



# Quick-Alert®



## N° 46<sup>(V1)</sup>

### « VARIABILITÉ DES RÉSULTATS DE LABORATOIRE ET RISQUES POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS »

#### Signalements originaux d'erreurs notifiées auprès de Sécurité des patients Suisse

##### Cas 1

«...En tant que médecin, je me permets de vous contacter, car j'ai été confronté à une situation qui, en raison de marqueurs tumoraux CA 19-9 extrêmement divergents entre plusieurs laboratoires, aurait pu avoir des conséquences sur la sécurité du patient (...) Pour des raisons de proximité géographique, l'un de mes patients a fait faire à plusieurs reprises des contrôles dans trois laboratoires différents. Ces contrôles ont donné des résultats totalement incohérents, ce qui a posé des problèmes pour la prise en charge clinique. A tort, j'étais parti du principe que la tumeur évoluait négativement (hausse du marqueur tumoral constatée par un laboratoire hors cabinet, situé à proximité du domicile du patient), alors que son évolution était au contraire favorable (nouvelle détermination des marqueurs tumoraux par le laboratoire du cabinet). Au vu de cette différence, j'ai demandé un nouveau prélèvement sanguin chez le patient et j'ai envoyé les échantillons dans trois laboratoires distincts afin d'obtenir une détermination des marqueurs tumoraux. J'ai reçu les résultats suivants : 230 kU/l, 187 kU/l, 1008 kU/l. (...)

J'ai contacté les trois laboratoires par téléphone. Ils m'ont dit qu'ils avaient effectué des contrôles internes et que tout était correct. Ils me recommandaient de toujours demander les examens sanguins dans un seul et même laboratoire. (...)

Comme mentionné plus haut, il n'est pas possible de comparer des résultats de laboratoire obtenus par des méthodes différentes. Pour le suivi du patient, il est indispensable de confier les examens sanguins toujours à un seul et même laboratoire (en cas de changement de méthode, celui-ci attire l'attention du client sur ce fait et propose en principe une surveillance au moyen de l'ancienne et de la nouvelle méthode durant une période de transition). (...)

Les écarts entre les résultats des différents laboratoires sont très importants, ce qui peut avoir des conséquences graves en matière de sécurité des patients. (...)

##### Cas 2

« Chez un jeune patient présentant une épilepsie, le taux de lamotrigine est contrôlé annuellement. Le laboratoire me transmet le résultat par voie électronique. Sur ma fiche de laboratoire, la valeur de l'année précédente est soudain apparue comme toxique. Lorsque je me suis renseigné, j'ai appris que le laboratoire libelle désormais la valeur en mg/l, ainsi qu'en umol/l, et que la transmission électronique n'a pas été enregistrée comme « autre méthode », ce qui explique que les valeurs précédentes apparaissent soudain comme toxiques. La fiche de résultats du laboratoire externe était en revanche correcte et ne prêtait pas à confusion. Le problème provenait de l'interface entre le laboratoire externe et ma documentation électronique. (...) Mise au point avec le laboratoire externe. »



## COMMENTAIRE DES EXPERTS

Dans une prise en charge médicale moderne, les décisions thérapeutiques sont fréquemment prises sur la base d'analyses de laboratoire et de leurs résultats. Ceux-ci influent de façon directe ou indirecte sur la suite du traitement. Pour déterminer les paramètres de laboratoire, il existe plusieurs méthodes qui ont généralement été optimisées sur une longue période, puis validées et éprouvées.

Les divers fournisseurs proposent leurs diagnostics au moyen de réactifs différents, liés à des procédures d'analyse et à des systèmes de mesure spécifiques. Il s'ensuit une multiplicité de méthodes qui se ressemblent. L'utilisation de méthodes d'analyse et de systèmes de mesure distincts d'un laboratoire à l'autre peut conduire, pour certains paramètres, à des résultats variables.

Ces divergences en matière de résultats peuvent amener à prendre de mauvaises décisions, en particulier dans le suivi d'une affection, et causer ainsi des préjudices au patient. Il serait souhaitable de parvenir à une meilleure concordance – ou mieux, à une identité de résultats – malgré des méthodes d'analyse distinctes et des réactifs provenant de plusieurs fournisseurs. Pour diverses raisons, ce vœu est toutefois difficile à concrétiser dans la pratique.

Il arrive déjà qu'un même échantillon mesuré plusieurs fois selon la même méthode donne des résultats divergents. Ces écarts sont plus ou moins marqués selon les paramètres mesurés. L'analyse de très petites concentrations ou l'utilisation de méthodes très complexes comprenant de nombreuses étapes se traduisent par des variations de mesure plus élevées que l'analyse de molécules hautement concentrées au moyen de méthodes simples et fortement automatisées. L'écart autorisé de ces mesures – nommé « imprécision » – est fixé par la loi ou par les autorités compétentes pour de nombreux paramètres, mais pas pour tous. Si cet écart est dépassé, le laboratoire doit corriger ses méthodes. La mesure de l'imprécision est nommée coefficient de variation.

Outre cette imprécision, il existe des écarts systématiques. En d'autres termes, dans un cadre donné, la mesure d'un échantillon de contrôle est toujours un peu plus élevée ou un peu plus basse que la valeur cible. Ces écarts proviennent notamment de variations dans la production des réactifs et des appareils. Le degré de tolérance de ces inexactitudes est également défini.

L'imprécision et l'inexactitude des mesures sont vérifiées par les laboratoires au moyen d'échantillons test de façon très fréquente, autrement dit au moins une fois dans chaque série de mesures et, pour de nombreux paramètres, encore plus souvent. Les laboratoires sont en outre soumis quatre fois par année à des vérifications par des organismes de contrôle indépendants qui effectuent des essais dits « circulaires ». Les laboratoires dont les résultats s'écartent des valeurs de l'essai circulaire plus d'une fois dans l'année se voient retirer le droit de pratiquer les analyses concernées à la charge des caisses-maladie.

A côté de ces écarts dus à l'analyse elle-même, on note des variations biologiques et préanalytiques, liées p. ex. à la prise de nourriture ou aux rythmes circadiens, qui peuvent être importantes pour certains paramètres. C'est pourquoi il faut, dans la mesure du possible, procéder aux analyses sur des échantillons prélevés le matin et lorsque le patient est à jeun.

Même dans l'hypothèse où tous les laboratoires utiliseraient les mêmes méthodes, les variations liées à l'analyse ou à des causes biologiques donneraient déjà des résultats divergents ne reflétant pas obligatoirement l'évolution de la maladie. Les laboratoires, et idéalement les médecins traitants aussi, devraient connaître l'ampleur de ces écarts afin de pouvoir déterminer, face à un changement dans les valeurs de laboratoire, si celui-ci s'explique par des variations analytiques ou préanalytiques et biologiques ou traduit une réelle évolution de la maladie.

Si l'on utilise des méthodes de mesure différentes, les écarts décrits plus haut sont encore plus marqués. Les autorités internationales (p. ex. l'OMS) et les associations professionnelles de médecine de laboratoire tentent de maintenir ces divergences les plus faibles possibles en standardisant les tests. Selon les paramètres de laboratoire mesurés, les résultats de cette harmonisation sont inégaux. Les immunoassays en particulier, comme les méthodes utilisées dans le cas n° 1 pour déterminer les marqueurs tumoraux, montrent parfois des valeurs très dépendantes de la méthode utilisée, malgré la standardisation. Pour la standardisation, on utilise souvent des matériaux synthétiques, dont la composition est différente de celle des liquides biologiques humains. Dans ces échantillons standard par exemple, toutes les protéines sont intactes, alors que dans le plasma, on trouve aussi des produits de dégradation. Les anticorps utilisés dans les immunoassays ont une spécificité différente, cela signifie qu'ils reconnaissent des domaines de la protéine différents et, dès lors, identifient plus ou moins bien les produits de dégradation. En conséquence, les valeurs de référence (normes) doivent être déterminées séparément pour chaque méthode.

## COMMENTAIRE DES EXPERTS

Connaître les variations et les spécifications des méthodes de mesure utilisées fait partie intégrante de la responsabilité de toute direction de laboratoire. C'est pourquoi il est recommandé d'accréditer les laboratoires afin de garantir que les processus de travail et les responsabilités techniques sont validés et que les paramètres de laboratoire sont analysés au moyen de méthodes appropriées et valables. Cela est d'autant plus important face à la pression croissante sur les coûts, qui conduit à ne pas acquérir obligatoirement les produits optimaux pour l'institution de santé.

Dans le cas 1 qui traite du suivi d'un marqueur tumoral, la comparaison avec les valeurs précédentes est importante. Après un traitement auquel le patient a bien répondu, les marqueurs tumoraux devraient normalement se situer dans les marges des groupes de contrôle sains ou, dans certains cas, ne plus être détectables du tout (p. ex. PSA pour le carcinome de la prostate ou la thyroglobuline pour le carcinome de la glande thyroïde). Une hausse de la concentration, même dans les limites de référence, peut indiquer une récurrence ou une dissémination métastatique. Le cas n° 2 met en évidence des problèmes survenant lors de la transmission électronique des résultats de laboratoire. Lors du report de données provenant d'un laboratoire dans le dossier du patient chez son médecin traitant, les pertes d'information ne sont pas exclues. La responsabilité de la transmission correcte incombe au laboratoire et au fournisseur de logiciel du médecin traitant. C'est en revanche au médecin traitant qu'il appartient de détecter des incohérences et d'en faire part au laboratoire. En cas de doute, il convient de consulter les documents originaux du laboratoire, qui indiquent les méthodes utilisées et les unités de mesure données.

→ Dans les suivis, il faut dès lors s'assurer que les contrôles sont toujours faits selon la même méthode d'analyse (de préférence dans le même laboratoire). Par sécurité, le laboratoire devrait indiquer la méthode d'analyse utilisée, soit sur le résultat de laboratoire, soit sur son site internet. Pour le patient comme pour le médecin, la meilleure manière de se protéger contre ce type de problème est de ne pas changer de laboratoire. A noter qu'il peut y avoir des changements de méthodes également au sein du même laboratoire, p. ex. lorsque celui-ci passe aux nouvelles générations de tests ou change de fournisseur. En pareille situation, le laboratoire doit au préalable procéder à des comparaisons de méthodes afin de se familiariser avec les différences se produisant systématiquement et de pouvoir calculer des formules de conversion. Si les différences sont importantes ou non systématiques, ainsi que pour certains paramètres (p. ex. les marqueurs tumoraux), les laboratoires devraient procéder aux analyses au moyen de l'ancienne et de la nouvelle méthode en parallèle durant une période de transition et fournir les résultats selon les deux méthodes, de façon à garantir leur comparabilité.

## RECOMMANDATIONS

- Prendre contact avec la direction biomédicale et/ou médicale du laboratoire en cas d'incertitude ou de résultats paraissant non plausibles.
- Mandater toujours un seul et même laboratoire pour l'analyse de paramètres, en particulier lorsqu'un diagnostic a déjà été posé et/ou une thérapie déjà entamée.
- Interpréter les résultats de laboratoire toujours en comparaison avec les valeurs de référence correspondantes. Demander les valeurs de référence manquantes au laboratoire.
- Informer les patients traités en ambulatoire et les prier d'apporter leurs échantillons dans la mesure du possible toujours dans le même laboratoire.
- Effectuer les prélèvements sanguins toujours à la même heure du jour afin de prendre en compte les variations circadiennes.
- Sur la fiche de résultat des paramètres fortement dépendants des méthodes d'analyse – comme les marqueurs tumoraux –, indiquer la méthode appliquée ainsi que le nom du fournisseur du matériel utilisé.
- En cas de changement de méthodes de test ou d'unités de mesures indiquées ou pour l'intervalle de référence, veiller à ce que le résultat soit reporté sur une nouvelle ligne, également dans le système du cabinet médical. Cette recommandation est particulièrement importante lorsque les résultats sont transmis par voie électronique sous forme de données pures, et non sous forme de document texte.

### Auteurs et experts ayant participé à l'élaboration de ce document

- Frank Olga, Dr sc. hum., Sécurité des patients Suisse
- Buhl Daniela, Dr, médecin chef du Centre de médecine de laboratoire ZLM, directrice de l'Institut de chimie et d'immunologie cliniques, Hôpital cantonal de Lucerne
- Eckardstein von Arnold, Prof., directeur de l'Institut de chimie clinique, Hôpital universitaire de Zurich
- Erb Barbara, responsable TAB, EPS, Centre hospitalier Bienne SA
- Fiedler Martin, Prof., directeur médical de l'Hôpital de l'île, Institut universitaire de chimie clinique, Groupe Insel SA, Hôpital de l'île – Hôpital universitaire de Berne
- Gnädinger Markus, Dr méd., Institut de médecine de premier recours de l'Université de Zurich, responsable CIRS de la SSMIG
- Hammerer Angelika, PD Dr, médecin chef de médecine de laboratoire, Hôpital cantonal, Aarau
- Hersberger Martin, Prof., directeur de la division de chimie et biochimie cliniques, Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich
- Hutter Sandra, responsable de l'analyse biomédicale, EPS, Hôpital cantonal des Grisons
- Korte Wolfgang, Prof., CEO et médecin chef, Centre de médecine de laboratoire, Saint-Gall

### Document adopté par les associations professionnelles / organismes suivants

- Union Suisse de Médecine de Laboratoire – USML
- Société Suisse de Chimie Clinique – SSCC

### Remarque :

Cette problématique a une importance qui dépasse le cadre régional. Merci d'en examiner la portée pour votre établissement et de veiller, le cas échéant en accord avec les organismes dont vous relevez, à ce qu'elle soit diffusée de manière ciblée et, si nécessaire, à un large public.

Les présentes recommandations visent à sensibiliser et à soutenir les institutions de santé et les professionnels actifs dans le domaine de la santé pour l'élaboration de directives internes à leur établissement. Il incombe aux fournisseurs de prestations d'examiner les recommandations dans leur contexte local et de décider si elles revêtent un caractère obligatoire ou si elles doivent être modifiées ou rejetées. La forme spécifique et l'application à chaque cas selon les mesures de précaution applicables (en fonction des conditions locales sur le plan technique, entrepreneurial, légal, personnel et de la situation) relèvent exclusivement de la responsabilité des prestataires compétents.