

# Contrôle interne externalisé en Bactériologie

Etude CTCB - QUAMIC

Centre Toulousain pour le Contrôle qualité en Biologie Clinique  
Groupe QUALité MICrobiologie Société Française de Microbiologie

# Sommaire

- Norme NF EN ISO 15189 (V 2012)
- SH GTA 06
- Etude CTCB – QUAMIC
- Méthode
- Données de l'enquête / données CASFM
- Etude impact de la méthode d'ensemencement
- Estimation des biais pour les utilisateurs
- Exemple d'application
- Conclusion

# Norme NF EN ISO 15189 (V 2012)

- **5.6.2.2 Matériaux de contrôle qualité**

Le laboratoire doit utiliser les matériaux de contrôle qualité qui se comportent par rapport au système d'analyse de manière à être le plus fidèle possible aux échantillons des patients.

- **5.6.2.3 Données du contrôle qualité**

Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse.



# Norme NF EN ISO 15189 (V 2012)

- **5.6.3 Comparaisons inter laboratoires**
- **5.6.3.1 Participation**

Le laboratoire doit participer à des programmes de comparaison inter laboratoires (par exemple programme d'évaluation externe de la qualité ou programme d'essais d'aptitude) appropriés aux analyses et interprétations des résultats d'analyse. Le laboratoire doit surveiller les résultats des programmes de comparaison inter laboratoires et participer à la mise en œuvre des actions correctives lorsque les critères de performances préalablement déterminés ne sont pas satisfaits.

## SH GTA 06

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



# Étude CTCB - QUAMIC

- Le groupe QUALMIC en partenariat avec le Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique (CTCB) s'est proposé de mesurer sur un échantillon important de laboratoires la dispersion des valeurs obtenues **dans le cadre de l'antibiogramme**, dans un premier temps sur deux souches (*E. coli* CIP 7624 et *P.aeruginosa* CIP 76110). Les biologistes participants ont saisi sur le site du CTCB les valeurs des diamètres mesurés en précisant les conditions techniques : distributeur des disques , milieux, méthodes d'ensemencement et de mesures.
- 108 laboratoires ont participé à l'enquête, en moyenne chaque laboratoire a testés 19 antibiotiques avec la souche d' *E.coli* et 13 antibiotiques avec la souche de *P.aeruginosa*.

# Méthode

- **Calcul des moyennes robustes,  $ET_r$ ,  $CV_r$  :**

**Méthode « dite robuste » qui repose sur l'application de l'Algorithme A de la norme NF ISO 13528** (programme développé par le CTCB sous 4D). L'algorithme robuste permet de se passer de tests statistiques pour l'élimination des résultats aberrants ou suspects (ex. test de GRUBBS).

- **Statistiques descriptives et tests paramétriques :**

**Utilisation du logiciel de traitement statistique XLSTAT-Pro (ADDINSOFT).** Ce dernier permet la comparaison entre deux types de population afin de déterminer s'il existe une différence significative ou non significative.

# Données de l'enquête / données CASFM

## *ESCHERICHIA coli* CIP 7624 / ATCC 25922

Antibiotique	Effectif	Moyenne CTCB	Référence Moyenne CASFM	p-value (bilatérale)	Différence *	Effectif dans l'intervalle cible CASFM (m ± 1 ET)	
Acide nalidixique	86	28,71	28	0,007	<u>S</u>	68	79,07%
Amikacine	91	23,3	23,75	0,067	NS	72	79,12%
Amoxicilline	88	24,58	24,25	0,802	NS	76	85,39%
Amoxicilline /Ac. Clavulanique	103	24,48	24,5	0,373	NS	92	89,32%
Céfalotine	97	21,09	20,5	0,008	<u>S</u>	85	87,63%
Céfotaxime	97	34,92	35	0,198	NS	70	72,16%
Ciprofloxacine	92	35,02	34,50	0,197	NS	81	88,04%
Cotrimoxazole	85	28,83	28	0,000	<u>S</u>	70	82,35%
Gentamicine	99	23,73	24,25	0,022	<u>S</u>	75	75,76%

(\* S = différence significative ; NS = différence non significative)



# Données de l'enquête / données CASFM

*ESCHERICHIA coli* CIP 7624 / ATCC 25922

- Les moyennes sont différentes pour les antibiotiques : Acide nalidixique, Céfalotine, Cotrimoxazole et Gentamicine.
- Cependant pour ces molécules, les résultats de l'étude montrent que plus de 75 % des valeurs sont inclus dans les intervalles cibles du CASFM (Moyenne CASFM  $\pm$  1 Ecart Type), ce qui traduit que la population « CTCB » est incluse dans la population « CASFM ».

# Données de l'enquête / données CASFM

PSEUDOMONAS aeruginosa CIP76110 / ATCC 27853

Antibiotique	Effectif	Moyenne CTCB	Référence Moyenne CASFM	p-value (bilatérale)	Différence *	Effectif dans l'intervalle cible CASFM (m ± 1 ET)	
Amikacine	98	24,06	23	< 0,0001	<u>S</u>	85	86,73%
Ceftazidime	102	29,03	28,5	0,091	NS	79	77,45%
Ciprofloxacine	100	32,7	32,75	0,667	NS	86	86,00%
Colistine	74	19,67	19,5	0,286	NS		
Gentamicine	94	21,35	19	< 0,0001	<u>S</u>	65	69,15%
Imipénème	101	24,82	27	< 0,0001	<u>S</u>	56	55,45%
Pipéracilline	92	30,19	30	0,200	NS	71	77,17%
Ticarcilline	98	27,23	27,75	0,017	<u>S</u>	85	86,73%
Tobramycine	94	23,86	2,5	0,156	NS	76	80,85%

(\* S = différence significative ; NS = différence non significative)

# Données de l'enquête / données CASFM

PSEUDOMONAS aeruginosa CIP76110 / ATCC 27853

- Pour **Amikacine** et **Ticarcililine** les résultats de l'étude montrent que plus de 75 % des valeurs sont inclus dans les intervalles cibles du CASFM (Moyenne CASFM  $\pm$  1 Ecart Type), ce qui traduit que la population « CTCB » est incluse dans la population « CASFM ».
- Pour **Imipenème** et **Gentamicine** les résultats traduisent une inadéquation entre les valeurs recommandées par le CASFM et les valeurs produites par les utilisateurs.



# Etude impact de la méthode d'ensemencement *ESCHERICHIA coli* CIP 7624 / ATCC 25922

Disque BIORAD	Inondation			Ecouvillon			Comparaison des moyennes	
	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	Test T de Student	Différence*
Ticarilline	30	28,667	2,496	21	30,381	2,692	0,024	S
Ceftazidime	31	31,032	2,627	24	32,804	2,646	0,017	S
Céfépime	23	33,870	3,721	23	36,174	2,534	0,018	S
Aztréonam	13	33,846	3,625	17	36,165	1,540	0,024	S
Acide nalidixique	33	28,424	2,236	26	29,715	2,374	0,036	S
Ciprofloxacine	34	33,941	3,293	29	35,421	2,175	0,028	S
Cotrimoxazole	32	28,125	1,918	24	30,167	1,755	< 0,0001	S
Colistine	15	17,867	1,767	13	20,308	2,175	0,003	S

(\* S = différence significative ; NS = différence non significative)

- Les moyennes ont significativement différencié entre les deux méthodes d'ensemencement (inondation / écouvillonnage) pour Ticarcilline, Ceftazidime, Aztréonam, Acide nalidixique, Ciprofloxacine, Cotrimoxazole, Fosfomycine et Colistine.

# Etude impact de la méthode d'ensemencement *ESCHERICHIA coli* CIP 7624 / ATCC 25922

Disque BIORAD	Inondation			Ecouvillon			Comparaison des moyennes	
	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	Test de Fisher	Différence*
Amoxicilline	33	24,409	1,433	28	24,975	2,175	0,025	S
Aztréonam	13	33,846	3,625	17	36,165	1,540	0,002	S
Ciprofloxacine	34	33,941	3,293	29	35,421	2,175	0,028	S
Fosfomycine	20	27,600	2,644	13	28,923	1,038	0,002	S

(\* S = différence significative ; NS = différence non significative)

- Les résultats des écarts types différent significativement entre les deux méthodes pour l'Amoxicilline, l'Aztréonam ,la ciprofloxacine et la fosfomycine.

# Etude impact de la méthode d'ensemencement

## PSEUDOMONAS aeruginosa CIP76110 / ATCC 27853

Disque BIORAD	Inondation			Ecouvillon			Comparaison des moyennes	
	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	N*	m <sub>CTCB</sub>	ET <sub>CTCB</sub>	Test de Fisher	Différence*
Ticarcilline Ac. Clavulanique	29	27,310	1,929	28	27,179	3,342	0,005	S

(\* S = différence significative ; NS = différence non significative)

- Seule la dispersion des résultats pour l'antibiotique Ticarcilline + Acide clavulanique apparait de manière significative plus importante pour la méthode par écouvillonnage



# Détermination des valeurs de références pour les antibiotiques absents du CASFM

- La norme ISO 5725 envisage trois sortes d'évaluations :
  1. Evaluation d'un laboratoire en utilisant des matériaux de référence.
  2. En l'absence de matériaux de référence, évaluation indirecte d'un laboratoire par comparaison avec un laboratoire de référence, dont le biais doit être connu.
  3. Evaluation collective en comparant les résultats de chaque laboratoire avec ceux des autres laboratoires ayant participé à un essai inter-laboratoires.
- L'étude proposée par le groupe QUAMIC associe les deux derniers types d'évaluation et permet de déterminer des diamètres et des CV de références pour des couples souche-antibiotique.

## Estimation des biais pour les utilisateurs

- Le biais est une estimation de l'erreur ; elle se définit comme l'écart entre une valeur de référence et
  - soit une seule valeur mesurée (exactitude)
  - soit la moyenne d'un nombre de valeur mesurée (justesse)
- Le biais peut être estimé soit par l'utilisation de matériaux de référence soit par l'utilisation d'essais d'aptitudes
  - l'utilisation des résultats suppose une commutabilité entre souche de référence et souches issues de patients



## Estimation des biais pour les utilisateurs

- La justesse est exprimée par le biais en valeur absolue ou en % :

$$\text{Biais en \%} = \frac{(m - v) \times 100}{v}$$

Avec :

- m = moyenne de vos diamètres
- v = valeur CASFM ou CTCB / QUAMIC



## Estimation des biais pour les utilisateurs

Par souche et par antibiotique :

- Calcul du Z score « Tous disques »
- Calcul du Z score « Par disques »

Avec  $Z \text{ score} = \frac{\text{valeur laboratoire} - \text{valeur moyenne robuste}}{\text{écart type robuste}}$

Z score [0;1] A : accord parfait

Z score [1;2] B : accord

Z score [2;3] C : alarme : génère un signal d'avertissement

Z score > 3 D : discordant: génère un signal d'action

## Exemple d'application :

<i>ESCHERICHIA coli</i>		Tous disques						Par disque					
Antibiotique	Vous (mm)	N	Moy r	ET r	CV r	Note	Score	N	Moy r	ET r	CV r	Note	Score
Amoxicilline	23	88	24,58	1,48	6	B-	-1,07	61	24,75	1,47	5,9	B-	-1,19
Céfotaxime	35	97	34,92	1,75	5	A+	+0,05	66	34,89	1,75	5	A+	+0,06

<i>PSEUDOMONAS aeruginosa</i>		Tous disques						Par disque				
Antibiotique	Vous (mm)	N	Moy r	ET r	CV r	Note	Score	N	Moy r	ET r	CV r	Note
Ticaracilline	28	98	27,23	1,7	6,3	A+	+0,45	67	27,39	1,66	6,1	A+
Pipéracilline	29	92	30,19	2,15	7,1	A-	-0,55	62	29,93	1,71	5,7	A-

# Conclusion

- Le CQI externalisé est une méthode innovante en microbiologie clinique pour un programme d'assurance qualité, le CTCB renouvellera régulièrement l'expérience pour permettre au laboratoire d'apprécier leur performance. Cet outil s'inscrit avec les autres aspect de surveillance : CQI sous la forme de diagramme de SHEWART ou de courbe de GAUSS, EEQ, l'entretien des équipement, l'évaluation et l'habilitation du personnel et surtout l'examen critique de résultats des patients, en particulier des phénotypes rares .