le cas du Centre 1, le nombre de résultats par appareil et par enquête est, pour cet analyte, plus constant par rapport à d'autres analytes de chimie clinique car cette enquête a été organisée quatre fois par an de 2000 à 2002 puis six fois par an de 2003 à 2007. Pour le Centre 2, une enquête par an a généralement été organisée entre 1999 et 2007.

#### **5.5.1 Résultats**

##### *Comparaison des résultats des lots – Centre 1*

Il n'a pas été possible de comparer les résultats obtenus lors de diverses enquêtes avec le même lot, car bien que s'agissant de sang stabilisé, la date de péremption du lot ne permet son utilisation qu'à l'occasion d'une voire deux enquêtes.

## Centre 1

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

### Valeurs physiologiques

Dans le tableau 5-5-1 sont présentés les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'HbA1c. Les séries d'appareils NycoCard sont les plus utilisées. Les deux séries d'appareils obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Deux tendances (NycoCard) sont statistiquement significatives.

Tableau 5-5-1 Résultats d'HbA1c obtenus (n=17233) par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries DCA2000 et NycoCard avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (4-6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	HbA1c – Valeurs physiologiques	
	Centre 1 – Cab. méd.	
Appareil	Turbidimétrie (système fermé)	Colorimétrique (système fermé)
Période	DCA 2000	NycoCard
Période	2000-2007	2000-2007
N. enquêtes	19	23
N. de résultats	2812	14421
Pourcentage médian pondéré	5,4	7,4
valeurs min-max	4,3-6,2	6,3-8,8
CV % pondéré	4,3	11,9
valeurs min-max	2,4-6,9	6,2-23,1
% résultats conformes pondérés	98,9	82,7
valeurs min-max	96,6-100	59,3-94,6
CV % pondérés annuels – Pente	-0,2183 ↓	-0,9452 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,2229 ↑	2,2867 ↑

### Valeurs pathologiques

Dans le tableau 5-5-2, on observe les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques d'HbA1c. Les deux séries d'appareils obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

Tableau 5-5-2 Résultats d'HbA1c (n=14615) obtenus par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries DCA2000 et NycoCard avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques (>6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	HbA1c – Valeurs pathologiques	
	Centre 1 – Cab. méd.	
	Turbidimétrie (système fermé)	Colorimétrique (système fermé)
Appareil	DCA 2000	NycoCard
Période	2000-2007	2000-2007
N. enquêtes	17	19
N. de résultats	2 608	12 007
Pourcentage médian pondéré	8,9	11,7
valeurs min-max	7,2-11,4	8,7-17,1
CV % pondéré	3,4	11,5
valeurs min-max	1,9-4,8	8,5-17,7
% résultats conformes pondérés	99,1	82,4
valeurs min-max	93,3-100	65,2-94,4
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1809 ↓	-0,9452 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,2009 ↑	2,3774 ↑

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

#### Valeurs physiologiques

Tableau 5-5-3 Résultats d'HbA1c (n=1 304) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, DCA2000, Integra et NycoCard sur des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (4-6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	HbA1c – Valeurs physiologiques			
	Centre 1 – Laboratoires professionnels			
	Turbidimétrie (système fermé)	Turbidimétrie	Turbidimétrie	Colorimétr. (système fermé)
Appareil	DCA 2000	Integra	Cobas Mira	NycoCard
Période	2000-2007	2000-2007	2000-2006	2001-2007
N. enquêtes	17	20	14	15
N. de résultats	400	411	264	229
Pourcentage médian pondéré	5,3	5,6	5,5	7,4
valeurs min-max	4,4-6,3	4,8-6,2	4,9-6,0	6,3-8,8
CV % pondéré	3,9	4,3	7,0	11,3
valeurs min-max	1,7-7,3	2,1-7,1	3,2-11,0	4,2-20,0
% résultats conformes pondérés	98,0	97,1	91,3	85,6
valeurs min-max	80,0-100	86,7-100	79,0-100	54,6-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1674 ↓	-0,2232 ↓	-0,3920 ↓	-0,6327 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-0,1613 ↓	0,3871 ↑	0,4463 ↑	3,4138 ↑

Dans le tableau 5-5-3 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'HbA1c.

Trois séries d'appareils (Integra, Cobas Mira et NycoCard) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareil (DCA 2000) obtient une discordance des tendances avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

### Valeurs pathologiques

Dans le tableau 5-5-4, on observe les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques d'HbA1c. Deux séries d'appareils (Integra et NycoCard) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareils (DCA 2000) obtient une discordance des tendances, avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. La série Cobas Mira obtient une concordance négative des tendances (diminution du CV % et augmentation du pourcentage de résultats conformes). Une tendance est statistiquement significative.

Tableau 5-5-4 Résultats d'HbA1c (n=1226) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Cobas Mira, Hitachi, Integra et Vitros avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques (>6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	HbA1c – Valeurs pathologiques			
	Centre 1 – Laboratoires professionnels			
	Turbidimétrie (système fermé)	Turbidimétrie	Turbidimétrie	Colorimétr. (système fermé)
Appareil	DCA 2000	Integra	Cobas Mira	NycoCard
Période	2000-2007	2000-2007	2000-2006	2001-2007
N. enquêtes	16	18	14	13
N. de résultats	380	386	265	195
Pourcentage médian pondéré	9,2	9,9	10,6	11,8
valeurs min-max	7,4-11,3	7,7-13,0	7,8-12,8	9,2-18,0
CV % pondéré	3,5	5,3	6,9	9,0
valeurs min-max	0,9-5,6	2,5-7,7	4,8-10,1	4,8-18,7
% résultats conformes pondérés	99,2	96,9	94,7	81,0
valeurs min-max	94,4-100	86,4-100	81,8-100	61,5-94,4
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1983 ↓	-0,2763 ↓	0,2237 ↑	-0,6327 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-0,3205 ↓	0,5187 ↑	-2,3060 ↓	2,1071 ↑

On observe que l'effet de matrice se fait particulièrement ressentir avec les appareils Nycocard utilisés avec les échantillons de contrôle du Centre 1. En effet, avec cet appareil, les échantillons ayant une concentration physiologique ont toujours donné des résultats pathologiques et les échantillons avec une concentration pathologique ont toujours donné des résultats fortement pathologiques.

## Centre 2

On remarque d'emblée que les échantillons de contrôle proposés par le Centre 2 ne présentent pas l'effet de matrice observé avec ceux du Centre 1 avec les appareils des séries NycoCard.

### Valeurs physiologiques

Dans le tableau 5-5-5 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'HbA1c. Une série d'appareils (DCA 2000) obtient une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareils (Hitachi) obtient une discordance des tendances avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Deux séries d'appareils (Integra et NycoCard) obtiennent une concordance négative, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Deux tendances sont statistiquement significatives.

Tableau 5-5-5 Résultats d'HbA1c (n=1304) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 2) avec les appareils des séries DCA2000, Integra, Hitachi et NycoCard sur des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (4-6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode	HbA1c – Valeurs physiologiques			
	Centre 2			
	Turbidimétrie (système fermé)	Turbidimétrie	Turbidimétrie	Colorimétrie (système fermé)
Appareil	DCA 2000	Integra	Hitachi	NycoCard
Période	1999-2007	1999-2007	1999-2007	2001-2007
N. enquêtes	7	7	7	5
N. de résultats	3 599	730	1 272	331
Pourcentage médian pondéré	5,5	5,6	5,6	5,8
valeurs min-max	5,1-6,0	5,4-6,0	5,3-5,9	5,4-6,5
CV % pondéré	4,3	4,4	4,9	12,0
valeurs min-max	3,7-5,7	3,4-5,3	3,9-6,5	9,6-16,8
% résultats conformes pondérés	98,8	98,4	95,4	79,8
valeurs min-max	98,2-99,7	95,8-100	94,4-96,8	76,6-86,4
CV % pondérés annuels – Pente	-0,1860 ↓	0,0644 ↑	0,1364 ↑	1,3255 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1919 ↑	-0,6503 ↓	0,3742 ↑	-1,2597 ↓

Dans le tableau 5-5-6 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'HbA1c. Les deux séries d'appareils HPLC (Menarini et Tosoh) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-5-6 Résultats d'HbA1c (n=1444) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 2) avec les appareils HPLC des séries Menarini et Tosoh sur des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (4-6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode Appareil Période	HbA1c – Valeurs physiologiques	
	Centre 2	
	HPLC Menarini	HPLC Tosoh
N. enquêtes	7	7
N. de résultats	819	625
Pourcentage médian pondéré valeurs min-max	5,5 5,2-5,9	5,4 5,0-5,6
CV % pondéré valeurs min-max	4,3 3,6-5,7	4,5 1,3-6,7
% résultats conformes pondérés valeurs min-max	99,1 97,1-100	98,6 97,6-100
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0117 ↓	-0,6286 ↓
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1887 ↑	0,2003 ↑

Tableau 5-5-7 Résultats d'HbA1c (n=6610) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 2) avec les appareils des séries DCA 2000, Integra, Hitachi et NycoCard sur des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques (>6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode Appareil Période	HbA1c – Valeurs pathologiques			
	Centre 2			
	Turbidimétrie (système fermé) DCA 2000	Turbidimétrie Integra	Turbidimétrie Hitachi	Colorimétrie (système fermé) NycoCard
N. enquêtes	8	8	8	6
N. de résultats	4 005	855	1 359	391
Pourcentage médian pondéré valeurs min-max	10,1 8,0-12,2	10,1 8,2-12,4	9,5 7,3-11,4	8,9 7,2-10,4
CV % pondéré valeurs min-max	3,3 2,8-3,7	4,1 3,5-5,2	5,1 4,1-5,7	11,7 9,1-14,1
% résultats conformes pondérés valeurs min-max	99,5 98,3-100	98,7 97,7-100	95,9 93,7-98,0	79,5 70,1-89,2
CV % pondérés annuels – Pente	-0,0794 ↓	-0,1620 ↓	-0,2214 ↓	0,9874 ↑
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	0,1184 ↑	-0,3069 ↓	0,1921 ↑	-2,5577 ↓

Dans le tableau 5-5-7 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques d'HbA1c. Deux séries d'appareils (DCA 2000 et Hitachi) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareil (Integra) obtient une discordance des tendances avec des

diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une série d'appareils (NycoCard) obtient une concordance négative, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

Dans le tableau 5-5-8 sont présentés les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques d'HbA1c. Les deux séries d'appareils HPLC (Menarini et Tosoh) obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

*Tableau 5-5-8 Résultats d'HbA1c (n=1738) obtenus par les laboratoires professionnels (Centre 2) avec les appareils HPLC des séries Menarini et Tosoh sur des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques (>6 %). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode Appareil Période	HbA1c – Valeurs pathologiques	
	Centre 2	
	HPLC Menarini	HPLC Tosoh
N. enquêtes	1999-2007	1999-2007
N. de résultats	8	8
Pourcentage médian pondéré	942	796
valeurs min-max	9,5	9,9
CV % pondéré	7,6-11,8	7,7-12,2
valeurs min-max	3,1	3,5
% résultats conformes pondérés	2,2-4,7	1,7-4,3
valeurs min-max	99,3	99,6
CV % pondérés annuels – Pente	95,5-100	98,2-100
% résultats conformes pondéré annuels – Pente	-0,2584 ↓	-0,0651 ↓
	0,3205 ↑	0,0275 ↑

### 5.3.2 Discussion

Les résultats présentés ci-dessus permettent d'intéressantes comparaisons entre les performances des appareils POCT avec celles des appareils non-POCT. Contrairement aux résultats du glucose, les performances obtenues par les cabinets médicaux sont semblables à celles obtenues par les laboratoires professionnels utilisant les même appareils POCT (DCA 2000 et NycoCard). Ce résultat est intéressant, car les résultats du glucose (étude publiée récemment, cf. Morandi PA et coll. 2010) ainsi que d'autres études portant sur d'autres analytes ont régulièrement montré que les laboratoires professionnels ont obtenu de meilleures performances par rapport aux cabinets médicaux (Hurst J et coll. 1998, Morandi PA et coll. 2007).

Un autre résultat intéressant concernant cet analyte concerne les performances pondérées globales (CV % et pourcentage de résultats conformes) des différents appareils qui sont remarquablement semblables parmi les deux Centres : bien que les fréquences et la nature des échantillons de contrôle soient différents, les séries d'appareils DCA 2000 ont obtenu les meilleures performances, suivies par les Integra et Hitachi, puis par les Cobas Mira et enfin par les NycoCard. Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui ont montré que les appareils DCA 2000 sont faciles à utiliser (peu de manipulations) et obtiennent de bonnes performances (CV %) par rapport aux méthodes de références HPLC (Lenters-Westra E et coll. 2010, St John et coll. 2006, Tamborlane WV et coll. 2005), alors que l'utilisation des appareils NycoCard est moins aisée et ces appareils ont obtenu de plus grands CV % (Lenters-Westra E et coll. 2010, St John et coll. 2006).

Les CV % obtenus par les utilisateurs des séries d'appareils DCA 2000 et Integra sont semblables à ceux publiés par le Collège des Pathologistes Américains (College of American Pathologists) pour les deux niveaux, physiologique et pathologique (NGSP 2009).

Concernant les pentes, on note une différence entre les Centres 1 et 2. En effet, on observe que, même si certaines pentes du Centre 1 ne sont pas statistiquement significatives, elles sont en grande partie négatives pour les CV % (diminution des CV %) et positives pour les pourcentages de résultats conformes (augmentation des pourcentages). Ceci suggère une tendance vers une amélioration des performances, ce qui est également montré par d'autres études (Beaudonnet A et coll. 2000, Morandi PA et coll. 2010, Tholen D et coll. 1995). Si on compare les performances des appareils utilisés par le Centre 1 avec celles des appareils basés sur la même technologie du Centre 2, on remarque que la tendance pour le Centre 2 n'est pas claire, car seule la moitié des pentes indique une amélioration. En revanche, si on intègre les résultats des deux séries d'HPLC, on observe ici aussi une amélioration globale, tant pour les CV % que pour les pourcentages de résultats conformes.

Les différences entre les résultats des séries d'appareils du Centre 1 et ceux du Centre 2 sont bien illustrées par les performances des appareils NycoCard des deux Centres. Il y a une amélioration des performances pour le Centre 1 uniquement, certaines étant même statistiquement significatives pour les cabinets médicaux. Aucune amélioration n'est constatée pour le Centre 2. La fréquence des EEQ pourrait en être à l'origine : les cabinets médicaux et les laboratoires professionnels du Centre 1 ont participé à plus d'enquêtes que ceux du Centre 2. On a en effet montré que sur un autre analyte la fréquence de participation aux EEQ était corrélée avec la qualité des résultats fournis (Morandi PA et coll. 2003). Après chaque enquête, le Centre 1 a envoyé des rapports d'EEQ qui contenaient des conseils techniques pour améliorer les performances, notamment pour les appareils qui requièrent de nombreuses manipulations dans le cadre de l'analyse, le NycoCard en étant un exemple. Le Centre 1 a également reçu des appels téléphoniques

pendant lesquels des conseils ont été fournis aux participants le demandant. Ceci suggère que, pour tous les appareils, une participation régulière et fréquente aux EEQ peut contribuer à l'amélioration des performances. Ce constat est confirmé par l'amélioration des performances constatées chez les trois Centres pour les paramètres S-Glucose et calcium, entre autres.

Concernant les utilisateurs des séries Nycocard, on observe que leurs performances sont les moins bonnes mais ils ont obtenu les améliorations (pentes) les plus marquées (Centre 1), tant pour les CV % que pour les pourcentages de résultats conformes, ce qui est encourageant.

Il serait intéressant de comparer les performances du Centre 2 avec des données collectées par d'autres Centres français organisant des EEQ pour vérifier l'impact de la fréquence de participation aux EEQ.

Après avoir soumis pour publication les résultats de l'HbA1c (Morandi PA, Deom A, Kessler D, Cohen R. Retrospective analysis of 46920 HbA1c EQA results obtained from professional laboratories and medical offices participating in surveys organized by two European EQA centers over a nine-year period. Soumis.), une critique soulevée par les relecteurs est la non-commutabilité des échantillons de contrôle du Centre 1, mise en évidence par des résultats plus élevés obtenus par les utilisateurs des séries d'appareils NycoCard par rapport aux autres séries d'appareils. Il est connu (Stöckl D et coll. 1996, Wood WG 2008) que les échantillons de contrôle peuvent poser des problèmes de commutabilité. En effet, ces derniers ne permettent pas la comparaison des valeurs cibles entre méthodes et donc le calcul du biais par rapport, par exemple, à des méthodes de référence. Ces échantillons sont toutefois bien adaptés à la mesure de la variabilité inter-laboratoire de chaque méthode, ce qui est un des objectifs de ce travail. Suite à cette remarque, les résultats obtenus par la méthode de référence ont aussi été examinés, soit deux séries d'appareils HPLC du Centre 2 (tableau 5-5-6 et 5-5-8). Le Centre 1 ne dispose pas, quant à lui, de résultats pour ce genre de comparaison. Les valeurs cibles ainsi que les performances (CV % et pourcentages de résultats conformes) des HPLC sont très semblables à celles des appareils DCA 2000, Integra et Hitachi, et donc bien meilleures que celles des séries d'appareils NycoCard. Etant donné que les performances inférieures des NycoCard en terme de CV % et de pourcentage de résultats conformes sont similaires dans les deux Centres 1 et 2, on en déduit que la non-commutabilité des échantillons du Centre 1 n'a pas eu d'influence sur la performance de la série d'appareils NycoCard.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Pour l'HbA1c, le  $CV_w$  est égal à 3,4 %, donc I doit être inférieur à 1,7 %. Les CV % calculés dans ce travail sont tous supérieurs à l'imprécision souhaitable proposée par C. Ricos sur le site de Westgard.

### 5.5.3 Conclusion

Quand les enquêtes d'EEQ sont fréquemment organisées, on observe une amélioration globale des performances des différents appareils pour les deux niveaux d'HbA1c.

Les laboratoires professionnels utilisant les appareils POCT DCA 2000 ont clairement obtenu les meilleures performances (CV % compris entre 3,3 et 4,3 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 98,0 et 99,5 %) ; viennent ensuite les séries d'appareils Integra et Hitachi (CV % compris entre 4,1 et 5,3 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 95,4 et 98,7 %), puis les séries Cobas Mira (CV % compris entre 6,9 et 7,0 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 91,3 et 94,7 %), et pour terminer la série d'appareils NycoCard qui a obtenu les moins bonnes performances (CV % compris entre 9,0 et 12,0 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 79,5 et 85,6 %). Pour les cabinets médicaux, les appareils POCT ont obtenu des performances semblables à celles des laboratoires professionnels, les séries DCA 2000 obtenant de meilleurs résultats (CV % compris entre 3,4 et 4,4 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 98,9 et 99,1 %) que les séries NycoCard (CV % compris entre 11,5 et 11,9 %, pourcentage de résultats conformes compris entre 82,4 et 82,7 %).

Ces différentes performances doivent être considérées attentivement car elles peuvent avoir un impact sur les patients. Pour terminer, même si des améliorations ont été observées, des efforts doivent être entrepris pour réduire davantage la variabilité inter-laboratoires.

Si l'on considère les tendances des CV % et des pourcentages de résultats conformes des laboratoires professionnels, on obtient 13 améliorations sur 20 (65 %) avec 18 254 résultats. Pour les cabinets médicaux, on obtient 4 améliorations sur 4 (100 %) avec 31 848 résultats. Globalement, il y a donc eu 17 améliorations sur 24 (71 %) avec 50 102 résultats physiologiques et pathologiques (4–6 % et >6 %, respectivement) d'HbA1c.

## 5.6 Sg-Hémoglobine

L'hémoglobine est un analyte très important pour mettre en évidence des anémies dont les causes peuvent être multiples : hémorragie, hémolyse, production altérée au niveau de la moelle osseuse. Son augmentation dans le sang est le reflet de mauvais échanges gazeux au niveau des poumons ou d'érythrocytoses. Enfin, elle joue un rôle important dans la surveillance lors de transfusions.

### Chimie dite liquide, appareils retenus

Les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats pendant la période considérée sont les ABX Micros/Pentra, Hemocue et Sysmex de la série K.

### Chimie dite sèche et appareils retenus

Les séries d'appareils ayant fourni le plus grand nombre de résultats pendant la période considérée sont les Reflotron.

## Principes biochimiques

### Méthode à l'azide-méthémoglobine (métHb)

Après la lyse des érythrocytes, les différents types d'Hb (absorption différente) sont transformés en métHb par le nitrate de sodium. La métHb réagit avec de l'azide pour former un produit stable, l'azide-métHb qui absorbe à une unique longueur d'onde (Hemocue)

### Méthode à la cyan-méthémoglobine

La métHb est produite suite à l'oxydation du fer de l'Hb et réagit avec le cyanure de potassium pour former un produit stable, la cyan-métHb (Reflotron, ABX Micros/Pentra), mesuré par spectrophotométrie.

### Méthode à la SLS-hémoglobine

Cette méthode n'utilise pas de cyanure. Le sodium lauryl sulfate réagit avec l'hémoglobine pour former un complexe qui est mesurable par spectrophotométrie (Sysmex K).

## Tolérance QUALAB

La QUALAB a fixé une tolérance de 9 % pour l'hémoglobine, indépendamment de la concentration. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 9\%$ .

## Résultats retenus

L'analyse des résultats a été possible pour les niveaux pathologiques bas (< 120 g/L) et physiologiques (120-180 g/L, hommes et femmes confondus).

### 5.6.1 Résultats

#### Comparaison des résultats des lots – Centre 1

Comme pour l'HbA1c, les dates de péremption des sangs de contrôle sont courtes, il n'a pas été possible de comparer les résultats de plusieurs enquêtes utilisant le même lot.

\* \* \* Cabinets médicaux \* \* \*

#### Valeurs pathologiques basses

Tableau 5-6-1 Résultats d'Hb obtenus (n=26779) par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries ABX Micros/Pentra, Hemocue, Reflotron et Sysmex K avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses (< 120 g/L). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode Appareil	Hémoglobine – Valeurs pathologiques basses			
	Centre 1 – Cabinets médicaux			
	Cyan-métHb ABX Micros/Pentra	Azide-métHb Hemocue (système fermé)	Cyan-métHb Reflotron (système fermé)	SLS-Hb Sysmex K
Période	1997-2007	1997-2006	1997-2007	1997-2007
N. enquêtes	30	20	26	25
N. de résultats	6 582	2 290	15 014	2 893
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	77,6	81,7	92,9	76,8
valeurs min-max	60,0-112,0	61,0-103,0	68,7-110,0	58,0-101,5
CV % pondéré	2,6	2,6	5,0	1,5
valeurs min-max	1,7-4,0	1,6-3,8	3,9-11,8	0,7-3,8
% résultats conformes pondérés	95,8	97,0	88,4	99,0
valeurs min-max	90,0-100	94,4-99,2	79,1-100	91,7-100
Pente CV % annuels	0,0439 $\uparrow$	-0,0629 $\downarrow$	0,0936 $\uparrow$	0,0755 $\uparrow$
Pente % résultats conformes annuels	0,0387 $\uparrow$	0,1477 $\uparrow$	-0,4648 $\downarrow$	0,1722 $\uparrow$

Le tableau 5-6-1 reprend les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses d'Hb. Les séries d'appareils Hemocue obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Les séries d'appareils Reflotron obtiennent une concordance négative des tendances. Les séries d'appareils ABX Micros/Pentra et Sysmex K obtiennent une discordance des tendances avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

### Valeurs physiologiques

Le tableau 5-6-2 reprend les résultats obtenus par les cabinets médicaux avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'Hb. Les séries d'appareils Hemocue et Sysmex K obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Les séries d'appareils Reflotron obtiennent une concordance négative des tendances. Les séries d'appareils ABX Micros/Pentra obtiennent une discordance des tendances avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Deux tendances sont statistiquement significatives.

Tableau 5-6-2 Résultats d'Hb obtenus (n=32 577) par les cabinets médicaux (Centre 1) avec les appareils des séries ABX Micros/Pentra, Hemocue, Reflotron et Sysmex K avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (120-180 g/L). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode Appareil	Hémoglobine – Valeurs physiologiques			
	Centre 1 – Cabinets médicaux			
	Cyan-métHb ABX Micros/Pentra	Azide-métHb Hemocue (système fermé)	Cyan-métHb Reflotron (système fermé)	SLS-Hb Sysmex K
Période	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1998-2007
N. enquêtes	32	22	27	26
N. de résultats	10 877	2 434	14 031	5 235
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	144	138	144	144
valeurs min-max	119-178	122-174	128-181	118-179
CV % pondéré	2,3	2,7	5,1	1,3
valeurs min-max	1,5-3,4	2,1-3,5	2,0-6,7	0,9-1,8
% résultats conformes pondérés	96,7	97,1	87,5	98,4
valeurs min-max	90,6-100	93,0-99,2	78,0-93,3	94,7-100
Pente CV % annuels	0,0089 ↑	-0,0468 ↓	0,1495 ↑	-0,0250 ↓
Pente % résultats conformes annuels	0,0150 ↑	0,1230 ↑	-0,7331 ↓	0,2552 ↑

\* \* \* Laboratoires professionnels \* \* \*

*Valeurs pathologiques basses*

Le tableau 5-6-3 reprend les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques basses d'Hb. Les séries d'appareils ABX Micros/Pentra et Sysmex K obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. La série d'appareils Reflotron obtient une discordance des tendances avec des augmentations du CV % et du pourcentage de résultats conformes. Une tendance est statistiquement significative.

*Tableau 5-6-3 Résultats d'Hb obtenus (n=3897) par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries ABX Micros/Pentra, Reflotron et Sysmex K avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques basses (< 120 g/L). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Hémoglobine – Valeurs pathologiques basses			
Centre 1 – Laboratoires professionnels			
Méthode	Cyan-métHb	Cyan-métHb	SLS-Hb
Appareil	ABX	Reflotron	Sysmex K
	Micros/Pentra	(système fermé)	
Période	1998-2007	1997-2006	1997-2007
N. enquêtes	41	21	57
N. de résultats	1004	403	1899
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	78,2	93,3	80,2
valeurs min-max	53,5-113,0	75,3-111,0	53,0-116,0
CV % pondéré	2,5	3,9	1,3
valeurs min-max	1,2-4,8	2,0-6,4	0-2,4
% résultats conformes pondérés	98,3	90,8	99,7
valeurs min-max	91,2-100	83,3-100	96,7-100
Pente CV % annuels	-0,0593 ↓	0,2669 ↑	-0,0067 ↓
Pente % résultats conformes annuels	0,0852 ↑	0,0711 ↑	0,0097 ↑

*Valeurs physiologiques*

Le tableau 5-6-4 reprend les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs physiologiques d'Hb. La série d'appareils Sysmex K obtient une concordance négative des tendances, avec une augmentation du CV % et une diminution du pourcentage de résultats conformes. Les performances atteintes par cette série d'appareils sont toutefois les meilleures de cette étude. C'est pourquoi il n'est donc par surprenant que les pentes soient très faibles et que des améliorations ne soient pas constatées avec le niveau physiologique. On remarque que les séries d'appareils ABX Micros/Pentra et Reflotron ont une discordance des tendances avec des diminutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

Tableau 5-6-4 Résultats d'Hb obtenus (n=3306) par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries ABX Micros/Pentra, Reflotron et Sysmex K avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs physiologiques (120-180 g/L). Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.

Méthode Appareil	Hémoglobine – Valeurs physiologiques		
	Centre 1 – Laboratoires professionnels		
	Cyan-métHb ABX Micros/Pentra	Cyan-métHb Reflotron (système fermé)	SLS-Hb Sysmex K
Période	1998-2007	1998-2007	1997-2007
N. enquêtes	49	21	56
N. de résultats	1373	408	2116
Concentration médiane pondérée (mmol/L)	144	147	141
valeurs min-max	120-179	124-178	119-182
CV % pondéré	1,9	4,7	1,1
valeurs min-max	0,5-3,8	2,2-9,0	0,6-1,8
% résultats conformes pondérés	98,5	83,8	99,5
valeurs min-max	88,9-100	66,7-100	96,4-100
Pente CV % annuels	-0,0288 ↓	-0,0205 ↓	0,0057 ↑
Pente % résultats conformes annuels	-0,0090 ↓	-0,4002 ↓	-0,0389 ↓

## 5.6.2 Discussion

Si l'on observe les CV %, on remarque que la série d'appareils Reflotron obtient les performances les moins bonnes, avec des CV % compris entre 5,0 et 5,1 % pour les cabinets médicaux et entre 3,9 et 4,7 % pour les laboratoires professionnels. Les pourcentages de résultats conformes sont également plus bas avec ces appareils. Les autres séries d'appareils, en revanche, obtiennent de petits CV %  $\leq 2,7$  % pour les cabinets et  $\leq 2,5$  % chez les laboratoires professionnels, tous niveaux confondus.

Peu d'études récentes existent sur les performances des séries d'appareils ABX Micros/Pentra, Reflotron et Sysmex avec l'analyte hémoglobine. Quelques études comparent ces appareils avec de gros automates d'hématologie et vérifient la corrélation des résultats obtenus (Pirelli L et coll. 2010). La littérature est plus abondante concernant la série d'appareils POCT Hemocue. La plupart des études concordent sur la corrélation suffisamment bonne entre les résultats obtenus par les appareils Hemocue et les automates de laboratoire (Conway AM et coll. 1998, Lardi AM et coll. 1998, Gehring H et coll. 2002). En revanche, des critiques sont soulevées concernant la répétabilité des résultats, surtout avec le sang capillaire (Conway AM et coll. 1998, Gómes-Simón A et coll. 2007, Van de Louw A et coll. 2007), car cet appareil est justement destiné pour ce type de dosage. Il semble que la répétabilité soit meilleure avec du sang veineux (Radtke H et coll. 2005).

Les CV % obtenus par les utilisateurs des appareils Hemocue dans ce travail ressemblent plus à ceux obtenus avec du sang frais veineux (Radtke H et coll. 2005,

Gómes-Simón A et coll. 2007). Plus globalement, mis à part les Reflotron, les CV % obtenus par les différents appareils dans cette étude concordent avec ceux obtenus lors d'une autre étude de résultats d'EEQ (Xiaobo H et coll. 2003), où le CV % était <3,8.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Pour l'Hb, le CV<sub>w</sub> est égal à 2,8 %, donc il doit être inférieur à 1,4 %. Les CV % calculés dans ce travail sont assez variables : pour les cabinets médicaux et les laboratoires professionnels, seule la série d'appareils Sysmex K avec des échantillons de concentration physiologique a un CV % inférieur à l'imprécision souhaitable proposée par C. Ricos sur le site de Westgard.

### 5.6.3 Conclusion

Dans les cabinets médicaux, tous niveaux confondus, les utilisateurs de la série d'appareils Sysmex K ont obtenu les meilleures performances avec des CV % compris entre 1,3 et 1,5 %, et des pourcentages de résultats conformes compris entre 98,4 et 99,0 %. Suivent les utilisateurs des séries d'appareils ABX Micros/Pentra et Hemocue, avec des CV % compris entre 2,3 et 2,7 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 95,8 et 97,1 %. Figurent en dernier les utilisateurs de la série d'appareils Reflotron qui obtiennent des CV % compris entre 5,0 et 5,1 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 87,5 et 88,4 %. Pour les laboratoires professionnels, les performances sont légèrement supérieures par rapport aux cabinets médicaux, mais l'ordre des performances des séries d'appareils est identique. On trouve en tête les utilisateurs de la série d'appareils Sysmex K qui obtiennent des CV % compris entre 1,1 et 1,3 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 99,5 et 99,7 %. Suit la série d'appareils ABX Micros/Pentra avec des CV % compris entre 1,9 et 2,5 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 98,3 et 98,5 %. En dernière position arrivent les utilisateurs de la série d'appareils Reflotron qui obtiennent des CV % compris entre 3,9 et 4,7 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 83,8 et 90,8 %.

Si l'on considère les tendances des CV % et des pourcentages de résultats conformes des cabinets médicaux, on obtient 9 améliorations sur 16 (56 %) avec 59 356 résultats. Pour les laboratoires professionnels, on obtient 7 améliorations sur 12 (58 %) avec 7203 résultats. Globalement, il y a donc eu 16 améliorations sur 28 (57 %) avec 66 559 résultats pathologiques bas et physiologiques (<120 et ≥ 120 U/L, respectivement) d'hémoglobine. Le pourcentage d'amélioration est plus bas par rapport aux autres analytes, mais il faut remarquer que les CV % sont parmi les plus bas de cette étude. Il n'est donc pas étonnant que les améliorations soient moins marquées.

## **5.7 U-Protéines**

Bien qu'il existe une protéinurie physiologique, les protéines sont souvent détectées dans les urines lors de traumatismes comme des infarctus, coliques, crises d'épilepsie, traumatismes crâniens, fièvres. Elles sont également présentes lors de pathologies telles que des glomérulonéphrites, pyélonéphrites et lors d'inflammation de la vessie et de la prostate. Elles servent ainsi pour le diagnostic et le suivi du traitement.

### **Chimie dite liquide et appareils retenus**

Les séries d'appareils ayant donné le plus grand nombre de résultats pendant la période considérée sont les Hitachi et les Integra (Centre 1).

### **Principes biochimiques**

#### Méthode turbidimétrique

Les protéines sont dénaturées en milieu alcalin puis, après addition de chlorure de benzéthonium, il se produit une turbidité qui est mesurée par spectrophotométrie (Hitachi et Integra).

### **Tolérance QUALAB**

La QUALAB n'a pas de tolérance car les protéines urinaires ne font pas partie de la liste des analytes obligatoires. On a appliqué une tolérance de 15 %, car c'est la tolérance définie pour les protéines dans le sang et ce indépendamment de la concentration. Après le calcul de la cible avec les résultats donnés par chaque série d'appareils, le résultat est considéré conforme s'il est compris dans l'intervalle cible  $\pm 15 \%$ .

### **Résultats retenus**

L'analyse des résultats a été possible uniquement pour des valeurs pathologiques (350-800 mg/L).

## 5.7.1 Résultats

### Comparaison des résultats des lots – Centre 1

Il n'a pas été possible de comparer les résultats de plusieurs enquêtes utilisant le même lot, car les lots sont utilisés pour un nombre limité d'enquêtes.

Cet analyte est uniquement mesuré par les laboratoires professionnels.

Le tableau 5-7-1 reprend les résultats obtenus par les laboratoires professionnels avec des échantillons de contrôle ayant des valeurs pathologiques en protéines urinaires. Les deux séries d'appareils obtiennent une concordance positive des tendances, avec une diminution du CV % et une augmentation du pourcentage de résultats conformes. Trois tendances sont statistiquement significatives.

*Tableau 5-7-1 Résultats de protéines urinaires obtenus (n=1737) par les laboratoires professionnels (Centre 1) avec les appareils des séries Hitachi et Integra avec des échantillons de contrôle présentant des valeurs pathologiques. Pour la légende, voir le tableau 5-1-1.*

Méthode Appareil Période	U-Protéines – Valeurs pathologiques	
	CSCQ – Lab. prof.	
	Turbidimétrique Hitachi	Turbidimétrique Integra
N. enquêtes	30	41
N. de résultats	425	1312
Concentration médiane pondérée (mg/L)	609	550
valeurs min-max	407-804	351-776
CV % pondéré	4,3	4,3
valeurs min-max	1,7-11,2	2,0-9,3
% résultats conformes pondérés	92,0	95,7
valeurs min-max	63,6-100	80,0-100
Pente CV % annuels	-0,1882 ↓	-0,2790 ↓
Pente % résultats conformes annuels	1,4699 ↑	0,9861 ↑

## 5.7.2 Discussion

Le dosage des protéines urinaires est un dosage classique de chimie clinique mais ne fait pas partie des analyses soumises obligatoirement aux évaluations externes obligatoires suisses. Les deux séries d'appareils qui ont donné le plus de résultats sur la période considérée ont obtenu un CV % pondéré semblable (4,3 %). Le pourcentage de résultats conformes est toutefois meilleur avec les séries Integra.

Les deux séries d'appareils ont une concordance positive des tendances.

Comme pour le glucose (voir § 5.1.2), il est intéressant de comparer les performances obtenues dans ce travail avec celles proposées par C. Ricos sur le site de Westgard. Sur le site Internet de Westgard sont listés les CV % intra-individuels des protéines urinaires de 24h ( $CV_w = 35,5 \%$ ) et dans le sérum ( $CV_w = 2,7 \%$ ). Ainsi, l'imprécision souhaitable doit être inférieure à 17,8 % dans le premier cas et inférieure à 1,4 % dans le second cas. Les deux CV % pondérés obtenus dans cette étude sont de 4,3 %, donc bien inférieurs à l'imprécision souhaitable des urines de 24h mais supérieurs à l'imprécision souhaitable pour les protéines dans le sérum.

### **5.7.3 Conclusion**

Les deux séries d'appareils Hitachi et Integra ont obtenu des performances semblables, avec un CV % de 4,3 % et des pourcentages de résultats conformes compris entre 92,0 et 95,7 %.

Les deux séries d'appareils ont fourni un total de 1 737 résultats, ont obtenu 100 % d'améliorations et ont toutes deux évoluées dans le sens d'une amélioration, tant pour le CV % que pour le pourcentage de résultats conformes.

## 6. Discussion générale

Sept analytes fréquemment dosés dans les laboratoires de biologie médicales ont été retenus dans ce travail. Pour chaque niveau (concentration), une enquête au moins par année était disponible, mis à part quelques exceptions. Les appareils considérés ont été utilisés pendant au moins sept années minimum par deux groupes d'utilisateurs dans le cas du Centre 1, les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux. Les résultats obtenus par ces derniers sont très intéressants, car peu de pays européens autorisent les médecins à pratiquer des analyses dans leurs cabinets. Les résultats des EEQ de trois analytes provenant de deux autres Centres européens ont été intégrés dans ce travail d'analyse rétrospective. Ces résultats ont été obtenus par des laboratoires professionnels uniquement. Ceci a permis de rassembler près de 400 000 résultats obtenus pendant une période de douze ans, ce qui représente une durée plus longue par rapport aux études publiées à ce jour.

Les résultats des EEQ ont été utilisés pour calculer les performances annuelles et globales des appareils. Il est important de souligner que ces performances sont le reflet non seulement du bon fonctionnement des appareils mais aussi de tout le processus analytique, incluant partiellement la phase pré-analytique et totalement les phases analytique et post-analytique.

L'analyse des performances obtenues par les groupes d'appareils lors de l'utilisation de lots identiques, en l'espace de quelques années (Centre 1) – souhaitée par certains auteurs (Férard G 2002) – a donné deux indications intéressantes. Primo, les valeurs cibles sont quasiment identiques d'une enquête à l'autre (à l'exception de l'analyte créatine kinase) pour chaque série d'appareils, ce qui prouve la stabilité des matériaux de contrôle liquides utilisés par le Centre 1. Dans le cadre d'une autre étude, la stabilité des échantillons de contrôle commerciaux avait aussi été relevée (Wood WG 2008). Secundo, d'une enquête à l'autre, on observe une certaine variabilité des pourcentages de résultats conformes et une variabilité plus marquée des CV % : ceci montre que de nombreuses variables affectent le processus analytique, en provoquant une dispersion plus ou moins importante des résultats autour de la valeur cible.

Il est connu que chaque pays européen utilise ses propres tolérances pour l'évaluation de ses résultats d'EEQ (Ricos C et coll. 1996). Ceci rend d'ordinaire difficile la comparaison des résultats et donc des performances entre les pays européens. Dans ce travail, en revanche, pour chaque analyte, une tolérance unique a été utilisée sur les résultats provenant des trois Centres, ce qui a permis une comparaison unique des performances dans différents pays. La tolérance appliquée est celle donnée par la QUALAB, la commission suisse pour l'assurance qualité dans le laboratoire médical.

Les statistiques non paramétriques ont permis d'analyser les performances des appareils sur la base des résultats des EEQ subdivisés en type d'analyte, enquête (niveau de concentration), type de laboratoire (cabinets et professionnels) et série homogène d'appareils (le plus souvent avec des réactifs provenant d'un seul fabricant) en obtenant, pour chaque groupe de résultats ( $n \geq 10$ ), une valeur cible (médiane), un écart type non paramétrique, un CV % non paramétrique et un pourcentage de résultats conformes. Une pondération globale a permis d'obtenir un CV % pondéré global et un pourcentage de résultats conformes pondéré global : ces deux paramètres ont permis de mesurer la performance de chaque série d'appareils. Les pondérations annuelles ont permis d'obtenir des CV % pondérés annuels et des pourcentages de résultats conformes pondérés annuels. Avec ces derniers, il a été possible d'étudier l'évolution des performances dans le temps chez les laboratoires utilisant les mêmes séries d'appareils.

L'analyse des 391 893 résultats obtenus entre 1996 et 2007 par les laboratoires participant aux programmes d'EEQ organisés par les trois Centres retenus a permis de tirer des conclusions intéressantes quant aux performances des séries d'appareils. Premièrement, les performances globales des séries d'appareils ont été calculées en fonction de l'analyte et du type d'utilisateur. Les séries d'appareils ont ainsi pu être classés en fonction des performances atteintes. Les résultats obtenus confirment, entre autres, certaines observations déjà publiées, comme les meilleures performances des laboratoires professionnels par rapport aux laboratoires des cabinets médicaux (Hurst J et coll. 1998, Morandi PA et coll. 2007 et 2010). Il existe toutefois quelques exceptions qui sont discutées dans le chapitre des différents analytes et dans le § 6.4. Deuxièmement, les performances annuelles ont permis de suivre les évolutions du CV % et du pourcentage de résultats conformes dans le temps et ont montré que certaines séries d'appareils n'obtiennent pas d'améliorations notables, car leurs CV % sont déjà bas et leurs pourcentages de résultats conformes sont déjà élevés. D'autres séries d'appareils enregistrent soit des améliorations, soit des détériorations des tendances du CV % et du pourcentage de résultats conformes.

---

## **6.1 Comparaison des CV %**

### **CV % pondérés globaux**

Les figures 6.1.1 à 6.1.4 résument les CV % obtenus par les deux groupes de laboratoires (cabinets médicaux et professionnels) avec des échantillons de sérum, urine et sang (Centre 1). Pour faciliter les comparaisons, les motifs des histogrammes sont identiques entre les appareils des cabinets et ceux des laboratoires professionnels. L'échelle de l'axe des ordonnées est aussi identique entre les deux types de laboratoires pour faciliter la comparaison des performances.

Figure 6.1.1 CV % pondérés des appareils utilisés par les laboratoires de cabinets médicaux avec des échantillons de sérum.

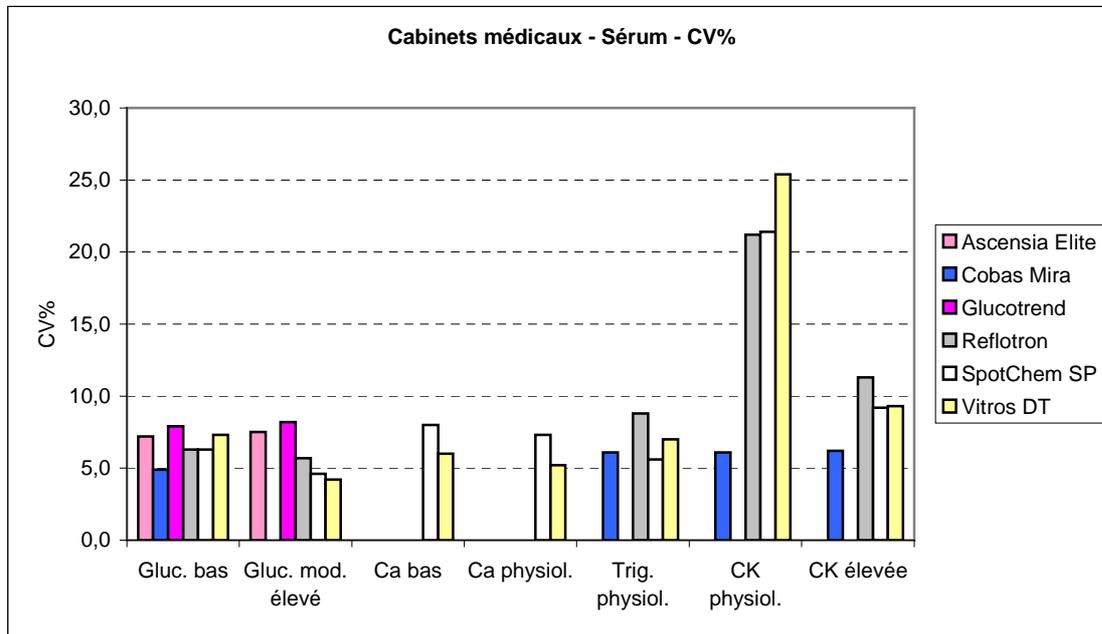


Figure 6.1.2 CV % pondérés des appareils utilisés par les laboratoires de cabinets médicaux avec des échantillons de sang.

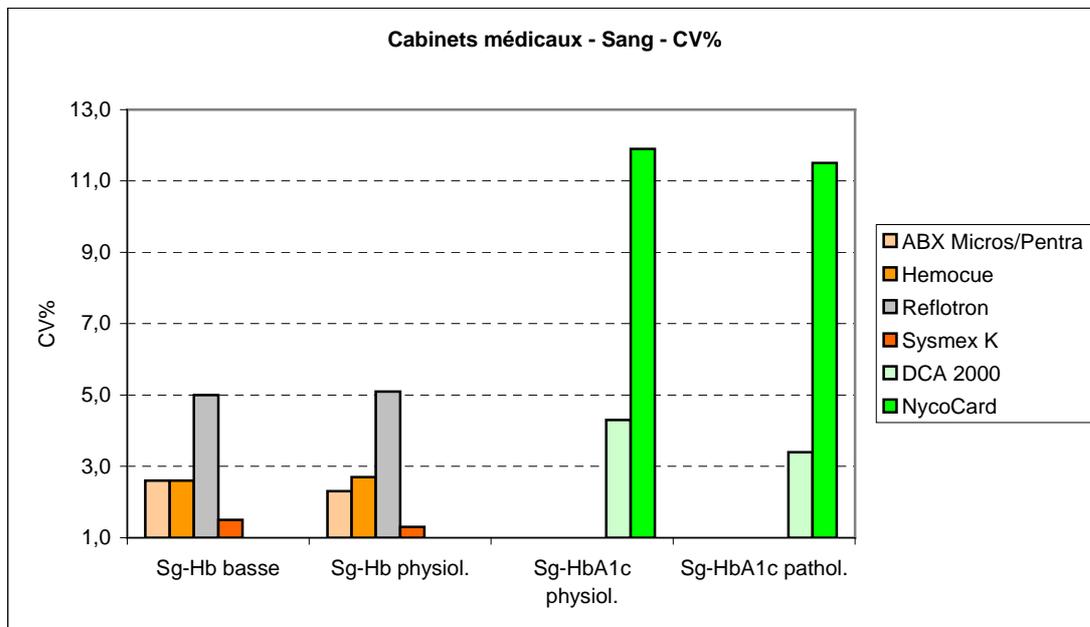


Figure 6.1.3 CV % pondérés des appareils utilisés par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les échantillons de sérum et d'urine.

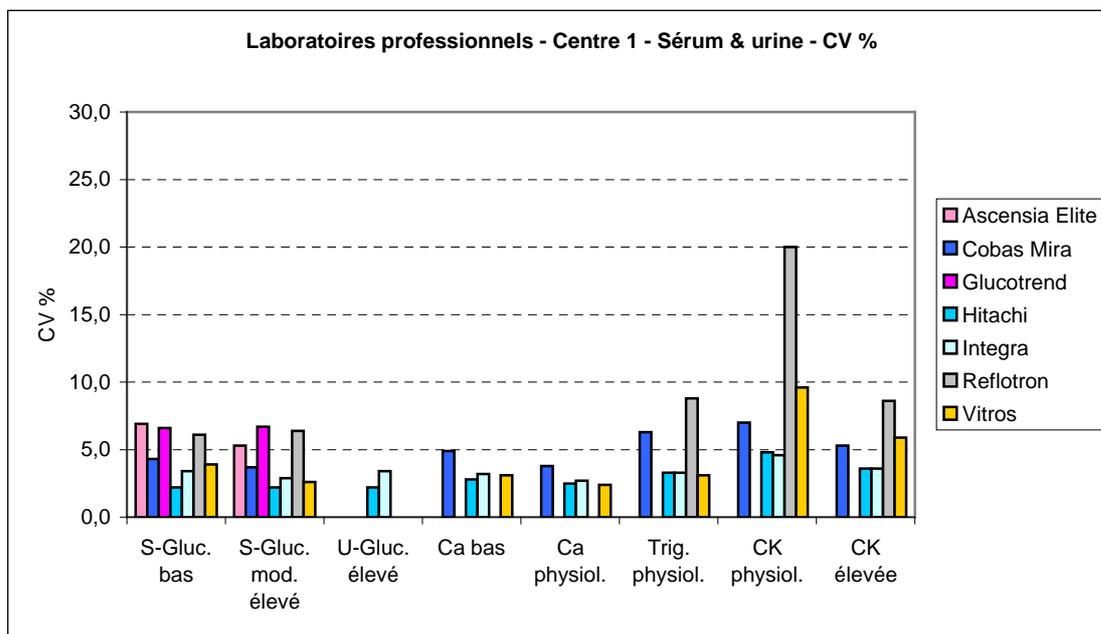
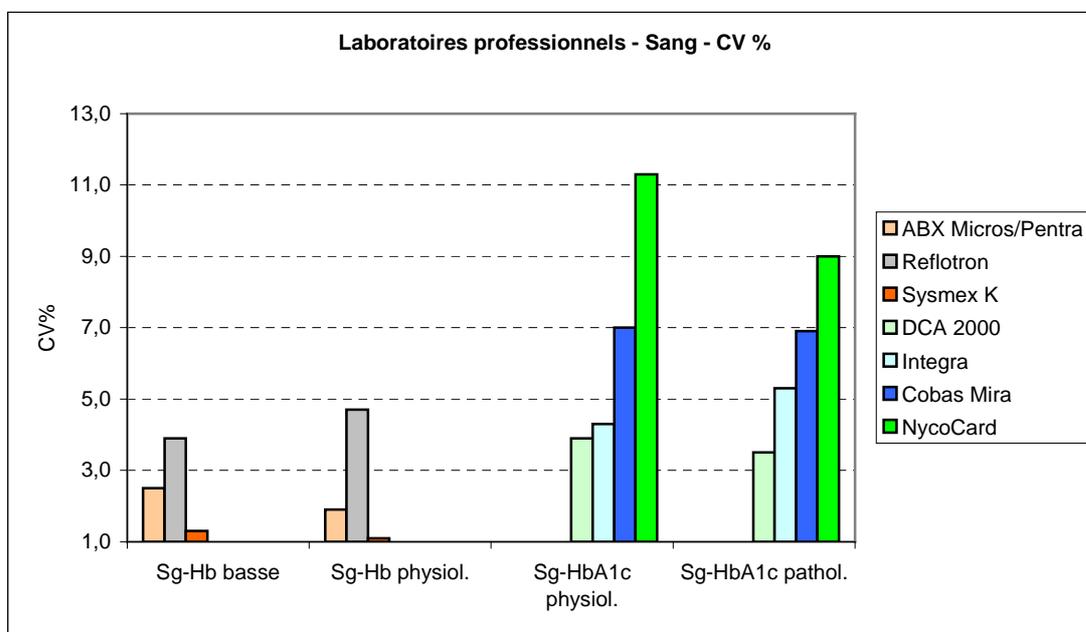


Figure 6.1.4 CV % pondérés des appareils utilisés par les laboratoires professionnels du Centre 1 avec les échantillons de sang.



Globalement, les résultats confirment les meilleures performances (CV % plus petit) des laboratoires professionnels par rapport aux laboratoires de cabinets médicaux. En effet, dans le cas des échantillons de sérum, rares sont les séries d'appareils utilisées par les cabinets médicaux qui obtiennent un CV % inférieur à 5 %. Pour les échantillons de sang,

les CV % sont également un peu plus bas chez les laboratoires professionnels par rapport aux cabinets.

### *Echantillons de sérum*

On remarque d'emblée que les CV % de l'analyte CK sont beaucoup plus élevés (pour les valeurs physiologiques en particulier, et, de façon un peu moins marquée, pour celles pathologiques également) par rapport à ceux des autres analytes. Il serait intéressant d'étudier d'autres enzymes pour comprendre si, de façon générale, le dosage de l'activité des enzymes est moins précis par rapport à celui d'autres analytes (substrats ou électrolytes). Il apparaît aussi que les appareils basés sur une technologie de chimie dite sèche (Reflotron, SpotChem et Vitros) ont des CV % plus élevés.

Pour les analytes S-Glucose, triglycérides et CK, la série d'appareils Cobas Mira obtient les meilleurs résultats parmi les cabinets médicaux. La raison que l'on peut avancer est la suivante : ces appareils sont des systèmes entièrement ouverts qui nécessitent des manipulations et des réglages (étalonnages, volumes, températures) plus nombreux par rapport aux systèmes fermés et peuvent utiliser des réactifs de divers fournisseurs. Cette relative complexité nécessite un personnel qualifié, d'où les bons résultats.

Pour les cabinets médicaux, à l'exception de l'analyte CK, les performances des diverses séries d'appareils fermés sont semblables.

Chez les laboratoires professionnels, les séries d'appareils Hitachi et Integra obtiennent les meilleurs CV % ; ils sont suivis des Vitros, qui ont toutefois de moins bons résultats avec la CK. Vient ensuite la série Cobas Mira et, en dernière position, la série Reflotron. Dans le cas de la série Cobas Mira, on serait tenté d'expliquer ses performances inférieures aux séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros en notant qu'il s'agit d'appareils totalement ouverts utilisant des réactifs provenant de plusieurs fabricants. Toutefois, dans le cas du S-Glucose, les CV % calculés avec les résultats fournis par le Centre 2 (réactifs du même fabricant) sont semblables aux CV % du Centre 1, où divers réactifs étaient utilisés avec les Cobas Mira. On peut ainsi conclure que, dans le cas du glucose, les réactifs de fabricants différents n'ont pas influencé la dispersion des résultats. L'analyse détaillée des résultats des autres analytes suggère que l'origine des réactifs n'est pas responsable d'une augmentation du CV %, hormis pour la CK, où les résultats obtenus à partir de 2004 avec des réactifs bioMérieux et Merk sont généralement inférieurs à ceux obtenus avec d'autres réactifs. Pour cette raison, les résultats obtenus par ces deux réactifs sont moins nombreux et n'ont donc pas été considérés dans les calculs statistiques.

Les performances des séries d'appareils Reflotron sont parmi les moins bonnes et d'autres auteurs (Römer et coll. 1992, Wood WG 2008) ont fait le même constat. Les raisons évoquées pour expliquer une plus grande dispersion des résultats dans les études de terrain

sont, entre autres, l'influence du volume d'échantillon déposé sur la bandelette réactive et le respect des temps entre la dépose de l'échantillon et le début de la réaction. De façon générale, la performance de cet appareil semble dépendre de l'habileté de l'opérateur (Römer et coll. 1992). Parmi les laboratoires professionnels du Centre 1, une analyse détaillée du type de laboratoire utilisant des séries d'appareils Reflotron a montré qu'il s'agit de petits laboratoires appartenant à des cliniques, des centres de réhabilitation et autres petites structures. Ce sont de petits laboratoires qui ne font pas directement partie des laboratoires centraux, et pour lesquels des efforts doivent être accomplis pour améliorer la performance des résultats.

Concernant les POCT, c'est-à-dire les deux séries de lecteurs de glycémie Acensia Elite et Glucotrend, ils ont obtenu des CV % parmi les plus élevés, tant chez les laboratoires professionnels que pour les cabinets médicaux. De nombreuses études ont déjà été publiées sur les performances des lecteurs de glycémie : si certaines estiment leurs performances suffisantes (Petersen JR et coll. 2008), d'autres les considèrent insuffisamment précis (Rice et coll. 2010, Scott MG et coll. 2009). Les résultats obtenus dans ce travail indiquent clairement que les performances sont inférieures à celles des autres appareils et bien au-dessus de l'imprécision souhaitable préconisée par C. Ricos sur le site de Westgard. D'autres lecteurs de glycémies ont été utilisés dans la période considérée, mais le nombre de résultats est insuffisant pour une analyse statistique. D'autre part, le *turnover* de ces appareils est rapide, un modèle en remplaçant un autre en l'espace de quelques années : le Glucotrend, par exemple, n'est déjà plus fabriqué aujourd'hui par Roche.

### *Echantillons de sang*

Hormis les performances des appareils NycoCard, les deux analytes dosés dans les échantillons de sang (hémoglobine et HbA1c) obtiennent des CV % proches ou inférieurs à 5 % par rapport aux autres analytes chez les laboratoires professionnels et les cabinets médicaux. Les premiers obtenant, ici aussi, des performances légèrement supérieures par rapport aux seconds.

Contrairement aux lecteurs de glycémie, deux POCT sur trois obtiennent de bons résultats : il s'agit des séries Hemocue pour le dosage de l'hémoglobine (cabinets médicaux) et du DCA2000 pour le dosage de l'HbA1c (cabinets médicaux et laboratoires professionnels). Le NycoCard obtient les moins bonnes performances, avec de grands CV %. Comme déjà évoqué dans le § 5.3.2, les nombreuses manipulations requises par cet appareil induisent très probablement une augmentation de la dispersion des résultats. Une étude récente aboutit à la même conclusion en montrant qu'avec des échantillons de patients, les performances des NycoCard ne sont pas satisfaisantes (Bruns DE et coll. 2010 et Lenters-Westra E et coll. 2010), même si les analyses sont réalisées par un personnel

entraîné.

### Pentes des CV % pondérés annuels

Le tableau 6-1-1 résume le nombre d'améliorations obtenues (pentes) par l'intermédiaire des régressions linéaires des CV % annuels des différents analytes chez les trois Centres. Les pourcentages d'améliorations sont compris entre 50 et 100. Le pourcentage le plus faible est celui de l'hémoglobine, mais ce résultat n'est pas surprenant car les CV % obtenus avec cet analyte sont parmi les plus bas : une amélioration est donc plus difficile à obtenir.

Tableau 6-1-1 Nombre d'améliorations (N.a.) basé sur les pentes des CV % annuels (pentes négatives) des divers analytes, total (Tot) du nombre de pentes et pourcentage d'amélioration (%).

Pro. : laboratoires professionnels, Cab. : cabinets médicaux.

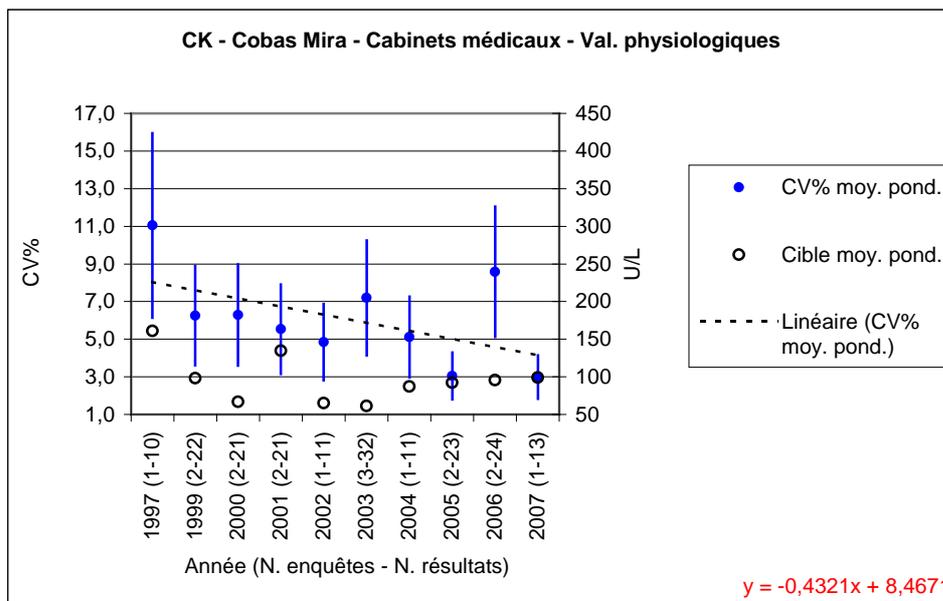
	Glucose <sup>1</sup>			Calcium			Triglycérides			Créatine kinase			HbA1c			Hémoglobine			U-Protéines		
	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%
Pro.	27	32	85	14	18	78	4	5	80	8	10	80	15	20	75	4	6	67	2	2	100
Cab.	6	11	55	2	4	50	3	4	75	7	8	88	4	4	100	3	8	38	-	-	-
Pro. + Cab.	33	43	77	16	22	73	7	9	78	15	18	83	19	24	79	7	14	50	2	2	100

<sup>1</sup> S-Glucose + U-Glucose

Si l'on cumule toutes les améliorations chez les laboratoires professionnels des trois Centres, on obtient 74 améliorations sur 93 (80 %). Pour les cabinets médicaux, on obtient 25 améliorations sur 39 (64 %). Globalement, on a 99 améliorations sur 132, soit 75 % d'améliorations pour les CV %.

Le tableau 6-1-1 résume le nombre d'améliorations qui sont ou non statistiquement significatives. L'analyse des CV % calculés lorsqu'un même lot a été utilisé pendant plusieurs enquêtes (Annexe – Tableaux des comparaisons des lots) a montré la grande variabilité des résultats obtenus. Il n'est donc pas surprenant que certains CV % s'écartent de la tendance globale, rendant la pente statistiquement non significative, bien qu'une diminution soit observable. La figure 6-1-5 illustre un exemple de droite de régression des CV % statistiquement non significative. La pente est clairement négative (-0,4321), toutefois le test statistique l'a désignée comme non significative.

Figure 6-1-5 Créatine kinase – CV % et valeurs cibles obtenus avec des échantillons de niveau physiologique par les cabinets médicaux avec des appareils de la série Cobas Mira. En abscisse, l'année et, entre parenthèses, le nombre d'enquêtes et le nombre de résultats dans l'année ; en ordonnée (gauche), le CV % moyen pondéré et (droite) la concentration moyenne pondérée. La droite représente la régression linéaire des CV % moyens pondérés. L'équation de la droite de régression se trouve en bas de l'encadré à droite. Les barres verticales représentent l'intervalle de confiance des CV % ( $\sigma_{CV\%}$  pondérés) à 95 %.



### Comparaison des Centres

Comme déjà évoqué dans les paragraphes des différents analytes, les performances de chaque série d'appareils sont très semblables entre les Centres. Ce constat est très intéressant, car l'organisation des enquêtes (nombre d'enquêtes par année, nombre d'échantillons par enquête) et la nature des échantillons (patients, fabricants différents, lyophilisé, liquide) utilisés n'est pas identique. On en déduit que l'approche statistique employée dans ce travail permet d'estimer la performance réelle de chaque série d'appareils dans des conditions de terrain.

### Comparaison des CV % calculés avec l'imprécision souhaitable

Les CV % pondérés globaux calculés pour les différents analytes et séries d'appareils (voir chapitre 5) ont été comparés avec les imprécisions souhaitables selon C. Ricos sur le site de Westgard. Quand la variabilité biologique est réduite (glucose, calcium, HbA1c et hémoglobine), l'imprécision souhaitable est faible et la majorité des appareils obtient un CV % supérieur à l'imprécision souhaitable préconisée par C. Ricos sur le site de Westgard. Inversement, quand la variabilité biologique est plus importante (triglycérides et créatine

kinase), l'imprécision souhaitable est grande et de nombreuses séries d'appareils obtiennent un CV % inférieur à l'imprécision souhaitable.

On peut raisonnablement imaginer que les CV % obtenus dans ce travail représentent probablement les meilleures performances actuelles pour les séries d'appareils et les analytes examinés.

D'autres auteurs ont aussi constaté que, pour certains analytes, les CV % sont généralement supérieurs à l'imprécision souhaitable (Linko et coll. 1998). Toutefois, même si les CV % proposés par C. Ricos sur le site de Westgard sont « sévères », ils restent les objectifs à atteindre (Vassault A et coll. 1999).

On peut conclure que des efforts doivent être accomplis pour augmenter la précision des dosages des analytes qui ont une variabilité biologique faible.

## 6.2 Comparaison des pourcentages de résultats conformes

### Pourcentages de résultats conformes globaux

Les figures 6.2.1 à 6.2.4 montrent les pourcentages de résultats conformes obtenus par les laboratoires des cabinets médicaux et professionnels avec des échantillons de sérum, d'urine et de sang (Centre 1). Pour faciliter les comparaisons, les motifs des histogrammes sont identiques entre les appareils des cabinets médicaux et ceux des laboratoires professionnels. L'axe des ordonnées est aussi identique entre les deux types de laboratoires pour faciliter la comparaison des performances.

Figure 6.2.1 Pourcentages de résultats conformes pondérés des appareils utilisés par les laboratoires de cabinets médicaux avec des échantillons de sérum.

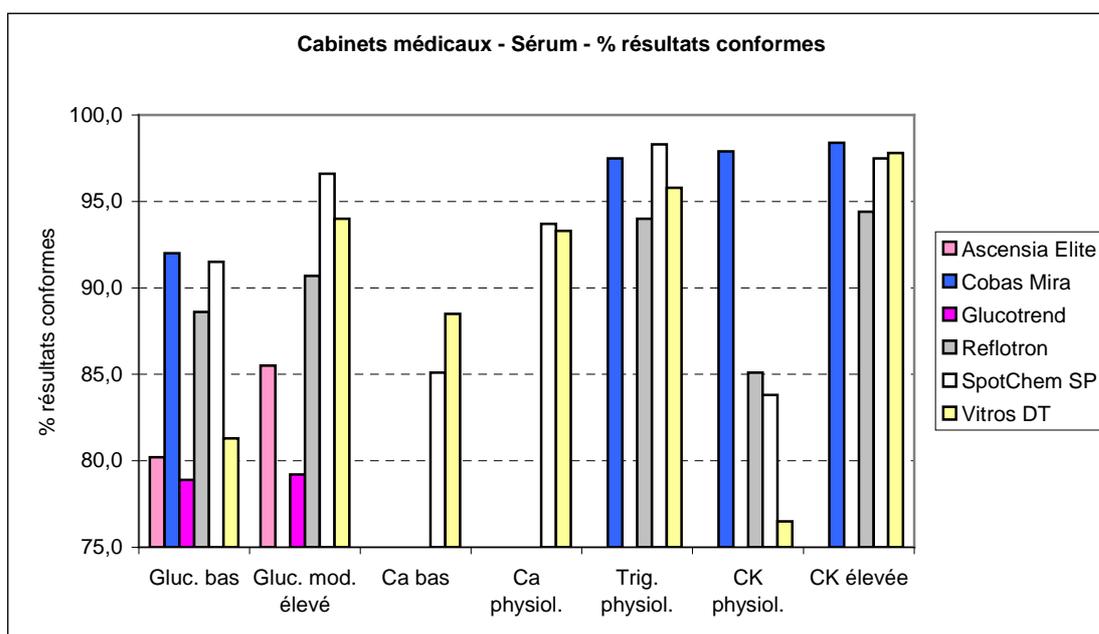


Figure 6.2.2 Pourcentages de résultats conformes pondérés des appareils utilisés par les laboratoires de cabinets médicaux avec des échantillons de sang.

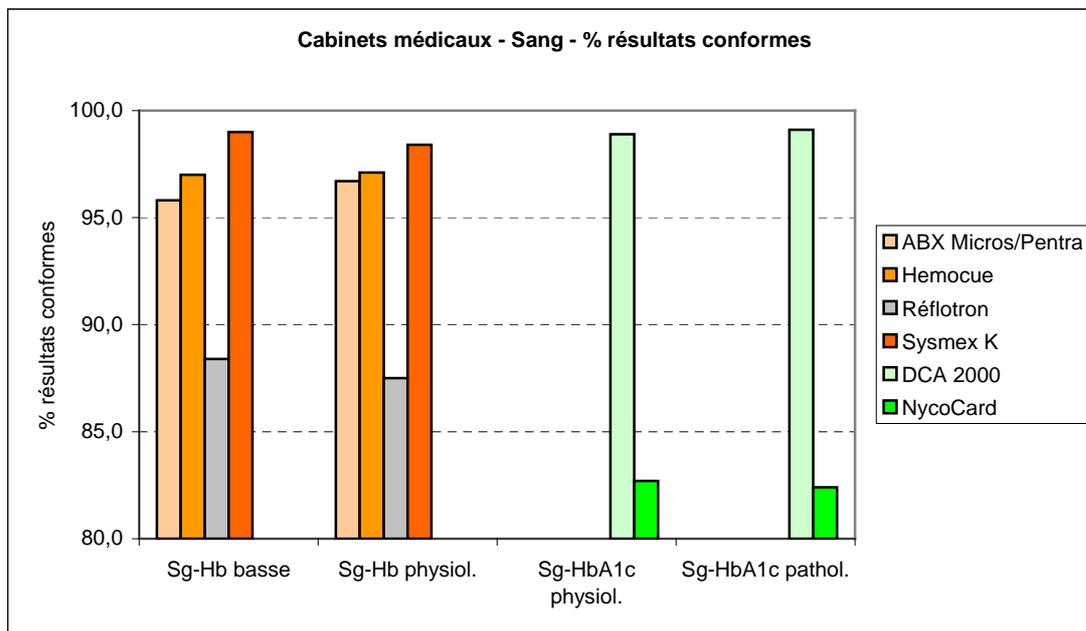


Figure 6.2.3 Pourcentages de résultats conformes pondérés des appareils utilisés par les laboratoires professionnels avec des échantillons de sérum et d'urine.

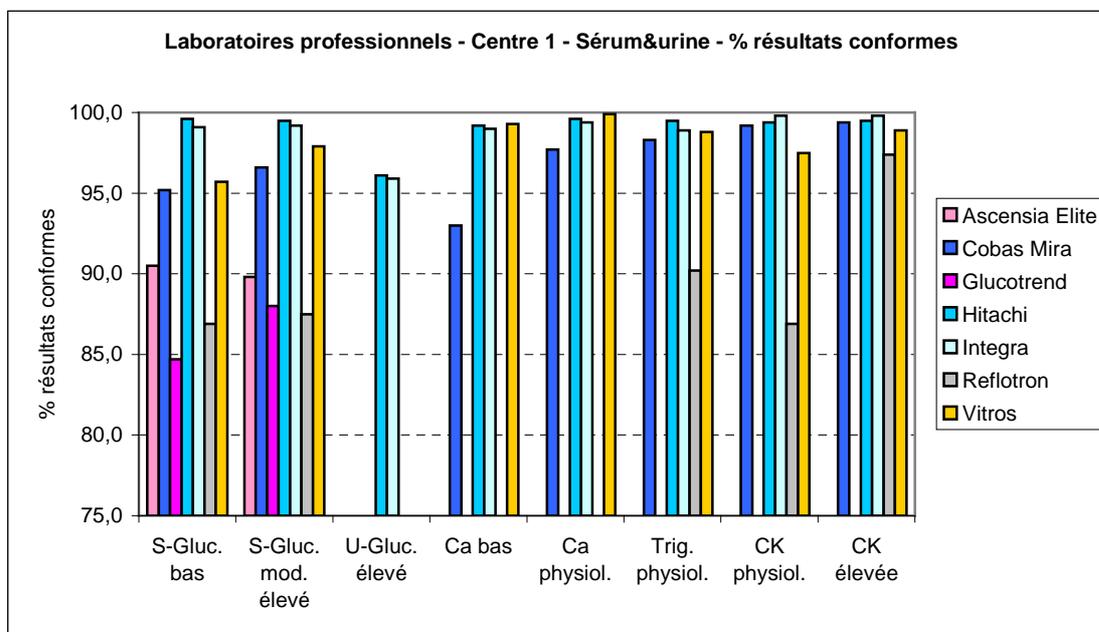
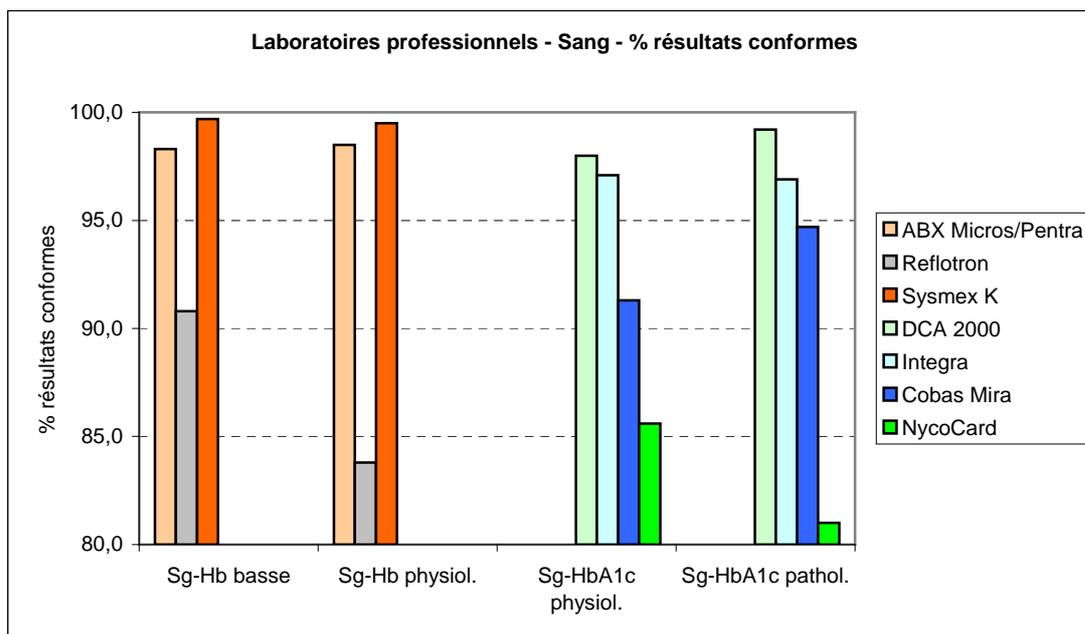


Figure 6.2.4 Pourcentages de résultats conformes pondérés des appareils utilisés par les laboratoires professionnels avec des échantillons de sang.



Globalement, mis à part pour les séries d'appareils Reflotron, les laboratoires professionnels obtiennent de meilleurs résultats (pourcentage de résultats conformes plus élevé) que ceux des cabinets médicaux. En effet, le nombre de séries d'appareils obtenant un pourcentage de résultats conformes supérieur à 90 % est plus élevé chez les laboratoires professionnels que pour les cabinets médicaux.

#### *Echantillons de sérum*

Puisque les pourcentages de tolérance sont plus élevés pour les analytes présentant une grande variabilité biologique (triglycérides et créatine kinase), on n'observe pas une très grande différence de performance entre les divers analytes. Contrairement aux CV %, les pourcentages de résultats conformes sont généralement un peu plus élevés pour ces analytes dans les cabinets médicaux. Pour cette raison, on focalisera plutôt l'attention sur les pentes (tendances).

#### *Echantillons de sang*

Les performances peuvent être partagées en deux groupes, et sont valables aussi bien pour les cabinets médicaux que pour les laboratoires professionnels. Le premier groupe rassemble les séries d'appareils ABX Micros/Pentra, Hemocue et Sysmex K, pour le dosage

de l'hémoglobine, et les séries Cobas Mira, DCA 2000 et Integra pour le dosage de l'HbA1c. Ce groupe obtient des pourcentages de résultats conformes supérieurs à 90 %, voire même supérieurs à 95 % si l'on exclut la série Cobas Mira. Le deuxième groupe comprend la série d'appareils Reflotron pour le dosage de l'hémoglobine et la série NycoCard pour le dosage de l'HbA1c. Ces séries d'appareils obtiennent des performances généralement inférieures à 90 % de résultats conformes. Les moindres performances de ces deux appareils ont déjà été discutées dans le chapitre 5 relatif aux divers analytes et dans le § 6.1.

### Pentes des pourcentages de résultats conformes pondérés annuels

Le tableau 6-2-1 résume le nombre d'améliorations obtenues (pentes) dans les régressions linéaires des pourcentages de résultats conformes annuels des différents analytes. Les pourcentages d'améliorations sont compris entre 56 et 100.

*Tableau 6-2-1 Nombre d'améliorations (N.a.) dans les pentes des pourcentages de résultats conformes annuels (pentes négatives) des divers analytes, total (Tot) du nombre de pentes et pourcentage d'amélioration (%).*

*Pro. : laboratoires professionnels, Cab. : cabinets médicaux.*

	Glucose <sup>1</sup>			Calcium			Triglycérides			Créatine kinase			HbA1c			Hémoglobine			U-Protéines		
	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%	N.a.	Tot	%
Pro.	22	32	69	14	18	78	3	5	60	6	10	60	13	20	65	3	6	50	2	2	100
Cab.	7	11	64	2	4	50	3	4	75	4	8	80	4	4	100	6	8	75	-	-	-
Pro. + Cab.	29	43	67	16	22	73	6	9	67	10	18	56	17	24	71	9	14	64	2	2	100

<sup>1</sup> S-Glucose + U-Glucose

Si l'on cumule toutes les améliorations chez les laboratoires professionnels des trois Centres, on obtient 63 améliorations sur 93 (68 %). Dans les cabinets médicaux, on obtient 26 améliorations sur 39 (67 %). Globalement, on a 89 améliorations sur 132, soit 67 % d'améliorations pour les pourcentages de résultats conformes.

Concernant la signification statistique des pentes des pourcentages de résultats conformes, la discussion du § 6.1 relative aux CV % peut être reprise.

### Comparaison des Centres

Comme déjà évoqué dans les paragraphes des différents analytes, les performances de chaque série d'appareils sont très semblables entre les Centres. La discussion du § 6.1 est également valable pour les pourcentages de résultats conformes.

---

### 6.3 Nature des améliorations observées

On observe des améliorations de performance avec des diminutions de CV % et des augmentations de pourcentages de résultats conformes (§ 6.1 et 6.2, respectivement). La question que l'on peut se poser est à quel niveau ont eu lieu les améliorations. Le résultat d'une analyse de biologie médicale est l'aboutissement de nombreuses étapes qui englobent, dans le cas des EEQ, la totalité des phases analytique et post-analytique, la phase pré-analytique étant limitée à l'utilisation du bon échantillon de contrôle.

L'utilisation d'un mauvais échantillon de contrôle (phase pré-analytique) ou une erreur de transcription ou d'unité (phase post-analytique) conduisent très certainement à un résultat extrême, voir aberrant. Mais l'approche statistique utilisée dans ce travail a permis le calcul de cibles, écart types, CV % et pourcentages de résultats conformes même en présence de ce genre d'erreurs, sans en être influencé. Les améliorations relevées dans ce travail sont donc le fruit d'améliorations liées essentiellement à la phase analytique.

Dans la phase analytique entrent en interaction l'opérateur et l'appareil qui réalise l'analyse. L'amélioration des performances peut donc se situer au niveau de l'opérateur et/ou de l'appareil. Les différents représentants des appareils et réactifs examinés dans cette étude ont été contactés pour savoir si des améliorations technologiques ont été apportées au niveau des appareils ou si des changements majeurs ont été apportés aux réactifs. Il en ressort que les appareils n'ont pas subi de modifications technologiques et que les réactifs n'ont, dans la grande majorité des cas, pas subi de modifications majeures. De ce fait, les améliorations observées semblent se concentrer sur les opérateurs. En d'autres termes, puisque la qualité du travail effectué au laboratoire s'est améliorée, dans les cabinets médicaux et dans les laboratoires professionnels, il y a eu une amélioration de l'utilisation des appareils : étalonnage, entretien, respect du mode d'emploi, surveillance des dates de péremption des réactifs. S'il y a eu une amélioration du travail lors des EEQ, on peut supposer qu'il y a eu également une amélioration avec les échantillons des patients, ce qui est très positif.

Il est vrai que les gros laboratoires ont entrepris depuis quelques années déjà des démarches pour l'obtention de certifications ISO et accréditations nationales. On peut supposer que ces démarches peuvent influencer la qualité du travail fourni. Toutefois, l'étude de Linko (1998) a montré qu'il n'y avait pas de différence entre laboratoires accrédités et non accrédités au niveau de la qualité. L'amélioration observée dans les cabinets médicaux de cette étude (qui ne recherchent ni certification ni accréditation) semble simplement indiquer qu'il y a une prise de conscience générale de l'importance de la qualité dans la réalisation des analyses de laboratoire. La participation aux EEQ a probablement contribué à cette prise de conscience.

---

## 6.4 Performances des appareils POCT et non-POCT

Les appareils POCT prennent une place croissante dans le monde de l'analyse de biologie médicale (Plebani M 2009) et de nombreuses études leurs sont consacrées. Sur la base des performances obtenues dans ce travail, on peut partager les POCT en deux grandes catégories, indépendamment du type d'utilisateur, cabinets médicaux ou laboratoires professionnels. Les premiers ont généralement obtenu des performances légèrement moins bonnes que les seconds, mais dans l'ensemble les performances sont comparables. La première catégorie comprend des POCT qui ont des performances inférieures à la plupart des autres appareils. Il s'agit des deux séries de lecteurs de glycémie Ascensia Elite et Glucotrend et des appareils NycoCard pour le dosage de l'HbA1c. La deuxième catégorie comprend les POCT qui ont des performances tout à fait comparables à celles d'appareils de laboratoire plus gros. Il s'agit des séries Hemocue pour le dosage de l'hémoglobine et DCA 2000 pour le dosage de l'HbA1c.

Concernant les appareils non-POCT, on peut les classer schématiquement en trois grandes catégories par ordre croissant de performances : la première regroupe des petits appareils de laboratoire utilisés quasi exclusivement par les cabinets médicaux. Il s'agit des SpotChem, Vitros DT60 et Reflotron. Ce dernier est aussi utilisé dans certains laboratoires professionnels et notamment dans de petites structures hospitalières. Dans la seconde catégorie, on trouve essentiellement les appareils Cobas Mira. Ce sont des systèmes ouverts, qui nécessitent du personnel qualifié et sont utilisés tant par des cabinets médicaux que par de petits laboratoires professionnels. La troisième catégorie comprend, d'une part, les séries d'appareils Hitachi, Integra, Vitros, utilisées essentiellement dans des laboratoires professionnels et, d'autre part, les séries ABX Micros/Pentra et Sysmex utilisées par certains cabinets médicaux et par les laboratoires professionnels.

## 7. Conclusions et perspectives

Outre les conclusions spécifiques à chacun des sept analytes précédemment énoncées dans le chapitre qui les concernent, les conclusions générales suivantes s'imposent.

L'approche statistique non paramétrique a montré tout son intérêt dans ce genre d'étude car elle a permis d'intégrer la totalité des résultats sans aucune manipulation.

L'étude confirme que les laboratoires professionnels obtiennent généralement de meilleures performances globales par rapport aux cabinets médicaux, avec en tête les séries d'appareils Hitachi, Integra et Vitros, suivies de la série Cobas Mira et enfin, en dernier de la série Reflotron. Cette confirmation reste valide lorsque les deux groupes de laboratoires utilisent des appareils identiques (ABX Micros/Pentra, Ascensia Elite, Cobas Mira, DCA 2000, Glucotrend, NycoCARD, Reflotron, Sysmex K). Les performances des POCT sont plus contrastées et ne dépendent pas du type d'utilisateur. En effet, les lecteurs de glycémie (Ascensia Elite, Glucotrend) et les NycoCard (HbA1c) obtiennent généralement des performances clairement moins bonnes par rapport aux autres séries d'appareils. En revanche, les DCA 2000 (HbA1c) et les Hemocue (Hb) obtiennent de bonnes performances, comparables à celles obtenues par de plus gros appareils de laboratoire.

La comparaison des performances obtenues par les trois Centres est remarquablement semblable : bien que la fréquence des enquêtes et la nature des échantillons soient différentes, les performances des groupes d'appareils sont très similaires. Ceci suggère que la méthode d'analyse employée dans ce travail donne une image réaliste des performances des différents appareils.

On observe, pour tous les analytes, une amélioration des résultats fournis par tous les laboratoires, cabinets médicaux et professionnels, chez les trois Centres, suisse, français et belge. L'amélioration a été mesurée sous la forme d'une diminution des CV % pondérés annuels et d'une augmentation des pourcentages de résultats conformes pondérés annuels.

Dans la mesure où, selon les informations récoltées chez les représentants locaux des appareils examinés, les nombreuses améliorations de performances constatées dans cette étude ne sont pas imputables à des avancées purement technologiques, on peut dire qu'elles sont le reflet d'une amélioration des méthodes de travail au laboratoire, où le rôle des EEQ est indispensable puisqu'elles permettent de surveiller les phases analytique et post-analytique du processus de l'analyse de laboratoire. Au-delà, on peut avancer que si la façon de travailler s'est améliorée lors des EEQ, il a dû en être de même avec les échantillons des patients, ce qui est très encourageant.

Malgré le nombre important d'améliorations constatées, les performances de certaines séries d'appareils, dont certains POCT et des petits analyseurs, sont actuellement perfectibles. Un suivi régulier du même type que celui présenté dans ce travail est

nécessaire pour s'assurer que les performances des laboratoires professionnels restent constantes et que celles des cabinets médicaux rejoignent les premières.

Enfin, ce travail peut servir de tremplin pour d'autres recherches. En effet, étant donné que le monde de l'analyse biologique de laboratoire se trouve confronté au développement des appareils POCT, l'évolution des performances des différents analytes dans le cadre des EEQ peut être étudiée. Il serait en outre intéressant de pouvoir étendre l'étude à d'autres séries d'appareils et à d'autres analytes. Il serait également souhaitable d'impliquer l'industrie en vue d'améliorer les performances de certains POCT et des petits appareils de laboratoire.

## 8. Liste des abréviations

ADP	Adénosine diphosphate
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Centre 2)
ATP	Adénosine triphosphate
CIQ	Contrôle interne de qualité
CSCQ	Centre suisse de contrôle de qualité (Centre 1)
CV %	Coefficient de variation. A partir du § 4.2, on entend par CV % un CV % non paramétrique.
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
EEQ	Evaluation externe de la qualité
ET	Ecart type ou déviation standard. A partir du § 4.2, l'ET est obtenu par une formule non paramétrique
GDH	Glucose déhydrogénase
GOD	Glucose oxydase
Hb	Hémoglobine
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HK	Hexokinase
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IPH	Institut Scientifique de Santé Public, Belgique (Centre 3)
métHb	Méthémoglobine
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
o-CPC	o-crésolphtaléine
POCT	Point of care testing : analyses au lit du patient
QUALAB	Commission suisse pour l'assurance qualité dans le laboratoire médical
S-Ca	Calcium total dans le sérum
S-CK	Créatine kinase dans le sérum
S-Glu	Glucose dans le sérum
S-Trig	Triglycérides dans le sérum
Sg-Hb	Hémoglobine dans le sang
Sg-HbA1c	Hémoglobine glyquée dans le sang
U-Glu	Glucose dans l'urine
U-Prot	Protéines totales dans l'urine

## 9. Bibliographie

AFSSAPS – Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Clinique, Biochimie 05BIO1 2005, Edition juin 2008, 06BIO1, 06BIO2, 2006, Edition décembre 2008 et 07BIO1, 07BIO2, 2007, Edition février 2010.

Albert A. Méthodes statistiques appliquées à l'EEQ des laboratoires de Biologie Clinique, EEQ, Comité d'Experts. Form 33/F/41/4. 05.10.2007, IPH, Belgium.  
[http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/\\_down/\\_fr/Methodes\\_statistiques\\_appliquees\\_a\\_EEQ.pdf](http://www.iph.fgov.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/_down/_fr/Methodes_statistiques_appliquees_a_EEQ.pdf)

American Diabetes Association (ADA), [http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1) (site visité le 28 avril 2010).

Beaudonnet A, Cohen R, Renard AC. Evolution des résultats du dosage du PSA total (antigène spécifique de la prostate) : données obtenues dans le cadre du programme de contrôle de qualité interlaboratoire, *Immunoanal Biol Spéc.* 2000;15:280-285.

Besnard JC, Morin JF. *Immuno-stat, Outils statistiques en immuno-analyse.* Ed. Nucléon, Paris, 1997:27.

Boisson RC, Eynard JC, Crozier M, Grafmeyer DC. French experience of quality assessment of quantitative urinary analysis. *Clin Chim Acta.* 2000 Jul; 297(1-2):285-95.

Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002 May;48(5):691-8.

Bruns DE, Boyd JC. Few point-of-care hemoglobin A1c assay methods meet clinical needs. *Clin Chem.* 2010 Jan;56(1):4-6.

Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S3-9.

Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007 Jul;53(7):1338-42.

Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clin Chim Acta.* 2009 Jun;404(1):65-7.

Cembrowski GS, Carey RN. Adding value to proficiency testing programs. *Clin Chem.* 2000 Jan;46(1):7-8.

Conway AM, Hinchliffe RF, Earland J, Anderson LM. Measurement of haemoglobin using single drops of skin puncture blood: is precision acceptable? *J Clin Pathol.* 1998 Mar;51(3):248-50.

Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.

Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010 Feb 6;375(9713):481-9.

Elefano EC, Jabeen R, Onifade K, Okorodudu AO, Petersen JR, Mohammad AA. Analytical evaluation of HgbA1c, microalbumin, CRP, and RF on Architect ci8200 integrated system and workflow performance evaluation using computer simulation. *Clin Chim Acta.* 2006 Apr;366(1-2): 204-8.

Férard G. Quelques propositions à partir d'enseignements tirés des résultats des contrôles de qualité en biochimie clinique. *Ann Biol Clin.* 2002. 60:9-12.

Fleming JK. Evaluation of HbA1c on the Roche COBAS Integra 800 closed tube system. *Clin Biochem.* 2007 Jul;40(11):822-7.

Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Rothsigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Sep;46(8):980-6.

Gómez-Simón A, Navarro-Núñez L, Pérez-Ceballos E, Lozano ML, Candela MJ, Cascales A, Martínez C, Corral J, Vicente V, Rivera J. Evaluation of four rapid methods for hemoglobin screening of whole blood donors in mobile collection settings. *Transfus Apher Sci*. 2007 Jun;36(3):235-42.

Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. *Samples: from the patient to the laboratory. The impact of preanalytical variables on the quality of laboratory results*. D-Darmstadt, GIT Verlag, 1996, ISBN 3-928865-22-6.

Hêches X. Programme d'assurance qualité des analyseurs de glycémie capillaire au lit du patient : une revue de la littérature et une expérience de sept ans. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2005 (20): 265-79.

Henderson AR, Krishnan S, Webb S, Cheung CM, Nazir DJ, Richardson H. Proficiency testing of creatine kinase and creatine kinase-2: the experience of the Ontario Laboratory Proficiency Testing Program. *Clin Chem*. 1998 Jan;44(1):124-33.

Hoeltge GA, Phillips MG, Styer PE, Mockridge P. Detection and correction of systematic laboratory problems by analysis of clustered proficiency testing failures. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Feb;129(2):186-9

Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Oct;129(10):1252-61.

Hubl W, Zogbaum M, Boyd JC, Savory J, Schubert M, Meyer D, Demant T. Evaluation of analytical methods and workflow performance of the Architect ci8200 integrated serum/plasma analyzer system. *Clin Chim Acta*. 2005 Jul 1;357(1):43-54.

Hurst J, Nickel K, Hilborne LH. Are physicians' office laboratory results of comparable quality to those produced in other laboratory settings? *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6): 468-71.

Jenny RW, Jackson-Tarentino KY. Causes of unsatisfactory performance in proficiency testing. *Clin Chem*. 2000 Jan;46(1):89-99.

John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. *Clin Biochem Rev*. 2007 Nov;28(4):163-8.

Kort SA, Martens F, Vanpoucke H, van Duijnhoven HL, Blankenstein MA. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. *Clin Chem*. 2006 Aug;52(8):1568-74.

Kouri T, Siloaho M, Pohjavaara S, Koskinen P, Malminiemi O, Pohja-Nylander P, Puukka R. Pre-analytical factors and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(6):463-75.

Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1632-6.

Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2010 Jan;56(1):44-52.

Lardi AM, Hirst C, Mortimer AJ, McCollum CN. Evaluation of the HemoCue for measuring intra-operative haemoglobin concentrations: a comparison with the Coulter Max-M. *Anaesthesia*. 1998 Apr;53(4):349-52.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635-42.

Libeer JC. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta*. 2001 Jul 20;309(2):173-7.

Linko S, Himberg JJ, Thienpont L, Stöckl D, De Leenheer A. Assessment of the state-of-the-art trueness and precision of serum total-calcium and glucose measurements in Finnish laboratories--the QSL-Finland study. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998 May;58(3):229-39.

Maitrejean M, Morandi PA, Deom A. Mistakes encountered during external quality assessment schemes (EQAS): illustrated and categorized examples. *Clin Lab*. 2007;53(7-8):483-4.

Marks V. Blood glucose: its measurement and clinical importance. *Clin Chim Acta*. 1996 Jul 15 ;251(1) : 3-17

Morandi PA, Deom A, Mauris A, Rohner P. External Quality Control of Direct Antigen Tests to Detect Group A Streptococcal Antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):670-4.

Morandi PA, Mauris A, Deom A, Rohner P. External quality control results of urine dip-slide devices. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Mar;57(3):235-41.

Morandi PA, Kessler D, Deom A. Performances des trousse de dépistage rapide des streptocoques du groupe A. *Rev Med Suisse* 2010;6:358-60.

Morandi PA, Deom A, Kessler D, Cohen R. Retrospective analysis of 88429 serum and urine glucose EQA results obtained from professional laboratories and medical offices participating in surveys organized by three European EQA centers between 1996 and 2007. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Sep;48(9):1255-62.

National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org) (accessed 6 January 2010)

Petersen JR, Graves DF, Tacker DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ Jr. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycemic protocol. *Clin Chim Acta*. 2008 Oct;396(1-2):10-3.

Pierelli L, Zennaro F, Patti D, Miceli M, Iudicone P, Mannella E. Evaluation of the analytical performances of a portable, 18-parameter hemometric system using capillary blood samples for blood donor enrolment. *Vox Sang*. 2010 Feb;98(2):145-50.

Plebani M. Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? *Clin Chim Acta*. 2009 Jun;404(1):59-64.

Radtke H, Polat G, Kalus U, Salama A, Kiesewetter H. Hemoglobin screening in prospective blood donors: comparison of different blood samples and different quantitative methods. *Transfus Apher Sci*. 2005 Aug;33(1):31-5.

Rice MJ, Pitkin AD, Coursin DB. Glucose measurement in the operating room: more complicated than it seems. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1056-65.

Ricos C, Baadenhuijsen H, Libeer CJ, Petersen PH, Stockl D, Thienpont L, Fraser CC. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996 Feb;34(2):159-65.

Römer M, Haeckel R, Henco A, Vogt M, Thomas L, Keller HE, Appel W. A multicentre evaluation of the Ektachem DT60-, Reflotron- and Seralyzer III systems. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992 Sep;30(9):547-83.

St John A, Davis TM, Goodall I, Townsend MA, Price CP. Nurse-based evaluation of point-of-care assays for glycated haemoglobin. *Clin Chim Acta*. 2006 Mar;365(1-2):257-63.

Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem*. 2009 Jan;55(1):18-20.

Schiff GD, Hasan O, Kim S, Abrams R, Cosby K, Lambert BL, Elstein AS, Hasler S, Kabongo ML, Krosnjak N, Odwazny R, Wisniewski MF, McNutt RA. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 9;169(20):1881-7.

Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. *Clin Chim Acta*. 2004 Aug 2;346(1):87-97.

Stöckl D, Libeer JC, Reinauer H, Thienpont LM, De Leenheer AP. Accuracy-based assessment of proficiency testing results with serum from single donations: possibilities and limitations. *Clin Chem*. 1996 Mar;42(3):469-70.

Stull TM, Hearn TL, Hancock JS, Handsfield JH, Collins CL. Variation in proficiency testing performance by testing site. *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6):463-7.

Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW, Ruedy KJ, Dongyuan X, Beck RW, Chase P, Fox LA, Wilson DM, Tsalikian E. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatr Diabetes*. 2005 Mar;6(1):13-6.

Tholen D, Lawson NS, Cohen T, Gilmore B. Proficiency test performance and experience with College of American Pathologists' programs. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Apr;119(4):307-11.

Van de Louw A, Lasserre N, Drouhin F, Thierry S, Lecuyer L, Caen D, Tenailon A. Reliability of HemoCue in patients with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med*. 2007 Feb;33(2):355-8.

Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve JR, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin*. 1999;57:685-95.

Wagar EA, Stankovic AK, Raab S, Nakhleh RE, Walsh MK. Specimen labeling errors: a Q-probes analysis of 147 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Oct;132(10):1617-22.

Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 1):1352-6.

Wood WG. Comparison of performance of classical clinical chemistry analysers with test-strip devices (Reflotron) and those based on film technology (Vitros) in external quality assessment (EQA) surveys. *Clin Lab*. 2008;54(9-10):359-77.

Xiaobo H, Yong L, Daming J, Lei X, Ying S, Jinfeng Z. External quality assessment of automated hematology analyzer performance using fresh human blood samples in Shanghai. *Lab Hematol*. 2003;9(3):175-8. (résumé)

Zhang L, Albarède S, Dumont G, Van Campenhout C, Libeer JC, Albert A. The multivariate coefficient of variation for comparing serum protein electrophoresis techniques in external quality assessment schemes. *Accred Qual Assur*. 2010;15:351-7.

## **10. Remerciements**

Je remercie le Pr Richard Cohen qui a accepté de devenir mon directeur de thèse, m'a soutenu et donné de précieux conseils ; le Dr André Deom qui m'a permis d'exploiter les données du CSCQ ; Mme Dagmar Kessler qui a continué à croire en ce travail ; les Pr Georges Féraud, Henri Portugal et Michel Rossier, rapporteurs, qui ont pris le temps d'examiner ce travail ; les Pr Daniel Hartman et Jacques Schrenzel, membres du jury ; la Dr Stéphanie Albarède, M. Gilles Dumont et M. Jean-Marc Hattchouel de l'AFSSAPS et la Drsse Christel Van Campenhout de l'IPH qui m'ont fourni leurs données brutes ; et Hélène Morandi, qui a toujours été à mes côtés.

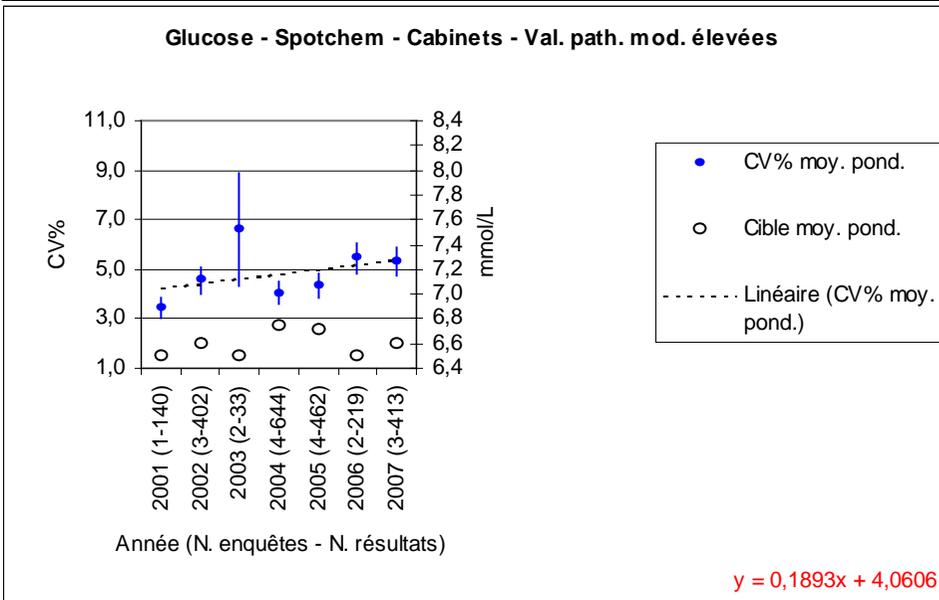
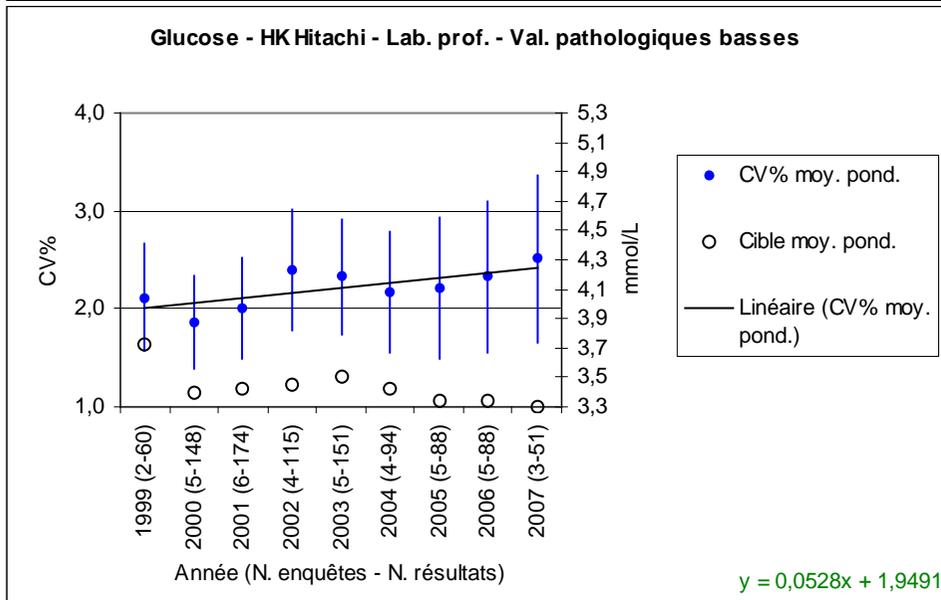
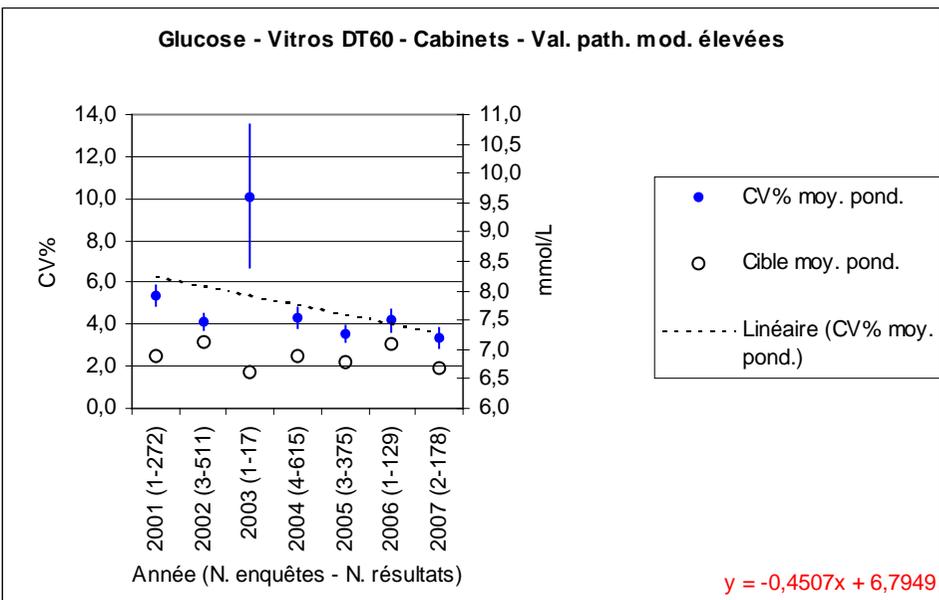
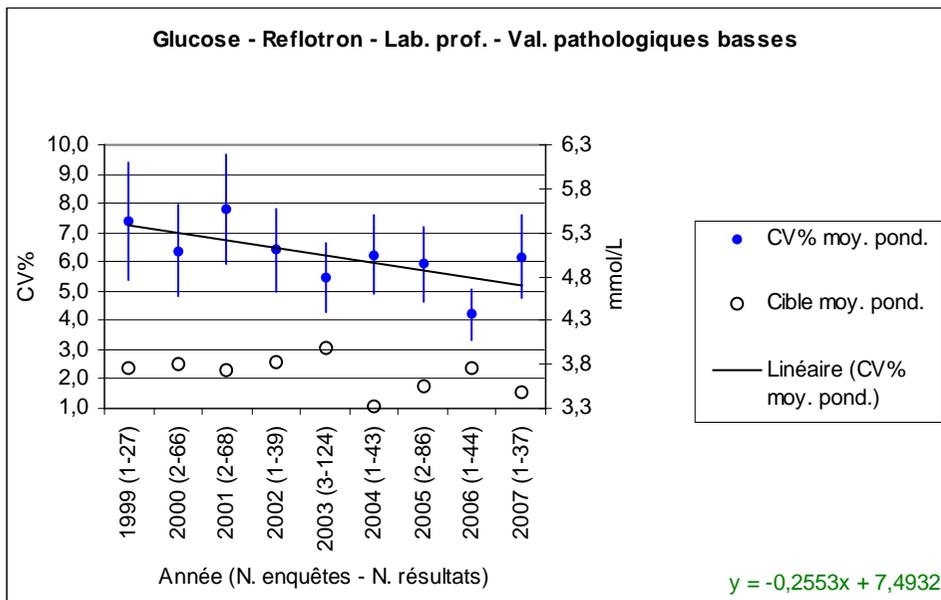
## **11. Annexes I – CV %, pourcentages de résultats conformes et comparaison des lots**

Pour chaque analyte, les graphiques reprennent chaque niveau, chaque Centre, chaque type de laboratoire et, à titre d'exemple, les séries d'appareils qui ont obtenu les meilleures et les plus mauvaises tendances pour les CV % et pour les pourcentages de résultats conformes. Pour le CV %, la meilleure tendance est représentée par la plus forte pente négative. Pour le pourcentage de résultats conformes, la meilleure tendance est représentée par la plus forte pente positive. Pour les mauvaises tendances, il s'agit du contraire.

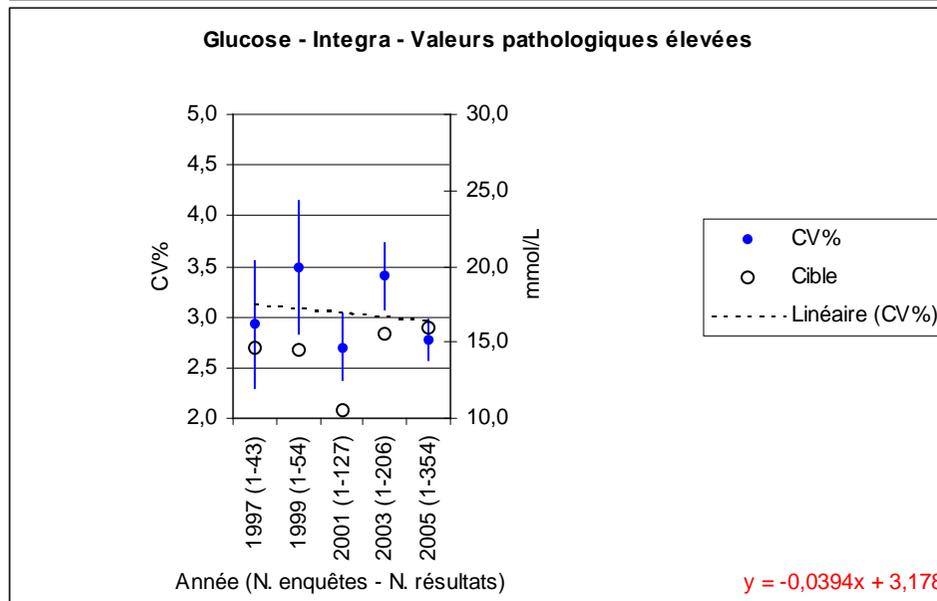
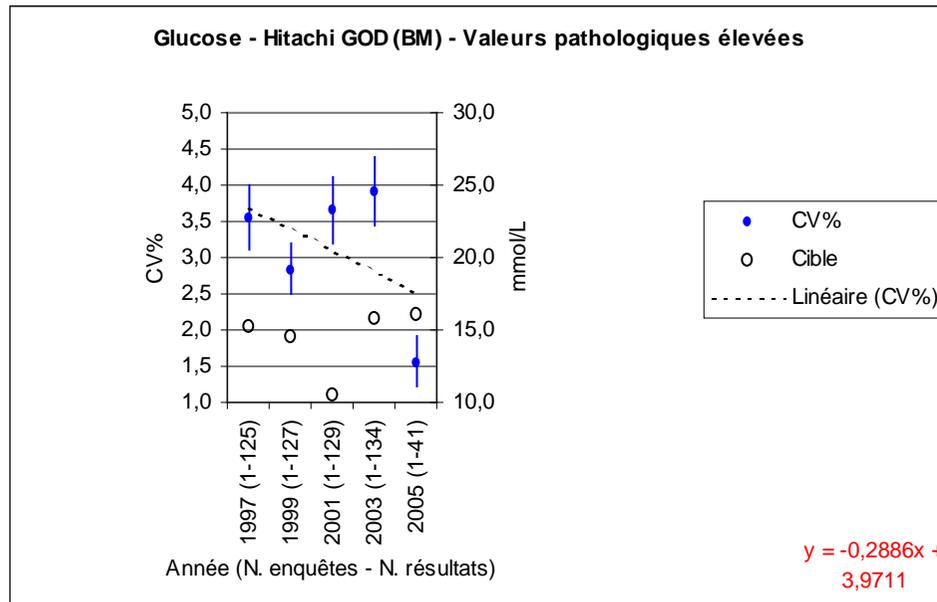
Les tableaux illustrent la variabilité inter-lot pour les analytes de biochimie clinique. Quand une série d'appareil au moins a fourni cinq résultats pour le même lot, toutes les séries d'appareils sont examinées.

# S-Glucose

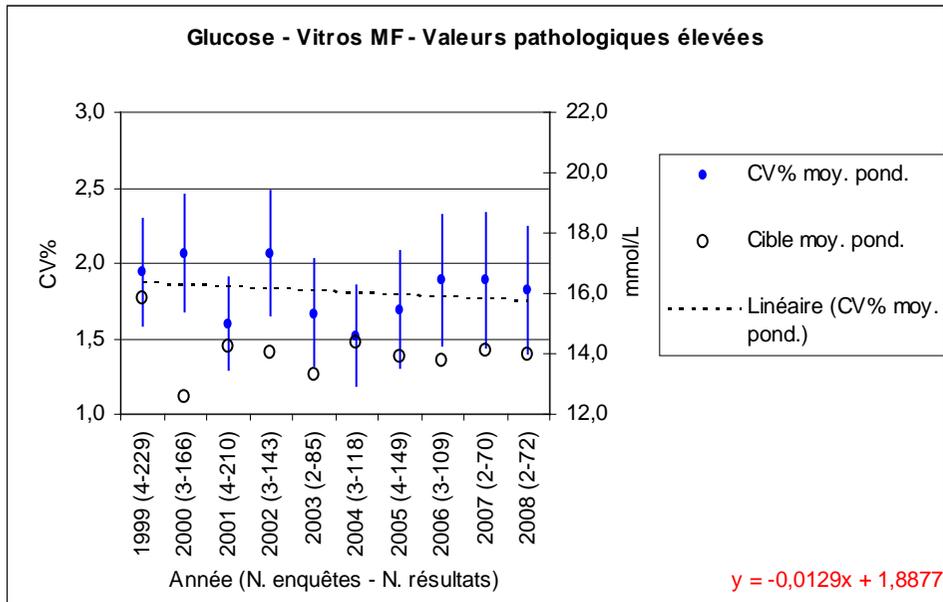
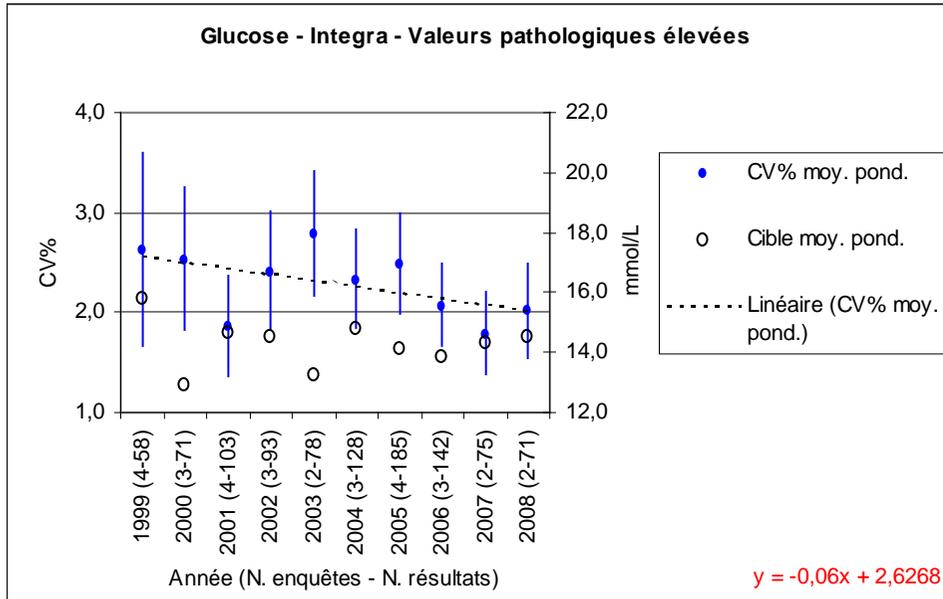
## S-Glucose (Centre 1) – CV %



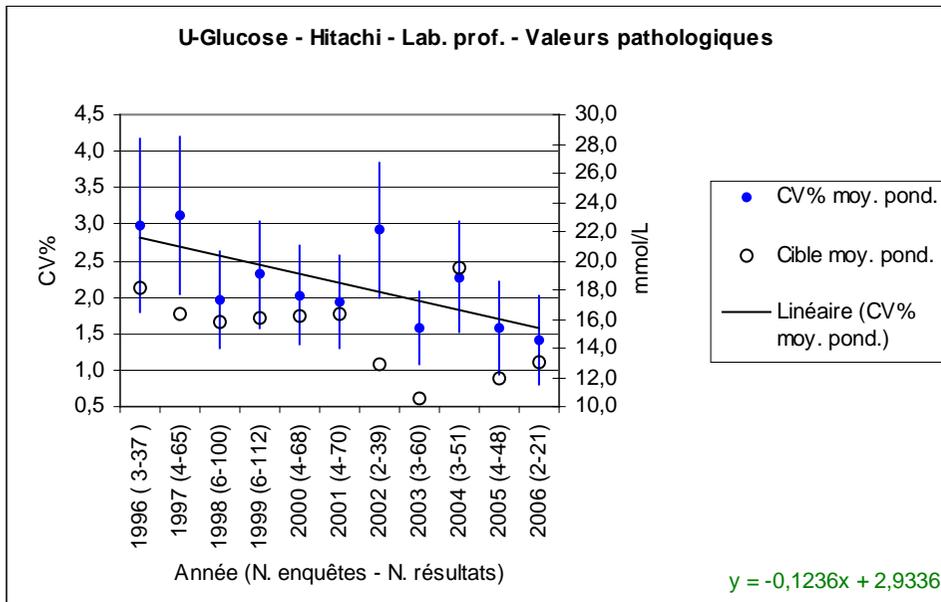
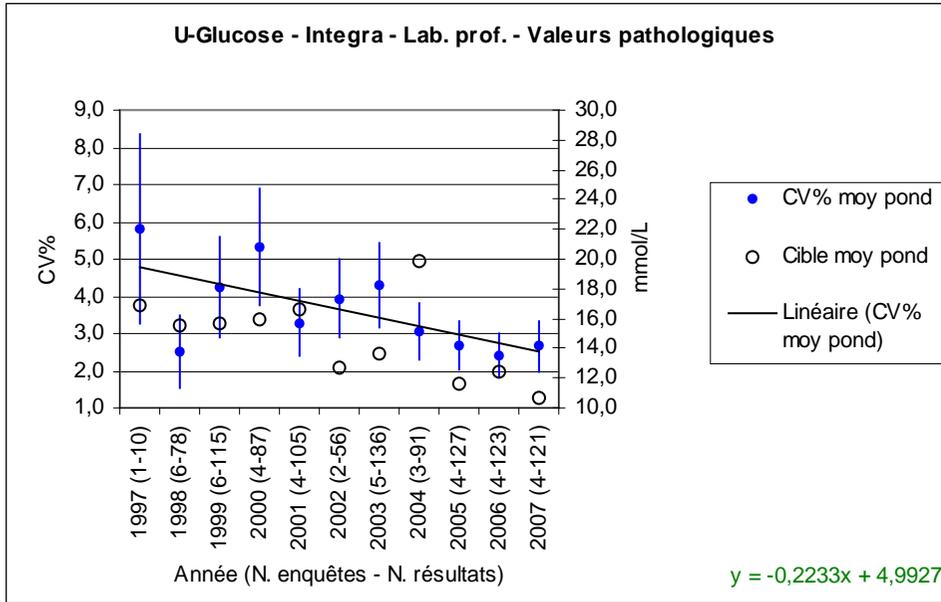
**S-Glucose (Centre 2) – CV %**



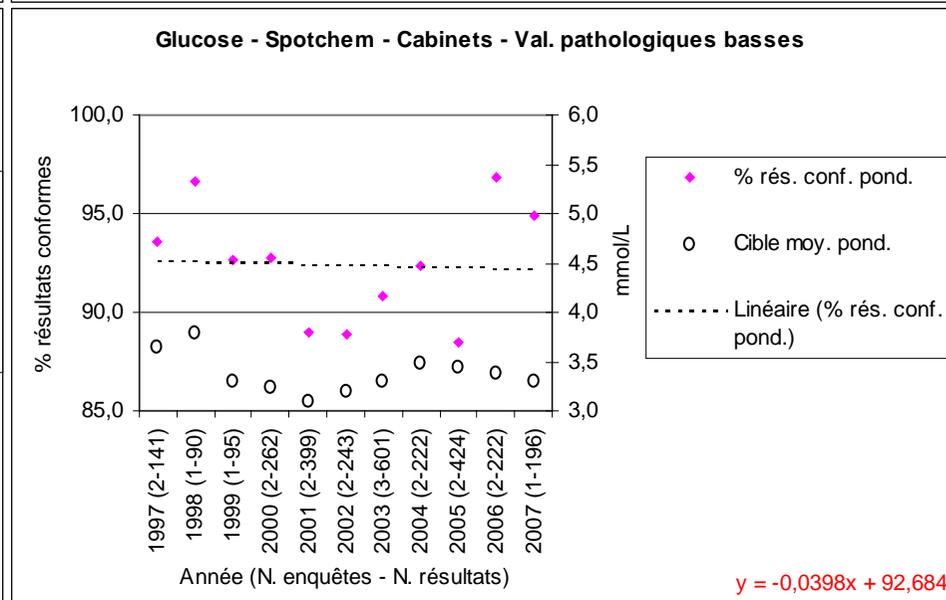
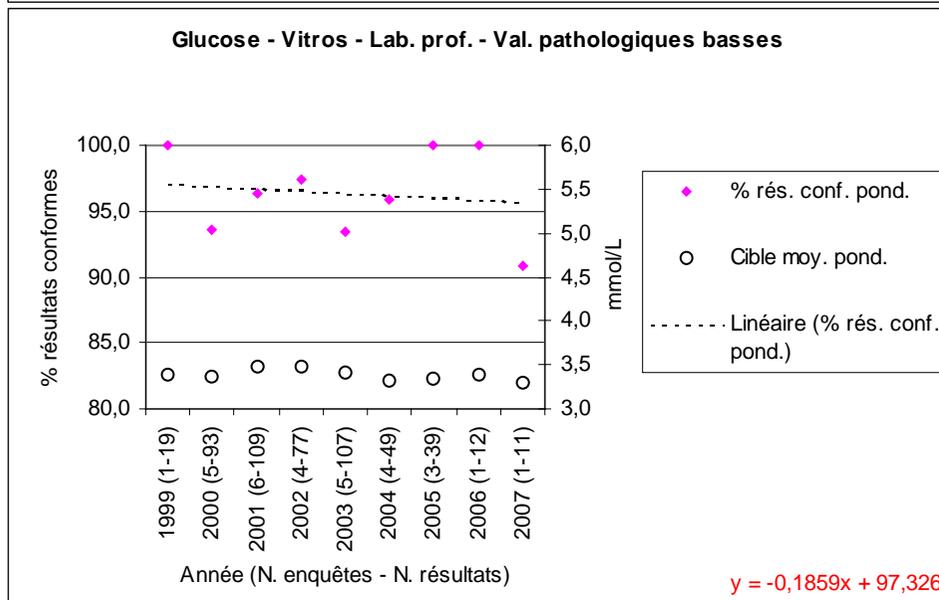
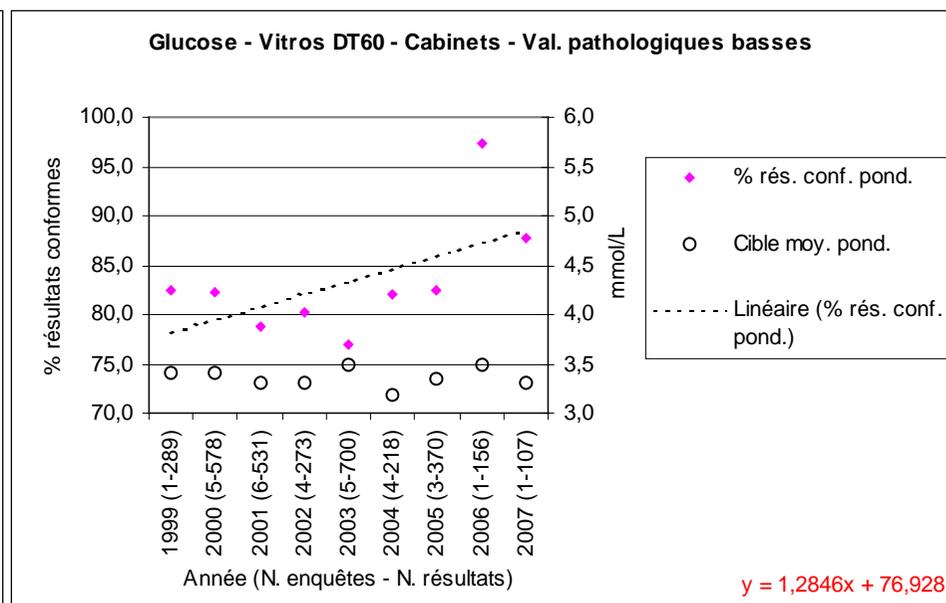
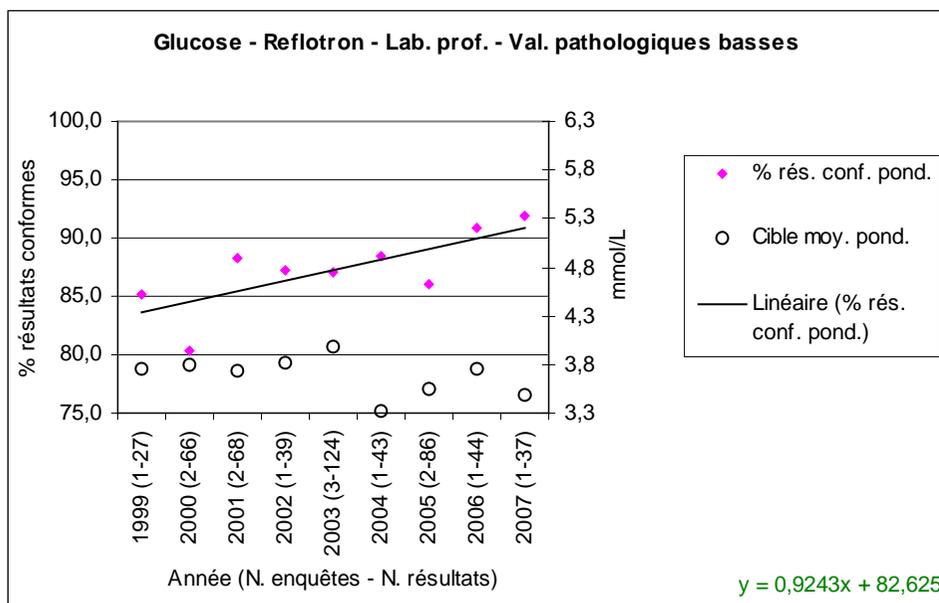
**S-Glucose (Centre 3) – CV %**



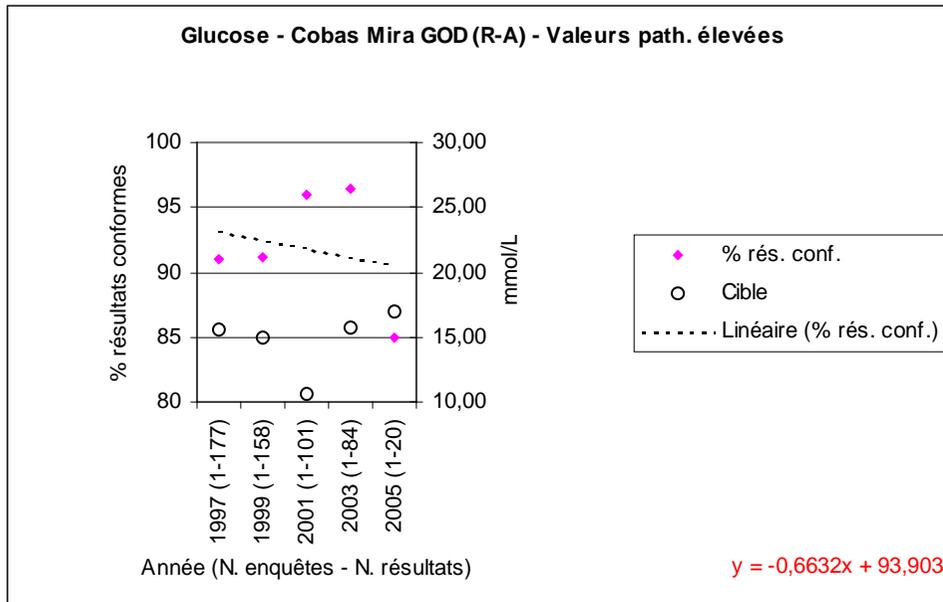
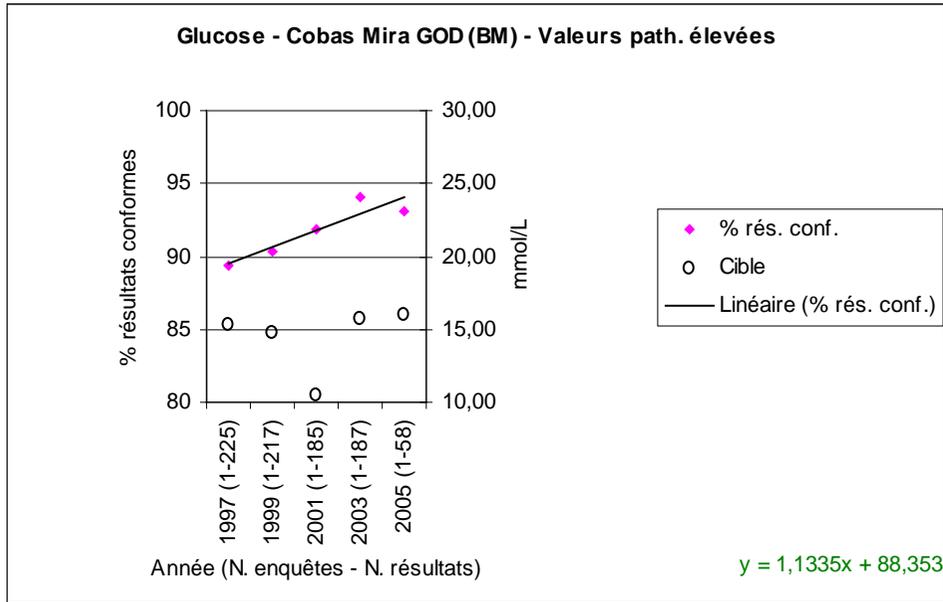
**U-Glucose (Centre 1) – CV %**



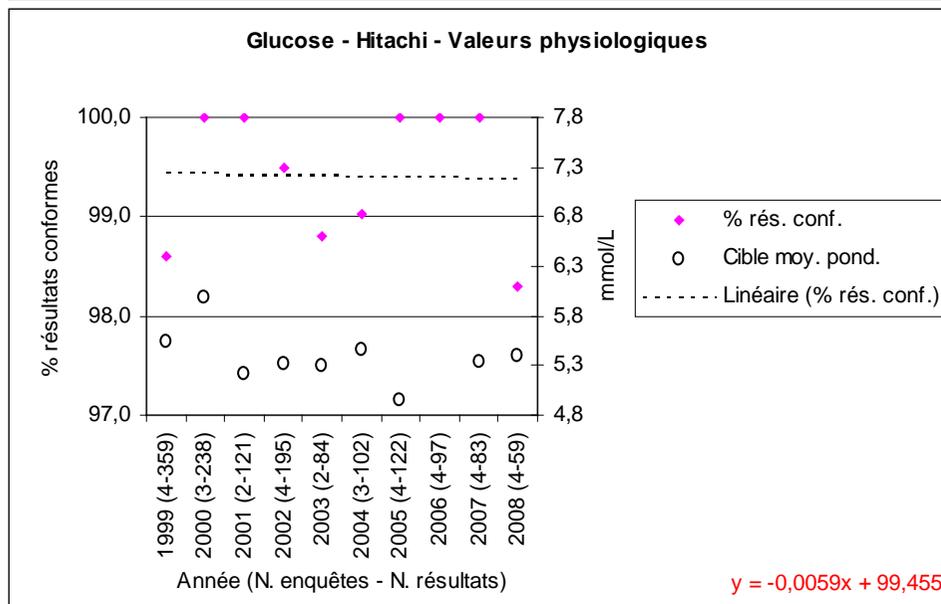
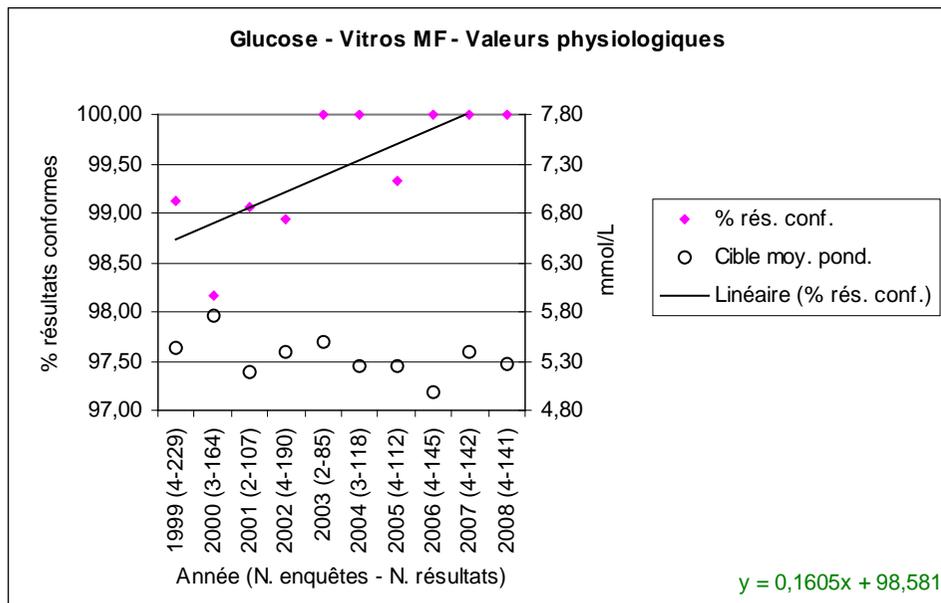
## S-Glucose (Centre 1) – Conformité



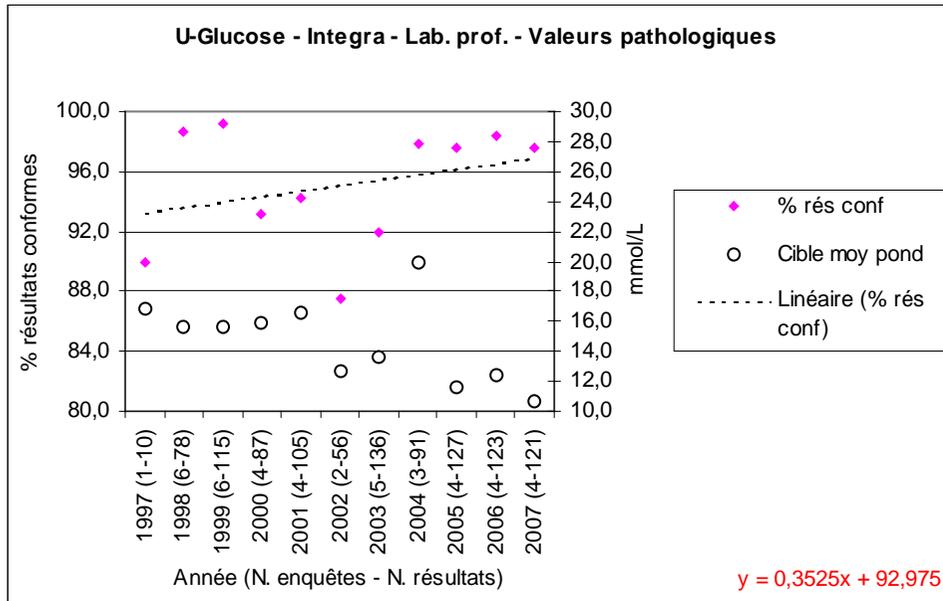
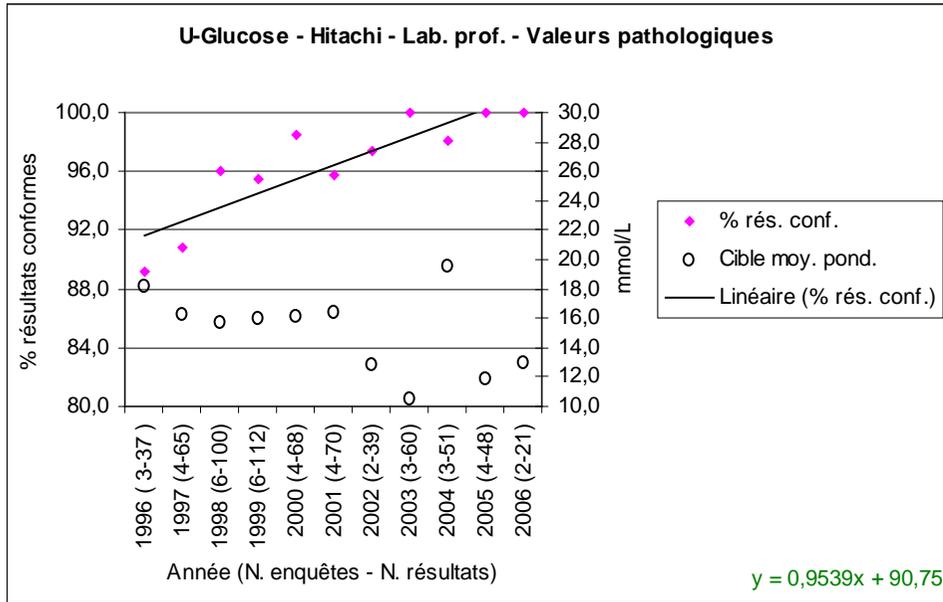
**S-Glucose (Centre 2) – Conformité**



## S-Glucose (Centre 3) – Conformité



## U-Glucose (Centre 1) – Conformité



**S-Glucose (Centre 1) – Lots – Valeurs pathologiques basses (mmol/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

	Cobas Mira-HK				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60			
Lot	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
Lot 287																
N. enquêtes	4				10				5				5			
N. résultats	55				6793				657				1128			
Min	3,3	4,0	80,0		3,6	4,3	53,3		3,1	4,5	86,3		3,1	6,5	80,1	
Max	3,5	5,4	100,0		3,9	9,7	100,0		3,3	7,2	95,5		3,4	10,2	93,8	
Max/Min	1,1	1,3	1,3		1,1	2,2	1,9		1,1	1,6	1,1		1,1	1,6	1,2	
Lot 738																
N. enquêtes	36				4				4				4			
N. résultats	3				5548				619				712			
Min	3,5	4,7	75,0		3,9	5,6	83,8		3,3	6,1	88,2		3,4	7,1	72,2	
Max	3,7	6,9	100,0		4,0	7,4	92,0		3,4	6,7	94,4		3,5	8,5	83,3	
Max/Min	1,1	1,5	1,3		1,0	1,3	1,1		1,0	1,1	1,1		1,0	1,2	1,2	
Lot 1135																
N. enquêtes	2				3				3				2			
N. résultats	30				3672				437				392			
Min	3,3	3,6	82,4		3,4	5,9	87,8		3,3	4,5	87,4		3,2	6,9	77,4	
Max	3,5	5,1	100,0		3,6	6,7	90,1		3,5	8,7	95,7		3,3	9,0	81,2	
Max/Min	1,1	1,4	1,2		1,0	1,1	1,0		1,1	1,9	1,1		1,0	1,3	1,0	

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

	Cobas Mira-HK				Hitachi-HK				Integra-HK				Reflotron				Vitros			
Lot	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
Lot 287																				
N. enquêtes	16				16				16				4				15			
N. résultats	373				422				742				134				264			
Min	3,2	2,4	87,2		3,2	0,0	96,4		3,1	2,3	95,0		3,7	6,2	80,6		3,3	2,1	88,2	
Max	3,4	8,2	100,0		3,5	2,5	100,0		3,4	6,0	100,0		3,8	7,4	87,5		3,5	6,3	100,0	
Max/Min	1,1	3,4	1,1		1,1	(#)	1,0		1,1	2,6	1,1		1,0	1,2	1,1		1,1	3,0	1,1	
Lot 738																				
N. enquêtes	5				5				5				3				5			
N. résultats	139				152				281				124				101			
Min	3,5	2,6	87,5		3,6	2,1	97,1		3,4	2,1	97,5		3,9	5,1	83,3		3,4	2,1	91,3	
Max	3,6	5,6	100,0		3,6	3,1	100,0		3,5	4,2	100,0		4,1	5,9	94,9		3,6	4,4	100,0	
Max/Min	1,0	2,2	1,1		1,0	1,5	1,0		1,0	2,0	1,0		1,0	1,2	1,1		1,1	2,1	1,1	

(#) Rapport impossible à calculer

\*\*\* Laboratoires professionnels (suite) \*\*\*

	Cobas Mira-HK				Hitachi-HK				Integra-HK				Reflotron				Vitros			
Lot 1135	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
N. enquêtes	7				9				9				2				3			
N. résultats	129				161				526				84				40			
Min	3,3	2,1	93,9		3,3	1,9	100,0		3,2	2,1	96,4		3,3	6,3	85,4		3,3	3,4	90,0	
Max	3,5	5,7	100,0		3,4	3,1	100,0		3,3	3,7	100,0		3,5	7,2	88,4		3,3	4,4	100,0	
Max/Min	1,1	2,6	1,1		1,0	1,7	1,0		1,0	1,7	1,0		1,0	1,2	1,0		1,0	1,3	1,1	

**S-Glucose (Centre 1) – Lots – Valeurs pathologiques modérément élevées (mmol/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

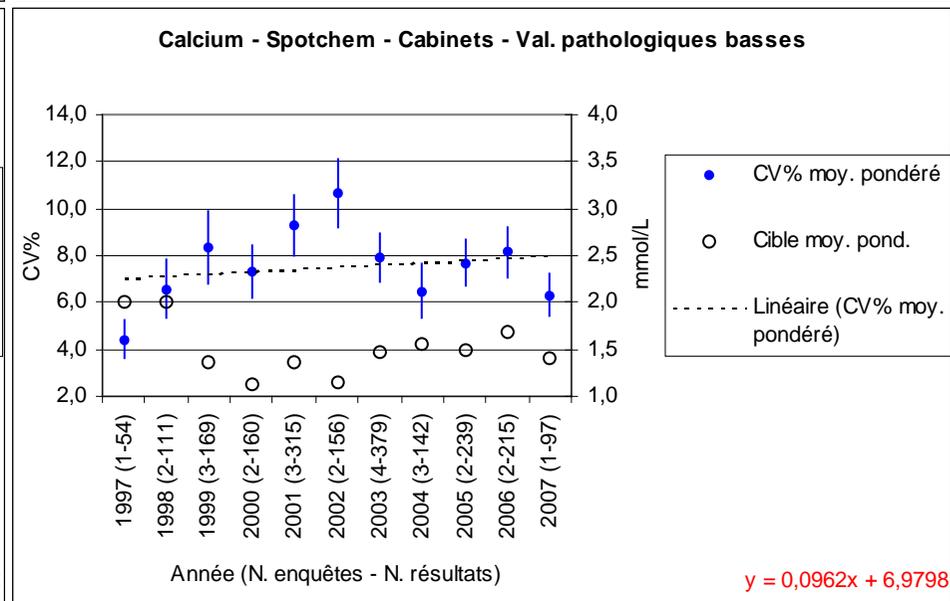
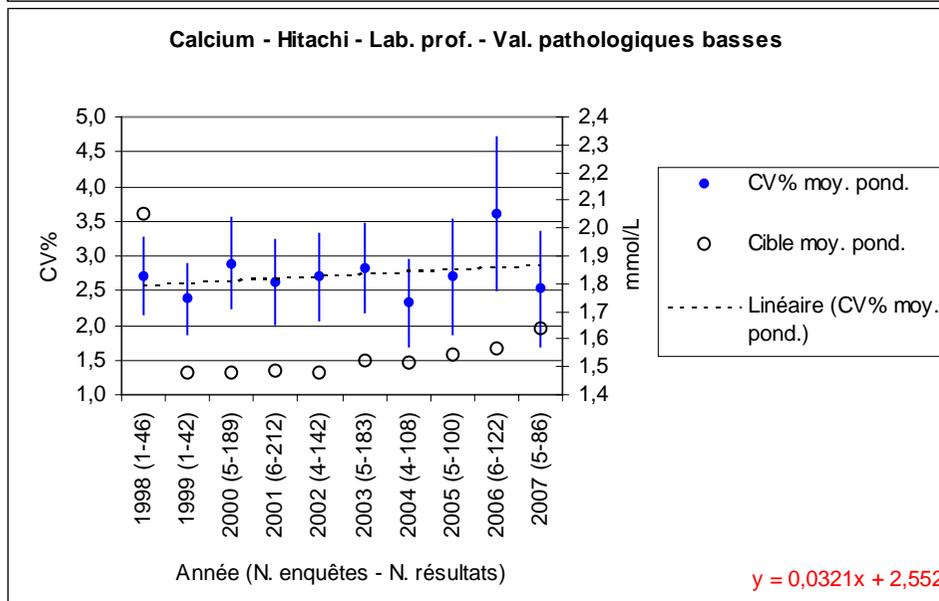
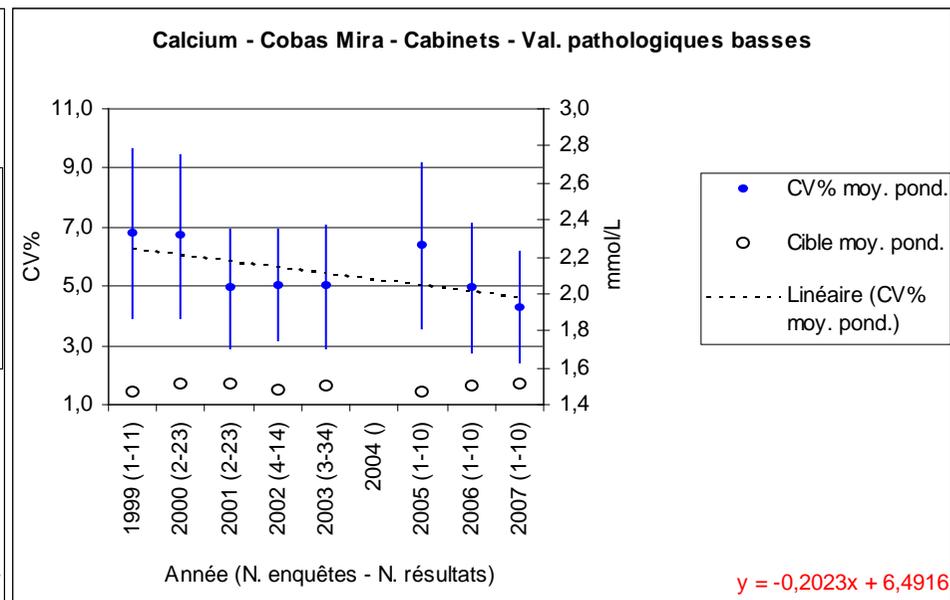
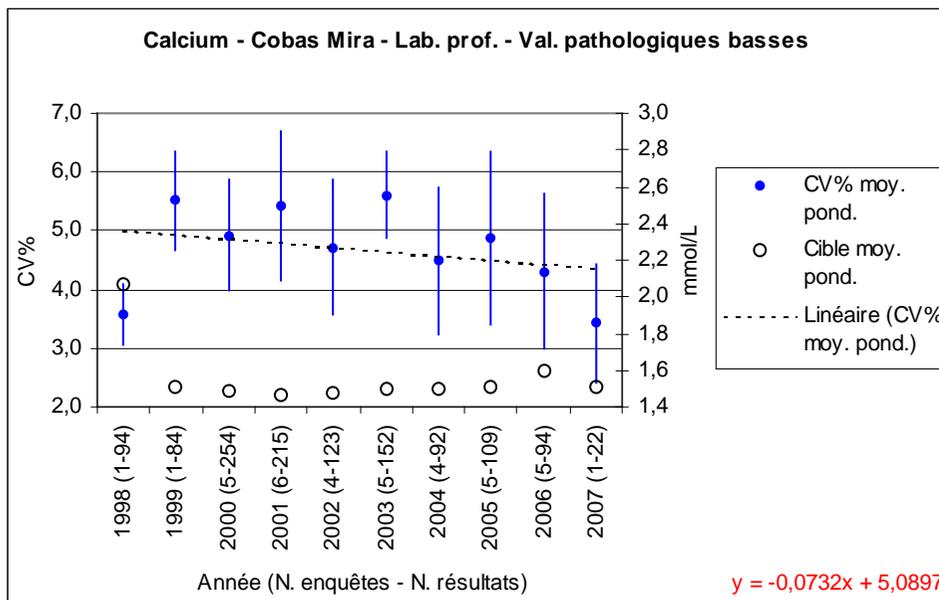
	Cobas Mira-HK				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60						
Lot 288	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	2				7				4				4						
N. résultats	28				3405				276				597						
Min	6,9	3,0	92,9		6,6	2,4	89,7		6,5	3,4	88,2		6,6	3,5	82,4				
Max	7,0	6,1	100,0		7,2	6,1	100,0		6,6	8,0	97,1		6,9	10,1	100,0				
Max/Min	1,0	2,0	1,1		1,1	2,5	1,1		1,0	2,3	1,1		1,0	2,9	1,2				
Lot 1136	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	2				4				4				3						
N. résultats	25				3811				457				412						
Min	6,8	3,0	85,7		5,8	5,1	86,1		6,7	2,7	98,1		6,9	3,0	93,2				
Max	6,9	6,6	100,0		6,5	6,4	90,7		6,8	4,4	100,0		7,0	4,3	100,0				
Max/Min	1,0	2,2	1,2		1,1	1,3	1,1		1,0	1,6	1,0		1,0	1,5	1,1				
Lot 1332	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4				5				5				4						
N. résultats	90				6948				835				589						
Min	6,5	3,0	82,4		5,8	5,3	84,1		6,4	3,4	90,0		6,5	3,3	89,9				
Max	6,8	5,5	100,0		6,5	6,5	93,8		6,7	5,7	99,0		7,1	4,2	98,9				
Max/Min	1,0	1,9	1,2		1,1	1,2	1,1		1,0	1,7	1,1		1,1	1,3	1,1				

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

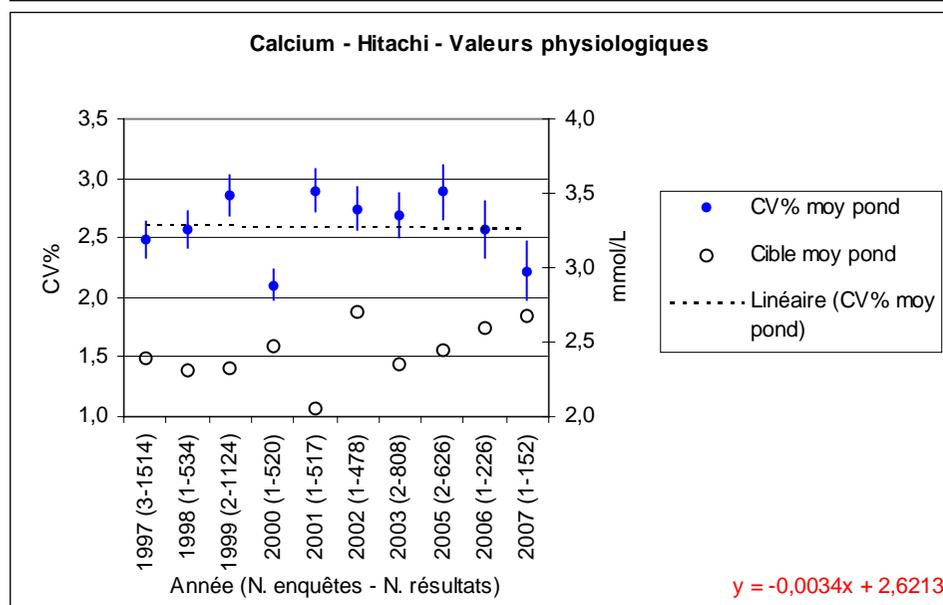
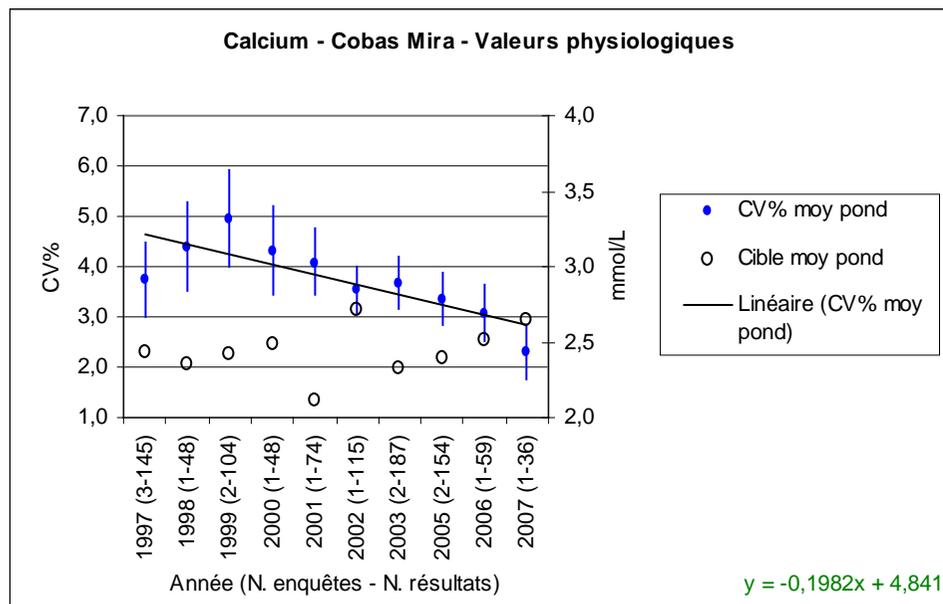
	Cobas Mira-HK				Hitachi-HK				Integra-HK				Reflotron				Vitros			
Lot 101	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
N. enquêtes	5				5				5								5			
N. résultats	155				131				125								81			
Min	6,9	2,6	95,7		7,0	1,5	96,3		6,8	1,7	93,5						6,7	1,1	100,0	
Max	6,9	4,4	100,0		7,2	3,1	100,0		6,9	3,7	100,0						7,0	2,7	100,0	
Max/Min	1,0	1,7	1,0		1,0	2,0	1,0		1,0	2,1	1,1						1,0	2,6	1,0	
Lot 107		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	8				8				7								8			
N. résultats	261				186				128								125			
Min	6,9	2,2	91,7		7,0	2,0	96,2		6,7	2,2	94,4						6,8	2,2	93,3	
Max	6,9	4,2	100,0		7,2	4,1	100,0		6,9	4,3	100,0						6,9	4,1	100,0	
Max/Min	1,0	1,9	1,1		1,0	2,0	1,0		1,0	2,0	1,1						1,0	1,9	1,1	
Lot 288		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	12				12				12				3				12			
N. résultats	274				322				497				75				201			
Min	6,6	2,3	86,7		6,6	1,1	95,8		6,4	1,5	93,8		6,7	3,9	83,9		6,3	1,1	90,0	
Max	6,9	5,1	100,0		7,0	2,3	100,0		6,9	3,7	100,0		6,9	8,6	100,0		6,7	4,6	100,0	
Max/Min	1,1	2,3	1,2		1,1	2,1	1,0		1,1	2,4	1,1		1,0	2,2	1,2		1,1	4,1	1,1	
Lot 1134		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4				7				7								2			
N. résultats	80				130				130								27			
Min	6,7	2,2	97,1		6,4	1,4	100,0		6,4	2,3	98,6						6,4	2,1	100,0	
Max	6,8	3,9	100,0		6,7	2,6	100,0		6,5	3,4	100,0						6,4	3,5	100,0	
Max/Min	1,0	1,7	1,0		1,0	1,8	1,0		1,0	1,4	1,0						1,0	1,7	1,0	
Lot 1136		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	7				7				7				2				4			
N. résultats	148				155				444				89				54			
Min	6,6	1,7	94,1		6,6	0,7	96,8		6,4	2,3	97,1		5,8	6,4	74,5		6,5	1,1	94,4	
Max	6,9	4,5	100,0		6,8	3,3	100,0		6,5	3,4	100,0		5,9	8,0	90,5		6,6	2,3	100,0	
Max/Min	1,0	2,6	1,1		1,0	5,0	1,0		1,0	1,5	1,0		1,0	1,3	1,2		1,0	2,0	1,1	
Lot 1332		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	6				6				6				4				4			
N. résultats	141				123				456				166				52			
Min	6,4	2,4	96,6		6,4	1,6	100,0		6,3	2,2	98,9		5,7	5,7	75,0		6,3	1,1	100,0	
Max	6,7	4,3	100,0		6,6	2,6	100,0		6,4	3,5	100,0		6,4	8,9	95,1		6,5	3,0	100,0	
Max/Min	1,0	1,8	1,0		1,0	1,6	1,0		1,0	1,6	1,0		1,1	1,5	1,3		1,0	2,6	1,0	

# S-Calcium

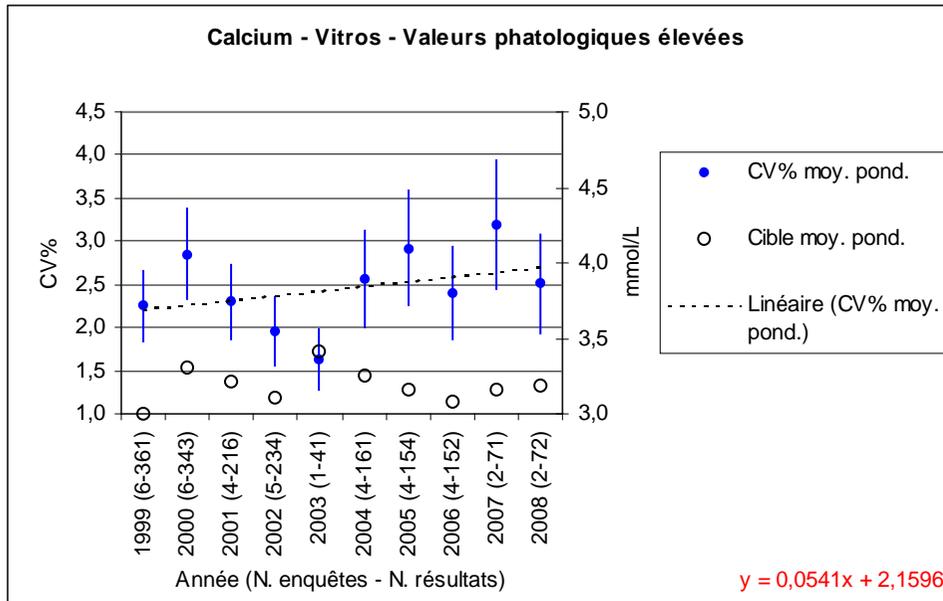
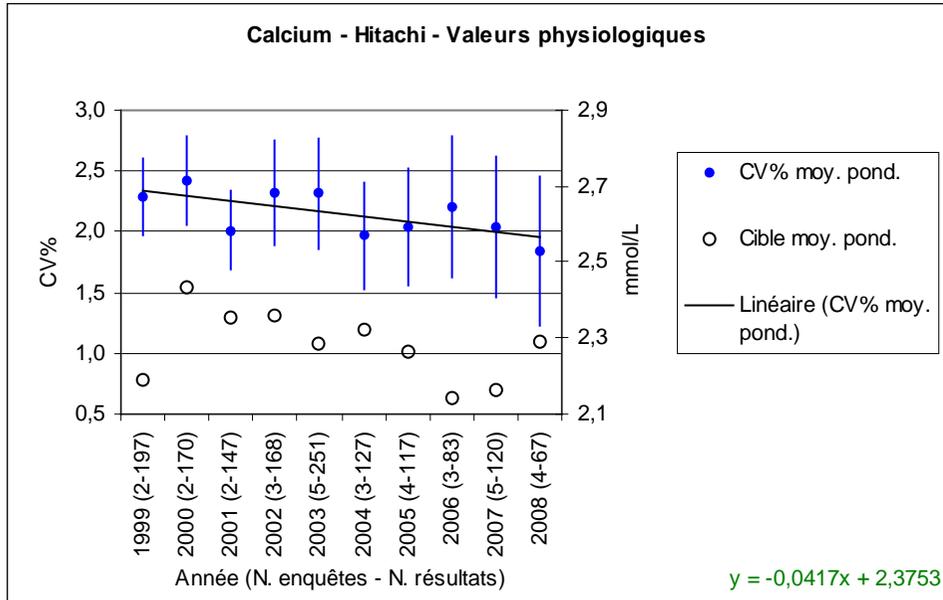
## S-Calcium (Centre 1) – CV %



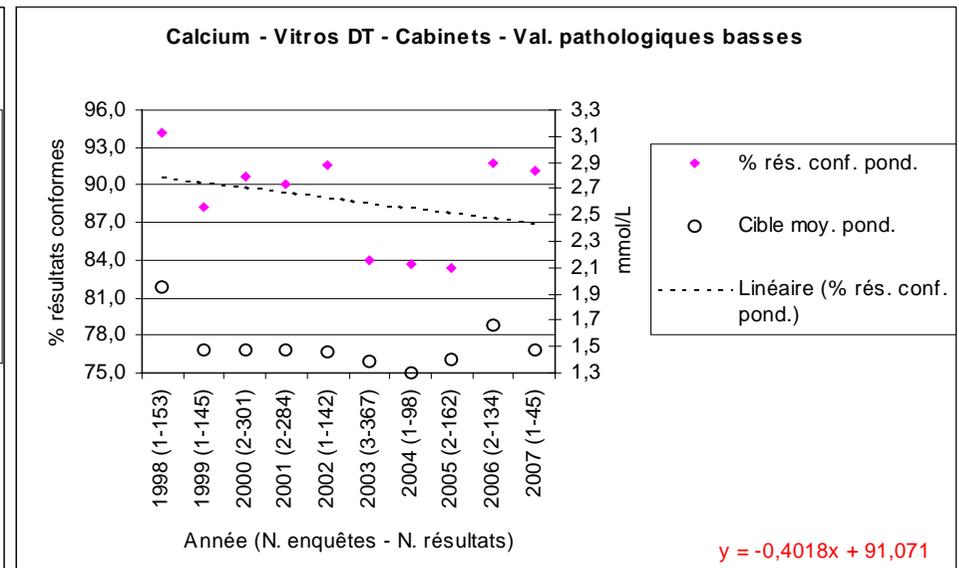
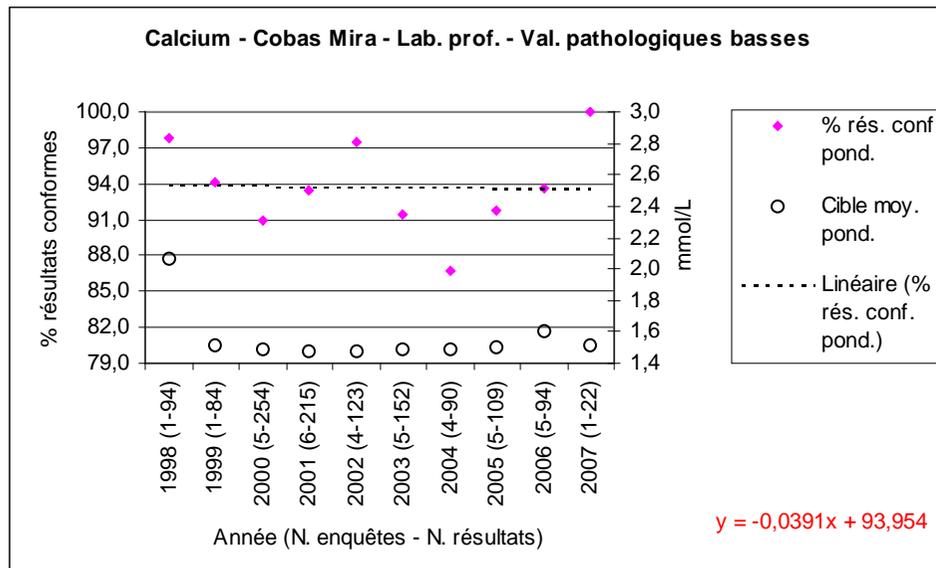
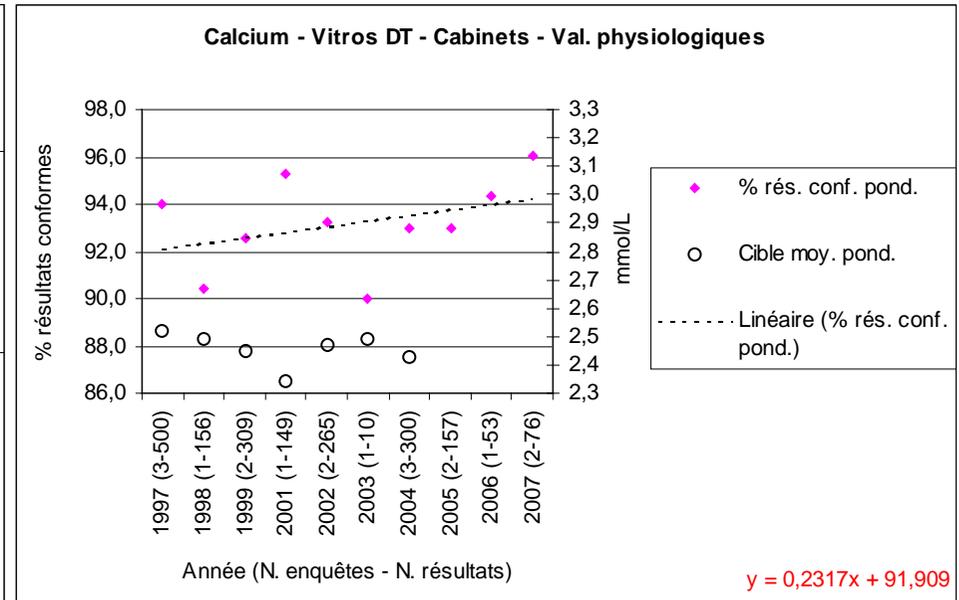
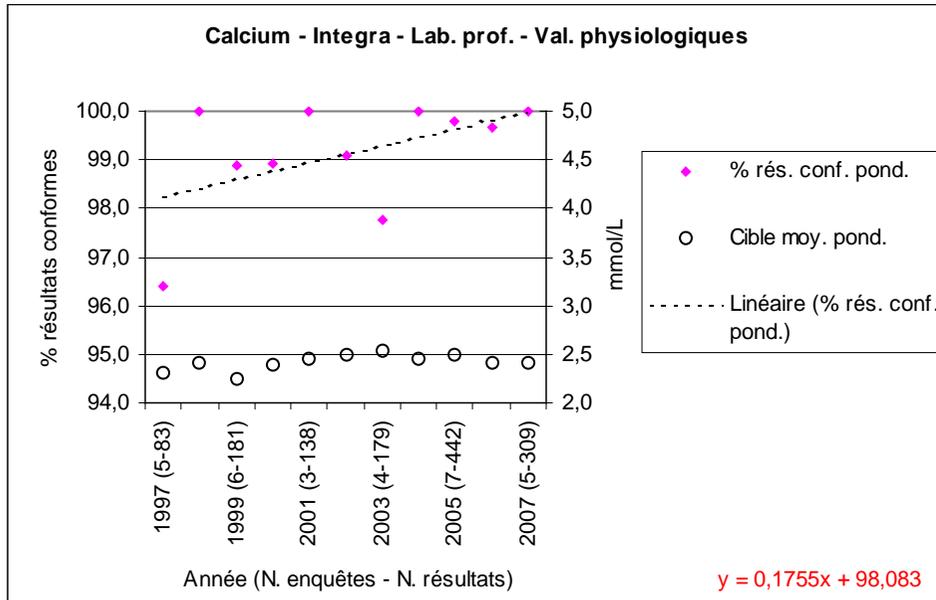
## S-Calcium (Centre 2) – CV %



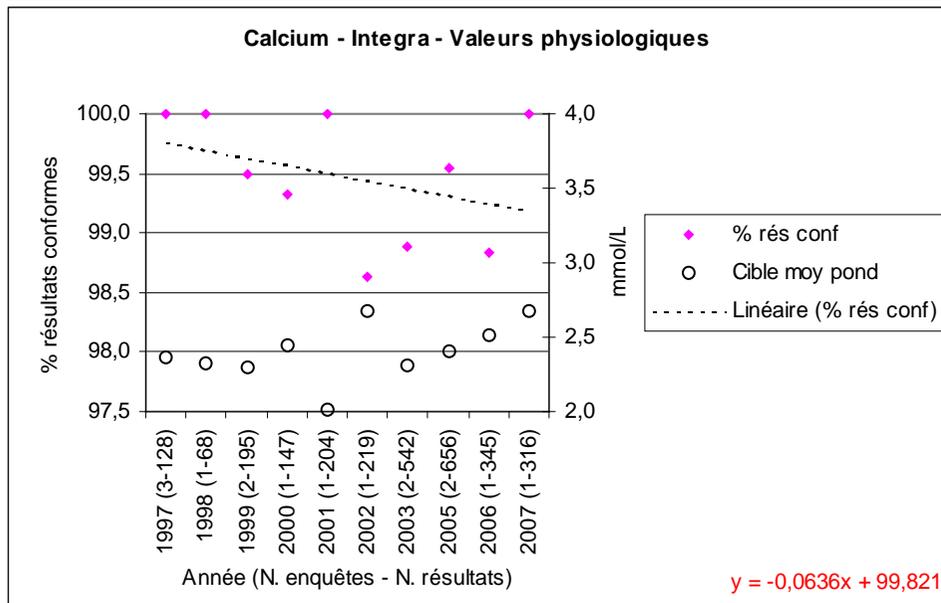
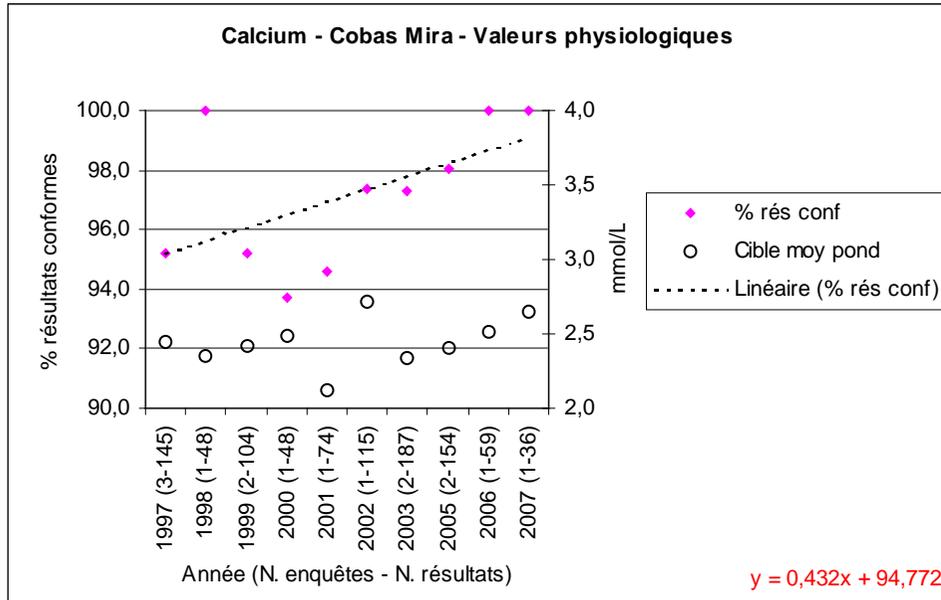
**S-Calcium (Centre 3) – CV %**



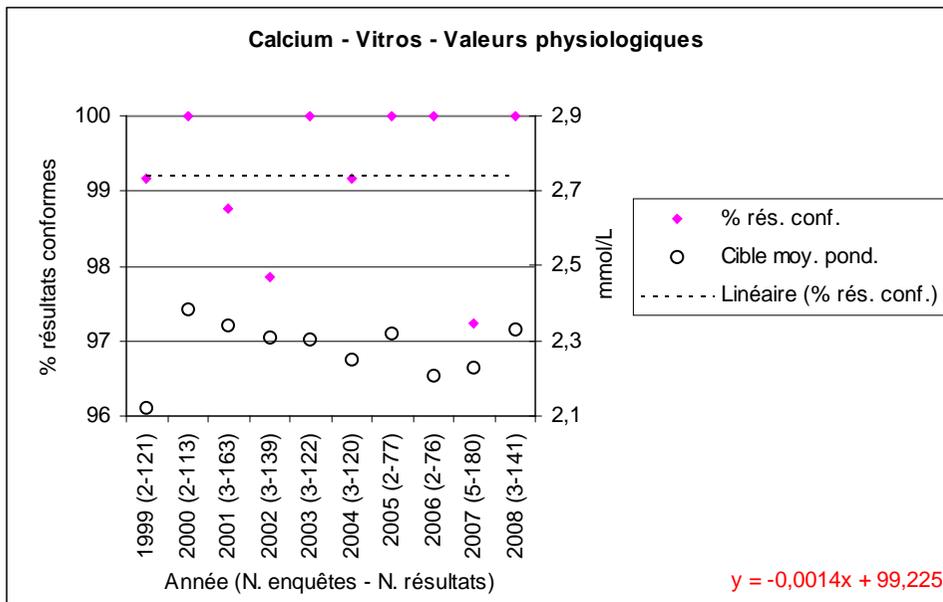
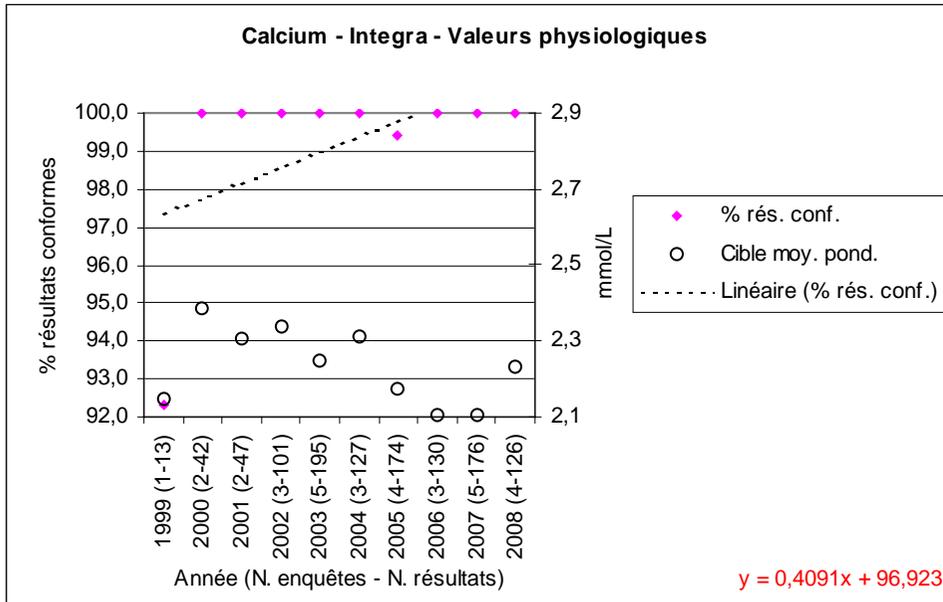
## S-Calcium (Centre 1) – Conformité



## S-Calcium (Centre 2) – Conformité



### S-Calcium (Centre 3) – Conformité



**S-Calcium (Centre 1) – Lots – Valeurs pathologiques basses (mmol/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

	Cobas Mira-HK			SpotChem			Vitros DT60		
Lot 287	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4			5			4		
N. résultats	48			394			583		
Min	1,5	4,6	90,9	1,1	6,8	70,8	1,5	5,6	88,3
Max	1,5	6,8	100,0	1,2	10,8	90,9	1,5	6,6	91,5
Max/Min	1,0	1,5	1,1	1,1	1,6	1,3	1,0	1,2	1,0
Lot 738	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	3			4			3		
N. résultats	34			380			367		
Min	1,5	4,5	81,8	1,4	7,8	75,0	1,4	6,4	82,9
Max	1,5	5,6	100,0	1,5	8,9	89,4	1,4	7,9	85,4
Max/Min	1,0	1,2	1,2	1,1	1,1	1,2	1,0	1,2	1,0
Lot 1135	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes				2			2		
N. résultats				241			183		
Min				1,5	6,3	88,4	1,3	6,5	78,8
Max				1,6	8,3	91,7	1,4	8,6	83,7
Max/Min				1,0	1,3	1,0	1,0	1,3	1,1

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

	Cobas Mira-HK			Hitachi-HK			Integra-HK			Vitros		
Lot 287	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	16			16			16			14		
N. résultats	552			513			728			264		
Min	1,5	3,5	78,9	1,5	1,9	96,7	1,4	2,4	94,6	1,4	1,3	95,0
Max	1,5	8,8	100,0	1,5	3,6	100,0	1,5	4,2	100,0	1,5	4,1	100,0
Max/Min	1,0	2,5	1,3	1,0	1,9	1,0	1,1	1,8	1,1	1,1	3,2	1,1
Lot 738	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5			5			5			5		
N. résultats	158			186			284			106		
Min	1,5	3,4	83,3	1,5	2,1	95,1	1,4	2,5	96,8	1,3	2,4	95,2
Max	1,5	6,2	97,1	1,5	3,4	100,0	1,5	4,6	100,0	1,4	5,4	100,0
Max/Min	1,0	1,8	1,2	1,0	1,6	1,1	1,0	1,8	1,0	1,1	2,3	1,1

\*\*\* Laboratoires professionnels (suite) \*\*\*

Lot 1135	Cobas Mira-HK				Hitachi-HK				Integra-HK				Vitros			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	6				9				9				3			
N. résultats	125				180				504				40			
Min		1,4	2,3	82,9		1,5	2,0	93,8		1,4	2,1	95,9		1,4	1,6	100,0
Max		1,5	5,5	100,0		1,6	4,5	100,0		1,5	3,6	100,0		1,4	3,0	100,0
Max/Min		1,1	2,3	1,2		1,1	2,3	1,1		1,0	1,7	1,0		1,0	1,8	1,0

**S-Calcium (Centre 1) – Lots – Valeurs physiologiques (mmol/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

Lot 112	Cobas Mira-HK				SpotChem				Vitros DT60			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	3				2				3			
N. résultats	38				97				496			
Min		2,2	1,9	100,0		2,1	6,6	90,0		2,1	4,8	90,4
Max		2,3	3,0	100,0		2,2	7,7	100,0		2,2	6,6	95,9
Max/Min		1,0	1,6	1,0		1,0	1,2	1,1		1,0	1,4	1,1
Lot 288		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	2								3			
N. résultats	22								313			
Min		2,5	2,4	100,0						2,5	4,2	90,0
Max		2,5	3,9	100,0						2,5	5,1	95,3
Max/Min		1,0	1,6	1,0						1,0	1,2	1,1
Lot 1134		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes					2							
N. résultats					140							
Min						2,4	5,3	90,0				
Max						2,5	6,7	93,8				
Max/Min						1,1	1,3	1,0				
Lot 1136		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes					2				2			
N. résultats					245				197			
Min						2,7	5,9	90,7		2,4	5,7	93,5
Max						2,8	7,0	92,1		2,4	5,8	96,2
Max/Min						1,0	1,2	1,0		1,0	1,0	1,0

\*\*\* Cabinets (suite) \*\*\*

Lot 1332	Cobas Mira-HK			SpotChem			Vitros DT60		
	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4			4			4		
N. résultats	42			435			252		
Min	2,5	4,5	90,0	2,5	5,3	85,6	2,5	4,2	89,9
Max	2,6	7,1	90,9	2,6	6,7	94,9	2,5	5,7	96,2
Max/Min	1,0	1,6	1,0	1,0	1,2	1,1	1,0	1,4	1,1

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

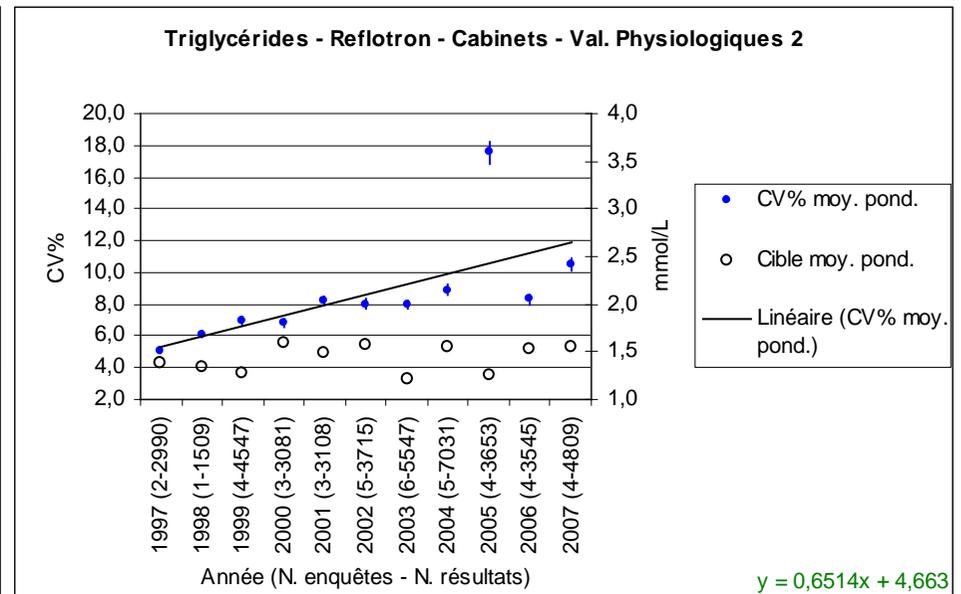
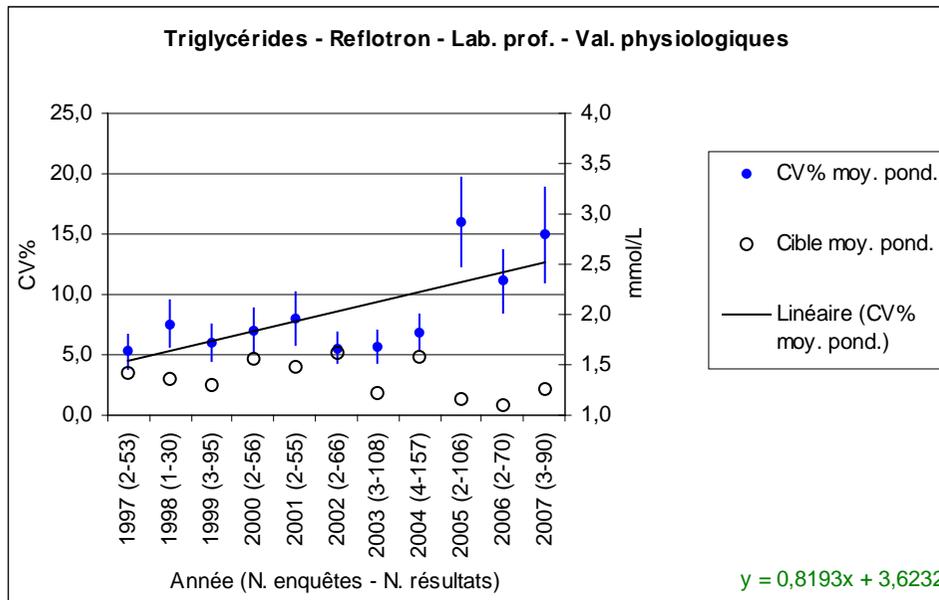
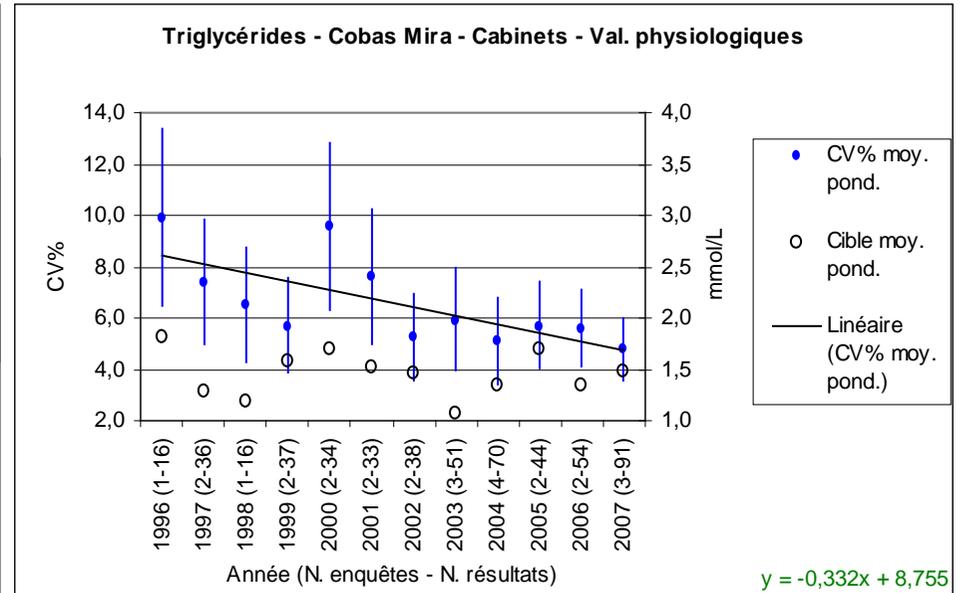
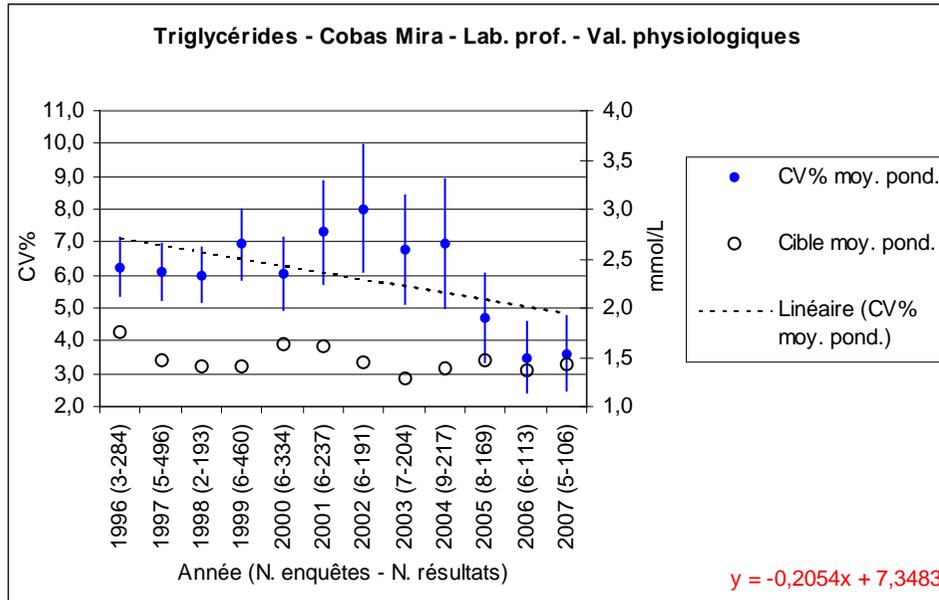
Lot 101	Cobas Mira-HK			Hitachi-HK			Integra-HK			Vitros		
	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5			5			5			5		
N. résultats	312			185			132			84		
Min	2,2	3,3	91,8	2,2	2,0	97,3	2,2	2,7	94,7	2,2	2,3	100,0
Max	2,3	4,4	100,0	2,3	4,2	100,0	2,2	3,7	100,0	2,2	4,8	100,0
Max/Min	1,0	1,3	1,1	1,0	2,2	1,0	1,0	1,4	1,1	1,0	2,1	1,0
Lot 112	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5			5			5			5		
N. résultats	400			200			114			85		
Min	2,2	3,0	97,9	2,2	2,0	97,6	2,2	1,9	93,8	2,1	2,0	100,0
Max	2,3	4,2	100,0	2,3	3,1	100,0	2,2	3,8	100,0	2,2	3,0	100,0
Max/Min	1,0	1,4	1,0	1,0	1,6	1,0	1,0	2,1	1,1	1,0	1,5	1,0
Lot 288	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	12			12			12			11		
N. résultats	428			396			495			200		
Min	2,4	2,5	88,2	2,5	1,7	100,0	2,4	2,1	96,8	2,4	1,5	94,4
Max	2,5	5,3	100,0	2,6	3,4	100,0	2,6	3,4	100,0	2,5	3,3	100,0
Max/Min	1,0	2,1	1,1	1,0	2,0	1,0	1,0	1,6	1,0	1,0	2,2	1,1
Lot 1134	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.	Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4			7			6			2		
N. résultats	85			144			328			27		
Min	2,3	2,6	88,9	2,3	1,9	100,0	2,2	2,3	100,0	2,2	1,9	100,0
Max	2,4	4,2	100,0	2,4	3,4	100,0	2,3	3,0	100,0	2,3	2,3	100,0
Max/Min	1,0	1,6	1,1	1,1	1,8	1,0	1,0	1,3	1,0	1,0	1,2	1,0

\* \* \* Laboratoires professionnels (suite) \* \* \*

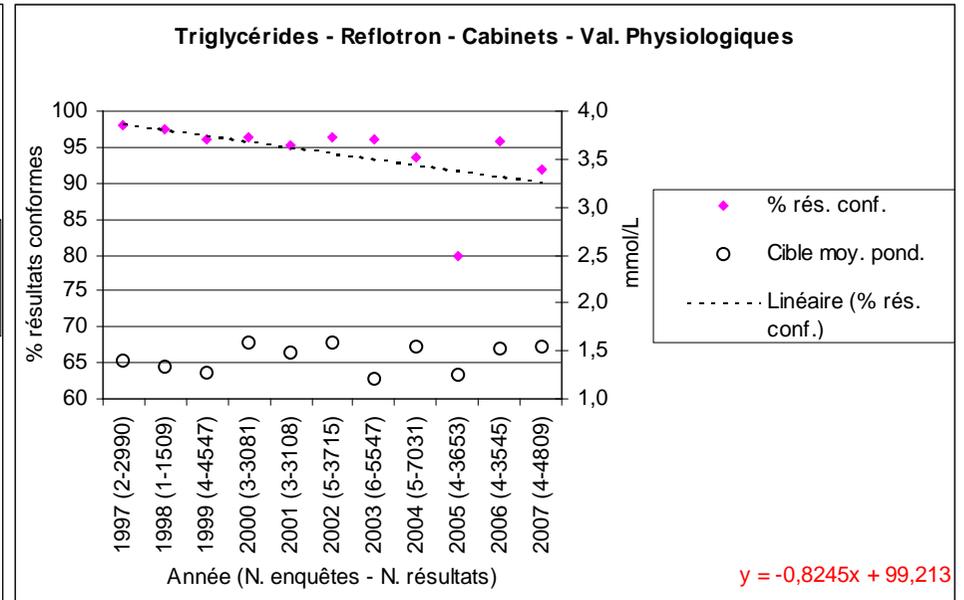
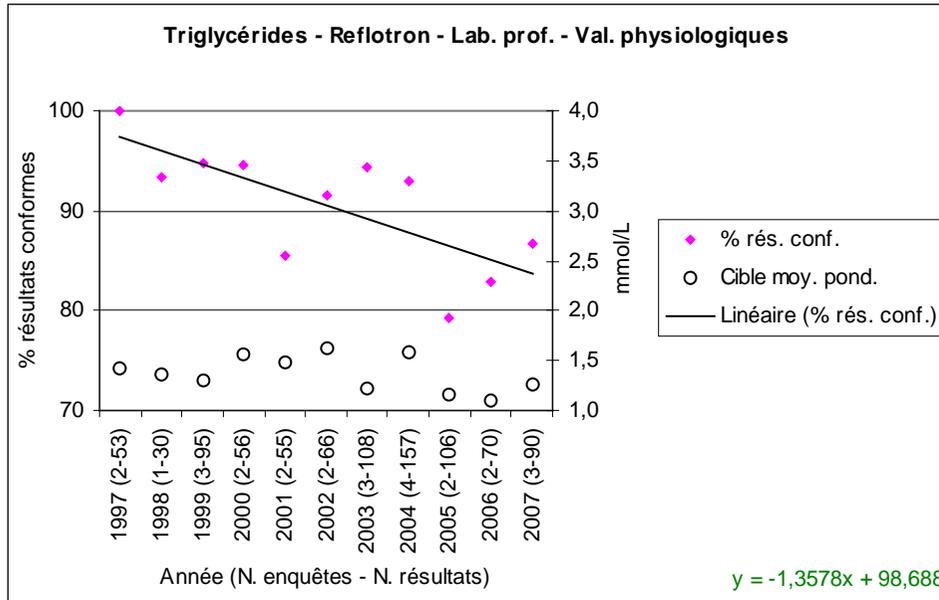
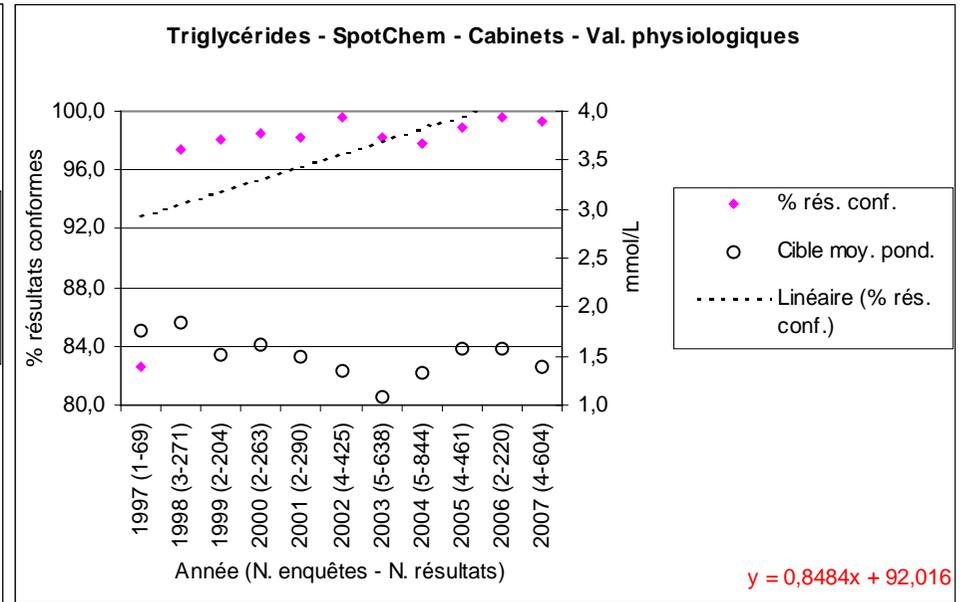
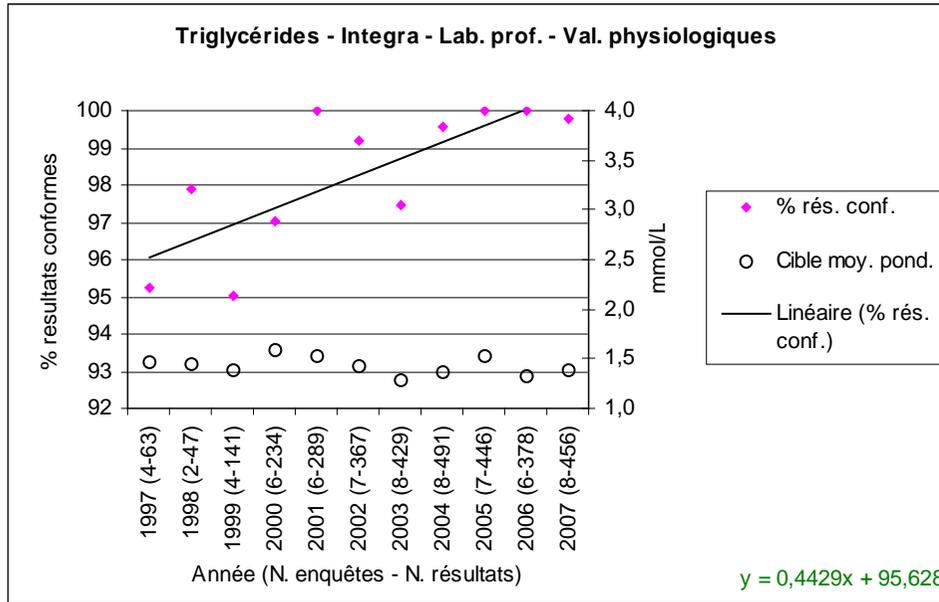
	Cobas Mira-HK				Hitachi-HK				Integra-HK				Vitros			
Lot 1136		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	7				7				7				4			
N. résultats	151				174				428				55			
Min		2,5	2,9	97,1		2,5	1,6	97,3		2,5	1,5	100,0		2,4	1,1	100,0
Max		2,6	5,5	100,0		2,6	2,6	100,0		2,5	3,2	100,0		2,5	2,5	100,0
Max/Min		1,0	1,9	1,0		1,0	1,6	1,0		1,0	2,2	1,0		1,0	2,3	1,0
Lot 1332		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	6				6				6				4			
N. résultats	132				138				435				51			
Min		2,5	1,4	92,3		2,5	2,0	100,0		2,5	2,1	98,8		2,5	1,3	100,0
Max		2,6	4,4	100,0		2,6	2,9	100,0		2,6	3,4	100,0		2,6	2,3	100,0
Max/Min		1,0	3,1	1,1		1,1	1,4	1,0		1,0	1,6	1,0		1,0	1,8	1,0

# S-Triglycérides

## S-Triglycérides (Centre 1) – CV %



## S-Triglycérides (Centre 1) – Conformité



**S-Triglycérides (Centre 1) – Lots – Valeurs physiologiques (mmol/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

	Cobas Mira				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
Lot 112																
N. enquêtes	3				4				3				3			
N. résultats	52				4519				231				933			
Min		1,2	6,2	88,9		1,2	4,8	90,0		0,9	7,5	73,9		1,3	6,4	96,2
Max		1,3	8,7	100,0		1,4	8,5	98,2		0,9	15,5	93,2		1,3	7,1	97,8
Max/Min		1,1	1,4	1,1		1,1	1,8	1,1		1,0	2,1	1,3		1,0	1,1	1,0
Lot 288																
N. enquêtes	2				7				5				4			
N. résultats	35				3283				474				607			
Min		1,4	5,6	94,1		1,3	4,1	81,8		1,1	3,5	93,8		1,6	4,9	96,0
Max		1,5	8,8	100,0		1,5	13,0	100,0		1,4	7,6	100,0		1,7	7,8	100,0
Max/Min		1,0	1,6	1,1		1,1	3,2	1,2		1,3	2,2	1,1		1,1	1,6	1,0
Lot 738																
N. enquêtes	3				4				4				4			
N. résultats	51				5444				624				717			
Min		1,1	4,0	94,1		1,2	6,8	87,7		1,0	6,2	97,6		1,0	6,2	94,8
Max		1,1	7,1	100,0		1,2	9,1	96,7		1,1	7,6	100,0		1,1	8,3	100,0
Max/Min		1,0	1,7	1,1		1,0	1,3	1,1		1,1	1,2	1,0		1,1	1,3	1,1
Lot 1134																
N. enquêtes					2				2							
N. résultats					1802				231							
Min						1,5	7,6	93,6		1,3	4,2	99,0				
Max						1,5	9,9	94,6		1,3	6,1	100,0				
Max/Min						1,0	1,3	1,0		1,1	1,5	1,0				
Lot 1135																
N. enquêtes	2				3				3				2			
N. résultats	39				3583				437				387			
Min		1,0	3,7	94,4		1,2	9,4	87,3		0,9	7,2	93,0		1,0	6,9	93,0
Max		1,0	4,0	95,2		1,3	12,8	93,7		1,0	8,1	100,0		1,1	8,1	94,5
Max/Min		1,0	1,1	1,0		1,1	1,4	1,1		1,1	1,1	1,1		1,1	1,2	1,0

\*\*\* Cabinets (suite) \*\*\*

Lot 1136	Cobas Mira				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	2				4				4				3			
N. résultats	34				3719				456				413			
Min		1,5	6,3	86,7		1,7	6,0	95,5		1,4	4,1	98,6		1,6	6,6	95,4
Max		1,5	6,7	100,0		1,9	8,2	97,4		1,5	8,2	100,0		1,7	8,1	100,0
Max/Min		1,0	1,1	1,2		1,1	1,4	1,0		1,1	2,0	1,0		1,1	1,2	1,0
Lot 1332		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4				5				5				4			
N. résultats	102				6797				836				598			
Min		1,7	3,4	90,9		1,9	6,0	61,5		1,6	4,1	98,6		1,8	5,6	96,7
Max		1,7	5,8	100,0		2,1	9,1	97,8		1,6	6,8	100,0		1,9	6,7	99,2
Max/Min		1,0	1,7	1,1		1,1	1,5	1,6		1,1	1,7	1,0		1,0	1,2	1,0

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

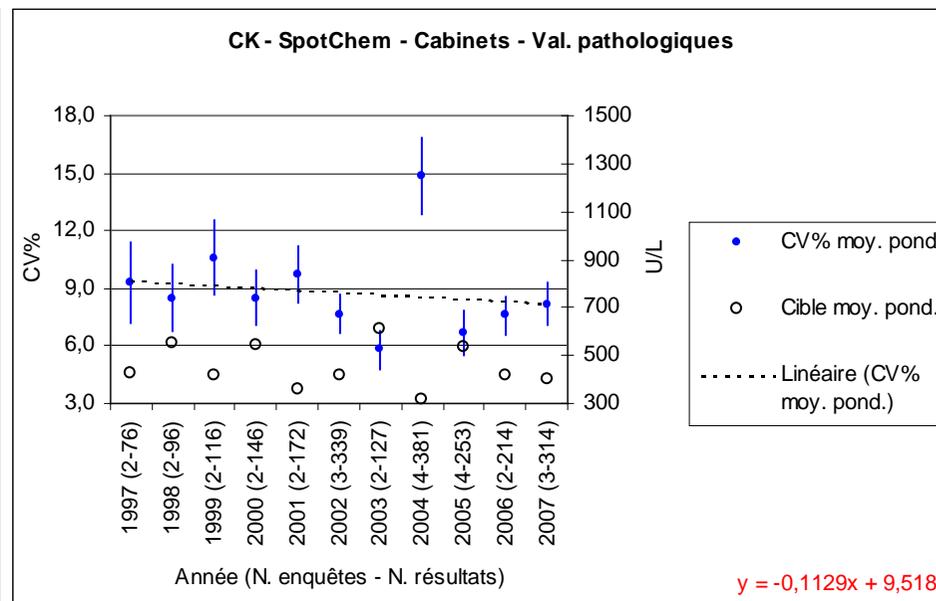
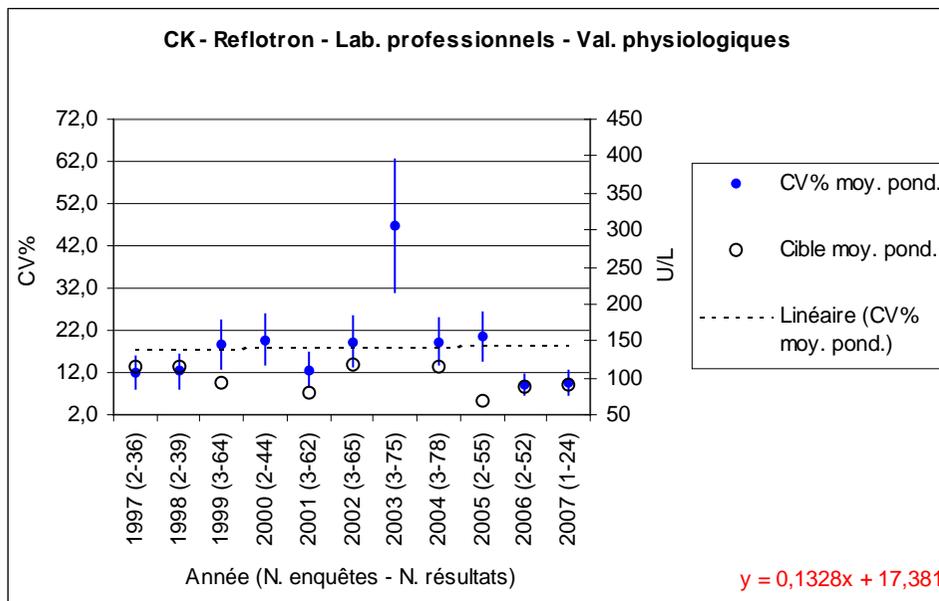
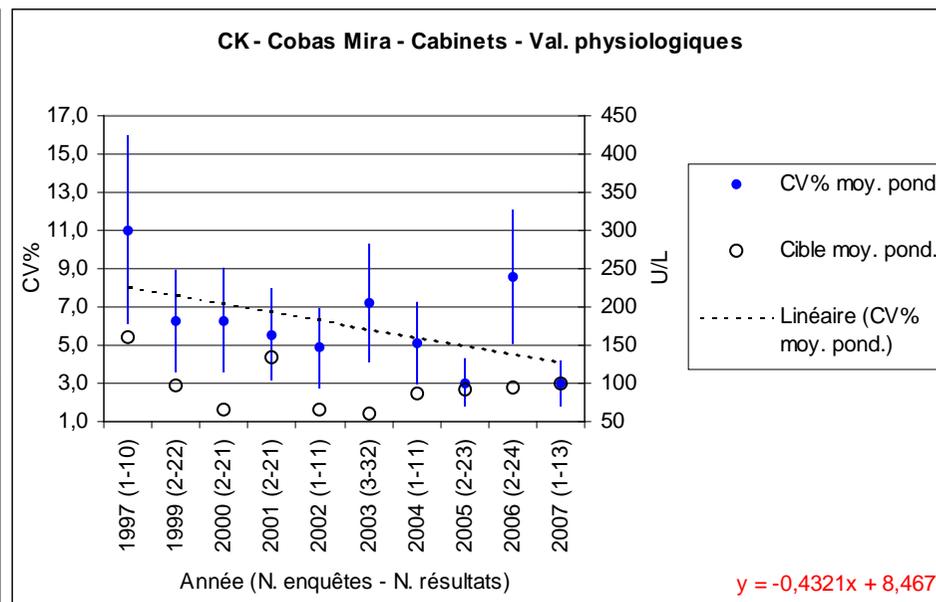
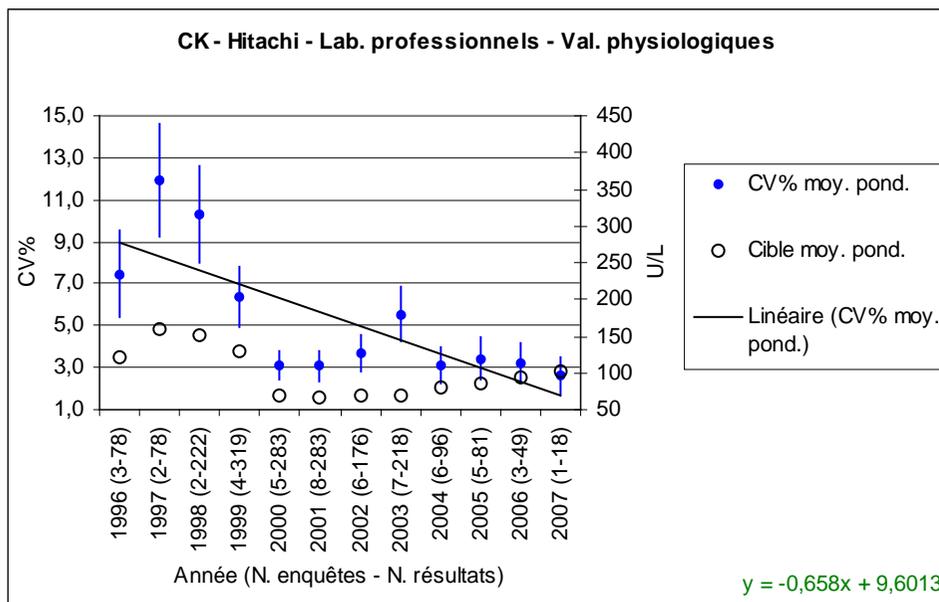
Lot 112	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5				5				5				3				5			
N. résultats	486				181				122				83				86			
Min		1,2	5,3	96,8		1,2	3,3	100,0		1,2	4,3	90,9		1,4	4,6	93,3		1,3	3,4	88,9
Max		1,3	7,1	100,0		1,3	4,3	100,0		1,2	6,4	100,0		1,4	7,5	100,0		1,4	4,6	100,0
Max/Min		1,1	1,3	1,0		1,1	1,3	1,0		1,1	1,5	1,1		1,1	1,6	1,1		1,0	1,4	1,1
Lot 288		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	12				12				12				2				11			
N. résultats	432				391				564				59				196			
Min		1,4	2,6	95,8		1,5	1,4	97,1		1,4	1,6	93,5		1,3	6,9	92,3		1,5	1,5	100,0
Max		1,5	7,3	100,0		1,5	4,0	100,0		1,5	10,4	100,0		1,3	7,3	93,9		1,6	4,1	100,0
Max/Min		1,1	2,8	1,0		1,0	2,9	1,0		1,0	6,5	1,1		1,0	1,1	1,0		1,1	2,8	1,0
Lot 738		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5				5				5				3				5			
N. résultats	158				176				293				108				100			
Min		1,0	6,1	93,3		1,0	2,7	94,9		1,0	2,2	100,0		1,2	4,9	91,9		1,0	2,7	91,7
Max		1,1	8,4	100,0		1,1	3,8	100,0		1,1	4,3	100,0		1,2	6,8	97,3		1,1	4,3	100,0
Max/Min		1,1	1,4	1,1		1,1	1,4	1,1		1,1	2,0	1,0		1,0	1,4	1,1		1,1	1,6	1,1

\*\*\* Laboratoires professionnels (suite) \*\*\*

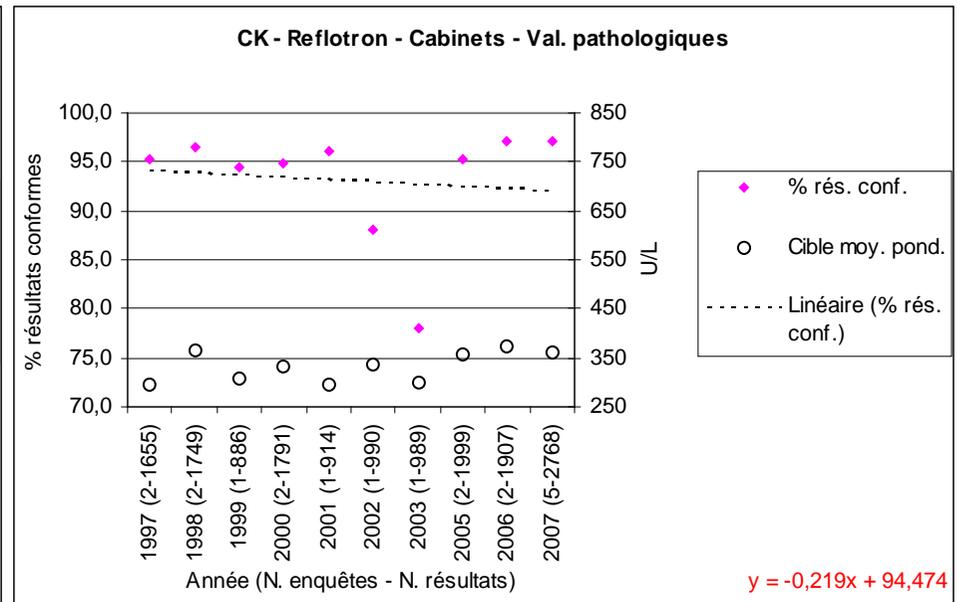
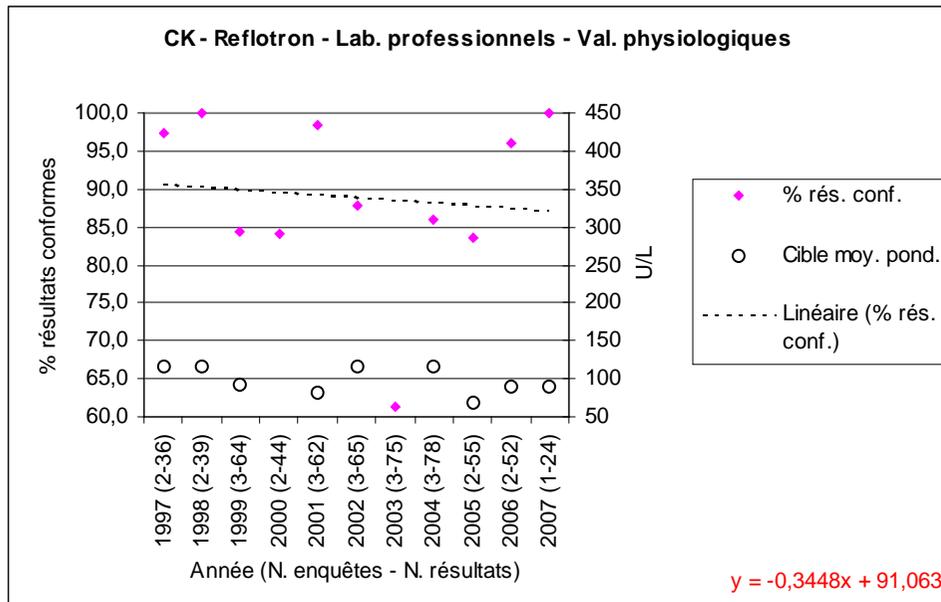
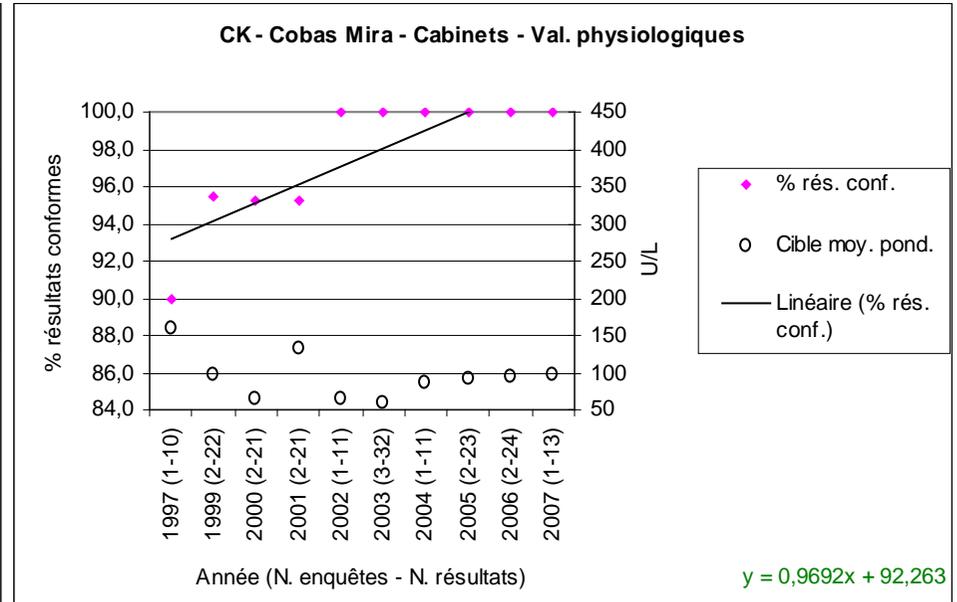
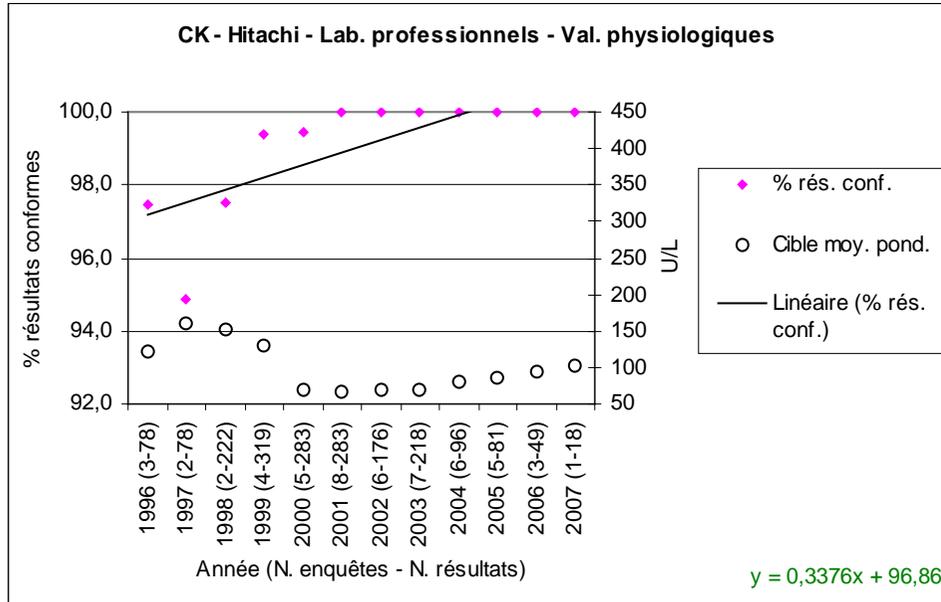
	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
Lot		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
Lot 1134																				
N. enquêtes	4				7				7								2			
N. résultats	81				125				379								27			
Min		1,3	4,1	94,7		1,4	1,6	100,0		1,3	2,3	100,0						1,5	2,6	100,0
Max		1,4	9,4	100,0		1,5	5,9	100,0		1,4	3,6	100,0						1,5	3,5	100,0
Max/Min		1,0	2,3	1,1		1,1	3,7	1,0		1,1	1,6	1,0						1,0	1,3	1,0
Lot 1135																				
N. enquêtes	6				9				9				2				3			
N. résultats	119				160				504				76				40			
Min		1,0	2,6	81,8		1,0	2,3	100,0		1,0	2,0	100,0		1,3	9,9	77,5		1,1	2,4	100,0
Max		1,1	7,1	100,0		1,1	5,3	100,0		1,0	3,6	100,0		1,3	10,0	97,2		1,1	4,6	100,0
Max/Min		1,1	2,7	1,2		1,1	2,3	1,0		1,0	1,8	1,0		1,0	1,0	1,3		1,0	2,0	1,0
Lot 1136																				
N. enquêtes	7				7				7				2				3			
N. résultats	143				154				434				79				44			
Min		1,5	0,5	85,7		1,5	3,1	96,9		1,5	2,5	100,0		1,7	3,4	95,0		1,6	1,9	100,0
Max		1,6	10,2	100,0		1,6	5,2	100,0		1,5	4,1	100,0		1,8	6,3	100,0		1,6	4,3	100,0
Max/Min		1,0	20,7	1,2		1,0	1,7	1,0		1,0	1,6	1,0		1,0	1,9	1,1		1,0	2,3	1,0
Lot 1332																				
N. enquêtes	6				6				6				4				4			
N. résultats	142				125				430				115				50			
Min		1,7	2,6	96,7		1,8	1,5	100,0		1,7	2,2	98,7		1,9	4,3	94,9		1,7	1,8	100,0
Max		1,8	4,5	100,0		1,8	3,8	100,0		1,7	4,1	100,0		2,1	8,5	100,0		1,9	6,1	100,0
Max/Min		1,1	1,7	1,0		1,0	2,6	1,0		1,0	1,9	1,0		1,1	2,0	1,1		1,1	3,4	1,0

# S-Créatine kinase

## S-Créatine kinase (Centre 1) – CV %



## S-Créatine kinase (Centre 1) – Conformité



**S-Créatine kinase (Centre 1) – Lots – Valeurs physiologiques (U/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

	Cobas Mira				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60			
Lot	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
Lot 287																
N. enquêtes	4				5				4				4			
N. résultats	44				3749				358				534			
Min	65,0	4,8	90,9		41,0	17,6	70,3		62,0	18,5	52,9		51,0	33,2	45,4	
Max	74,5	7,3	100,0		45,1	31,3	90,9		106,0	44,2	80,5		78,0	48,0	70,1	
Max/Min	1,1	1,5	1,1		1,1	1,8	1,3		1,7	2,4	1,5		1,5	1,4	1,5	
Lot 288																
N. enquêtes	3				4				3				2			
N. résultats	33				1907				146				282			
Min	182,0	2,6	90,9		144,0	14,6	88,3		198,5	9,8	97,6		188,0	10,4	95,3	
Max	201,0	6,5	100,0		152,0	19,5	93,0		268,0	11,6	100,0		205,0	12,7	99,3	
Max/Min	1,1	2,5	1,1		1,1	1,3	1,1		1,4	1,2	1,0		1,1	1,2	1,0	
Lot 738																
N. enquêtes	3				4				4				3			
N. résultats	32				3081				361				296			
Min	59,0	3,1	100,0		31,1	17,3	47,1		63,0	11,8	81,0		37,0	38,8	44,9	
Max	64,0	9,1	100,0		50,9	47,2	81,2		85,0	21,1	92,4		42,0	52,3	53,9	
Max/Min	1,1	2,9	1,0		1,6	2,7	1,7		1,3	1,8	1,1		1,1	1,3	1,2	
Lot 1135																
N. enquêtes	2				3				3				2			
N. résultats	22				2066				257				171			
Min	84,0	3,5	100,0		35,0	26,4	46,4		93,0	18,3	79,5		54,0	30,2	61,8	
Max	87,0	5,1	100,0		42,7	46,6	76,1		104,5	27,7	90,9		58,0	32,9	69,5	
Max/Min	1,0	1,4	1,0		1,2	1,8	1,6		1,1	1,5	1,1		1,1	1,1	1,1	

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
Lot	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
Lot 287																				
N. enquêtes	16				16				16				4				14			
N. résultats					516				772				85				246			
Min	62,0	4,3	96,2		64,5	2,1	97,1		64,0	2,5	98,0		39,7	13,1	83,3		51,5	4,0	88,9	
Max	73,5	7,9	100,0		73,0	6,3	100,0		69,0	5,5	100,0		47,5	22,9	95,2		66,5	13,8	100,0	
Max/Min	1,2	1,9	1,0		1,1	3,0	1,0		1,1	2,2	1,0		1,2	1,8	1,1		1,3	3,4	1,1	

\*\*\* Laboratoires professionnels (suite) \*\*\*

	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
Lot 288	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
N. enquêtes	12				12				12				2				11			
N. résultats	435				391				524				45				186			
Min	190,0	2,7	98,0		205,0	2,1	96,8		197,0	2,2	93,9		140,0	11,6	75,0		156,0	3,7	94,1	
Max	209,5	9,6	100,0		218,0	5,5	100,0		205,0	6,2	100,0		144,0	22,1	100,0		191,0	11,7	100,0	
Max/Min	1,1	3,6	1,0		1,1	2,6	1,0		1,0	2,8	1,1		1,0	1,9	1,3		1,2	3,2	1,1	
Lot 738	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
N. enquêtes	5				5				5				3				5			
N. résultats	156				178				290				75				96			
Min	59,0	5,4	100,0		70,0	2,0	100,0		70,0	3,9	100,0		33,6	40,3	51,9		48,0	9,3	72,7	
Max	69,0	10,0	100,0		74,0	6,2	100,0		76,0	5,0	100,0		38,5	53,9	68,2		60,0	27,9	95,5	
Max/Min	1,2	1,9	1,0		1,1	3,0	1,0		1,1	1,3	1,0		1,1	1,3	1,3		1,3	3,0	1,3	
Lot 1135	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.	
N. enquêtes	5				9				9				2				3			
N. résultats	86				186				522				53				37			
Min	82,0	2,5	100,0		82,1	1,1	100,0		81,0	3,5	100,0		37,7	27,9	76,9		61,0	5,0	92,9	
Max	86,8	7,0	100,0		89,0	4,2	100,0		87,8	4,6	100,0		43,7	30,5	77,8		70,5	21,3	100,0	
Max/Min	1,1	2,8	1,0		1,1	3,8	1,0		1,1	1,3	1,0		1,2	1,1	1,0		1,2	4,3	1,1	

**S-Créatine kinase (Centre 1) – Lots – Valeurs pathologiques (U/L)**

\*\*\* Cabinets médicaux \*\*\*

	Cobas Mira				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60						
Lot 1134	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes					2				2										
N. résultats					963				134										
Min					128,0	18,5	83,7		212,0	10,6	94,3								
Max					131,5	22,0	87,0		246,5	14,6	100,0								
Max/Min					1,0	1,2	1,0		1,2	1,4	1,1								
Lot 1136	Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes					4				4				2						
N. résultats					2152				271				180						
Min					172,5	12,7	88,9		355,0	7,1	90,9		216,0	9,3	96,7				
Max					193,0	18,5	95,2		401,0	16,1	97,6		216,0	9,4	97,8				
Max/Min					1,1	1,5	1,1		1,1	2,3	1,1		1,0	1,0	1,0				

\*\*\* Cabinets (suite) \*\*\*

Lot 1332	Cobas Mira				Reflotron				SpotChem				Vitros DT60			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4				5				4				4			
N. résultats	50				3900				441				280			
Min		427,0	5,3	91,7		339,0	5,3	92,3		492,0	5,7	98,1		325,5	7,6	96,4
Max		437,0	8,6	100,0		393,0	13,3	96,5		551,0	9,0	100,0		354,5	9,7	98,4
Max/Min		1,0	1,6	1,1		1,2	2,5	1,0		1,1	1,6	1,0		1,1	1,3	1,0

\*\*\* Laboratoires professionnels \*\*\*

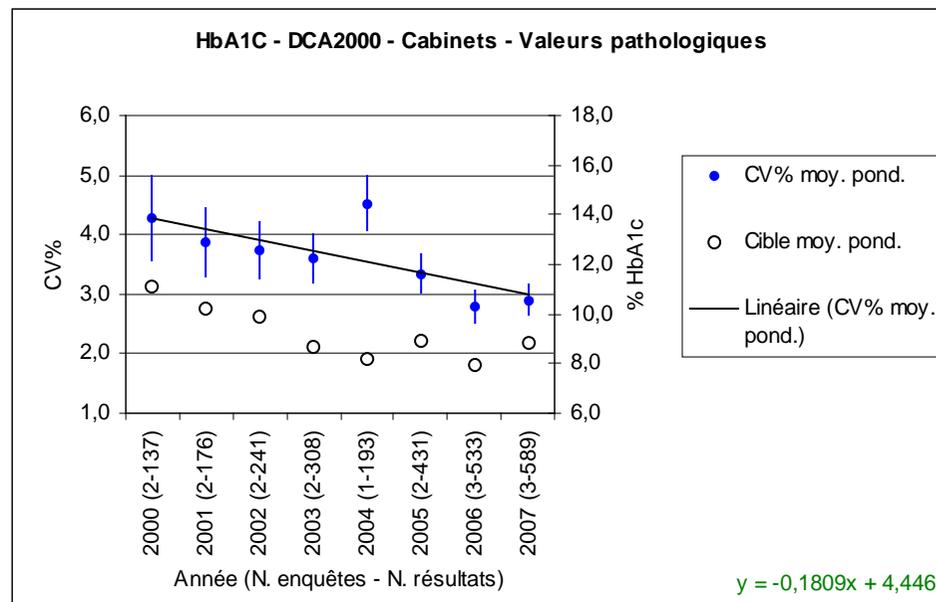
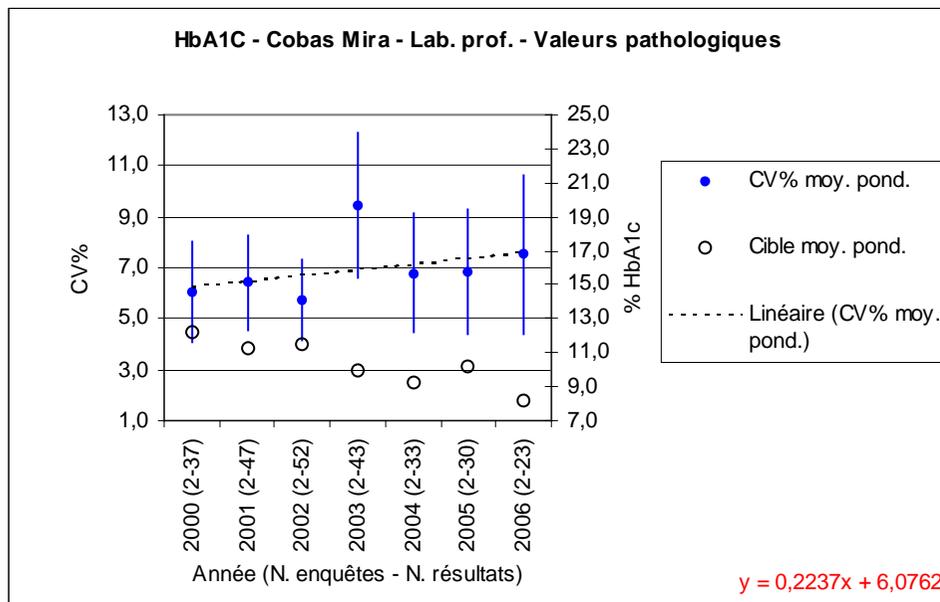
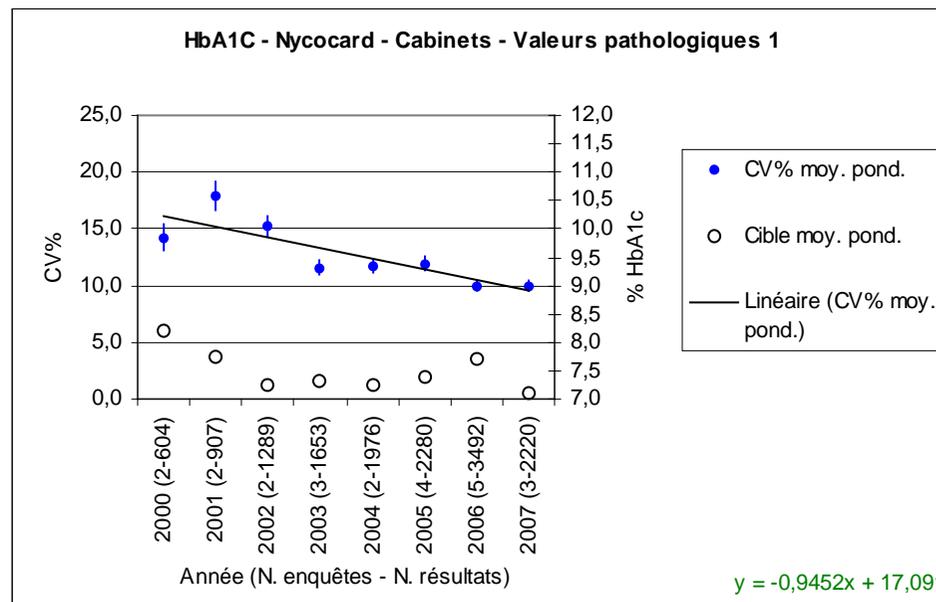
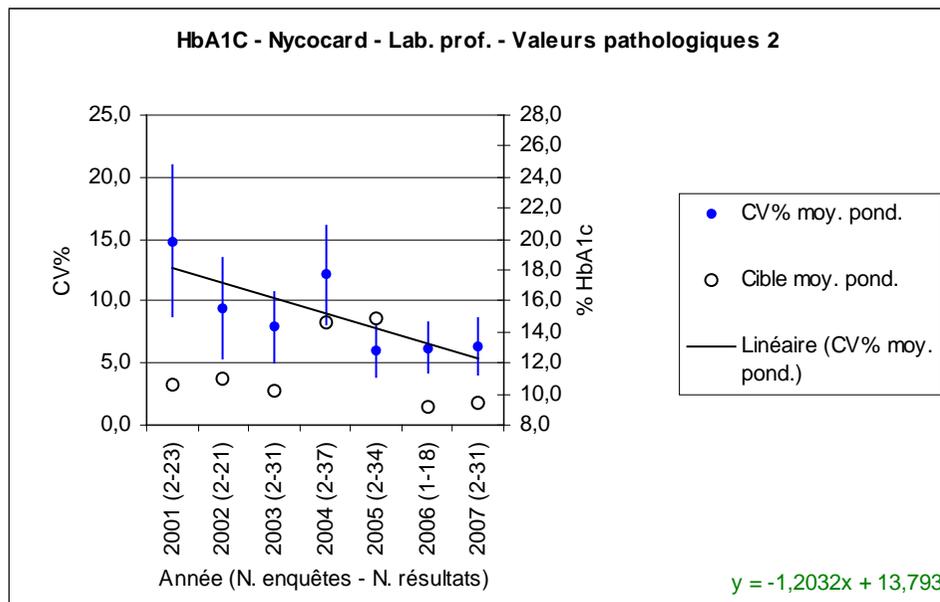
Lot 101	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5				5				5								5			
N. résultats	364				175				139								77			
Min		260,0	6,1	96,6		254,0	3,6	97,0		236,5	6,2	95,0						300,0	3,6	93,8
Max		267,5	10,0	100,0		267,0	9,3	100,0		257,0	9,0	100,0						333,5	10,4	100,0
Max/Min		1,0	1,6	1,0		1,1	2,6	1,0		1,1	1,4	1,1						1,1	2,9	1,1
Lot 107		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	8				8				7								8			
N. résultats	619				265				144								118			
Min		309,0	4,0	96,6		307,0	2,1	97,1		289,5	2,1	100,0						342,0	0,8	100,0
Max		313,0	6,2	100,0		312,7	4,1	100,0		298,5	6,2	100,0						382,0	6,6	100,0
Max/Min		1,0	1,6	1,0		1,0	1,9	1,0		1,0	2,9	1,0						1,1	8,3	1,0
Lot 1134		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	4				7				7											
N. résultats	61				141				393											
Min		202,0	3,6	100,0		197,0	1,5	100,0		186,0	2,7	100,0								
Max		212,0	6,6	100,0		220,0	3,5	100,0		209,0	4,8	100,0								
Max/Min		1,0	1,8	1,0		1,1	2,3	1,0		1,1	1,8	1,0								
Lot 1136		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	6				7				7				2				3			
N. résultats	104				167				445				50				41			
Min		265,0	2,2	100,0		265,5	2,0	97,1		264,0	1,2	100,0		180,5	10,2	95,8		188,5	5,6	100,0
Max		270,0	6,9	100,0		282,0	3,6	100,0		277,0	3,4	100,0		202,5	14,8	96,2		212,0	9,3	100,0
Max/Min		1,0	3,1	1,0		1,1	1,8	1,0		1,0	2,8	1,0		1,1	1,4	1,0		1,1	1,7	1,0

\*\*\* Laboratoires professionnels (suite) \*\*\*

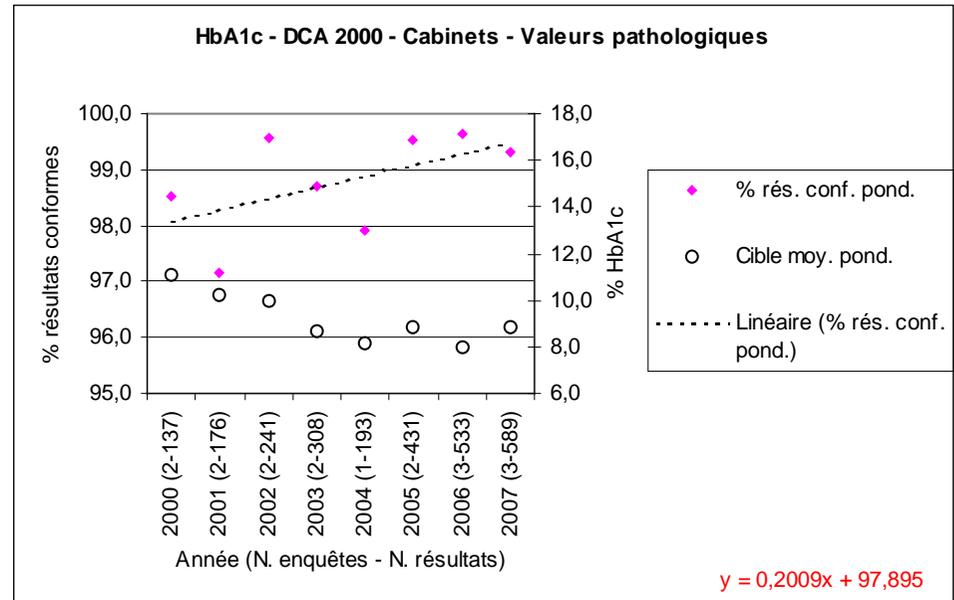
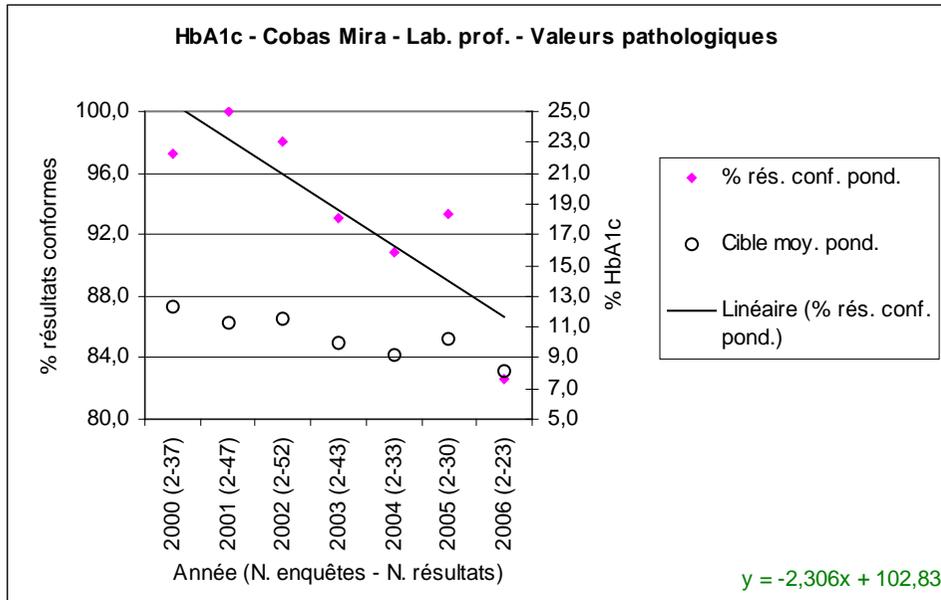
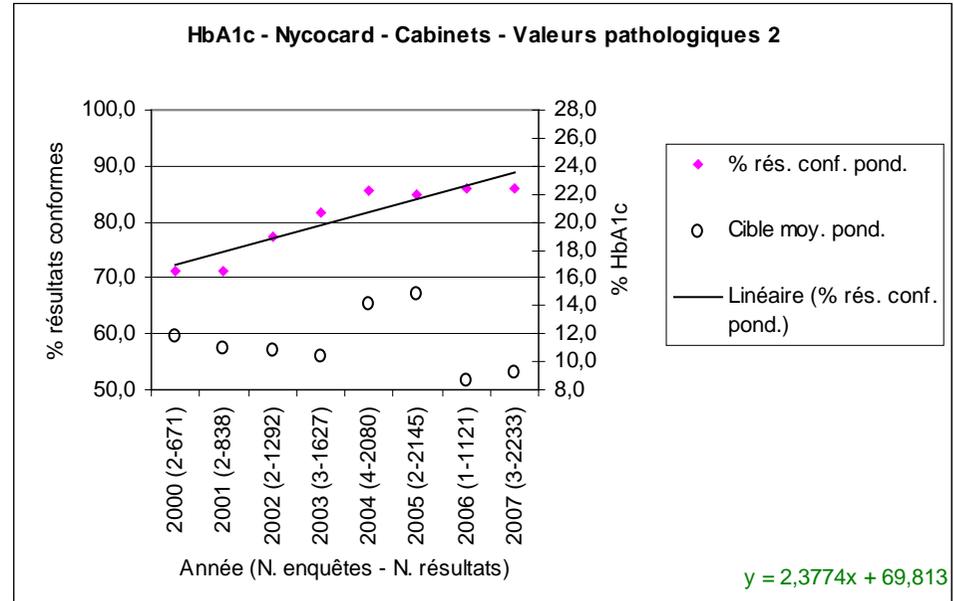
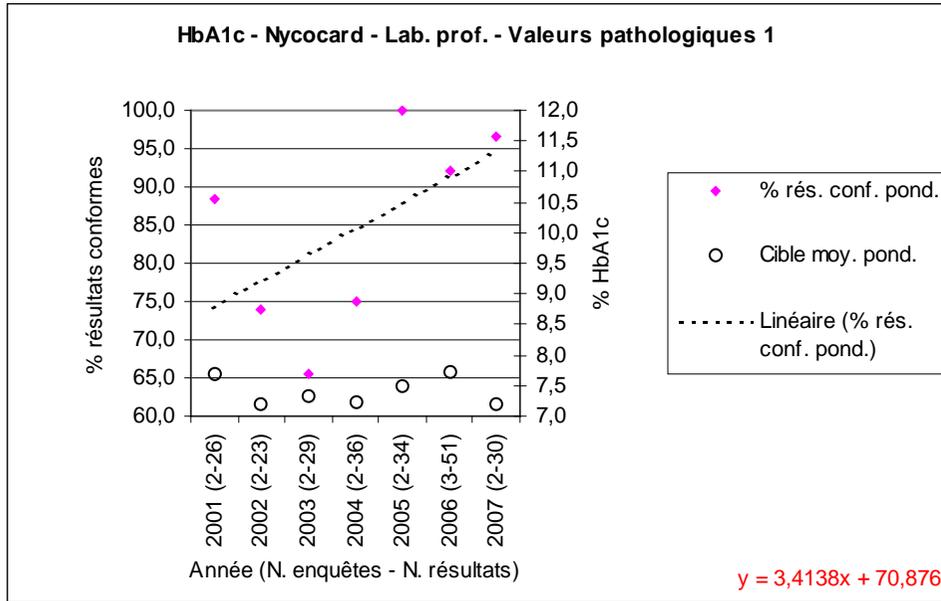
Lot 1332	Cobas Mira				Hitachi				Integra				Reflotron				Vitros			
		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.		Cible	CV %	% conf.
N. enquêtes	5				6				6				4				3			
N. résultats	94				139				442				107				38			
Min		426,5	2,1	100,0		426,0	1,2	100,0		415,0	2,1	98,8		366,0	3,1	96,6		309,0	6,9	92,3
Max		433,0	4,1	100,0		439,0	3,2	100,0		421,1	2,9	100,0		393,5	11,9	100,0		332,0	12,2	100,0
Max/Min		1,0	1,9	1,0		1,0	2,7	1,0		1,0	1,4	1,0		1,1	3,8	1,0		1,1	1,8	1,1

# Sg-HbA1c

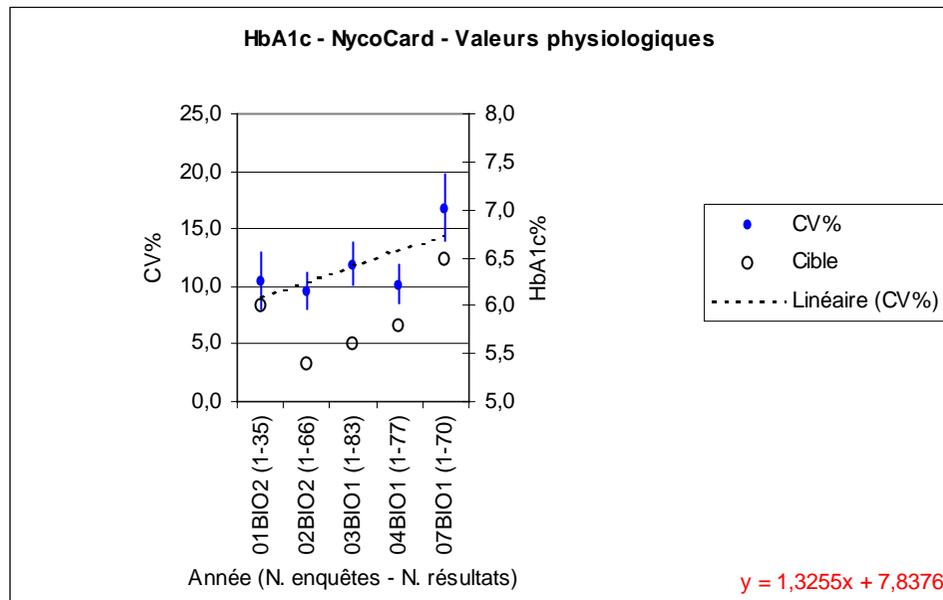
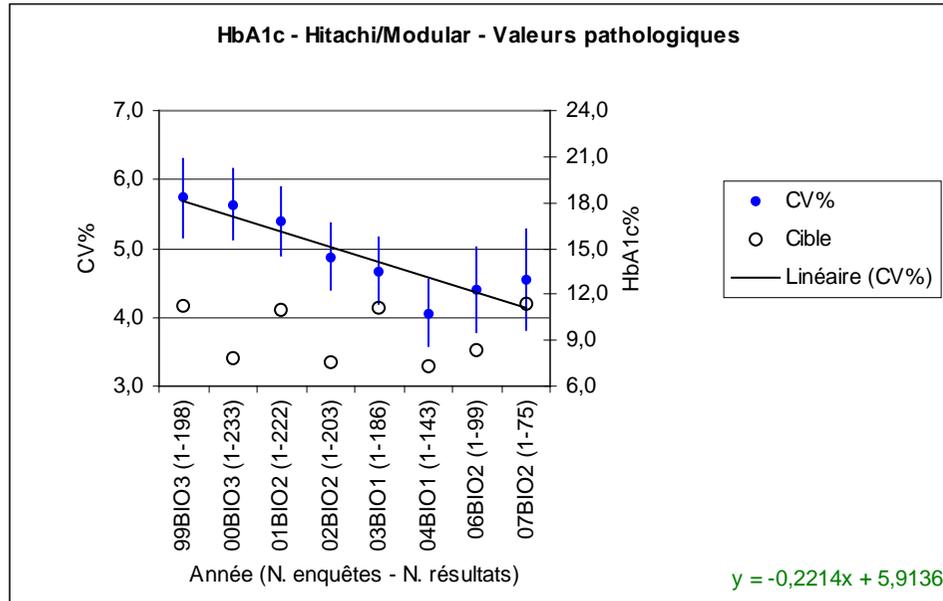
## Sg-HbA1c (Centre 1) – CV %



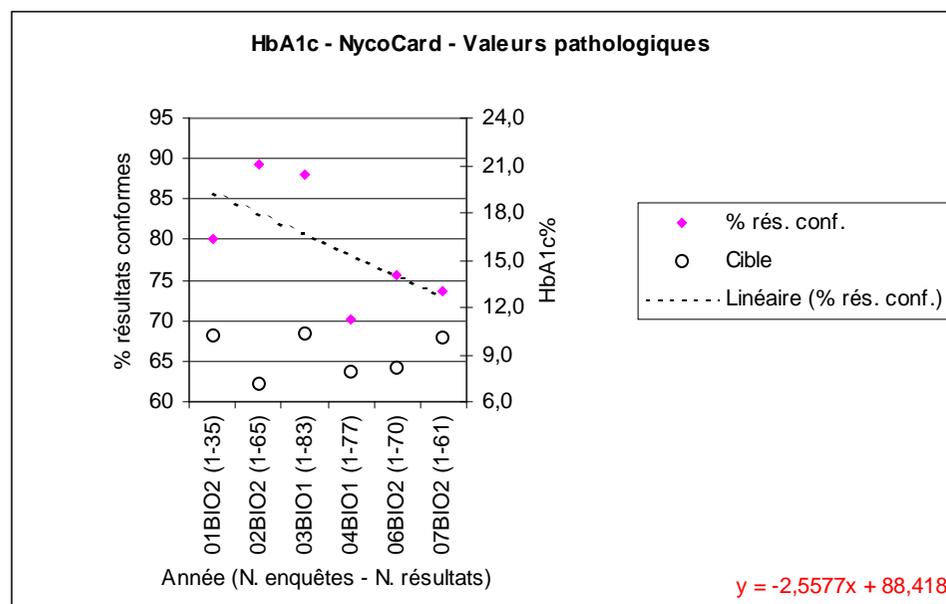
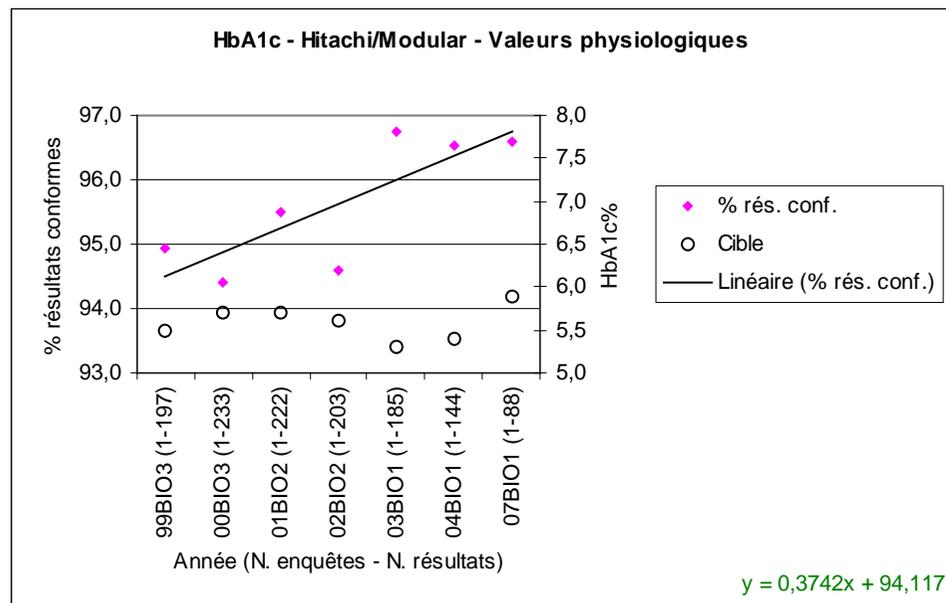
**Sg-HbA1c (Centre 1) – Conformité**



Sg-HbA1c (Centre 2) – CV %

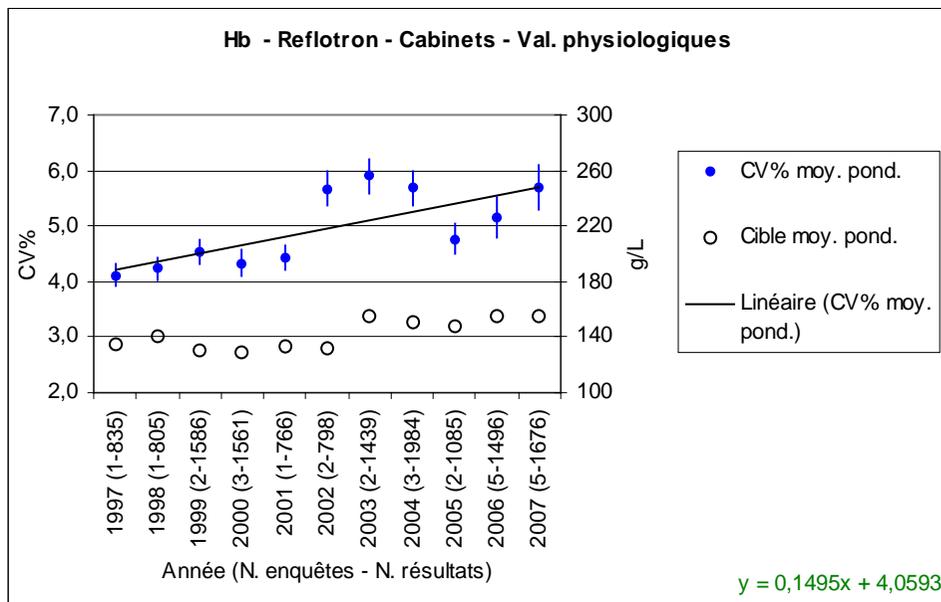
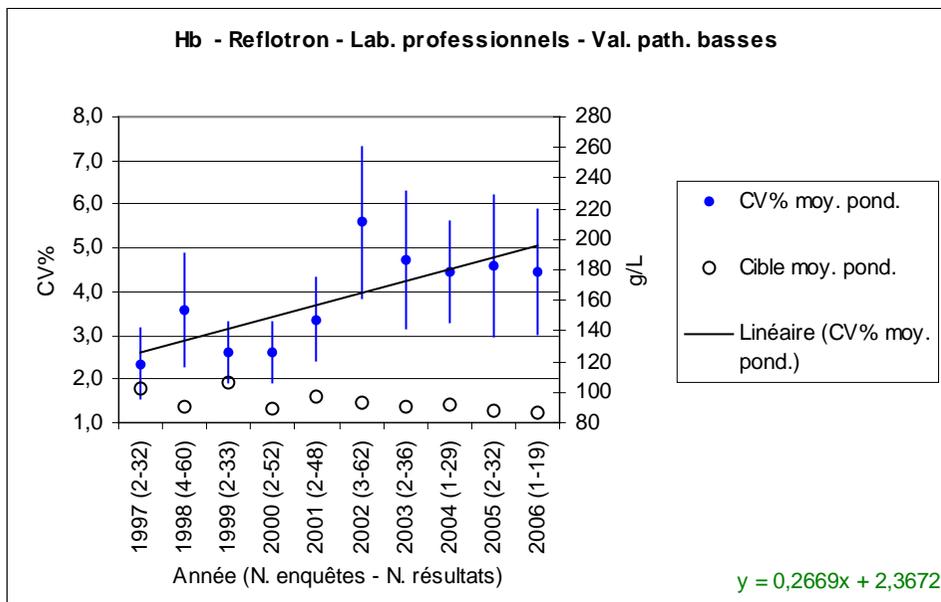
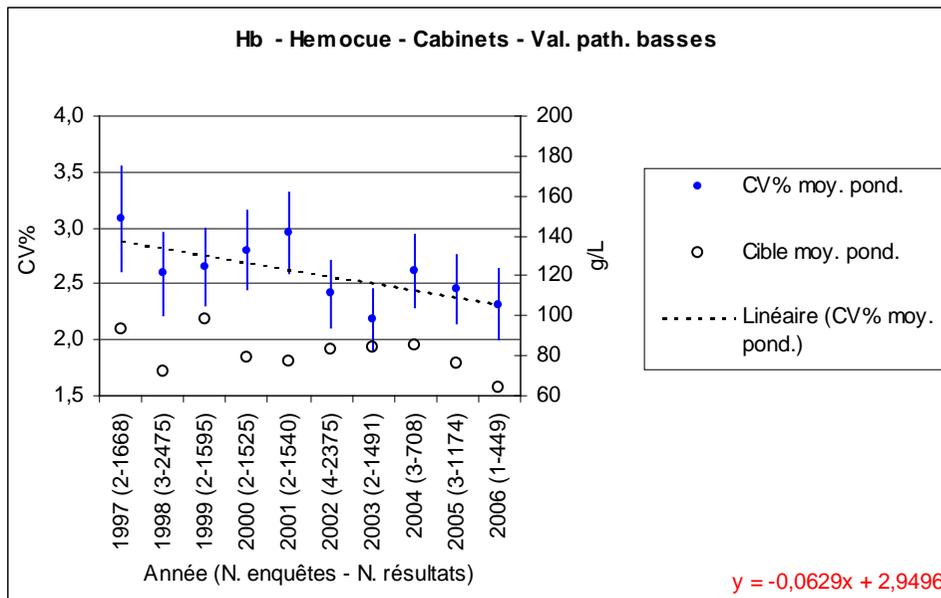
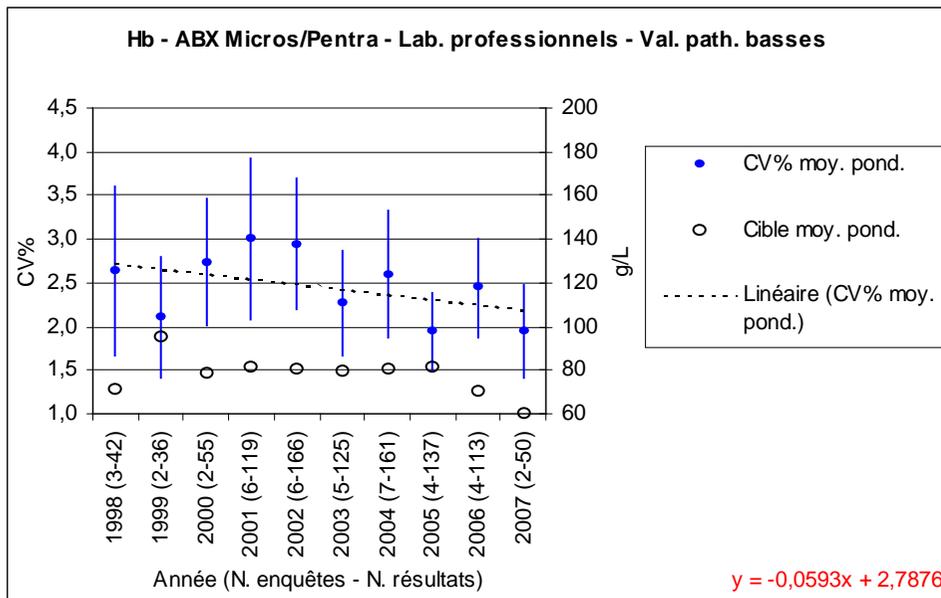


## Sg-HbA1c (Centre 2) – Conformité

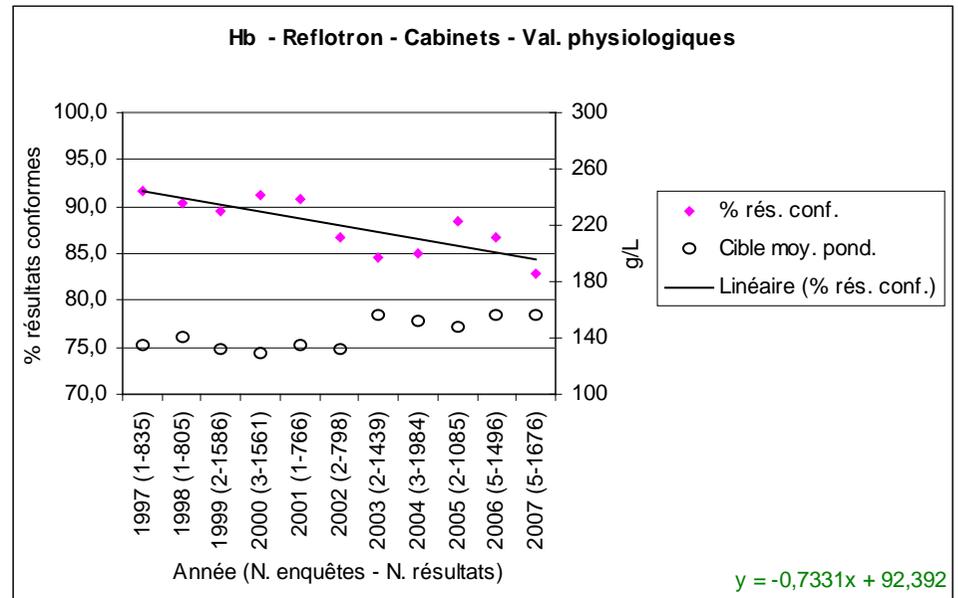
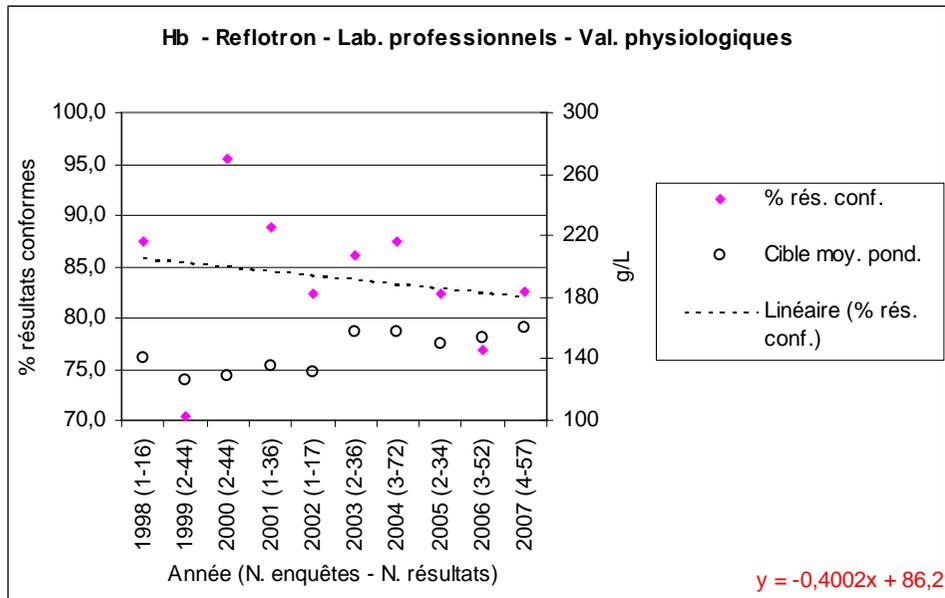
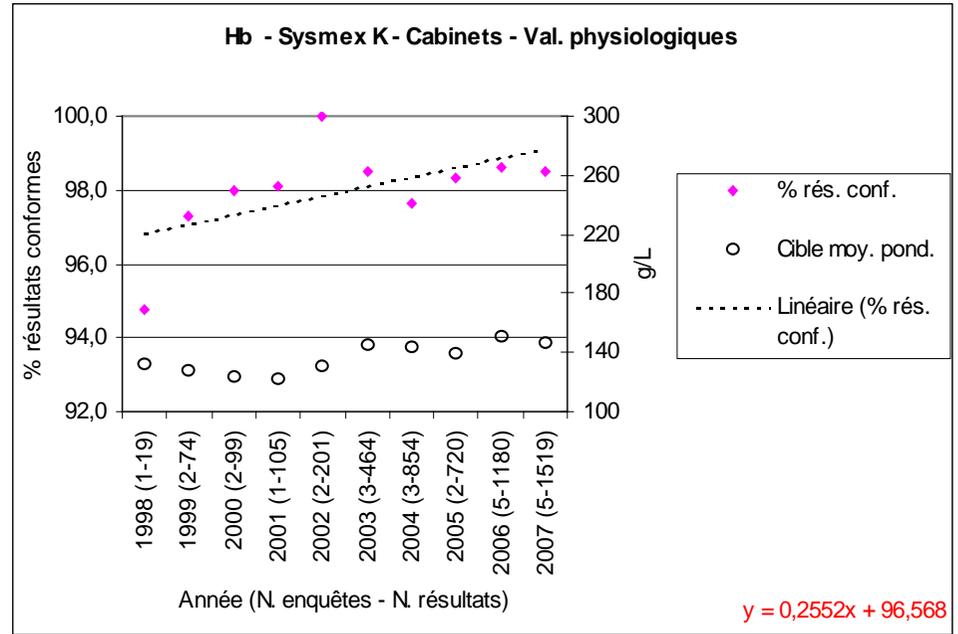
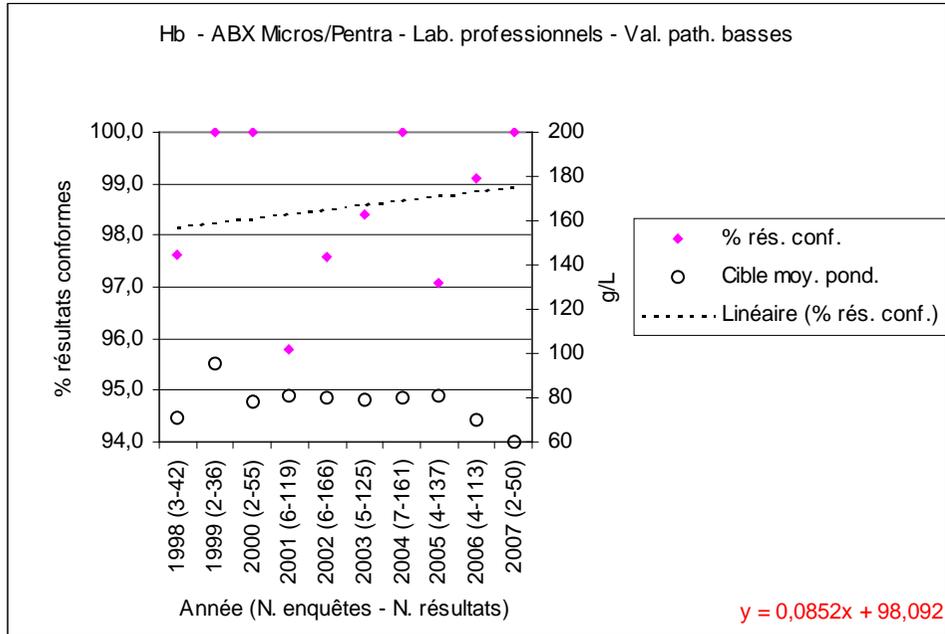


# Sg-Hémoglobine

## Sg-Hémoglobine (Centre 1) – CV %

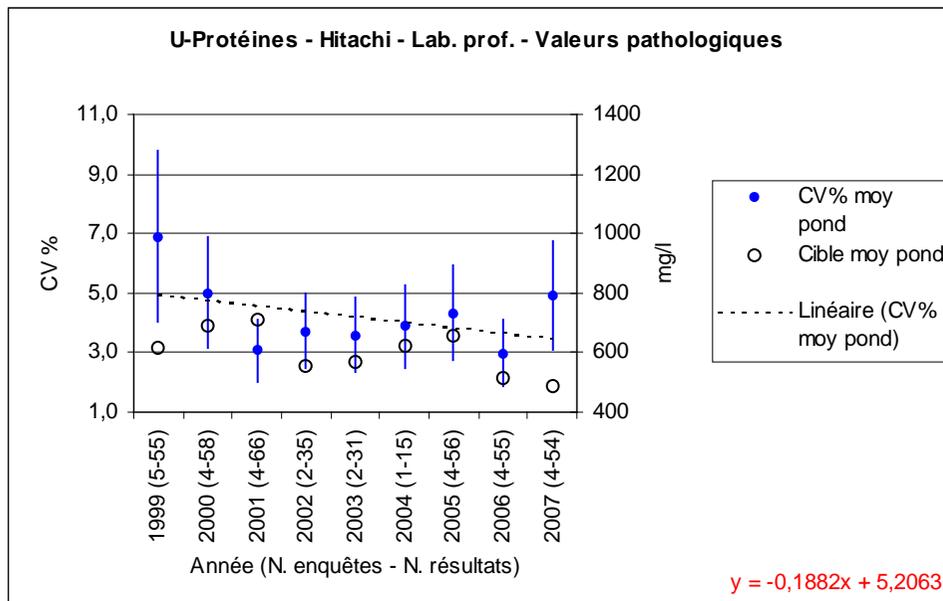
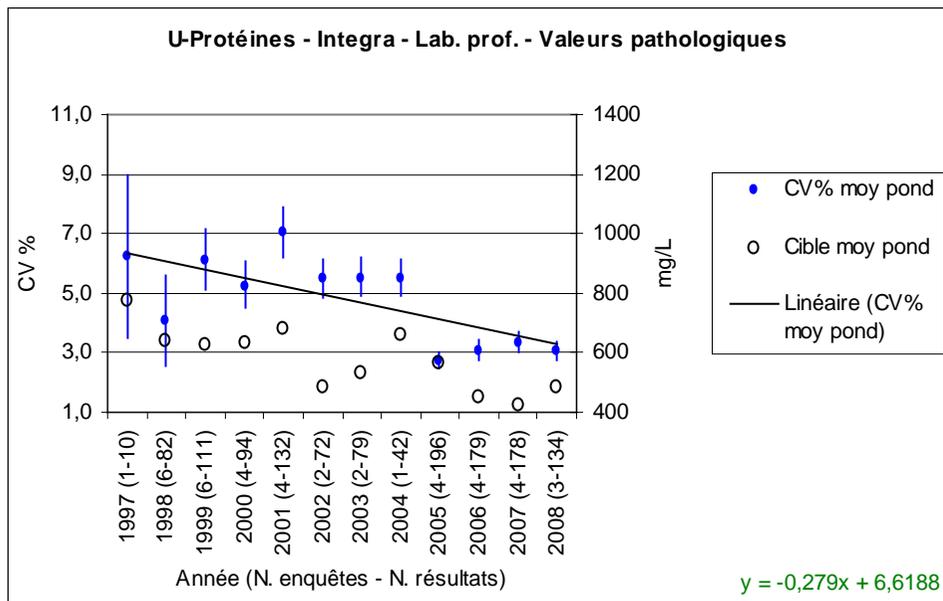


## Sg-Hémoglobine (Centre 1) – Conformité

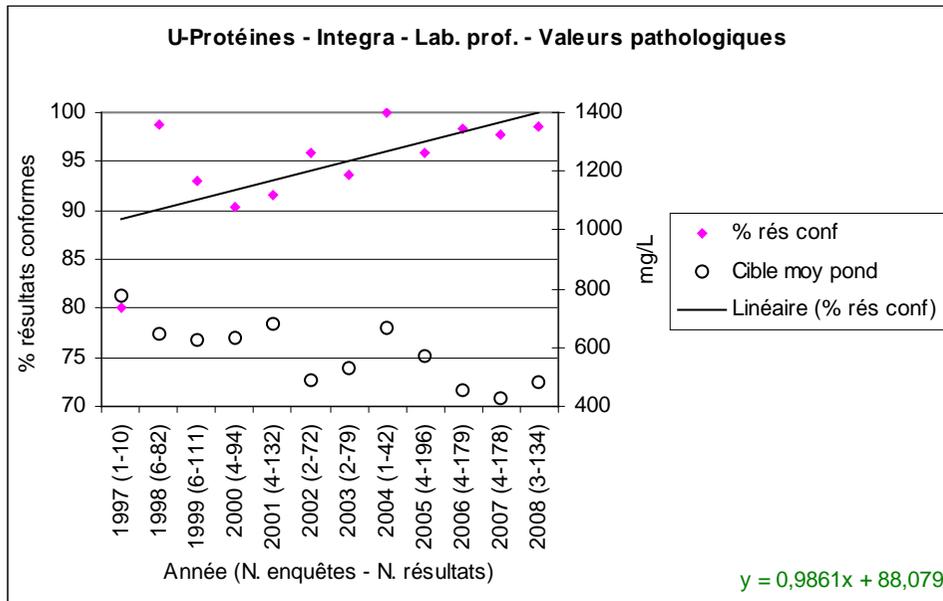
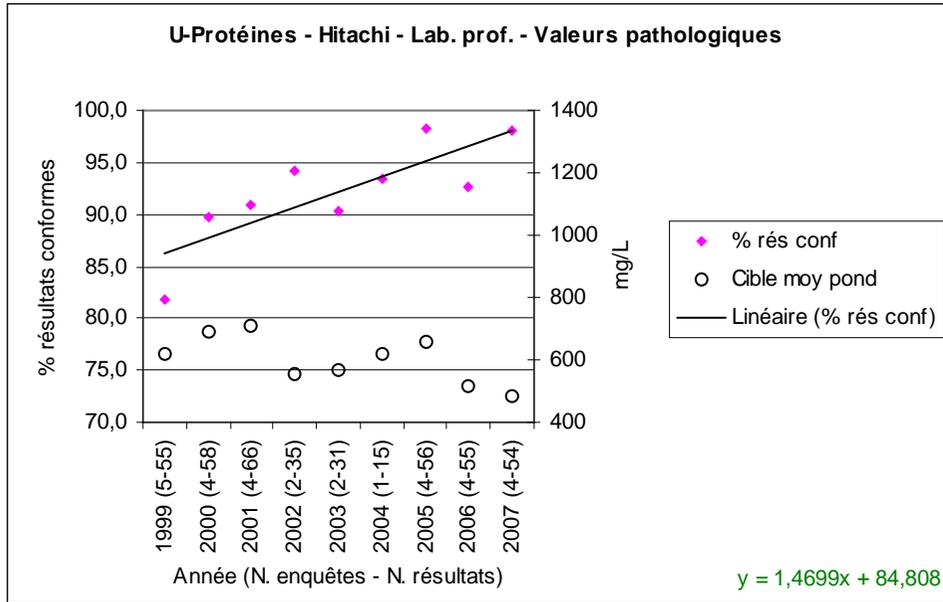


# U-Protéines

## U-Protéines (Centre 1) – CV %



## U-Protéines (Centre 1) – Conformité



## 12. Annexe II – Aperçu des appareils

Les images ci-dessous illustrent des exemples d'appareils considérés dans ce travail.



ABX Micros 60



ABX Pentra 120



Acensia Elite



Cobas Mira Plus



Cobas Integra



DCA 2000 Plus



Hemocue



Hitachi 717



Hitachi 912



Reflotron



Reflotron Plus



SpotChem SP



Sysmex K1000



Sysmex KX21



Nycocard



Vitros DT60



Vitros 250



Vitros 950

### **13. Publications**

Afin de mettre cette étude en perspective avec d'autres travaux réalisés dans le domaine de l'EEQ, figurent ci-après quelques publications dans leur intégralité.

# Retrospective analysis of 88,429 serum and urine glucose EQA results obtained from professional laboratories and medical offices participating in surveys organized by three European EQA centers between 1996 and 2007

Pierre-Alain Morandi<sup>1,\*</sup>, André Deom<sup>1</sup>, Dagmar Kessler<sup>1</sup> and Richard Cohen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CSCQ, Chêne-Bourg, Switzerland

<sup>2</sup> Université Lyon 1, ISPB (Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques) faculté de Pharmacie, UPSP (Unité Propre Soutien de Programme) 2007-03-135 Réparation Tissulaire Interactions Biologiques et Biomatériaux (RTI2B), and Hôpitaux de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Fédération de Biochimie, Lyon, France

## Abstract

**Background:** The aim of this study was to provide inter-laboratory imprecision comparisons of different groups of diagnostic systems as well as a comparison of professional laboratories with medical offices performance on the basis of 88,429 glucose results obtained in external quality assessment (EQA) schemes organized by three European EQA centers between 1996 and 2007.

**Methods:** A simple, non-parametrical statistical model suited to all EQA results, including outliers, was used to calculate yearly and global performance.

**Results:** The best performance was obtained from professional laboratories with a group of three diagnostic systems – Hitachi, Integra, and Vitros, followed by Cobas Mira, and finally by Reflotron. For medical offices, the best performance was achieved with the Cobas Mira diagnostic systems, followed by the Reflotron, SpotChem, and Vitros DT60 diagnostic systems. A slight but overall improvement in performance over time was observed for most diagnostic devices.

**Conclusions:** The analysis of glucose EQA results collected over a 12-year period showed that professional laboratories obtained better performances than medical offices, and that a general improvement in yearly performance was observed for both types of laboratories.

Clin Chem Lab Med 2010;48:1255–62.

**Keywords:** EQA statistical procedure; external quality assessment; glucose analysis; inter-laboratory performance.

\*Corresponding author: Pierre-Alain Morandi (Biologist), CSCQ, Chemin du Petit-Bel-Air 2, 1225 Chêne-Bourg, Switzerland  
Phone: +41 22 305 52 36, Fax: +41 22 305 52 38,  
E-mail: pierre.a.morandi@hcuge.ch  
Received January 13, 2010; accepted April 8, 2010;  
previously published online August 3, 2010

## Introduction

Participation in external quality assessment (EQA) schemes is recognized as an important tool for monitoring quality in medical laboratories. EQA schemes allow a retrospective analysis of laboratory performance, by comparing the results with those obtained from other laboratories using the same technique. EQA also plays a role in training and informing laboratories as well as comparing methods (1).

This work was primarily meant to compare 88,429 glucose EQA results obtained between 1996 and 2007 by laboratories participating in surveys organized by three European EQA providers – the CSCQ (Switzerland, Swiss Center for Quality Control, center 1), the AFSSAPS (France, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, center 2) and the ISP (Belgium, Institut Scientifique de Santé Public, center 3). It was also an opportunity to study the trend in inter-laboratory performance. Finally, the CSCQ EQA data also allowed us to compare results obtained from laboratories with those obtained from medical offices. Indeed, unlike most European countries, Swiss regulations allow practitioners to measure some analytes directly in their medical offices in front of the patient to allow immediate therapeutic interventions.

This study focused on glucose since it is both a very common analyte and an important marker (2) for the increasing diabetic population.

Blood glucose external quality control is mandatory in Switzerland four times a year, therefore most results in the CSCQ database were provided by medical offices and laboratories following that schedule. The remaining results were obtained from professional laboratories enrolled in surveys organized 6 or 12 times/year. Participation in EQA glucose surveys was mandatory in the other two countries as well. Unlike serum glucose, EQA urine glucose is not mandatory in these three countries.

Since EQA surveys cover analytical and post-analytical phases, results provided by laboratories may be affected by errors (3–5), such as calibration problems leading to results that deviate from the target value, or exchange of samples and typing mistakes responsible for extreme or aberrant results. Such errors therefore need to be carefully considered when analyzing EQA results. Several approaches are intended to reduce the impact of such mistakes. Some quality control centers do not include extreme or aberrant results outside two or three standard deviations (SDs) (6–8) when recalculating the target consensus value. The CSCQ decided to use

non-parametrical statistics that are not sensitive to extreme or aberrant results. The same statistical approach was retained for the EQA glucose data analysis. The performance of laboratories was measured using non-parametric inter-laboratory imprecision calculations ( $CV_{np}$ ) and percentages of correct results (PoCR) according to the Swiss tolerance.

## Materials and methods

The CSCQ has been organizing monthly EQA surveys for serum glucose, but each laboratory or medical office can decide to participate 4, 6 or 12 times/year, with 4 being the minimal requirement according to Swiss regulations. Urine glucose surveys have been organized 4 or 6 times/year.

Participating laboratories receive on a regular basis a liquid serum and/or a liquid urine sample. Samples were purchased from commercial companies guaranteeing the quality of the analytes, homogeneity and stability: Bio-Rad, Irvine, CA, USA; Boehringer, Mannheim, Germany; bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France; Consolidated Technologies Inc., Austin, TX, USA; Dade Behring, Düringen, Switzerland; Hematronix, Plano, TX, USA; Merck, Darmstadt, Germany; Randox, Crumling, UK; Seraplex, Duarte, CA, USA; and Sero, Billingstad, Norway. Each participant measured the glucose concentration and sent the results to the CSCQ within 2 weeks.

We analyzed the EQA data entered in the CSCQ database from 1996 to 2007. We selected the diagnostic systems and the methods that were most often used by laboratories and medical offices in that time range.

For serum samples, there were several groups of diagnostic systems in professional laboratories including the Cobas Mira (Mira Plus and S; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), Hitachi (704, 717, 912; Roche Diagnostics/Hitachi, Mannheim, Germany) and Integra (400, 400 plus, 700, 800; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) with the hexokinase (HK) method, as well as Reflotron (Sprint, Plus; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) and Vitros (250, 500, 700, 950; Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA) with the glucose oxidase (GOD) method. In medical practices, we had Cobas Mira (Mira Plus and S) using the HK method, and Reflotron (Sprint, Plus), SpotChem (SP4410, 4420 – Arkray, Kyoto, Japan), and Vitros DT60 using the GOD method.

For urine samples, two diagnostic systems were included with the HK method: Hitachi (704, 717, 912) and Integra (400, 400 plus, 700, 800), with results obtained from professional laboratories only.

Each survey was analyzed on a two-level basis. First, according to the type of laboratory and then splitting the data according to the different diagnostic systems.

Statistical calculations were performed when a minimum of 10 results per diagnostic system per survey were available. All the results, even if extreme and/or aberrant, were included in the calculations.

For each survey, we calculated the median, the non-parametric  $SD_{np}$  (7, 9), the non-parametric CV% ( $CV_{np}$ ), the  $CV_{np}$ % error (10), and the PoCR. The PoCR was calculated on the basis of the number of results in the range median  $\pm 10\%$ , since the official Swiss tolerance for serum glucose is 10% irrespective of the concentration. We applied the same tolerance for urine glucose. There were enough results to be analyzed for low (3.1–4.1 mmol/L) and moderately high (5.7–8.3 mmol/L) serum glucose, and high (8.0–24.8 mmol/L) urine glucose concentrations.

Since the number of participants and therefore the number of results changed from one survey to another, we calculated the following weighted data: global median,  $SD_{np}$ ,  $CV_{np}$ ,  $CV_{np}$ % error

(10), and the global PoCR in order to have an overview of the performance of each diagnostic system.

The statistical results calculated for each survey and each group of diagnostic systems were also grouped by year by weighting the median, the  $SD_{np}$ , the  $CV_{np}$ , the  $CV_{np}$ % error, and the PoCR. Linear regression calculations were applied for the yearly weighted  $CV_{np}$ % and PoCR, and tested for statistical significance (10).

We selected, when available, the same groups of diagnostic systems and applied the same statistical approach with the serum results provided by the other two EQA centers over the same period. Unlike CSCQ data, all the results were obtained from professional laboratories. There were sufficient results to be analyzed for normal (4.2–6.7 mmol/L) and high (10.4–17.9 mmol/L) serum glucose concentrations. Center 2 usually sent 2–4 samples/year, but no glucose results with the selected concentrations were available for 4 years. Center 3 usually sent 4 samples/year. In center 2, results obtained from laboratories using the Cobas Mira with the HK method were insufficient, therefore we considered the results obtained with the Cobas Mira using the GOD method. The serum samples sent by both centers were liquid or lyophilized, commercial or patient samples.

## Results

Table 1 illustrates the data calculated with the 12,096 results provided by professional laboratories that participated in the center 1 EQA surveys with low and moderately high glucose samples. Linear regression of the yearly  $CV_{np}$ % gave eight negative slopes ( $CV_{np}$ % reduction) out of ten, and nine positive slopes out of ten for the PoCR (increase of the PoCR). Six slopes were statistically significant. Seven groups of diagnostic systems had a coherent positive tendency ( $CV_{np}$ % decrease and PoCR increase).

Figure 1 shows an example of the evolution of the weighted  $CV_{np}$ % during 9 years calculated with results obtained from laboratories using the HK method on the Integra group of diagnostic systems (center 1). The slope of the yearly  $CV_{np}$ % was negative indicating a reduction in the yearly  $CV_{np}$ % over time. This trend was statistically significant.

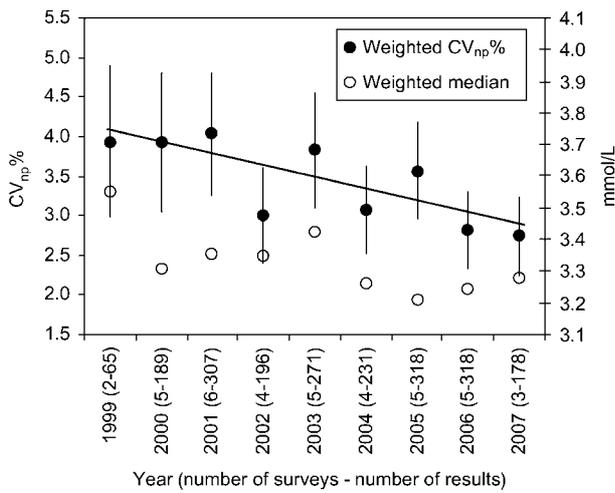
Table 2 illustrates the data calculated with the 53,318 results provided by medical offices that participated in the center 1 EQA surveys, with low and moderately high glucose samples. Linear regression of the yearly  $CV_{np}$ % gave five negative slopes ( $CV_{np}$ % reduction) out of seven, and six positive slopes out of seven for the yearly PoCR (PoCR increase). Five groups of diagnostic systems had a coherent positive tendency (yearly  $CV_{np}$ % reduction and yearly PoCR increase). For low serum glucose, users of the SpotChem SP group of diagnostic systems had a coherent negative tendency ( $CV_{np}$ % increase and PoCR decrease).

Table 3 illustrates the data calculated with the 8730 results provided by EQA centers 2 and 3 when high serum glucose concentration samples were analyzed. Linear regression of the yearly  $CV_{np}$ % gave eight negative slopes ( $CV_{np}$ % reduction) out of eight, and three positive slopes out of eight for the yearly PoCR (PoCR increase). Three slopes were statistically significant. Three groups of diagnostic systems had a coherent positive tendency ( $CV_{np}$ % decrease and PoCR increase).

**Table 1** Glucose results (n=12,096) and performance obtained from professional laboratories using different diagnostic systems with EQA serum samples from center 1.

Method Diagnostic system	Moderately high glucose concentrations												
	Low glucose concentrations						Center 1						
	1999-2007		1999-2007		1999-2007		1999-2007		1999-2007		1999-2007		
Period	38	39	3.2-3.8	3.1-3.8	3.2-4.0	3.1-3.8	3.3-4.1	3.3-3.6	6.4-7.1	6.4-8.3	6.3-7.2	5.7-6.9	6.2-6.8
Number of surveys	879	969	4.3	3.4	2.2	3.4	6.1	3.9	3.7	2.2	2.9	6.4	2.6
Number of results	3.4	3.4	2.1-8.2	2.1-6.0	0.0-3.2	4.2-8.5	2.1-6.5	2.1-6.5	1.7-6.4	0.7-4.3	1.0-4.3	3.8-8.9	1.1-4.6
Weighted median concentration, mmol/L	95.2	99.6	99.6	99.1	99.6	86.9	95.7	95.7	96.6	99.5	99.2	87.5	97.9
Range	87.2-100	96.3-100	87.2-100	93.6-100	96.3-100	80.0-94.9	82.4-100	82.4-100	63.6-100	90.9-100	93.6-100	74.5-100	87.5-100
Weighted CV <sub>wp</sub> %	0.3659	0.1641	0.1783	0.1493	0.0528	-0.2553	-0.0888	-0.0888	-0.0579	-0.0315	0.0128	-0.1327	-0.0674
Yearly CV <sub>wp</sub> % - slope	0.3659	0.1641	0.1783	0.1493	0.0528	-0.2553	-0.0888	-0.0888	-0.0579	-0.0315	0.0128	-0.1327	-0.0674
Yearly PoCR - slope	0.3659	0.1641	0.1783	0.1493	0.0528	-0.2553	-0.0888	-0.0888	-0.0579	-0.0315	0.0128	-0.1327	-0.0674

Wherever there was an improvement, the background of the arrow was grey [when the coefficient of the linear regression of the yearly CV<sub>wp</sub> was negative (↘ or ↙) and when the coefficient of the linear regression of the PoCR was positive (↗ or ↘)]. When the coefficient was statistically significant, the arrow was plain (↘ or ↗), when not statistically significant, the arrow was outlined (↘ or ↗). 'Closed system' means that the diagnostic system had to use specific reagents from a given manufacturer.



**Figure 1** Nine years evolution of yearly weighted CV<sub>np</sub>% and median, calculated with the 2073 EQA low serum glucose results obtained by professional laboratories using the HK method on the Integra group of diagnostic systems (center 1). The slope represents the linear regression of the yearly weighted CV<sub>np</sub>%. The vertical lines represent the 95% confidence interval.

Table 4 illustrates the data calculated with the 12,527 results provided by EQA centers 2 and 3 when physiological glucose concentration samples were analyzed by laboratories. Linear regression of the yearly CV<sub>np</sub>% gave eight negative slopes (CV<sub>np</sub>% reduction) out of eight, and six positive slopes out of eight for the yearly PoCR (PoCR increase). Four slopes were statistically significant. Six groups of diagnostic systems had a coherent positive tendency (CV<sub>np</sub>% decrease and PoCR increase).

Results (n = 1758) obtained with urine samples are illustrated in Table 5. They were obtained by two diagnostic systems with high glucose concentration samples. For both diagnostic systems there was a coherent positive tendency (CV<sub>np</sub>% decrease and PoCR increase). Three slopes out of four were statistically significant.

As a whole, performance of professional laboratories could be classified in three distinct categories. The first category included the HK-Hitachi, HK-Integra, and Vitros groups of diagnostic systems, which obtained the best performances for the three serum glucose levels. The weighted CV<sub>np</sub>% ranged from 1.8% to 3.9%, and the PoCR ranged from 95.7% to 99.6% for the three centers. The second category included the HK or GOD – Cobas Mira group of diagnostic systems, with the weighted CV<sub>np</sub>% between 3.7% and 5.4%, and the weighted PoCR between 89.8% and 96.6% for the three serum glucose levels, for centers 1 and 2. Finally, the weighted CV<sub>np</sub>% for the Reflotron group of diagnostic systems were 6.1% and 6.4% and the weighted PoCR were 86.9% and 87.5% for center 1. When considering the slopes, we observed that for all centers and glucose concentrations (serum and urine), there were 26 negative slopes out of 28 for the yearly CV<sub>np</sub>% and 20 out of 28 positive slopes for the yearly PoCR.

The performance of medical offices for the two serum glucose levels ranged from 4.2% to 7.3% for the weighted

**Table 2** Glucose results (n=53,318) and performance obtained from medical offices using different diagnostic systems with EQA serum samples from center 1.

Method Diagnostic system	Low glucose concentrations				Moderately high glucose concentrations			
	Center 1				Center 1			
	HK Cobas Mira	GOD (closed system) Reflotron	GOD (closed system) SpotChem SP	GOD (closed system) Vitros DT60	GOD (closed system) Reflotron	GOD (closed system) SpotChem SP	GOD (closed system) Vitros DT60	GOD (closed system) Vitros DT60
Period	1999–2007	1999–2007	1997–2007	1999–2007	2001–2007	2001–2007	2001–2007	2001–2007
Number of surveys	14	23	20	16	21	19	19	19
Number of results	212	24,484	2895	3222	18,095	2313	2097	2097
Weighted median concentration, mmol/L	3.4	3.8	3.3	3.4	6.4	6.6	6.9	6.9
Range	3.3–3.7	3.4–4.0	3.1–3.8	3.1–3.5	5.8–7.2	6.4–6.8	6.5–7.2	6.5–7.2
Weighted CV <sub>np</sub> %	4.9	6.3	6.3	7.3	5.7	4.6	4.2	4.2
Range	2.7–8.1	4.0–6.7	4.1–8.7	4.2–10.1	2.4–6.5	2.7–8.0	3.0–10.1	3.0–10.1
Weighted PoCR	92.0	88.6	91.5	81.3	90.7	96.6	94.0	94.0
Range	75.0–100	53.3–100	86.3–97.0	72.2–97.4	84.1–100	87.5–100	82.4–100	82.4–100
Yearly CV <sub>np</sub> % – slope	-0.0708	-0.0813	0.0773	-0.167	-0.0455	0.1893	-0.4507	-0.4507
Yearly PoCR – slope	0.7888	0.1012	-0.0398	1.2846	0.3433	0.4076	0.0995	0.0995

For the legend, see Table 1.

**Table 3** Glucose results (n=8730) and performance obtained from professional laboratories using different diagnostic systems with EQA serum samples from centers 2 and 3.

Method Diagnostic system	High glucose concentrations									
	Center 2					Center 3				
	GOD (BM) Cobas Mira	GOD (RA) Cobas Mira	HK Hitachi	HK Integra	GOD (closed system) Vitros	HK Hitachi	HK Integra	GOD (closed system) Vitros	HK Integra	GOD (closed system) Vitros
Period	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1997-2006	1999-2007	1999-2007
Number of surveys	5	5	5	5	5	5	5	5	28	28
Number of results	872	540	556	784	2362	1404	933	1279	1404	1279
Weighted median concentration, mmol/L	14.3	14.6	14.2	14.8	14.4	14.6	14.3	14.2	14.3	14.2
Range	10.5-16.1	10.7-17.0	10.6-16.1	10.6-16.0	10.4-16.3	11.5-17.8	11.5-17.9	11.4-17.5	11.5-17.8	11.4-17.5
Weighted CV <sub>np</sub> %	5.0	4.9	3.4	3.0	2.5	2.4	2.3	1.8	2.3	1.8
Range	4.3-5.5	4.2-5.2	1.6-3.9	2.7-3.5	2.1-3.0	1.3-3.3	1.2-3.3	1.1-2.7	1.3-3.3	1.1-2.7
Weighted PoCR	91.4	92.6	96.8	98.6	98.1	99.4	99.6	99.1	99.4	99.1
Range	89.3-94.1	85.0-96.4	94.5-99.2	98.1-100	96.8-99.2	96.3-100	97.2-100	93.0-100	96.3-100	93.0-100
Yearly CV <sub>np</sub> % - slope	-0.0973	-0.1582	-0.2886	-0.0394	-0.2503	-0.0694	-0.0596	-0.0184	-0.0694	-0.0184
Yearly PoCR - slope	1.1335	-0.6632	-0.1498	-0.2509	0.5939	0.0304	-0.0131	-0.0457	0.0304	-0.0457

BM, bioMérieux reagents (Marcy-l'Etoile, France); RA; Roche (Mannheim, Germany) or ABX reagents (Horiba ABX, Kyoto, Japan). For the legend, see Table 1.

CV<sub>np</sub>%, and from 81.3% to 96.6% for the weighted PoCR. There were five negative slopes out of seven for the yearly CV<sub>np</sub>%, and six positive slopes out of seven for the yearly PoCR.

**Discussion**

EQA data were very helpful for assessing the performance of the laboratories because they were collected in field conditions. The performance of the diagnostic systems is therefore certainly closer to the actual performance than that found in well-designed studies.

Some studies are already available on the evolution of EQA results over periods ranging from one to several years (6, 11-14). However, to our knowledge, few have analyzed such a number of EQA results for such a long period. Our study allowed not only the comparison of EQA results obtained from three EQA centers over a 12-year period, but also a unique comparison of the results obtained from professional laboratories and medical offices, and by different groups of diagnostic systems.

Errors in laboratory medicine are common (3), and EQA results are also affected by analytical and post-analytical errors (15). The choice of adequate mathematical tools to analyze the data is thus important. Therefore, we proposed a simple mathematical model suited to all EQA results, including outliers (extreme or aberrant results).

The comparison of the weighted CV<sub>np</sub>% and the weighted PoCR for professional laboratories showed that the performance of the Hitachi and Integra (HK method) and Vitros groups of diagnostic systems were very similar for the three centers, and ranked first. These were followed by users of the HK or GOD method on Cobas Mira diagnostic systems, and finally, Reflotron users who had the highest CV<sub>np</sub>% and the lowest PoCR. Given the differences between the surveys of each center with respect to the origin of the control material (different commercial manufacturers or patients), the types of samples (lyophilised or liquid), the frequency of the surveys, and the number of surveys per year, it was very interesting to obtain such homogeneous performances among the different diagnostic systems.

The performance for urine EQA samples with the HK method with the Hitachi and Integra groups of diagnostic systems were very similar to those obtained with EQA serum samples.

The weighted CV<sub>np</sub>% for medical offices were in general, as expected, higher than those for professional laboratories. Also, the weighted PoCR were lower for medical offices than for laboratories. This is in agreement with what we and others have shown previously, i.e., laboratories performing better than medical offices (16, 17).

Two groups of diagnostic systems were used both by professional laboratories and medical offices. Laboratories obtained better results (CV<sub>np</sub>% and PoCR) with the Cobas Mira group of diagnostic systems compared with medical offices. The only exception was when medical offices achieved surprisingly better performance than laboratories

**Table 4** Glucose results (n=12,527) and performance obtained from professional laboratories using different diagnostic systems with EQA serum samples from centers 2 and 3.

Physiological glucose concentrations									
Center 2					Center 3				
Method	GOD (BM)	GOD (RA)	HK	HK	GOD (closed system)	HK	HK	GOD (closed system)	HK
Diagnostic system	Cobas Mira	Cobas Mira	Hitachi	Integra	Vitros	Hitachi	Integra	Vitros	Integra
Period	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1997-2007	1999-2007	1999-2007	1999-2007	1999-2007
Number of surveys	7	7	7	7	7	30	30	30	30
Number of results	962	511	2357	1488	3439	1401	1040	1329	1040
Weighted median concentration, mmol/L	5.9	5.8	5.6	5.4	5.6	5.4	5.2	5.4	5.2
Range	5.0-6.4	4.9-6.3	4.8-6.3	4.8-6.1	4.8-6.2	4.2-6.7	4.2-6.5	4.3-6.3	4.2-6.5
Weighted CV <sub>np</sub> %	5.4	4.7	3.2	3.2	2.8	2.6	2.5	2.6	2.5
Range	4.0-6.4	3.3-5.4	2.1-3.6	2.2-3.9	2.1-3.4	0.9-3.8	1.5-3.7	1.3-3.7	1.3-3.7
Weighted PoCR	89.8	95.1	97.9	98.6	98.1	99.4	99.4	99.3	99.4
Range	83.9-95.2	92.7-100	96.7-99.3	97.4-100	96.3-99.4	97.4-100	96.0-100	94.4-100	96.0-100
Yearly CV <sub>np</sub> % - slope	-0.1406	-0.2101	-0.2102	-0.0971	-0.1977	-0.0375	-0.0285	-0.0533	-0.0285
Yearly PoCR - slope	0.9432	0.8811	0.2876	-0.0387	0.4136	0.0851	-0.0397	0.1760	-0.0397

BM, bioMérieux reagents; RA, Roche or ABX reagents. For the legend, see Table 1.

**Table 5** Glucose results (n=1758) and performance obtained from laboratories using two diagnostic systems with EQA urine samples from center 1.

Method	High glucose concentrations	
	Center 1	
	HK Hitachi	HK Integra
Period	1996-2006	1997-2007
Number of surveys	43	43
Number of results	709	1049
Weighted median concentration, mmol/L	15.6	14.3
Range	8.3-24.8	8.0-24.5
Weighted CV <sub>np</sub> %	2.2	3.4
Range	0.8-4.7	1.6-7.2
Weighted PoCR	96.1	95.9
Range	83.3-100	80.0-100
Yearly CV <sub>np</sub> % - slope	-0.1236	-0.2233
Yearly PoCR - slope	0.9539	0.3525

For the legend, see Table 1.

with the Reflotron group of diagnostic systems. We examined where these devices were located and found that most belonged to small medical laboratories, such as clinics, rehabilitation centers, emergency services, and small hospital and private laboratories. The results suggest that an effort should be made to improve the performance of these sites.

If we consider the origin of the reagents used with diagnostic devices, we observed that most used reagents from a single manufacturer for a given survey. Even if manufacturers have changed over time, the origin of the reagents remained the same for a given survey. There was one exception where users of the Cobas Mira group of diagnostic systems from center 1 used, for each survey, from one to three different manufacturers for the HK reagents (Table 1). Since center 2 provided more results for the Cobas Mira systems, we could calculate the performance when a single reagent manufacturer was used for each survey (Tables 3 and 4). When we calculated the weighted CV<sub>np</sub>% and PoCR performances from the results of centers 1 and 2, we observed similar performance. This showed that manufacturers of the reagents did not play a major role in the quality of the results.

We also had the opportunity to compare results when the same lots of serum were sent for several surveys (center 1). We selected six lots for moderately high glucose and three lots for low glucose concentrations, each of which was used in at least five surveys. We calculated (data not shown) the ratio between the maximum and minimum glucose concentration medians and CV<sub>np</sub>%. We found that the ratios of the medians were very similar, ranging from 1.0 to 1.1. This proved the stability of the control serum which had been sent. The ratios of the CV<sub>np</sub>%, instead, varied greatly, ranging from 1.1 to 5.0. This showed that there were many analytical and post-analytical variables influencing inter-laboratory imprecision.

Most of the yearly CV<sub>np</sub>% slopes were negative (31 out of 35), and most of the yearly PoCR slopes were positive

(26 out of 35). These results suggest that there was general improvement in performances over time for both medical offices and laboratories. Some trends were statistically significant, but many others were not which could be explained as follows. First, the numbers of results per survey and surveys per year were not homogeneous in this retrospective analysis. Second, the  $CV_{np}\%$ , which varied up to five times for the same lot, might vary to an even greater extent from one survey to another. We were therefore not surprised that some points in the linear regression analysis deviated from the general trend, thus leading to some statistically non-significant slopes. In addition, we did not expect marked improvements, because the quality of the results provided by laboratories was already high, as we can see in each EQA survey. However, we believe that even if few trends were statistically significant, the fact that most trends showed improved performances was a strong indication that the quality of the results was improving, as already indicated by others (11, 13). We observed a single exception with the low glucose concentration results obtained from medical offices using the SpotChem SP group of diagnostic systems: although not statistically significant, the  $CV_{np}\%$  increased and the PoCR decreased, the reasons for this remain to be investigated.

It was also interesting to consider this analysis in the light of the quality specifications for analytical imprecision available on the Westgard website (18), which reports that the imprecision (I) should be smaller than  $0.5 CV_w$  ( $CV_w$  being the within-subject variation): for the glucose,  $CV_w = 5.7\%$  and  $I < 2.9\%$ . The results obtained from the same diagnostic systems using reagents from the same manufacturer can be considered as closed systems. In this case, we can assume that the intra-laboratory variation is similar to inter-laboratory variation. We can therefore compare the inter-laboratory variation obtained with EQA results ( $CV_{np}$ ) with the desirable imprecision. It turns out that few groups of diagnostic systems obtained weighted  $CV_{np}\%$  smaller than  $2.9\%$ , which means that analytical imprecision needs to be improved. However, the overall PoCR increase and  $CV_{np}\%$  decrease are encouraging. Even if the performances of medical offices were lower compared to those of laboratories, they also showed positive trends.

Although the number of variables influencing the quality of medical analyses is high, general improvement in the performance observed with professional laboratories and medical offices participating in glucose EQA schemes allowed us to speculate that the same may have happened with patient samples, which is very promising.

## Conclusions

In summary, this study first clearly showed that during 12 years of EQA surveys, a group of three diagnostic systems – Hitachi, Integra, and Vitros – obtained the best performances ( $CV_{np} \leq 3.9\%$  and  $PoCR \geq 95.7\%$ ), followed by the Cobas Mira ( $CV_{np} \leq 5.4\%$  and  $PoCR \geq 89.8\%$ ), and then by

the Reflotron ( $CV_{np} \leq 6.4\%$  and  $PoCR \geq 86.9\%$ ) diagnostic devices for professional laboratories. For medical offices, we had  $CV_{np} \leq 7.3\%$  and  $PoCR \geq 81.3\%$ , when considering all devices. Second, it confirmed that professional laboratories obtained better performances as compared with medical offices, but a general improvement was observed in both types of laboratories. This proves that the quality of the results obtained in medical laboratories is increasing.

## Acknowledgements

We thank Stéphanie Albarède, Gilles Dumont, and Jean-Marc Hattchouel for providing the AFSSAPS anonymous EQA data, Christel Van Campenhout for providing the ISP anonymous EQA data, and Hélène Morandi for proofreading.

## Conflict of interest statement

**Authors' conflict of interest disclosure:** The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

**Research funding:** None declared.

**Employment or leadership:** None declared.

**Honorarium:** None declared.

## References

1. Libeer JC. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta* 2001;309:173–7.
2. Marks V. Blood glucose: its measurement and clinical importance. *Clin Chim Acta* 1996;251:3–17.
3. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691–8.
4. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252–61.
5. Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem* 1997;43(8 Pt 1):1352–6.
6. Boisson RC, Eynard JC, Crozier M, Grafmeyer DC. French experience of quality assessment of quantitative urinary analysis. *Clin Chim Acta* 2000;297:285–95.
7. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. *Clin Chim Acta* 2004;346:87–97.
8. Van Blerk M, Albarède S, Deom A, Gutiérrez G, Heller S, Nator A, et al. Comparison of evaluation procedures used by European external quality assessment scheme organizers for haemoglobin concentration and leukocyte concentration. *Accred Qual Assur* 2008;13:145–8.
9. Albert A. Méthodes statistiques appliquées à l'EEQ des laboratoires de Biologie Clinique, EEQ, Comité d'Experts. Form 33/F/41/4. 05.10.2007, IPH, Belgium.
10. Besnard JC, Morin JF. Immuno-stat, Outils statistiques en immuno-analyse. Ed. Nucléon, Paris, 1997:27.
11. Beaudonnet A, Cohen R, Renard AC. Evaluation of assay results for total PSA; data obtained within the framework of an external quality assay survey. *Immunoanal Biol Spéc* 2000;15:280–5.

12. Stull TM, Hearn TL, Hancock JS, Handsfield JH, Collins CL. Variation in proficiency testing performance by testing site. *J Am Med Assoc* 1998;279:463–7.
13. Tholen D, Lawson NS, Cohen T, Gilmore B. Proficiency test performance and experience with College of American Pathologists' programs. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:307–11.
14. Wood WG. Comparison of performance of classical clinical chemistry analysers with test-strip devices (Reflotron) and those based on film technology (Vitros) in external quality assessment (EQA) surveys. *Clin Lab* 2008;54:359–77.
15. Maitrejean M, Morandi PA, Deom A. Mistakes encountered during external quality assessment schemes (EQAS): illustrated and categorized examples. *Clin Lab* 2007;53:483–4.
16. Hurst J, Nickel K, Hilborne LH. Are physicians' office laboratory results of comparable quality to those produced in other laboratory settings? *J Am Med Assoc* 1998;279:468–71.
17. Morandi PA, Mauris A, Deom A, Rohner P. External quality control results of urine dip-slide devices. *Diagn Micr Infec Dis* 2007;57:235–41.
18. [www.westgard.com/biodatabase1.htm](http://www.westgard.com/biodatabase1.htm).



Bacteriology

## External quality control results of urine dip-slide devices

Pierre-Alain Morandi<sup>a,\*</sup>, Anne Mauris<sup>a</sup>, André Deom<sup>a</sup>, Peter Rohner<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centre Suisse de Contrôle de Qualité, CH-1225 Chêne-Bourg, Switzerland

<sup>b</sup>Central Laboratory of Microbiology, Cantonal Hospital, 1211 Geneva 14, Switzerland

Received 8 May 2006; accepted 10 August 2006

### Abstract

Urinary tract infections are frequently diagnosed by using urine dip-slide devices, especially in medical practices and small laboratories. We performed a retrospective analysis of more than 3000 results obtained by several urine dip-slide devices during external quality control surveys. We found that an underestimation of bacterial counts and a difficulty in identifying mixed flora were relatively more frequent in medical practices than in specialized laboratories, and that regular participation in external quality control surveys correlates with better performances.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

*Keywords:* Dip-slide; Urine; Quality control

### 1. Introduction

Urinary tract infections (UTI) are common infectious diseases that affect all age groups. Because urine can be readily obtained, its analysis is frequently performed in laboratories, thus, accounting for an important workload. It is widely accepted that, in most cases of UTI, samples should be collected for bacteriologic cultures before initiating an antibiotic treatment, except for uncomplicated cystitis in young women, for whom an empirical therapy can be started without culture results.

As alternatives to traditional cultures performed on blood agar and selective agar plates, many urine dip-slide devices are available and are well adapted to small laboratories such as medical practices. These devices are easy to handle and are therefore widely used, particularly in Swiss medical practices as well as in specialized laboratories.

The aim of the external quality control surveys is to maintain and improve the quality of results rendered by participating laboratories. We performed a retrospective analysis of more than 3000 results of quality control surveys organized over a 3-year period (2001–2003) by the Swiss Centre for Quality Control.

### 2. Methods

Quality control samples were purchased from Chrisope-Remel, Lenexa, KS. One or 2 bacterial species, with different quantities of colony forming units (CFUs) per milliliter (CFU/mL), were prepared for each quality control distribution. The participants' number and identities varied from one survey to another. The participants regularly received 1 or 2 sets of quality control samples accompanied by a data reply sheet. They did not know the content of the samples and had to determine, with the kits they routinely use, the bacterial CFU/mL and whether the culture was pure or mixed.

Each control sample set consisted of 3 vials: the 1st vial contained lyophilized bacteria (dark particles) in a transparent cap, the 2nd contained the rehydration buffer, and in the 3rd bottle, 99 mL of buffer solution was provided. Furthermore, operating instructions were supplied in the languages of the participants (French, German, or Italian). The cap containing the lyophilized bacteria had to be unscrewed and turned onto the vial containing the rehydration buffer. The vial had to be placed upside down in the incubator (35–37 °C) for 10 to 15 min, well mixed, and then poured into the preheated 99-mL buffer. At this point, the simulated urine was ready for use, and the specific operating instructions of the routinely used urine dip-slide had to be followed.

The detailed protocol was mentioned on the data reply sheet, which also included all the fields that had to be

\* Corresponding author. Tel.: +41-22-305-52-36; fax: +41-22-305-52-38.  
E-mail address: [cscq@hcuge.ch](mailto:cscq@hcuge.ch) (P.-A. Morandi).

completed or ticked as well as the date limit. The following information was required: the method used (name of the manufacturer and of the kit), the CFU/mL (growth absence,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$ , and  $10^6$  CFU/mL), and the type of culture (pure culture or mixed flora). Because these devices are not designed to provide an identification of the organism(s), such identification was not requested. Two types of samples were sent containing either low bacterial counts ( $10^4$  CFU/mL) or high bacterial counts ( $\geq 10^5$ ) to control the quality of quantification results. The ability of participants to distinguish pure from mixed cultures was determined with distributions containing 1 or maximum of 2 different microbial species.

Before the surveys, the samples were tested (after the protocol on the data reply sheet, with a dip-slide kit) by a reference laboratory (university hospital) that is ISO 17025 accredited, which used the Becton Dickinson BBL Urotube device. The results (bacterial count and type of culture) of the reference laboratory were always identical to those reported on the certificate of analyses delivered by the manufacturer of the quality control samples. The same reference laboratory also participated in the regular surveys and always confirmed the correct results.

Participants received 4 samples a year: 2 sets of samples per survey twice a year in 2001 to 2002 and 1 sample per survey, 4 times, in 2003 because of organizational reasons. The sets of samples were sent by the national postal services to all participants on the same day, and they were received within 24 h. Samples had to be kept at 2 to 6 °C until analyzed. The results had to be returned either by post or by fax within 15 days from the day of dispatch. These results were then introduced in a database. For this study, the results were separately analyzed for 2 categories of participants, namely, those obtained by specialized laboratories in bacteriology (from small private laboratories to university hospital laboratories) and those obtained from medical practices.

When at least 80% of participants returned the reply sheet, the data were analyzed, and a summary was sent to an expert microbiologist. Within a month, each participant received a report, which included the individual results, the cumulative results, the expected results, and the expert's comment. The comment included suggestions on how to improve the results, probable mistakes that lead to false results, and morphologic descriptions of the bacterial colonies. For the evaluation of the quantification in this study, the result given by the participant was considered correct if it was  $10^3$  or  $10^4$  for a  $10^4$ -CFU/mL sample and  $10^5$  or  $10^6$  for a  $\geq 10^5$ -CFU/mL sample. For the evaluation of the type of culture, the result was considered correct when the exact answer for pure or mixed culture was communicated.

For internal quality control purposes, we chose, among the specialized laboratories, the hospital laboratories that returned all the results (bacterial count and type of culture) and that always reported the name of the dip-slide devices used over the 3-year period for the 12 samples. Thirty-three

hospital laboratories (from small regional hospitals to university hospitals) met these criteria. This group of 33 reference laboratories used 15 different dip-slide devices. For each sample, the results of the bacterial count and of the type of culture returned by all the participants were validated and analyzed only if the percentage of correct results reported by this group was  $>70\%$ .

For the bacterial count, the 12 samples were validated. Although for 1 sample, *Candida albicans* + *Escherichia coli* ( $10^4$  CFU/mL), only 16 reference laboratories reported the correct result ( $10^4$ ) and 15 others found  $10^5$  CFU/mL, we decided to validate and analyze the results because the difference between  $10^4$  and  $10^5$  CFU/mL can be small, especially when reading the bacterial count on the reduced agar surface of a dip-slide. The mean percentage of correct results reported by the group of 33 reference laboratories turned out to be 90.2% (357 correct results/396; range, 81.8–97.0%).

For the type of culture, the results of 3 samples were not validated because the correct results obtained by the reference laboratories were  $<70\%$ . For the remaining samples, the percentage of correct results reported by the 33 reference laboratories was 88.6% (263 correct results/297; range, 78.1–97.0%).

### 3. Results

For this retrospective study, we analyzed the results submitted for external quality control samples, simulating urine containing bacteria, during a 3-year period (2001–2003). A total of 3051 results were obtained from participants using different urine dip-slide devices. All returned results were considered, also when the kit used was not communicated on the data reply sheet. Although the survey is mandatory, all results were not returned by the participants, and the participation rate per survey ranged between 91.7% and 96.0%, with a mean of 94.2%. The number of participants per survey increased yearly, starting with 177 participants and reaching 367 participants for the last survey.

Table 1 includes the number of results returned; the percentages of correct results, overestimated or underestimated bacterial counts, and growth absence; the growth in CFU/mL; the year of the survey; and the name of the microorganism(s) present in each control sample. For samples containing  $\geq 10^5$  CFU/mL, specialized laboratories obtained, on average, 87.3% of correct answers (ranging from 74.7% to 96.2%), 10.8% of underestimated bacterial counts ( $\leq 10^4$ ), and 1.9% of growth absence, whereas medical practices obtained, on average, 70.9% of correct answers (ranging from 54.2% to 94.8%), 25.7% of underestimated bacterial counts ( $\leq 10^4$ ), and 3.5% of growth absence. For samples containing  $10^4$  CFU/mL, specialized laboratories obtained on average 71.0% of correct answers (ranging from 63.7% to 77.2%), 24.8% of overestimated bacterial counts ( $\geq 10^5$ ), and 4.2% of growth absence,



Table 2

Comparison of performances of specialized laboratories and medical practices in determining the type of culture (pure culture or mixed flora)

Survey year	CFU/mL	Organisms	No. of results			Correct answers (%)		Absence of answer (%)	
			Specialized laboratories	Medical practices	Both	Specialized laboratories	Medical practices	Specialized laboratories	Medical practices
2001	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>E. faecalis</i>	77	79	156	97.4	92.4	7.2	17.7
	10 <sup>4</sup>	<i>P. vulgaris</i>	70	52	122	84.3	73.1	18.6	42.9
2002	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>P. vulgaris</i>	85	109	194	92.9	81.7	6.6	22.1
	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>K. oxytoca</i>	92	131	223	88.0	76.3	6.1	11.5
2003	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i>	96	200	296	94.8	82.5	7.7	14.2
	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>E. faecalis</i>	91	193	284	94.5	96.4	9.0	14.6
Total and mean			511	764	1275	92.0	83.7	9.2	20.5
2002	10 <sup>4</sup>	<i>C. albicans</i> + <i>E. coli</i>	87	122	209	92.0	68.0	4.4	12.9
	≥ 10 <sup>5</sup>	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecalis</i> (10 <sup>4</sup> )	94	138	232	84.0	65.2	4.1	6.8
2003	10 <sup>4</sup>	<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i>	92	214	306	72.8	61.7	8.0	19.5
Total and mean			273	474	747	82.9	65.0	5.5	13.1
Overall total			784	1238	2022				

whereas the medical practices obtained, on average, 71.4% of correct answers (ranging from 57.8% to 82.7%), 12.8% of overestimated bacterial counts (≥ 10<sup>5</sup>), and 15.8% of growth absence.

Table 2 lists the number of returned results, the percentage of correct answers, the type of culture (pure culture or mixed flora) with the microbial count (CFU/mL), the year of the survey, and the name of the organism(s) present in each control sample. For mixed flora, the total CFU/mL is indicated in the left column and the CFU/mL of the less or more frequent organism is, where necessary, shown inside the parentheses on the right of each organism's name. For samples containing pure cultures, specialized laboratories obtained, on average, 92.0% of correct results (ranging from 84.3% to 97.4%), whereas medical practices obtained, on average, 83.7% of correct answers (ranging from 73.1% to 96.4%). On average, 9.2% of specialized laboratories did not report the type of culture, and this percentage reached 20.5% for medical practices. For samples containing a mixed flora, specialized laboratories obtained, on average, 82.9% of correct results (ranging from 72.8% to 92.0%), whereas medical practices obtained, on average, 65.0% of correct answers (ranging from 61.7% to 68.0%). On average, 5.5% of specialized laboratories did not report the type of culture, and this percentage reached 13.1% for medical practices.

Table 3 is based on the same results as Tables 1 and 2 but shows the performance of the different urine dip-slide devices used and communicated by the participants for samples containing 10<sup>4</sup> CFU/mL. If less than 10 participants used a specific kit, the results were integrated in the "not specified or others" category. Test kits are listed in alphabetical order with the number of results and the percentage of correct results obtained both by specialized laboratories and medical practices. For samples containing 10<sup>4</sup> CFU/mL, the best results were achieved by the 11 specialized laboratories using the BD BBL Urotube E test

kit (81.8% of correct results) and by the 96 participating medical practices using the BD BBL Urotube SXT (80.2% of correct results).

Table 4 is similar to Table 3, except for the microbial count that is ≥ 10<sup>5</sup> CFU/mL. The best results were achieved by the 15 specialized laboratories using the Novamed Dipstreak test kit (100% of correct results; Jerusalem, Israel) and by the 11 medical practices using the BioMérieux Uriline 3 (100% of correct results). Tables 3 and 4 list a wide variety of kits, which could indicate frequent changes as far as the manufacturer and/or types of kits used are concerned. We therefore examined these changes only for the laboratories that reported the name of the dip-slide as

Table 3

Comparison of test kit performances between specialized laboratories and medical practices for samples containing 10<sup>4</sup> CFU/mL

Test kit	Specialized laboratories		Medical practices	
	No. of results	Correct results (%)	No. of results	Correct results (%)
Becton Dickinson <sup>a</sup> BBL Urotube	44	70.5	80	73.8
Becton Dickinson <sup>a</sup> BBL Urotube E	11	81.8	<sup>c</sup>	–
Becton Dickinson <sup>a</sup> BBL Urotube SXT	41	80.5	96	80.2
BioMérieux <sup>b</sup> Uriline	61	67.2	93	75.3
Labobasi <sup>c</sup> LA-Easy Slide	11	72.7	25	56.0
Labobasi <sup>c</sup> LA-Slide	20	80.0	40	75.0
Orion <sup>d</sup> Uricult	10	60.0	74	73.0
Orion <sup>d</sup> Uricult Plus	12	75.0	35	71.4
Not specified or others	68	From 25.0 to 100	52	From 0 to 100
Total	278		495	

<sup>a</sup> Franklin Lakes, NJ.<sup>b</sup> Marcy-l'Etoile, France.<sup>c</sup> Novazzano, Switzerland.<sup>d</sup> Espoo, Finland.<sup>e</sup> Less than 10 results. These results are integrated in the category "Not specified or others".

Table 4  
Comparison of test kit performances between specialized laboratories and medical practices for samples containing  $\geq 10^5$  CFU/mL

Test kit	Specialized laboratories		Medical practices	
	No. of results	Correct results (%)	No. of results	Correct results (%)
Becton Dickinson BBL Urotube	141	85.1	210	68.6
Becton Dickinson BBL Urotube E	28	85.7	10	90.0
Becton Dickinson BBL Urotube M	12	83.3	14	71.4
Becton Dickinson BBL Urotube SXT	111	75.7	296	68.2
Becton Dickinson Uriscreen	13	76.9	<sup>a</sup>	–
BioMérieux Uriline	178	92.1	278	74.8
BioMérieux Uriline 3	16	68.8	11	100.0
Labobasi LA-Easy Slide	33	84.8	82	69.5
Labobasi LA-Nory Slide	22	86.4	<sup>a</sup>	–
Labobasi LA-Slide	60	88.3	123	72.4
Novamed <sup>b</sup> Dip Streak	15	100.0	<sup>a</sup>	–
Orion Uricult	33	90.9	194	68.6
Orion Uricult Plus	35	94.3	114	68.4
Orion Uricult Trio	13	84.6	21	76.2
Not specified or others	130	From 87.0 to 100	85	From 65.7 to 100
Total	840		1438	

<sup>a</sup> Less than 10 results. These results are integrated in the category “Not specified or others”.

<sup>b</sup> Jerusalem, Israel.

well as the bacterial count. Of 99 specialized laboratories, 24 (24.2%) changed the kit at least once, whereas 31 medical practices of 264 (11.7%) did the same.

Table 5 points out the positive correlation between the number of analyses performed and the number of correct results obtained. For each participant, we examined the total number of returned results and retained the number of correct results for the bacterial count if it ranged from 67% to 100%. Finally, we calculated the ratio between the 2nd and the 1st number to estimate the performances of the laboratories. The performance increased for both specialized laboratories and medical practices, reaching 86.1% and 62.7%, respectively.

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the 1st study to compare results obtained by various laboratories and medical practices using different urine dip-slide devices with equivalent samples. We found very few studies on the performances of the many devices available on the market. These devices have some advantages over conventional quantitative plate cultures, the main advantage being the possibility of directly culturing freshly collected urine, thus, eliminating the risk of potential overgrowth of commensal flora during transport to a microbiology laboratory. This accounts for their frequent use, both in medical practices

and in specialized laboratories. Several studies, performed under ideal conditions, showed a good sensitivity and specificity of some dip-slides (Dalet and Segovia, 1995) compared with traditional cultures.

Because there are no Swiss recommendations to use these devices, the results presented here were obtained by laboratory personnel with variable training skills using different kits. These results are therefore useful to assess the quality of the results obtained by medical practices and specialized laboratories on the one hand, and the performance of the devices on the other. Moreover, because the results were obtained with equivalent simulated urine specimen and not with patient samples, they allowed a wide comparison between users and between dip-slide devices.

Furthermore, these results revealed that quantifications were underestimated for samples containing  $10^4$  and  $10^5$  CFU/mL, especially for medical practices (Table 1). As expected, most results indicated that specialized laboratories achieved better results compared with medical practices. One notable exception is shown in Table 1, where, for samples containing  $10^4$  CFU/mL, medical practices seemed to perform as well as specialized laboratories (71.4% versus 71.0% of correct answers). But a closer analysis of the data showed that specialized laboratories reported 24.8% of overestimated bacterial counts, and only 4.2% of growth absence, whereas medical practices only reported 12.8% of overestimated bacterial counts and as much as 15.8% of growth absence.

Generally speaking, specialized laboratories tended to slightly overestimate the bacterial counts (CFU/mL), whereas medical practices tended to underestimate the quantification. Similar conclusions have been reported elsewhere (Aspevall et al., 2000; Winkens et al., 2003), observing that specialized laboratories performed better because of optimal conditions, which are not always possible in medical practices. We have a direct feedback on encountered problems because our survey participants can contact us by phone. After receiving their individual reports including the expert's comments, 0 to 5 participants usually call us for assistance in view of their poor performances. In several cases, the reported insufficient growth was due to the

Table 5  
Performance of the laboratories according to the number of analyses performed

No. of analyses	No. of laboratories	No. of correct results (67–100%)	Performance in % (ratio)
<i>Medical practices</i>			
1–4	147	79	53.7
5–8	71	41	57.7
9–12	83	52	62.7
Total	301		
<i>Specialized laboratories</i>			
1–4	16	8	50.0
5–8	22	17	77.3
9–12	79	68	86.1
Total	117		

incubation of the dip-slides at room temperature. In other cases, the reading of the dip-slides was performed before 24 h of incubation. Other factors that can lead to errors include the temperature of the incubator that was not carefully controlled (temperatures  $<35$  °C can reduce the growth of temperature-sensitive species), the reading of the dip-slide with an insufficient light source or after more than 48 h of incubation, the use of an expired dip-slide, the improper storage of the dip-slide, and the presence of condensation water on the agar slide surface.

The purpose of this study was by no means to determine whether a bacterial count of  $10^4$  CFU/mL should be considered as a contamination (mid-stream urine) or an infection (chronic UTI). However, reference studies showed that many patients with UTI have less than  $10^5$  CFU/mL (Colodner et al., 2006; Hummers-Pradier et al., 2004; Kanellopoulos et al., 2005; Kunin et al., 1993; Stamm et al., 1982). Thus, it is important not to neglect urine samples with  $10^4$  CFU/mL. An underestimation of the bacterial count could lead to a wrong therapeutic decision.

As illustrated in Table 2, samples containing 2 different bacterial species were frequently not recognized as mixed flora. Because UTIs are mostly caused by a single microorganism (with the exception of certain cases such as catheterized patients, diabetic patients, etc.), mixed cultures suggest a possible contamination during the sampling or handling of the specimen. In the present study, specialized laboratories achieved better results than medical practices. We observed that, on average, twice as many medical practices as specialized laboratories did not report whether the culture was pure or mixed. This underlines the interpretation difficulties of urine culture results. Again, our direct contact with the participants revealed that several did not know with which media the total count had to be determined, whereas others were unable to distinguish pure cultures from mixed flora.

For 3 samples, we could not validate the results of the type of culture because the percentages of correct results obtained by the 33 reference laboratories were below 70%. Two were slightly below, with 68.6% for samples containing *Klebsiella oxytoca* ( $\geq 10^5$  CFU/mL) and 62.5 for those containing *E. coli* ( $10^4$ ) + *Enterococcus faecalis* ( $\geq 10^5$ ). Finally, the percentage of correct results for *E. coli* ( $\geq 10^5$ ) + *Staphylococcus epidermidis* ( $10^4$ ) amounted to 18.8%. This could be explained by a deficiency in the growth of *S. epidermidis* ( $10^4$ ) compared with *E. coli* ( $10^5$ ), or by the laboratories discounting the low-count *S. epidermidis*, but no laboratory ever reported doing this.

Although the number of results we received for the different dip-slide devices largely differed (Tables 3 and 4), we noted remarkable differences in the kits used in specialized laboratories and medical practices. Tables 3 and 4 indicate that participants achieved better results with certain kits than with others. However, because the training skills of the technicians who used the devices was extremely variable as it appears in the previously mentioned telephone

conversations, it is difficult to establish whether certain devices are really better than others. Yet, as expected, when the same devices were used by specialized laboratories and medical practices, specialized laboratories achieved better results. One notable exception was the Orion Uricult (Espoo, Finland) with samples containing  $10^4$  CFU/mL: the 10 specialized laboratories achieved only 60% of correct results, whereas the 74 medical practices attained 73% of correct results. A closer analysis showed that 6 of 10 results given by specialized laboratories were  $\leq 10^4$  and 4 were  $\geq 10^5$  CFU/mL. As said before, specialized laboratories tended to overestimate the bacterial count. The overestimation of the bacterial count was not caused by poor sterile working conditions because we also sent a sterile sample in a survey that was not included in this study and found that the laboratories had good sterile techniques; indeed, only 8 laboratories (all medical practices) of 445 (1.8%) found a bacterial growth ranging from  $10^3$  to  $10^6$  CFU/mL.

No clear trend regarding the quality of the work performed in laboratories emerged. This could be explained by several reasons: the participants' numbers and identities varied during the 3-year period, especially for medical practices; this study only covered a short period; finally, the types of samples and the bacterial counts were never the same. However, a clear correlation appears on the whole between a regular participation in the EQC surveys and better results (Table 5). More than 50% of the specialized laboratories participated in 9 to 12 surveys over the 3-year period, whereas half of the medical practices participated only in 1 to 4 surveys, which could partly explain the better results obtained by specialized laboratories. This was also observed in a similar study on external quality control results of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen (Morandi et al., 2003).

Although urine dip-slide devices are easy to handle and widely used, the results presented here strongly suggest that users should have a solid continuous education in microbiology to manipulate the devices correctly and to interpret the results accurately to contribute to optimal patient care. Otherwise, the risk of underestimation of the bacterial count and the difficulty in identifying potential contamination was shown not to be negligible.

## Acknowledgments

The authors thank H el ene Morandi for proofreading.

## References

- Aspevall O, Kjerstadius T, Lindberg L, Hallander H (2000) Performance of Uricult Trio assessed by a comparison method and external control panels in primary healthcare. *Scand J Clin Lab Invest* 60:381–386.
- Colodner R, Eliasberg T, Chazan B, Raz R (2006) Clinical significance of bacteriuria with low colony counts of *Enterococcus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:238–241.
- Dalet F, Segovia T (1995) Evaluation of a new agar in Uricult-Trio for rapid detection of *Escherichia coli* in urine. *J Clin Microb* 33: 1395–1398.

- Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM (2004) Urinary tract infection in men. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42:360–366.
- Kanellopoulos TA, Vassilakos PJ, Kantzis M, Ellina A, Kolonitsiou F, Papanastasiou DA (2005) Low bacterial count urinary tract infections in infants and young children. *Eur J Pediatr* 164:355–361.
- Kunin CM, White LV, Hua TH (1993) A reassessment of the importance of “low-count” bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 119:454–460.
- Morandi PA, Deom A, Mauris A, Rohner P (2003) External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22:670–674.
- Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK (1982) Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric woman. *N Engl J Med* 307:463–468.
- Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E (2003) Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. *Fam Pract* 20: 410–412.



# Performances des trousse de dépistage rapide des streptocoques du groupe A

Rev Med Suisse 2010; 6: 358-60

**P.-A. Morandi  
D. Kessler  
A. Deom**

Pierre-Alain Morandi, Dagmar Kessler  
et André Deom  
Centre suisse de contrôle de qualité  
2, chemin du Petit-Bel-Air  
1225 Chêne-Bourg  
cscq@hcuge.ch

## Performances of rapid antigen detection kits for group A streptococcus

The group A streptococcus rapid antigen detection kits used to test throat swabs are frequently used by doctors for the screening of pharyngitis caused by bacteria. The Swiss Centre for Quality Control (CSCQ) has organised External Quality Assessment Schemes (EQAS) for these kits since 1997. From 2004 to 2008, negative, positive, and moderate positive antigen containing samples were sent to the laboratories. After analysing the samples, 7749 results obtained with more than 14 different test kits were returned to the CSCQ. The correct results ranged between 84.8 and 99.8% which shows that all the test kits gave good results during the EQAS. However, in case of a negative result with clinical suspicion of a bacterial pharyngitis, the result is to be confirmed by culture.

Les trousse de dépistage rapide des antigènes des streptocoques du groupe A directement à partir du prélèvement sont fréquemment utilisées par les médecins pour le dépistage des angines d'origine bactérienne. Le Centre suisse de contrôle de qualité (CSCQ) organise des contrôles de qualité externes (CQE) pour ces trousse depuis 1997. Durant la période 2004-2008, des échantillons négatifs, positifs et modérément positifs en antigènes ont été envoyés aux laboratoires. Après analyse des échantillons, 7749 résultats obtenus avec plus de quatorze trousse différentes ont été retournés au CSCQ. Les résultats corrects étaient compris entre 84,8 et 99,8%, ce qui montre que toutes les trousse ont fourni de bons résultats lors des CQE. Néanmoins, en cas de suspicion clinique d'une angine bactérienne avec obtention d'un résultat négatif, le recours à la culture reste indispensable.

## INTRODUCTION

Les angines sont, dans la grande majorité des cas, provoquées par des virus. Lorsqu'une infection de la gorge est causée par des bactéries, elle l'est très souvent par les streptocoques du groupe A.<sup>1</sup> Etant donné qu'il est très difficile d'en identifier l'agent, les tests rapides permettent un diagnostic en quelques minutes lors de la consultation au cabinet et le médecin peut donc, en cas de résultat positif (présence des antigènes de *Streptococcus pyogenes*), prescrire un traitement antibiotique et ainsi réduire les symptômes, diminuer le risque de transmission et éviter de dangereuses complications (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë, etc.). Un résultat négatif permet d'éviter une prescription inutile d'antibiotique. Ces tests sont de ce fait appréciés et largement utilisés par les médecins et les policliniques.<sup>2</sup> Actuellement, si le test est facturé aux assurances sociales, le praticien est tenu, selon les directives émises par la Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical (QUALAB), de participer aux contrôles de qualité externes (CQE). D'un point de vue professionnel et éthique, chaque analyse doit toujours être contrôlée.

Le Centre suisse de contrôle de qualité (CSCQ) organise de nombreuses enquêtes de CQE dont celle des streptocoques du groupe A. Quatre enquêtes sont organisées chaque année. Lors de chaque enquête, un échantillon de contrôle est envoyé par la poste aux participants qui en ignorent le contenu. L'échantillon n'est pas accompagné d'informations cliniques. Les participants disposent de deux semaines pour analyser l'échantillon de contrôle. Trois types d'échantillons peuvent être envoyés aux participants: un échantillon négatif ne contenant pas d'antigènes, un échantillon positif ou un échantillon modérément positif. Avec ce dernier, la réponse qui apparaît sur le test rapide est d'une intensité inférieure à celle d'un échantillon positif. Les échantillons utilisés sont d'origine commerciale. Le fabricant en a garanti la qualité et la stabilité.

A l'aide de la trousse de dépistage rapide, chaque participant teste la présence des antigènes dans l'échantillon de contrôle et lit le résultat qualitatif donné par le test (le plus souvent la présence ou l'absence d'une bande sur une



plaquette, pour les tests immunochromatographiques). Puis il saisit et transmet son résultat par le biais d'une application internet développée par le CSCQ ou le transcrit sur un formulaire papier qui doit être envoyé au CSCQ. Seules deux réponses sont possibles: positif ou négatif.

Après avoir collecté tous les résultats, le CSCQ les évalue et rédige un commentaire. Chaque laboratoire reçoit alors un rapport personnalisé avec sa propre performance, c'est-à-dire si le résultat fourni par le laboratoire était celui attendu – juste – ou non.

Divers paramètres ayant changé (obligation légale, nombre de trousse disponibles sur le marché, nombre de participants, fournisseur du matériel de contrôle), une évaluation des résultats 2004-2008 des CQE s'est avérée nécessaire par rapport à l'étude publiée précédemment.<sup>3</sup>

## RÉSULTATS

Pendant la période 2004-2008, quatre échantillons de contrôle ont été envoyés chaque année, à l'exception de l'année 2005. L'obligation de participer aux enquêtes de CQE a été décidée par la QUALAB dès 2005 et a engendré une augmentation importante du nombre de participants, raison pour laquelle une enquête supplémentaire, comportant deux échantillons, a été organisée en 2005. Le nombre de laboratoires ayant participé à chaque enquête est compris entre 138 (2004) et 488 (2008). Pendant ces cinq années, 8079 échantillons de CQE ont été envoyés et 7749 résultats ont été collectés par le CSCQ, soit une participation moyenne de 95,9% (96,2% si l'on considère uniquement la période après l'obligation légale, soit de 2005 à 2008).

Les échantillons sont préparés à partir de cultures de *Streptococcus pyogenes*. Les bactéries en culture sont lysées et diluées afin d'obtenir des résultats qualitativement positifs ou modérément positifs, puis testées avec divers tests rapides commerciaux. Les échantillons négatifs ne contiennent pas de bactéries.

Lors de l'envoi des échantillons négatifs (n=5), 1943 résultats ont été collectés et seuls quatorze résultats étaient des faux positifs, ce qui correspond à 99,3% de réponses justes.

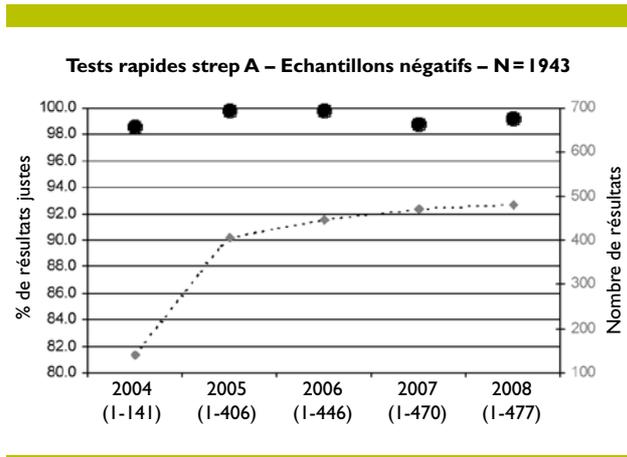
La figure 1 illustre les pourcentages (●) annuels de résultats corrects (réponse = négatif) lors des enquêtes où des échantillons négatifs ont été envoyés. Les résultats corrects sont compris entre 98,6 (2004) et 99,8% (2006).

En ce qui concerne l'envoi des échantillons positifs (n=11), 3870 résultats ont été collectés et 44 résultats étaient des faux négatifs, soit 98,9% de réponses justes.

La figure 2 illustre les pourcentages (●) annuels de résultats corrects (réponse = positif) lors des enquêtes où des échantillons positifs ont été envoyés. Les résultats corrects sont compris entre 97,8 (2004) et 99,6% (2008).

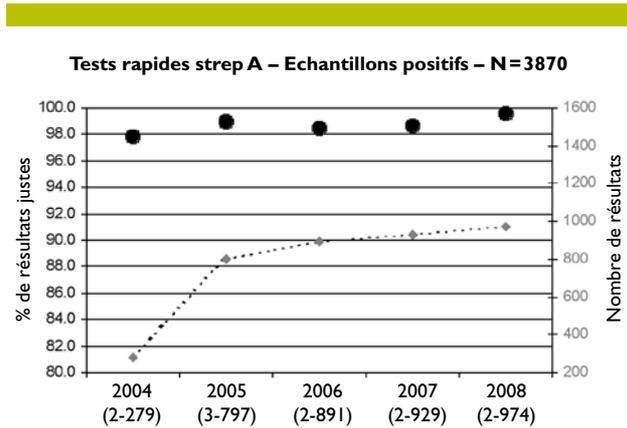
Enfin, lors de l'envoi des échantillons modérément positifs (n=6), 1936 résultats ont été collectés et 64 résultats étaient des faux négatifs, ce qui correspond à 96,7% de réponses justes.

La figure 3 illustre les pourcentages annuels (●) de résultats corrects (réponse = positif) lors des enquêtes où des échantillons modérément positifs ont été envoyés.



**Figure 1. Pourcentages de résultats corrects (●) et nombre de résultats reçus (◆) lors des envois d'échantillons de contrôle de qualité externe (CQE) ne contenant pas d'antigènes**

Abscisse: années (nombre total d'échantillons envoyés et nombre de résultats reçus par année).



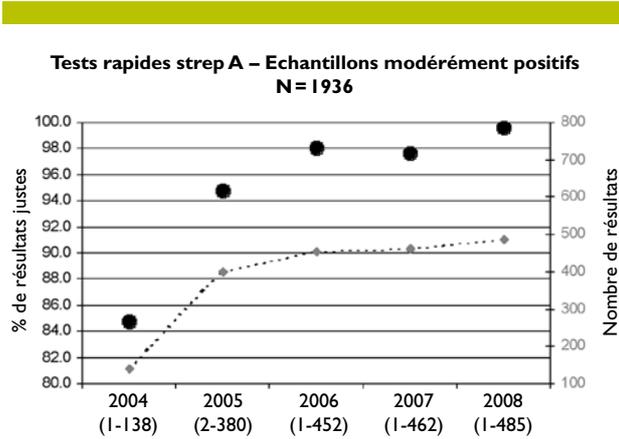
**Figure 2. Pourcentages de résultats corrects (●) et nombre de résultats reçus (◆) lors des envois d'échantillons de contrôle de qualité externe (CQE) positifs en antigènes**

Abscisse: années (nombre total d'échantillons envoyés et nombre de résultats reçus par année).

Les résultats corrects sont compris entre 84,8 (2004) et 99,6% (2008).

Sur chaque graphique est aussi indiqué le nombre de réponses reçues (◆).

Les pourcentages de résultats corrects sont stables et élevés dans les cas des échantillons négatifs et positifs (figures 1 et 2, respectivement). Ce qui est encourageant, c'est la tendance à l'amélioration des résultats corrects fournis lors de l'envoi des échantillons modérément positifs (figure 3). Ceci pourrait être dû à plusieurs facteurs: l'amélioration de la sensibilité des trousse, un meilleur suivi du mode d'emploi de la trousse suite aux nombreux conseils et remarques donnés dans les rapports des CQE (respect des temps de réaction, de lecture et du mode de conservation de la trousse, rejet des coffrets périmés).



**Figure 3. Pourcentages de résultats corrects (●) et nombre de résultats reçus (◆) lors des envois d'échantillons de contrôle de qualité externe (CQE) modérément positifs en antigènes**

Abscisse: années (nombre total d'échantillons envoyés et nombre de résultats reçus par année).

L'amélioration s'est produite parallèlement à l'augmentation du nombre de types de trousses sur le marché. En effet, les participants aux enquêtes de 2004 ont obtenu leurs résultats à l'aide de quatorze types de trousses de dépistage rapide, alors qu'en 2008, 28 ont été déclarées. Certains fabricants proposent même deux ou trois types de trousses différentes.

## CONCLUSIONS

La participation aux enquêtes de CQE pour les antigènes des streptocoques du groupe A, rendue obligatoire par la QUALAB en 2005, atteint en moyenne 96,2% des la-

boratoires inscrits. Les résultats corrects obtenus entre 2004 et 2008 par les participants aux CQE sont compris entre 84,8 et 99,8%, indépendamment du type d'échantillon envoyé (négatif, positif ou modérément positif). Les résultats corrects obtenus en 2008 sont réjouissants, car compris entre 99,6 et 99,8%. L'amélioration des résultats obtenus avec des échantillons modérément positifs est encourageante.

Globalement, ces résultats sont meilleurs par rapport à ceux publiés dans une précédente étude.<sup>3</sup> Divers paramètres ayant changé entre l'étude précédente et celle-ci, notamment l'augmentation importante du nombre de trousses utilisées, l'introduction de l'obligation légale ayant comme conséquence l'augmentation du nombre de participants et le choix d'un autre fournisseur d'échantillons de contrôle, il est difficile de comparer les résultats des deux études.

Il est important de se rappeler que ces résultats sont obtenus avec des échantillons de CQE dont l'objectif n'est pas de vérifier la sensibilité des trousses mais de surveiller essentiellement les phases analytique et post-analytique. De ce fait, la phase pré-analytique, notamment le prélèvement pharyngé, n'est pas contrôlée malgré son importance pour le résultat final. En effet, il a été montré que la qualité du prélèvement est capitale pour l'issue de l'analyse, de faibles quantités de bactéries suffisant à provoquer des angines.<sup>4</sup>

Nous pouvons ainsi conclure que, si toutes les trousses de dépistage rapide des antigènes des streptocoques du groupe A utilisées sur le marché suisse donnent aujourd'hui de bons résultats avec les échantillons des CQE positifs, modérément positifs et négatifs, il est toutefois nécessaire de rappeler qu'un test rapide négatif, mais avec une forte suspicion d'infection bactérienne, devrait toujours conduire le praticien à demander une culture qui reste le *gold standard* pour exclure une infection à streptocoques et ses possibles complications.<sup>5</sup>

## Bibliographie

- 1 Rusan M, Klug TE, Ovesen T. An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:243-51.
- 2 Prod'homme G, Bille J. Diagnostic des maladies infectieuses: place des «Point of Care Tests» (POCT). Rev Med Suisse 2008;4:908-13.
- 3 Morandi PA, Deom A, Mauris A, Rohner P. External

- quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:670-4.
- 4 Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of Streptococcus pyogenes pharyngitis. J Clin Microbiol 2000;38:279-81.
- 5 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL,

- Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002;35:113-25.

\* à lire

\*\* à lire absolument

P.-A. Morandi · A. Deom · A. Mauris · P. Rohner

## External Quality Control of Direct Antigen Tests to Detect Group A Streptococcal Antigen

Published online: 14 October 2003  
© Springer-Verlag 2003

**Abstract** Presented here are the results of an external quality control survey organized by the Swiss Center for Quality Control (CSCQ) to evaluate the performance of direct antigen tests (DATs) widely used in Swiss medical practices and laboratories for the diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. Twice yearly over a 4-year period, just over 100 participants were requested to analyze positive, weakly positive and negative samples provided to them by the CSCQ with their routinely used DATs and to send the results to the CSCQ. For 1,620 samples distributed, the CSCQ received 1,484 (91.6%) results obtained with 17 different DATs. The specificity of all DATs for negative samples was >91%. For samples containing abundant group A streptococcal antigen, sensitivities ranged from 59.1% to 95.5%; however, for samples containing low levels of antigen, the sensitivity was much lower for all DATs, ranging from 8.7% to 69.8%. Therefore, negative DAT results should be verified with well-performed cultures in order to assure the optimal care of patients with pharyngitis.

### Introduction

Pharyngitis is one of the most common diseases for which patients require medical advice and care. Most cases are caused by viruses; however, pharyngitis caused by group A streptococci is common and should be treated with adequate antimicrobial agents aimed at preventing sup-

purative complications and rheumatic fever, reducing the transmission of group A streptococci, and shortening the duration of symptoms [1, 2]. Typically, the last objective can only be achieved if patients are treated early in the course of disease [1]. Furthermore, accurate diagnosis of group A streptococcal pharyngitis should prevent adverse effects that may occur as a result of superfluous antimicrobial therapy [2]. With the use of direct antigen tests (DATs), results are rapidly available and they provide valuable support for physicians deciding whether or not to prescribe antimicrobial agents to patients with pharyngitis. For this reason DATs are widely used, and it has been established that high-sensitivity tests improve patient outcome [3].

Regular participation in external quality control programs is largely accepted as one of the best methods to maintain and to improve the quality of test results, as well as to detect procedural or test deficiencies [4]. With this mission, the Swiss Center for Quality Control (CSCQ), one of the very few accredited quality control center for medical analyses (ISO/IEC 17020), organizes two annual testing programs. In each program, samples are distributed to just over 100 voluntary participants to control the results of group A streptococcal antigen testing performed with DATs in laboratories and medical practices. The samples, which are identical, standardized, and analyzed under field conditions, allow a unique comparison of different DATs used by the participants.

### Materials and Methods

Samples for testing were purchased from Labquality, Finland. The positive samples were prepared from cell cultures grown to a MacFarland turbidity of 0.5. Bacterial cells were then killed and antigen concentration was adjusted by diluting the original suspension and was controlled with two direct detection tests, TestPack Strep A (Abbott, USA) and Clearview Strep A (Unipath, UK). The following three types of samples were sent to the participants: negative samples containing no bacteria, low-level positive samples that gave a weak positive result with the two reference DATs, and positive samples that gave a clearly positive result with the two reference DATs. Lot-to-lot concentration was

P.-A. Morandi (✉) · A. Deom · A. Mauris  
Centre Suisse de Contrôle de Qualité,  
Chemin du Petit-Bel-Air 2,  
1225 Chêne-Bourg, Switzerland  
e-mail: cscq@hcuge.ch  
Tel.: +41-22-3055236  
Fax: +41-22-3055238

P. Rohner  
Central Laboratory of Microbiology,  
University Hospital,  
Rue Micheli-du-Crest 24,  
1200 Geneva, Switzerland

determined using the two reference DATs (Labquality, personal communication).

During the 4-year period from 1997 to 2000, external quality control samples for the detection of group A streptococcal antigen with DATs were distributed twice a year to physicians' offices and hospital and private laboratories. Each participant received two samples per survey, consisting of a suspension (0.3 ml) either with or without inactivated bacteria, originating from the same production lot and simulating a pharyngeal swab. Participants received no clinical information with the samples, and they were asked to analyze the samples using the DATs and procedures they use routinely and to report their DAT results for group A streptococcal antigen as positive, weakly positive, inconclusive, or negative. These results, along with specification of the DAT kit used, had to be returned to the CSCQ within 2 weeks following distribution. Within 1 month, every participant received an individualized report indicating their results compared with the expected results, a comparative summary of the results reported by other participants, as well as technical advice to improve the quality of their analyses.

For negative samples distributed by the CSCQ, only the specificity of the DATs was calculated, since false-negative results were not possible. All positive samples, including the low-level positives, were considered true-positive in the calculation of sensitivity. Specificities and sensitivities were calculated for individual DATs when >10 results were available for a specific method.

The mean percentages of correct results (i.e. true positive or true negative) were calculated for the two groups of participants, i.e. professional laboratories (private and hospital laboratories) and

medical practices, for all surveys conducted during the 4-year study period. Average percentages of correct results were also calculated by grouping the participants according to the total number of samples they analyzed during the 4 years, which most likely reflected the experience of the participant.

## Results

The number of samples distributed per survey ranged from 118 to 220, with an average of 202 samples distributed to 101 participants. During the 4-year study period, a total of 1,620 samples were distributed and 1,484 (91.6%) results were received at the CSCQ within the specified time limit. Survey participation (i.e. the number of results received compared with the number of participants registered for the survey) ranged between 86% and 98%, with an average of 91.6%. Tables 1, 2, and 3 list the DATs (ordered alphabetically by manufacturer) used by the participants and summarize the received and calculated results.

For negative samples containing no group A streptococcal antigen, the specificity of all tests was >91% (Table 1). For samples containing abundant group A streptococcal antigen, sensitivities ranged from 59.1% to

**Table 1** Results obtained with different direct antigen tests (DAT) for samples not containing group A streptococcal antigen

Manufacturer	DAT	No. of samples					Specificity (%)
		Total tested	Negative	Inconclusive	Weakly positive	Positive	
Abbott	Test Pack Strep A OBC II	113	112	1			100
Applied Biotech	Neo Strep A test	36	34			2	94.4
Becton Dickinson	QTest Strep	6	5	1			
Boehringer	Event Test Strip Strep A	16	16				100
Chembio Diagnostic Systems	Strep A Stat Pack	10	10				100
Mainline Technology	Confirm Strep A	24	24				100
Pharmacia	Phadirect Strep A	3	3				
Quidel	Quick Vue Strep A	6	6				
Unipath	Clearview Strep A	24	22		2		91.7
Vedalab/Diatest	Strep A check-1	15	13	1	1		92.9
Unknown	not specified or other DAT	42	39		3		
Total		295	284	3	6	2	

**Table 2** Results obtained with different direct antigen tests (DAT) for samples with a high level of group A streptococcal antigen

Manufacturer	DAT	No. of samples					Sensitivity (%)
		Total tested	Negative	Inconclusive	Weakly positive	Positive	
Abbott	Test Pack Strep A OBC II	246	11	1	58	176	95.5
Applied Biotech	Neo Strep A test	85	13	2	35	35	84.3
Becton Dickinson	QTest Strep	8	2	1	3	2	
Boehringer	Event Test Strip Strep A	45	18	1	19	7	59.1
Chembio Diagnostic Systems	Strep A Stat Pack	29	8	1	11	9	71.4
Mainline Technology	Confirm Strep A	37	4	1	22	10	88.9
Pharmacia	Phadirect Strep A	10	3		1	6	70.0
Quidel	Quick Vue Strep A	10	4		4	2	60.0
Unipath	Clearview Strep A	44	11	1	19	13	74.4
Vedalab/Diatest	Strep A check-1	35	5		16	14	85.7
Unknown	not specified or other DAT	80	13	3	17	47	
Total		629	92	11	205	321	

**Table 3** Results obtained with different direct antigen tests (DAT) for samples with a low level of group A streptococcal antigen

Manufacturer	DAT	No. of samples					Sensitivity (%)
		Total	Negative	Inconclusive	Weakly positive	Positive	
Abbott	Test Pack Strep A OBC II	209	62	4	102	41	69.8
Applied Biotech	Neo Strep A test	70	41	1	23	5	40.6
Becton Dickinson	QTest Strep	12	6	1	4	1	45.5
Boehringer	Event Test Strip Strep A	39	33		6		15.4
Chembio Diagnostic Systems	Strep A Stat Pack	27	21	4	2		8.7
Mainline Technology	Confirm Strep A	39	34		5		12.8
Pharmacia	Phadirect Strep A	13	10		3		23.1
Quidel	Quick Vue Strep A	17	12		4	1	29.4
Unipath	Clearview Strep A	44	30	1	11	2	30.2
Vedalab/Diatest	Strep A check-1	34	18		14	2	47.1
Unknown	not specified or other DAT	56	33	2	18	3	
Total		560	300	13	192	55	

**Table 4** Mean correct results obtained by participants in relation to the number of samples analyzed

No. of samples analyzed	Mean correct results (%)	No. of participants (n=131)
2	79.2	12
4	65.0	10
6	66.7	4
8	68.8	6
10	66.9	13
12	72.0	14
14	74.3	40
16	75.7	32

95.5% (Table 2), but for samples containing low levels of antigen, the sensitivities were much lower for all tests, ranging from 8.7% to 69.8% (Table 3). In addition, most of the inconclusive results ( $n=13$ ) were reported for these low-level positive samples. Best and acceptable results were achieved with the following DATs: Abbott (USA) Test Pack Strep A OBC II (specificity, 100%; sensitivity, 95.5% and 69.8% for high- and low-level antigen, respectively), Applied Biotech (USA) Neo Strep A test (specificity, 94.4%; sensitivity, 84.3% and 40.6%), and Vedalab (France) Strep A check-1 (specificity, 92.9%; sensitivity, 85.7% and 47.1%).

During the 4-year period analyzed, 131 participants were involved in the external surveys and 72 (55%) of them analyzed 14 samples or more (Table 4). The mean correct results ranged from 65% to 79%. On average, the 31 participating professional laboratories analyzed 11 samples and returned 79.5% correct results, whereas the 100 medical practices analyzed 11.6 samples, of which 70.8% were correct.

## Discussion

External quality control surveys present an excellent opportunity to compare results obtained under field conditions with similar tests produced by different manufacturers. For DATs, the tests can be evaluated

under the conditions in which they are typically used to generate diagnostic test results. The samples analyzed in the survey are generally standardized, controlled and identical at the time of distribution. For this reason, debates regarding imperfect “gold standards” [5], as well as biased results due to differences in inoculum size or sampling effects are eliminated [6]. On the other hand, transport conditions and delays in analysis may influence test results. However, in a small country like Switzerland, postal services guarantee delivery of samples within 24 h, and they meet this target.

During our 4-year study period, overall participation was good with 91.6% of the participants returning results within the specified time limits. Inconclusive results accounted for only 1.8% (27 of 1,484) of the total received. Since the number of results available for the different DATs varied (Tables 1, 2, and 3), conclusions may be biased. Nevertheless, similar trends could be observed over time and it was possible to make interesting comparisons among the DATs for which >10 results could be evaluated.

As expected, the best results were achieved with negative samples (Table 1), with specificities ranging between 91.7% and 100%. Astonishingly, eight participants returned false-positive results for negative samples that contained no bacterial antigens that could explain cross reactions [7]. For two of these results inversion errors (i.e. when a positive and a negative sample were sent together) occurred at some stage during the procedure, whereas six results, obtained only in medical practices, were clearly false positive. The 100% specificity achieved by several DATs during our study cannot be compared to that achieved in studies in which throat swabs are analyzed since, in these studies, false-positive results may be due to cross-reacting oropharyngeal commensal bacteria, dead group A streptococci or poor culture methods [5, 6, 8].

For positive samples, the sensitivity of the DATs in our study ranged between 59.1% and 95.5%. These figures are surprisingly similar to previously published

results for DATs used to test throat swabs compared to culture [6, 9].

DATs for group A streptococcal antigen should be as sensitive as possible, because it is known that patients with small numbers of group A streptococci in their pharyngeal swabs do seroconvert to antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B (= antistreptodornase B), antigens specific for group A streptococci [10]. Therefore, these patients are not merely carriers of group A streptococci. For this reason, samples containing low-level group A streptococcal antigen were distributed in each of our surveys and considered as true positives in the survey results. As expected, results obtained with these weakly positive samples led to much lower sensitivity values (between 8.7% and 69.8%) than those obtained with high-level antigen-positive samples. For the low-level antigen samples, the best sensitivity was achieved with the Abbott Test Pack Strep A OBC II (69.8%), while all other DATs achieved sensitivities of <50%.

Although the low-level antigen samples were controlled to be just above the detection limit of the two reference DATs before distribution, many participants did not return the expected positive results; this high number of false-negative results cannot be explained solely by low intrinsic sensitivity of the tests [5, 8]. Certain participants with repeatedly poor results contacted the CSCQ in order to improve their performance. The following deficiencies were discovered that could certainly cause false-negative results: poorly trained technicians, disregard for the reaction times prescribed by the manufacturer, use of expired or improperly stored reagents, sample inversion or transcription errors of the results. In order to minimize inversion errors, the CSCQ clearly labels every sample it sends out. A random factor may also cause false-negative results, as documented by Tenjarla et al. [11], who observed that one case of pharyngitis out of 10 is not detected with a DAT even if the test is performed by trained technicians. Since DATs are semi-quantitative tests, the subjective visual reading may also influence results.

We further analyzed the results according to the participants, without taking into account the DAT kit used. It appeared that the more surveys in which participants took part, the better the results (Table 4), with an increase of correct results from 65% (2 surveys) to 75.7% (8 surveys). The 12 participants who were involved in only one survey (2 samples analyzed) were notable exceptions. The overall number of correct results for each survey during the 4-year period was also calculated, but there was no apparent trend towards better results. This might be due to the fact that only 55% of the participants participated in at least seven surveys (14 samples analyzed, Table 4).

Finally, we speculated that the number of correct results returned by professional laboratories should be higher than that returned by medical practices due to better trained and more experienced personnel. Indeed, for about the same number of samples analyzed (11.0 vs. 11.6), the professional laboratories returned 79.5%

correct results, compared with 70.8% from the medical practices.

To the best of our knowledge, this is the first study to determine the sensitivities and specificities of routinely used DATs based on the same type of samples being tested by various users in professional laboratories and medical practices. Since participants received bacterial suspensions without any clinical information, results depended solely on the manipulation of the DATs. Our results suggest that most of the DATs used for the detection of group A streptococci in Switzerland perform well when used on a positive sample. However, for samples with a low concentration of antigen, results were not satisfactory for several DATs, as reported by others [5, 9]. This observation reinforces the importance of obtaining a good sample in routine practice [6]. Our data also emphasize the value of an external quality control process, which allows participants to monitor the quality of their results, to compare their results with those obtained by other participants, and if necessary to discover failings and to improve the quality of their analyses. It has been shown previously that the best results are achieved by well-trained professionals who are rigorous in their use of DATs [5]. In addition to clinical and epidemiological evidence, conventional blood agar culture currently remains the gold standard for diagnosing pharyngitis [2, 5, 9, 12]. As such, it should be performed to confirm inconclusive or negative DAT results, in particular for children and adolescents [2, 6].

---

## References

1. Bisno AL (2001) Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 344:205–211
2. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH (2002) Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 35:113–125
3. Needham CA, McPherson KA, Webb KH (1998) Streptococcal pharyngitis: impact of a high-sensitivity antigen test on physician outcome. *J Clin Microbiol* 36:3468–3473
4. Salkin IF, Limberger RJ, Stasik D (1997) Commentary on the objectives and efficacy of proficiency testing in microbiology. *J Clin Microbiol* 35:1921–1923
5. Facklam RR (1997) Screening for streptococcal pharyngitis: current technology. *Infect Med* 14:891–898
6. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J (2000) Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol* 38:279–281
7. Johnson DR, Kaplan EL (2001) False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis* 183:1135–1137
8. Heiter BJ, Bourbeau PP (1993) Comparison of the Gen-Probe Group A Streptococcus Direct Test with culture and a rapid streptococcal antigen detection assay for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol* 31:2070–2073
9. Roe M, Kishiyama C, Davidson K, Schaefer L, Todd J (1995) Comparison of BioStar Strep A OIA optical immune assay, Abbott TestPack Plus Strep A, and culture with selective media

- for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol* 33:1551-1553
10. Rohner P, Matter L, Borst F, Stalder H (1992) Diagnosis of group A streptococcal pharyngitis: evaluation of a rapid test, culture and serology. *Med Hyg* 50:2433-2437
11. Tenjarla G, Kumar A, Dyke JW (1991) TestPack Strep A kit for the rapid detection of group A streptococci on 11,088 throat swabs in a clinical pathology laboratory. *Am J Clin Pathol* 96:759-761
12. Schlager TA, Hayden GA, Woods WA, Dudley SM, Hendley JO (1996) Optical immunoassay for rapid detection of group A beta-hemolytic streptococci. Should culture be replaced? *Arch Pediatr Adolesc Med* 150:245-248