

G. Greub¹, A. Croxatto¹, C. Durussel¹, K. Jatou¹, G. Prod'homme¹

Non-conformités et erreurs en microbiologie: comment les éviter?

Les laboratoires diagnostiques jouent un rôle important dans les décisions médicales, que ce soit pour dicter des investigations complémentaires, pour aider au choix du traitement ou pour permettre une prévention ciblée. La microbiologie n'échappe pas à ces règles et lors d'infections, les résultats de laboratoire de microbiologie contribuent à environ 70% des décisions. Il est donc particulièrement important que ces résultats soient fiables.

Différents indicateurs sont utilisés pour évaluer la fiabilité des tests: spécificité, sensibilité, reproductibilité, répétabilité, corrélation, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, contrôle interne, contrôle externe... La prévention des non-conformités et des erreurs fait également partie de la démarche qualité. Mais comment éviter ces erreurs?

Pour éviter des erreurs ou non-conformités, il est important de connaître leurs diversités, leurs prévalences et idéalement les mécanismes impliqués. Dans ce contexte, un recensement précis des non-conformités est effectué dans la plupart des laboratoires de microbiologie accrédités.

Non-conformités au laboratoire de microbiologie conventionnelle

Les anomalies peuvent être classées en trois groupes principaux: pré-analytiques, analytiques et postanalytiques.

Concernant les anomalies préanalytiques, lorsque l'on regarde les données disponibles au laboratoire de microbiologie diagnostique du CHUV, on observe un accroissement du nombre d'anomalies pré-analytiques dès l'année 2015 (entre 300 et 500 anomalies documentées par an) par rapport à 2013 et 2014 (environ 150 par an). Cette augmentation est principalement le fait d'anomalies liées au prélèvement, qui est passé d'environ 50 anomalies par an à plus de 150. Cette augmentation reflète probablement un biais de report sur les années 2013 et 2014, période durant laquelle les refus d'analyse liés à des indications douteuses n'étaient pas répertoriés. Durant la même période, notre laboratoire diagnostique a pu ob-

server une réduction des refus d'échantillons en raison d'un délai trop important; ce qui suggère que les efforts d'enseignement de l'importance de ces étapes pré-analytiques ont un impact favorable (au moins sur la problématique des délais).

Globalement l'ensemble de ces anomalies pré-analytiques représentent 0.3% des demandes et 50% de l'ensemble des anomalies. Les anomalies ont été documentées le plus souvent (>33%) pour les prélèvements les plus fréquents (expectorations, urines). Plus d'un tiers des anomalies sur prélèvement touche l'un ou l'autre de ces deux échantillons. Les délais (environ 5% des refus d'analyse) sont liés principalement à des retards d'acheminement d'urines, de selles ou d'expectorations, pour lesquels un acheminement dans un délai maximal inférieur à 24 heures est souhaité. De plus, 36% des anomalies pré-analytiques concernent des demandes inappropriées, avec une inadéquation entre le type d'échantillon soumis et la demande.

Les refus d'analyses, qui témoignent aussi de manquement préanalytique, ont également été analysés. Le tableau 1 montre le taux de refus selon le type de prélèvement sur une année. Ces chiffres montrent qu'un effort est nécessaire pour informer les cliniciens de l'importance de l'étape préanalytique.

Les anomalies de type analytique sont documentées chez nous notamment sur la base des rectificatifs. Près de 70 à 80 rectificatifs sont issus d'erreurs détectées chaque année, la plupart étant des «erreurs» liées à la microscopie (N=58), surtout au niveau des urines. Ces inexactitudes ne sont pas étonnantes au vu des résultats d'une analyse effectuée à l'aide de contrôles de qualité interne [1]. Cependant, il est

impossible d'estimer le nombre d'erreurs non détectées qui probablement représente un nombre équivalent.

Parmi les 58 rectificatifs liés à des problèmes de microscopie, trois concernaient le diagnostic de la malaria. Nous avons déjà identifié par le passé cette problématique qui touche d'une part l'évaluation de la parasitémie et d'autre part l'identification à l'espèce sur la base de la microscopie. Ce travail avait démontré que la congruence entre microscopie et PCR, pour l'identification à l'espèce, n'était que de 89% avec 73 identifications congruentes sur 82 sujets positifs [2]. Six de ces neuf résultats discordants correspondaient à des co-infections par deux ou trois espèces, ce qui rend difficile l'identification basée sur la morphologie, surtout lorsque la charge parasitaire est inférieure de plus d'un logarithme pour l'une ou l'autre espèce. Afin de pallier à cette problématique, nous avons d'ailleurs, depuis cette période (2011), systématiquement effectué des PCR pour confirmer l'identification des parasites en cause sur tout échantillon positif. Les autres discordances au niveau de l'espèce étaient surtout liées à la difficulté de différencier *Plasmodium vivax* de *Plasmodium ovale* sur la seule base de la morphologie. Le deuxième problème identifié avec la microscopie était la variété dans l'estimation de la parasitémie d'un-e technicien-ne à l'autre. En effet, les moins expérimentés pourraient sous-estimer ou surestimer la parasitémie. Afin de pallier cette problématique, nous avons depuis instauré une évaluation systématique deux fois par année de la capacité de l'ensemble de nos techniciens-ennes à effectuer des parasitémies. Tous ceux déviant de manière significative de la parasitémie cible bénéficient ensuite de

¹ Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne



Tableau 1: Répartition des refus d'analyses selon les échantillons reçus au laboratoire diagnostique de microbiologie du CHUV, Lausanne, durant une année (2018)

	Selles	Expectoration	Sérum	Urine	Liquide	ORL	Total
Prélèvement inadéquat	4	4	1	3	2	3	17
Résultat antérieur positif	370	198	37	21	14	126	766
Refus en accord avec demandeur	47	77	74	20	30	41	289
Volume insuffisant	79	13	1	3	15	2	113
Refus en accord avec superviseur	9	36	25	16	8	28	122
Délai d'acheminement	16	1	3	2			22
Analyse inadéquate	27	86	43	73	12	84	325
Total général	552	415	184	138	81	284	1654

formations complémentaires qui ont permis au cours des années d'améliorer les compétences.

Ces exemples démontrent qu'au-delà des statistiques de non-conformités ou d'erreurs, il est possible et utile d'implémenter des mesures correctives et des formations complémentaires.

Afin de réduire **les erreurs postanalytiques**, les résultats importants sont transmis aux médecins par téléphone et également aux collègues spécialistes en épidémiologie et infectiologie lors de réunions communes ayant lieu

chaque jour à 14h. Les erreurs post-analytiques incluent surtout des erreurs d'interprétation des résultats. Ces erreurs peuvent être réduites par un enseignement régulier auprès des médecins cliniciens et grâce à des commentaires bref et précis.

Non-conformités au laboratoire de sérologie

Les non-conformités en sérologie sont de plusieurs types: préanalytiques, analytiques, postanalytiques (erreurs de transcriptions et saisies de résultats). Certaines erreurs préanalytiques liées à l'inversion de prélèvement peuvent être par exemple détectées en comparant le résultat obtenu aux résultats antérieurs. Les problèmes analytiques liés aux réactifs, consommables et équipements sont généralement détectés avant la transmission du résultat aux cliniciens grâce aux contrôles internes et aux témoins positifs et négatifs. Ces problèmes analytiques, qui représentent 1,4 % de reprise (549/39299), n'ont pas d'impact clinique vu que les résultats erronés ne sont pas transmis aux cliniciens, l'analyse étant réeffectuée. Ces reprises sont généralement liées au fait que les contrôles internes et/ou les témoins positifs ou négatifs des tests sérologiques ne permettent pas de valider techniquement l'analyse. Notons que la fréquence des problématiques de validation technique d'un test sérologique varient en fonction du système d'analyse et/ou du kit utilisé (antigène

ou anticorps détecté). Les erreurs post-analytiques peuvent être prévenues par l'introduction de l'automatisation et de la transmission automatique des résultats au système informatique de laboratoire (SIL). Notons le très faible taux d'erreur ou non-conformité analytique observée dû à des problèmes d'automatisation. Ces non-conformités étaient principalement dues à des dysfonctionnements techniques. Cependant, les problèmes liés aux automates peuvent grandement varier, voire augmenter en cours d'utilisation (volume analytique, usure), soulignant l'importance d'introduire des contrôles internes et de s'assurer qu'une maintenance soit effectuée régulièrement.

Non-conformités au laboratoire de biologie moléculaire

Au sein du laboratoire de biologie moléculaire, l'analyse des non-conformités démontre un faible taux d'erreur. Ainsi, en termes analytiques, 47 (0,02%) réactions très faiblement positives ont été investiguées. Seules 14 cupules n'ont pu être expliquées et ont été considérées comme de vrais faux positifs. Ceci correspond à 0,008% de signaux faussement positifs. Ainsi, le taux de possible contamination est inférieur à 1/10000 cupules de PCR. De plus, l'ensemble de ces possibles faux positifs n'ont pas été rendus positifs aux cliniciens car investiguées en amont. Le tableau ci-contre démontre la baisse du taux de signaux très faiblement positifs que nous avons dû investiguer par rap-

Tableau 2: Proportion de signaux très faiblement positifs investigués par rapport au total des cupules effectuées (157 439 cupules en 2018)

Année	Taux de très faibles positifs investigués
2009	0,2%
2010	0,1%
2011	0,03%
2012	0,1%
2013	0,08%
2014	0,03%
2015	0,04%
2016	0,04%
2017	0,03%
2018	0,02%



port au total des cupules effectuées entre l'année 2009 et 2018, démontrant une amélioration progressive en grande partie due au fait de l'automatisation de notre plateforme [3].

Conclusion

En conclusion, des anomalies surviennent dans environ 1,9% des demandes. La plupart de ces anomalies sont liées à des erreurs préanalytiques de nos prescripteurs d'analyses. A ce titre, rappelons que la prescription d'analyse est un acte médical, souvent délégué au personnel infirmier (ou administratif d'un cabinet), mais que la responsabilité incombe au médecin traitant de s'assurer de la qualité des échantillons transmis au laboratoire. L'une de nos inquiétudes est que les anomalies répertoriées ne représentent probablement que la pointe de l'iceberg et un effort est conduit actuellement pour s'assurer que l'ensemble des anomalies soit tracé de manière systématique. L'évolution de l'informatique de laboratoire nous permet d'ailleurs de simplifier les processus de report

d'anomalies et de faciliter l'analyse des non-conformités. Dans le cas de notre système qualité, ces non-conformités sont analysées de manière systématique tout au long de l'année par les chefs de laboratoire et également re-discutées annuellement, avec les statistiques à l'appui, dans le cadre de la revue annuelle de direction.

Correspondance
gilbert.greub@chuv.ch

Références

1. Scherz V, Durussel C., Greub G. PLoS One 2017 12:e0187263 Internal quality assurance in diagnostic microbiology: A simple approach for insightful data
2. Dormond L., Jaton-Ogay K., de Valière S., Genton B., Greub G. Multiplex real-time PCR for the diagnosis of malaria: correlation with microscopy Clinical Microbiol Infection 2011
3. Greub G, Sahli R, Brouillet R, Jaton K. Future Microbiology. 2016; 11 (3) 403-25. Ten years of R&D and full automation in molecular diagnosis.

Nichtkonformitäten und Fehler in der Mikrobiologie: Wie lassen sich diese verhindern?

Um Fehler oder Nichtkonformitäten zu vermeiden, ist es wichtig, die verschiedenen Arten von Fehlern, ihre jeweilige Prävalenz und im Idealfall auch die daran beteiligten Mechanismen zu kennen. Im CHUV treten bei etwa 1,9 % der Anfragen Anomalien auf. Die meisten dieser Anomalien stehen im Zusammenhang mit Fehlern in der präanalytischen Phase, und zwar durch den Arzt, der die Analyse anordnet. Diesbezüglich ist anzumerken, dass das Anordnen einer Analyse eine medizinische Leistung darstellt, die oft an das Pflegepersonal (oder Verwaltungspersonal einer Praxis) delegiert wird; es liegt jedoch in der Verantwortung des behandelnden Arztes, sich von der Qualität der an das Labor übermittelten Proben zu überzeugen. Darüber hinaus ist es möglich, dass die erfassten Anomalien lediglich die Spitze des Eisbergs darstellen. Es werden somit Anstrengungen unternommen, um eine systematische Rückverfolgung sämtlicher Anomalien zu gewährleisten. Die Entwicklung der Labor-IT bietet ferner die Möglichkeit, das Verfahren zur Erfassung von Anomalien zu vereinfachen und die Analyse der Nichtkonformitäten zu erleichtern. Im Rahmen unseres Qualitätssystems werden solche Nichtkonformitäten das ganze Jahr über systematisch von den Laborleitern analysiert und darüber hinaus einmal jährlich unter Heranziehung der Statistiken im Management Review der Leitung besprochen.

Das Bundesamt für Bevölkerungsschutz BABS sucht:

LEITER / LEITERIN FACHGRUPPE DIAGNOSTIK UND REFERENZANALYTIK 60 - 100% / SPIEZ

Schutz der Bevölkerung vor hochpathogenen Krankheitserregern und Toxinen.

Das Labor Spiez zählt im Schutz vor atomarer, biologischen und chemischen Bedrohungen zu den weltweit führenden Institutionen. Es betreibt u.a. eine in der Schweiz einzigartige Biosicherheits-Infrastruktur und verfügt über analytische Fähigkeiten zum Nachweis und zur Erforschung hochpathogener Erreger in Patienten, der Umwelt und in Vektoren. Der Fachbereich Biologie unterstützt die Diagnostik von neu auftretenden Krankheiten in der Schweiz und leitet das nationale Referenzzentrum für FSME und Anthrax. Der Fachbereich Biologie ist gut vernetzt und beteiligt sich an nationalen und internationalen Projekten und Einsätzen.

IHRE AUFGABEN

- Gesamtverantwortung für die klinische Analytik inkl. Leitung einer nach ISO-Norm zertifizierten Prüfstelle
- Weiterentwicklung einer fundierten mikrobiologischen Analytik und Umsetzung von Qualitätsvorgaben.
- Beantwortung von Anfragen anderer Laboratorien, Spitälern, Ämtern in Belangen der klinischen Analytik von neu auftretenden Erregern
- Administrative und fachliche Leitung des Nationalen Referenzzentrums für durch Zecken übertragene Krankheiten (NRZK)
- Referate im Rahmen von Kongressen und anderen Aus- und Weiterbildungsveranstaltungen

IHRE KOMPETENZEN

- Promovierte/r Naturwissenschaftler/in oder Mediziner/in
- Abgeschlossene Weiterbildung zum/zur Spezialist/In für medizinisch-mikrobiologische Analytik (FAMH) von Vorteil
- Bereitschaft ein Team in wissenschaftlicher, organisatorischer und fachtechnischer Hinsicht zu leiten
- Fähigkeit Forschungsprojekte zu koordinieren und Berichte zu verfassen
- Flair nationale und internationale Netzwerke zu pflegen
- Aktive Kenntnisse zweier Amtssprachen und in Englisch

Zusatzinformationen

Ist Ihnen dieses Themengebiet vertraut und bringen Sie auf mehreren dieser Themen Erfahrung mit, sind Sie zudem motiviert Führungsaufgaben zu übernehmen, dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung.

Für weitere Auskünfte wenden Sie sich bitte an: Dr. Marc Strasser, Chef Fachbereich Biologie; Tel 058 468 15 45
Referenznummer: 39869

Jetzt online bewerben

<https://www.stelle.admin.ch/>

Zum Arbeitgeber

Das Labor Spiez ist das eidgenössische Institut für ABC-Schutz. Als Geschäftsbereich des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz befassen wir uns auf wissenschaftlich-technischer Ebene mit den Gefährdungen durch ABC-Ereignisse und deren möglichen Auswirkungen.

Die Bundesverwaltung achtet die unterschiedlichen Biografien ihrer Mitarbeitenden und schätzt deren Vielfalt. Gleichbehandlung geniesst höchste Priorität.

Da die französische und italienische Sprachgemeinschaft in unserer Verwaltungseinheit untervertreten ist, freuen wir uns über Bewerbungen von Personen dieser Sprachgemeinschaften.