



Rapport d'activités 2019 : Programme de contrôle externe de qualité en pathologie

AUTEURS

Barbara Klemba, T. M., assistante-chef technologiste
Laboratoire de santé publique du Québec

Comité d'assurance qualité en pathologie du Laboratoire de santé publique du Québec

MEMBRES DU COMITÉ D'ASSURANCE QUALITÉ EN PATHOLOGIE

Christian Couture, M.D., M. Sc., FRCPC, anatomopathologiste
IUCPQ-UL, président du comité

Dorothée Bouron Dal Soglio, M.D., anatomopathologiste
CHU Sainte-Justine

Brigitte Elsèk, T.M., cytologiste
CIUSSS de l'Estrie — CHUS, Hôpital de Granby
Coordonnatrice assurance qualité en laboratoire

Man Hua, responsable des programmes de contrôles externes de la qualité
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Rachid Hadjeres, M.D., anatomopathologiste
Centre hospitalier universitaire de Montréal

Claudie Paquet, Ph. D., spécialiste clinique en biologie médicale
Centre hospitalier universitaire de Québec

Judith Fafard, médecin conseil
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Michel Roger, M.D., FRCPC, directeur médical
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGE

Mélanie Bergeron, agente administrative
Laboratoire de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal — 4^e trimestre 2020
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-9906 (PDF)
ISBN : 978-2-550-87653-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2020)

Mot du président

C'est avec enthousiasme que je vous présente, au nom des membres du comité d'assurance qualité en pathologie, le rapport d'activité 2019 du programme de contrôle externe de la qualité en pathologie (CEQP).

L'année 2019 s'est bien déroulée, les participants ont à nouveau démontré un niveau supérieur de persévérance, de participation et de collaboration.

Encore cette année, on note une haute qualité à travers toute la gamme des services de pathologie et à travers tout le Québec. Les résultats pour les marqueurs reliés au traitement du cancer du sein obtenus depuis la création du programme CEQP sont à nouveau impressionnants, comme ceux en lien avec le cancer du poumon, du côlon et de l'estomac. Ces statistiques permettent de conclure que les analyses offertes par nos laboratoires sont hautement fiables à l'ère de la médecine personnalisée.

Je vous encourage à nous faire part de vos commentaires, questions ou suggestions.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Couture'.

Christian Couture, M.D., M. Sc., FRCPC,
Anatomopathologiste
Président du comité d'assurance qualité en pathologie

Table des matières

Liste des tableaux et des figures.....	III
Liste des sigles et acronymes	IV
Sommaire	1
1 Introduction.....	2
2 Performance des participants.....	2
3 Enjeux prioritaires	3
3.1 Fixateurs pour les tests immunohistochimiques	3
3.2 Approche aux essais d'aptitude	3
4 Participation et résultats discordants.....	4
4.1 Profil de participation	4
4.2 Profil des discordances	4
4.2.1 Cytopathologie : résultats discordants.....	5
4.2.2 Histopathologie : résultats discordants	5
4.2.3 Immunohistochimie : résultats discordants.....	5
4.2.4 ISH/FISH: résultats discordants.....	6
4.2.5 Cytogénétique : résultats discordants	6
4.2.6 Génétique moléculaire : résultats discordants	6
4.2.7 Oncologie moléculaire : résultats discordants.....	6
5 Cytopathologie	6
5.1 Résultats de cytopathologie	6
5.2 Volumes analytiques	8
5.3 Qualité des lames.....	8
6 Histochimie	8
6.1 Colorations histochimiques	9
6.2 Automatisation	9
7 Immunohistochimie.....	10
7.1 Marqueurs de classe I.....	11
7.2 Marqueurs de classe II : cancer du sein	12
7.3 Marqueurs de classe II : MMR	12
7.4 Autres marqueurs de classe II	13
8 Essais d'hybridation <i>in situ</i>, cytogénétiques et moléculaires	13
8.1 ISH/FISH	14
8.2 Cytogénétique.....	14
8.3 Génétique moléculaire	14
8.4 Oncologie moléculaire	14
9 Activité de formation.....	15
10 Conclusion	15
11 Références	15

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1	Profil des discordances 2019.....	5
Tableau 2	Résultats des colorations spéciales entre 2010-2019.....	9
Tableau 3	Comparaison des méthodes manuelles et automatisées.....	10
Tableau 4	ISH/FISH : Moyennes provinciales.....	14
Tableau 5	Cytogénétiques : Moyennes provinciales.....	14
Tableau 6	Génétique moléculaire : Moyennes provinciales.....	14
Tableau 7	Oncologie moléculaire : Moyennes provinciales.....	15
Figure 1	Performance globale aux essais 2019.....	2
Figure 2	Scores moyens par laboratoire.....	3
Figure 3	Profil de participation 2019.....	4
Figure 4	Cytopathologie – résultats des essais 2018-2019.....	6
Figure 5	Cytopathologie : Résultats des participants.....	7
Figure 6	Cytologie gynécologique : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel.....	8
Figure 7	Cytopathologie urinaire : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel.....	8
Figure 8	Cytopathologie non gynécologique : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel.....	8
Figure 9	Histochimie : résultats des participants.....	9
Figure 10	Résultats des colorations de routine entre 2010-2019.....	9
Figure 11	Scores moyens 2015-2019 en fonction de l'automatisation.....	10
Figure 12	Marqueurs classe I - résultats CIQC.....	11
Figure 13	Marqueurs classe I – résultats IQMH.....	11
Figure 14	Marqueur classe II - cancer du sein.....	12
Figure 15	Classe II-marqueurs du cancer du sein 2015-2019.....	12
Figure 16	Classe II – résultats du MMR.....	13
Figure 17	Autres marqueurs de classe II.....	13

Liste des sigles et acronymes

CAP	College of American Pathologists
CAQ/CAQP	Comité d'assurance qualité/comité d'assurance qualité en pathologie
CEQ/CEQP	Contrôle externe de qualité/Contrôle externe de qualité en pathologie
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CIQC	<i>Canadian Immunohistochemistry Quality Control</i> ou Contrôle canadien de la qualité en Immunohistochimie
ER/PR	Récepteurs d'œstrogène/de progestérone
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> / Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (gène <i>ERBB2</i>)
HNPCC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i> ou cancer colorectal héréditaire sans polypose
IHC	Immunohistochimie, <i>Immunohistochemistry</i>
IQMH	Institute for Quality Management in Healthcare
ISH	<i>In Situ Hybridization</i> /Hybridation <i>in situ</i>
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RT-PCR	<i>Reverse Transcription — Polymerase Chain Reaction</i>

Sommaire

Ce rapport résume les activités réalisées par le programme de contrôle externe de qualité en pathologie (CEQP) en 2019 et décrit les résultats pour les activités complétées durant cette année.

Les essais d'aptitude en 2019 ont obtenu des résultats équivalents à ceux des exercices antérieurs.

Cytologie

Le programme de l'Institute for Quality Management in Healthcare (IQMH) propose une activité d'interprétation de frottis gynécologiques et non gynécologiques aux 38 laboratoires inscrits en cytologie. La concordance des réponses saisies par les laboratoires à l'exercice 2018-2019 a été établie à 97 % pour les cas gynécologiques et à 96 % pour les cas non gynécologiques.

Histologie

Les 44 laboratoires inscrits aux essais de colorations histochimiques en 2019 étaient invités à soumettre pour évaluation des lames colorées par leur technique habituelle. De 85 à 100 % des résultats des colorations soumises ont satisfait aux critères d'acceptabilité définis par l'IQMH.

De plus, les 34 laboratoires inscrits aux essais de colorations immunohistochimiques ont participé aux activités offertes par trois fournisseurs externes : l'Institute for Quality Management in Healthcare (IQMH), le Canadian Immunohistochemistry Quality Control (CIQC), et le College of American Pathologists (CAP). Le programme CEQP de l'INSPQ offrait des évaluations pour sept marqueurs de la classe I et sept marqueurs de la classe II.

Le taux de réussite aux essais d'aptitude pour les marqueurs de classe I oscillait entre 85 et 100 % ce qui démontre un très bon niveau de performance.

La moyenne provinciale des interprétations des marqueurs du cancer du sein pour les récepteurs hormonaux d'œstrogène (ER) et la progestérone (PR) est de 98 et 99 % pour les marqueurs HER2 effectués par technique IHC.

Les résultats des interprétations des marqueurs du MMR ont eu une moyenne provinciale de 98 %.

Une compilation des résultats des cinq dernières années indique que les techniques automatisées ont généré plus fréquemment des scores moyens supérieurs que les techniques manuelles. L'analyse des résultats en fonction du volume annuel des tests révèle l'absence de lien systématique entre le volume analytique et le score obtenu.

Il est préférable que toutes les colorations IHC soient réalisées avec des tissus fixés au formol tamponné 10 %, comme recommandé par le Clinical and Laboratory Standards Institute¹, le comité consultatif en anatomopathologie² et l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec³. Cinq laboratoires utilisent encore un autre fixateur pour leurs tissus témoins.

ISH, cytogénétique et essais moléculaires

Un taux de réussite de 100 % a été enregistré pour la majorité des essais d'aptitude sélectionnés au CAP en 2019. Les moyennes provinciales pour les essais ISH, cytogénétiques et de génétique moléculaire ont oscillé de 84 à 100 %.

Participation

Le taux de participation aux essais d'aptitude a varié de 80 à 100 % en fonction des groupes d'activités. Le calcul du taux est basé sur le nombre de participations attendues, c'est-à-dire le nombre d'inscriptions multiplié par le nombre d'essais d'aptitude.

Investigation des discordances

Pour donner suite au constat d'un résultat discordant, il est demandé au participant d'inventorier les éléments ayant pu causer la discordance et d'indiquer les actions correctives et préventives mises en place. Parmi les discordances repérées, la principale cause a été l'erreur humaine, soit durant la transcription des résultats ou durant l'identification des lames épreuves. Les recommandations de la norme ISO 15189 devraient être appliquées dès la détection de la discordance.

1 Introduction

Le programme d'évaluation externe de la qualité s'inscrit dans un mandat du ministère de la Santé et des Services sociaux confié à l'Institut national de santé publique du Québec. L'administration du programme et la coordination de ses activités relèvent du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ).

Des comités d'assurance qualité (CAQ) ont été constitués par le LSPQ pour représenter les disciplines de biologie médicale, entre autres la pathologie, objet du présent rapport d'activités. Chaque comité est responsable du contenu scientifique et de l'analyse des résultats générés dans sa discipline.

Le programme de pathologie est offert aux laboratoires du Réseau de la Santé et des Services sociaux du Québec. Ses activités ont été réalisées en collaboration avec trois fournisseurs externes.

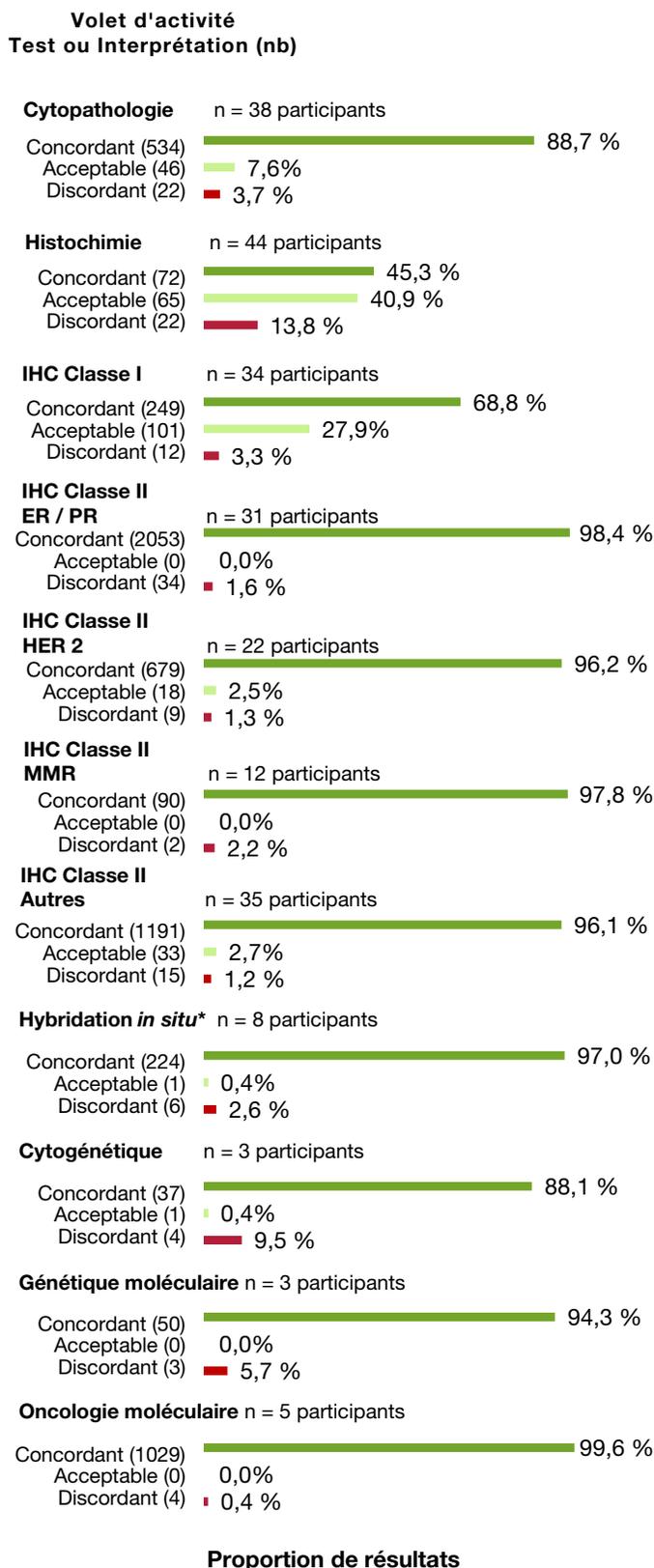
Par ailleurs, la participation à des programmes de contrôle externe de la qualité est une obligation de la norme ISO 15189 applicable aux laboratoires de biologie médicale. La circulaire ministérielle 2010-020 réitère cette obligation.

2 Performance des participants

La performance globale aux essais de 2019 (fig.1) est illustrée par le nombre de résultats acceptables générés par les 44 laboratoires participants en fonction des évaluations des fournisseurs externes.

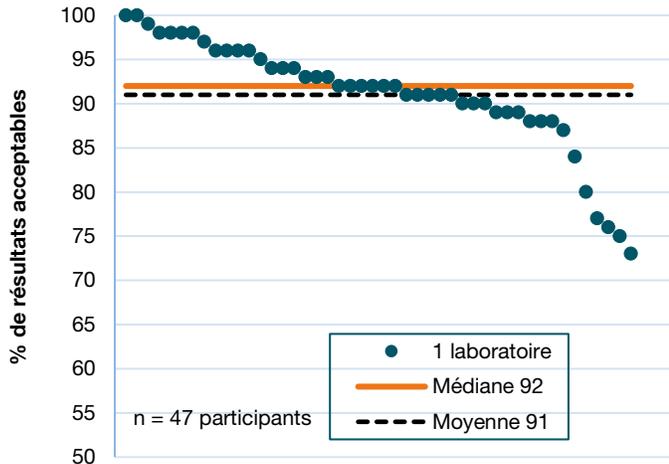
Plus de 98 % des réponses des participants et des techniques évaluées (6473/6606) ont répondu aux critères d'acceptabilité définis par les fournisseurs externes.

Figure 1 Performance globale aux essais 2019



La performance individuelle des participants aux essais de 2019 (fig. 2) illustre la moyenne générale des résultats obtenus par les laboratoires en fonction de leurs participations aux activités du programme de contrôle externe de qualité en pathologie.

Figure 2 Scores moyens par laboratoire



Entre 2 et 60 résultats par laboratoire ont été retenus pour le calcul de la performance individuelle. Les pourcentages de résultats oscillent entre 73 et 100 % avec une moyenne provinciale générale de 91 %. Cette moyenne démontre un excellent niveau de performance.

3 Enjeux prioritaires

Bien que la performance globale des participants était très bonne à excellente, plusieurs enjeux prioritaires étaient élevés par l'équipe du LSPQ et le comité CAQP.

3.1 Fixateurs pour les tests immunohistochimiques

En 2012, 8 laboratoires utilisaient un fixateur autre que le formol tamponné 10 %. Depuis 2016, ce nombre demeure stable à 5 laboratoires. Il est souhaité que la totalité des laboratoires utilise des tissus fixés au formol tamponné 10 % pour leurs tests IHC, comme recommandé par le CLSI¹, le Plan global d'assurance qualité en anatomopathologie² et le guide d'anatomopathologie de l'Ordre professionnel des technologues médicaux du Québec³.

Plusieurs études ont démontré que les fixateurs autres que formol tamponné ou les prétraitements de décalcification peuvent modifier l'antigénicité des tissus. *The international society for immunohistochemistry and molecular morphology* a fait une étude sur ce sujet et les résultats sont précisés dans l'article *CytoLyt fixation and decalcification pretreatments alter antigenicity in normal tissue compared with standard formalin fixation*⁴, publié en avril 2015 par le journal *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. Une expression altérée a été observée avec plusieurs anticorps par rapport à la fixation au formol tamponné. Les résultats démontrent un manque ou diminution importante d'expression du facteur de transcription thyroïdien (TTF-1), D2-40 et CD20 dans les tissus fixés au CytoLyt, alors qu'une expression réduite était observée pour p63, ER, S100, CD3, calretinine, chromogranine et synaptophysine. Ces résultats renforcent la nécessité de valider les protocoles immunohistochimiques en utilisant des tissus de contrôle appropriés pour maintenir une pratique de pathologie fiable.

3.2 Approche aux essais d'aptitude

Il a été observé que plusieurs institutions n'intègrent pas les échantillons des contrôles externes dans leur processus de routine, mais les utilisent plutôt comme des évaluations techniques des employés ou comme des activités éducatives. Le CAQP souligne l'importance de respecter les standards d'ISO 15189⁵.

Voici les lignes directrices pour l'approche aux essais d'aptitude :

- Le laboratoire doit établir une procédure documentée de participation à des essais d'aptitude. Celle-ci doit d'écrire les responsabilités et les instructions définies pour la participation.
- Le laboratoire doit intégrer les échantillons des contrôles externes dans les séries régulières de manière à ce qu'ils suivent, autant que possible, le même traitement que les échantillons de patients.
- Les échantillons doivent être analysés par le personnel qui analyse régulièrement les échantillons de patients selon les mêmes procédures que celles utilisées pour les échantillons de patients.

- Le laboratoire ne doit pas communiquer avec les autres participants du programme concernant les données des échantillons avant la date de soumission des données.
- Le laboratoire ne doit pas sous-traiter les échantillons d'aptitude pour confirmation avant la soumission des données.
- Le laboratoire doit surveiller les résultats des programmes de contrôle externe et participer à la mise en œuvre des actions correctives lorsque les critères de performances préalablement déterminées ne sont pas satisfaits.

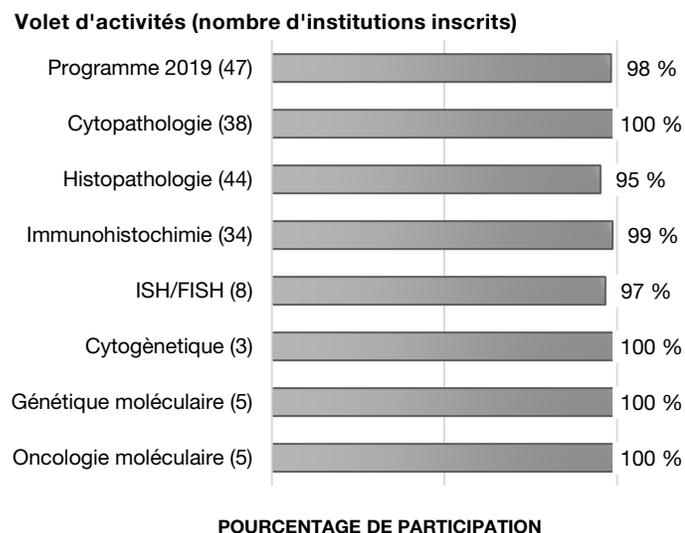
4 Participation et résultats discordants

4.1 Profil de participation

L'absence de résultats enregistrés aux essais d'aptitude a été relevée à mesure des constats. Le taux de participation attendu est de 100 %.

Le profil de participation ci-dessous présente la participation pour les essais réalisés en 2019.

Figure 3 Profil de participation 2019



Des taux de participation aux essais d'aptitude oscillant entre 80 et 100 % ont été observés cette année. La non-participation (NP) globale est de 2 % (17 NP/978 essais). Les trois causes principales

rapportées de la non-participation ont été l'absence du personnel responsable des contrôles externes, des problèmes de soumissions des questionnaires et le non-respect de la date de fermeture des questionnaires.

Une amélioration de participation a été observée après l'implémentation des courriels de rappel pour tous les formulaires non soumis, 24 heures avant la fermeture d'essai. En effet, 82 % (14/17) de toutes les non-participations ont été notées entre le mois de janvier et le mois d'avril, alors que 18 % (3/17) seulement des non-participations ont été notées pour le restant de l'année, soit après l'implémentation des courriels de rappel.

4.2 Profil des discordances

Le programme de pathologie s'intéresse aux résultats des démarches entreprises par les laboratoires à la suite de l'obtention d'un résultat discordant.

Son principal objectif est d'utiliser l'information recueillie pour constituer une banque de résolution de problèmes à partir des causes identifiées et des actions correctives/préventives mises en place.

Les critères utilisés en 2019 pour amorcer une investigation étaient :

En histologie (IQMH), pour les colorations histochimiques et IHC :

- Score $\leq 0,50$ (réponse requise) ;
- Score entre 0,51-0,60 (réponse facultative).

Aux essais fournis par le CAP :

- Résultat inférieur à 90 %.

Aux essais fournis par le CIQC (AQCP) :

- Résultat inférieur à 90 %.
- Un échec à l'essai
- Une coloration inacceptable

Le profil de discordances 2019 apparaît ci-après :

Tableau 1 Profil des discordances 2019

Volet	Nb des discordances/Nb total d'essais	Taux de réussite (%)
Programme 2019	47 / 978	95 %
Cytopathologie	1 / 152	99 %
Histochimie	21 / 166	88 %
Immunohistochimie	17 / 530	97 %
ISH/FISH	4 / 59	93%
Cytogénétique	2 / 5	60 %
Génétique moléculaire	1 / 9	89 %
Oncologie moléculaire	1 / 57	98 %

L'analyse des discordances a démontré qu'au total, 47 demandes d'investigations pour discordance ont été adressées à 31 laboratoires. Toutes les réponses attendues ont été reçues.

Les trois causes principales des résultats discordants sont :

- L'erreur de saisie des résultats ou d'identification de la lame constitue 29 % (14/47) du total des résultats discordants.
- L'utilisation d'une technique sous-optimale constitue 17 % (8/47) du total des résultats discordants. La plupart des participants précisent qu'ils sont dans le processus de revalidation des techniques ou qu'ils anticipent le changement de trousse de détection ou d'instrument.
- L'utilisation sous-optimale d'une technique validée se plaçant à 15 % (7/47) du total des résultats discordants est souvent causée par le manque de personnel. On observe aussi que le manque de personnel a un impact direct sur la durée et la qualité des formations du nouveau personnel ainsi que sur la qualité des techniques manuelles.

4.2.1 CYTOPATHOLOGIE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Le 18 novembre 2019, le comité d'assurance de la qualité en pathologie (CAQP) a procédé à son analyse annuelle de la performance des laboratoires québécois aux essais de contrôle externe en cytopathologie. Lors de la révision des faux positifs et des faux négatifs

obtenus lors de ces essais, il a été constaté que la majorité (4/7) des faux positifs obtenus pour l'ensemble des 38 laboratoires de la province en 2018-2019 ont été générés par un seul établissement. À la suite de cette observation, une évaluation plus approfondie des résultats obtenus par cette institution depuis 2010 a été effectuée et un rapport a été soumis au directeur de la biovigilance et de la biologie médicale du Ministère de la Santé et de Service sociaux.

4.2.2 HISTOPATHOLOGIE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Les suivis des résultats discordants démontrent que 30 % des résultats discordants étaient causés par une mauvaise identification de la lame d'essai.

Quatre participants ont précisé que leurs colorations étaient sous optimal dû aux variations des techniques manuelles directement affectées par l'expérience du technologiste, la stabilité des colorants, ou par les conditions ambiantes de la pièce.

Les autres participants ont documenté l'utilisation d'une technique sous optimale et ont précisé que les démarches pour la validation de la technique étaient entreprises.

4.2.3 IMMUNOHISTOCHEMIE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Les résultats d'enquêtes précisent que 40 % des discordances pour les essais d'immunohistochimie étaient causées par des erreurs humaines : deux erreurs de saisie des résultats, deux erreurs d'interprétations des tissus et trois erreurs d'identifications des lames.

Deux des dix-sept résultats discordants étaient contestés par les participants. Il s'agit d'essais d'aptitude Q19 Classe 1 : CDX2. Dans les deux cas, les participants ont contesté leurs résultats discordants en mettant en question le respect des critères d'évaluation. D'après les critères d'évaluation du CIQC, une note d'échec devrait être émise pour une coloration dont l'interprétation de la lame est empêchée par la présence des faux positifs ou des faux négatifs. Étant donné que la sensibilité du tissu LLOD était au moins adéquate, et que la spécificité de la lame n'a pas causé des cibles manquées ni des faux positifs, un score « adéquat » était demandé par les deux participants. Après une deuxième révision des lames par le comité du CIQC, des notes de passage étaient accordées aux deux requérants.

Les autres discordances étaient causées par l'utilisation d'une technique sous-optimale ou une utilisation sous-optimale d'une technique validée. Toutes les institutions ont rapporté que des actions correctives et préventives étaient mises en place.

4.2.4 ISH/FISH: RÉSULTATS DISCORDANTS

Une seule discordance était documentée pour l'essai de lambda. Celle-ci était causée par une erreur durant la saisie des résultats dans le formulaire en ligne. Les trois autres discordances étaient notées pour les essais d'EBV. Tous les participants ont fait des suivis et deux ont rapporté l'utilisation d'une technique sous-optimale et une institution a exprimé que la qualité du tissu n'était pas optimale ce qui a pu causer un résultat discordant. Dans tous les cas, des actions préventives étaient mises en place.

4.2.5 CYTOGÉNÉTIQUE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Les résultats d'enquêtes précisent que les résultats discordants en cytogénétiques étaient causés par des différences dans les critères d'interprétation et de soumission des résultats. De plus, concernant les échantillons des patients, des analyses additionnelles sont habituellement faites en parallèle pour assurer l'exactitude des diagnostics. Dans le but d'amélioration continue de la qualité, les participants ont organisé des révisions des critères ainsi que des séances de formation pour leur personnel.

4.2.6 GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Un seul résultat discordant a été obtenu pour l'ensemble des essais d'aptitude en génétique moléculaire. La cause de cette discordance était l'erreur de saisie des résultats dans le questionnaire. Une ample vigilance est recommandée durant la soumission des résultats.

4.2.7 ONCOLOGIE MOLÉCULAIRE : RÉSULTATS DISCORDANTS

Le suivi du résultat discordant en oncologie moléculaire précise que la qualité de l'extraction d'ADN n'était pas optimale. Le participant se sentant obligé d'émettre une interprétation et étant limité par le temps pour soumettre son questionnaire a soumis les résultats obtenus. Dans un contexte clinique, le résultat aurait été rapporté non concluant, et le test serait répété sur un autre échantillon.

5 Cytopathologie

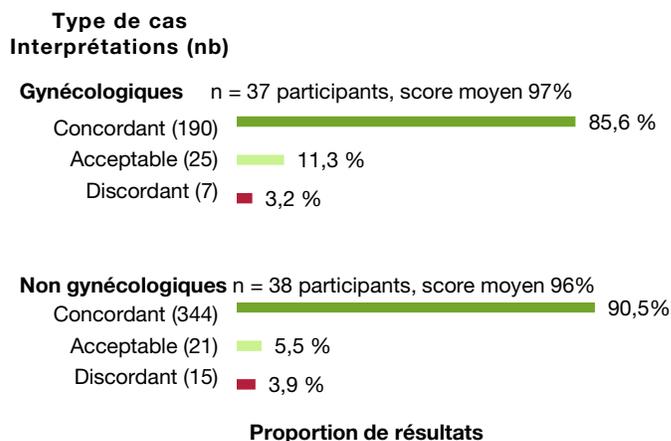
Le programme de cytopathologie de l'Institute for Quality Management in Healthcare (IQMH) proposait une activité d'interprétation de 16 frottis colorés : 6 gynécologiques et 10 non gynécologiques. Il consistait en deux rotations de lames représentatives de cas servant une sélection comparable d'échantillons.

5.1 Résultats de cytopathologie

Depuis 2010, le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) offre un programme de contrôle externe de qualité en cytopathologie pour tous les laboratoires de la province qui effectuent ce type d'analyses dans leurs activités courantes. Cette activité consiste à envoyer pour interprétation diagnostique des lames représentatives de cas cliniques. Un rapport préliminaire, indiquant les résultats attendus, est rendu accessible en ligne au participant dès la soumission de ses résultats. À la fin de l'exercice, chaque participant reçoit du fournisseur externe un rapport individuel pour évaluer sa performance. De plus, un rapport sommaire présentant la performance provinciale est déposé sur le site du fournisseur.

Les résultats du présent rapport incluent toutes les interprétations soumises par les laboratoires participants.

Figure 4 Cytopathologie – résultats des essais 2018-2019



Pour l'exercice de 2018-2019, les taux d'interprétations acceptables ont été de 96,9 % pour les cas gynécologiques et de 96,0 % pour les cas non gynécologiques (fig. 4) pour tous les laboratoires participants. Un total de 602 interprétations, dont 15 faux négatifs et 7 faux positifs étaient documentés durant l'activité CYTO 1808 offerte par le fournisseur IQMH.

Faux négatifs :

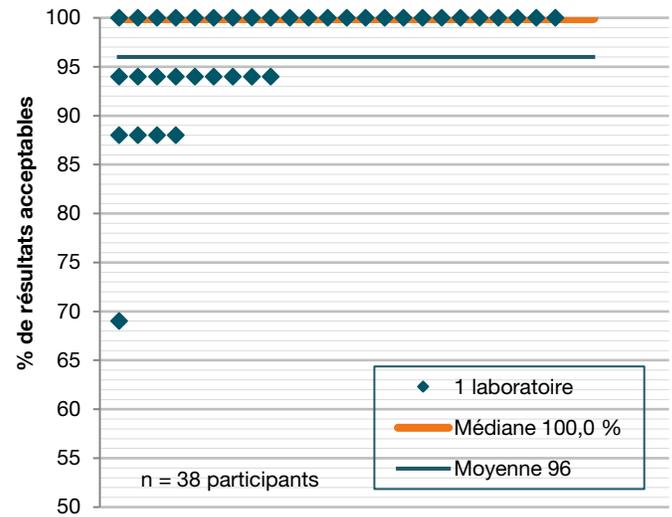
- Une lame gynécologique — 1 faux négatif
- Un sein — 1 faux négatif
- Un liquide pleural — 1 faux négatif
- Une BAAF d'une masse de poumons — 2 faux négatifs : Tous les participants ont signalé que la coloration était satisfaisante. Le diagnostic de carcinome à petites cellules était évident lors de la révision de la lame par les évaluateurs.
- Une BAAF de poumon en milieu liquide — 7 faux négatifs : Sur les neuf participants à examiner cette lame, sept ont déclaré une absence de cellules néoplasiques malignes. Un participant a déclaré que la coloration nucléaire empêchait toute interprétation ; les huit commentaires de coloration restants étaient satisfaisants. Les réviseurs mentionnent que la mauvaise qualité de la coloration ainsi que la préparation d'échantillon en milieu liquide ont pu causer des difficultés d'interprétation. Néanmoins, la présence des cellules néoplasiques malignes est confirmée.
- Une BAAF du cou — 3 faux négatifs. Un des participants qui a examiné cette lame a signalé que la coloration nucléaire empêchait le diagnostic ; les neuf autres participants ont indiqué que la coloration était satisfaisante. À la révision de la lame, les évaluateurs ont confirmé le diagnostic de référence du carcinome épidermoïde.

Faux positifs (FP) :

- Six lames gynécologiques — 6 faux positifs, donc un faux positif par lame.
- Une urine — 1 faux positif

Tel que mentionné dans la section 4.2.1. Les résultats discordant en cytopathologie, 4 sur un total de 7 faux positifs étaient accordés à une seule institution.

Figure 5 Cytopathologie : Résultats des participants



Le pourcentage d'interprétation concordante par laboratoire a oscillé entre 69 et 100 % (fig. 5). Dans ce programme, chaque laboratoire est responsable de vérifier sa performance et d'utiliser ses résultats pour identifier ses lacunes et mettre en place les correctifs requis.



Il est essentiel d'appliquer aux spécimens des essais d'aptitude, le même processus analytique que celui en vigueur dans le laboratoire, incluant les essais de cytologie. Un programme d'assurance qualité porte un regard sur les procédures appliquées en routine afin de maximiser le rendement de la participation à cet outil d'amélioration continue.

Voici les instructions générales pour l'essai d'aptitude en cytopathologie :

- Les échantillons fournis par l'IQMH doivent être traités comme des spécimens provenant de patients à moins que des exigences particulières requises pour la préparation de cet essai d'aptitude s'opposent à ce principe ou que l'IQMH fournisse des indications contraires.
- Appliquer les procédures habituelles d'analyse d'échantillons cytologiques en vigueur dans votre laboratoire.
- Les échantillons fournis par l'IQMH doivent être pris en charge par du personnel qui traite régulièrement des spécimens similaires provenant de patients.

- Saisir les réponses qu'aurait données votre laboratoire si les spécimens étaient ceux de patients en utilisant le formulaire électronique disponible sur QView™

Une fois les résultats soumis, le département peut organiser une séance éducative avec l'équipe durant laquelle les cas intéressants ou rares pourront être discutés et présentés.

5.2 Volumes analytiques

La comparaison entre le volume annuel d'analyses rapporté par les participants et les concordances des interprétations par les types des spécimens évalués aux essais de cytopathologie de 2018-2019 indique que les institutions avec un volume annuel plus élevé ont une meilleure concordance des interprétations (figures 6-8).

Figure 6 **Cytologie gynécologique : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel**



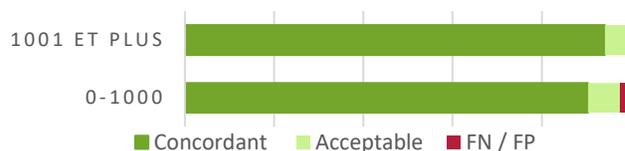
La figure 6 indique pour l'activité 2018-2019 que 100 % des faux positifs et faux négatifs ainsi que 80 % des interprétations acceptables ont été obtenus par les institutions ayant un volume plus bas que 25 000 lames gynécologiques par année.

Figure 7 **Cytopathologie urinaire : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel**



La figure 7 démontre que le niveau de performance provincial pour les échantillons d'urine est excellent. Un seul faux positif a été accordé au cours de l'activité de 2018-2019.

Figure 8 **Cytopathologie non gynécologique : Concordance d'interprétation en fonction du volume annuel**



La figure 8 démontre que 100 % des faux positifs ou faux négatifs ainsi que 86 % des interprétations acceptables ont été obtenus par les institutions qui reçoivent moins de 1000 échantillons par année par la source de spécimen non gynécologique et autre qu'urine.

5.3 Qualité des lames

Un suivi de la qualité de la coloration des lames de cytopathologie a été effectué. Les participants ont exprimé un taux de satisfaction de 93 % pour les 57 lames circulé en 2018-2019.

Constatant que le nombre de signalements de colorations inadéquates avait eu peu d'incidence sur les résultats des interprétations soumises aux essais de cytopathologie, la revue annuelle des lames ayant reçu plus d'un commentaire relatif à leur qualité sera désormais effectuée par l'IQMH. Considérant toutefois l'importance de la rétroaction des participants lorsque la qualité de la coloration interfère avec la capacité d'interpréter un cas, il a été convenu de maintenir la cueillette des commentaires des participants aux essais de cytopathologie.

6 Histochimie

Le programme de l'IQMH évaluait la qualité des techniques de coloration histochimiques. Une équipe composée d'un pathologiste et de trois technologues médicaux ont évalué les colorations soumises sous la supervision d'un technologue-conseil de l'IQMH. Entre 39 et 44 laboratoires étaient inscrits aux essais 2019, en fonction de leur répertoire d'analyses. Dû aux non-participations et aux lames mal identifiées, plusieurs institutions ne sont pas incluses dans les analyses de cette section.

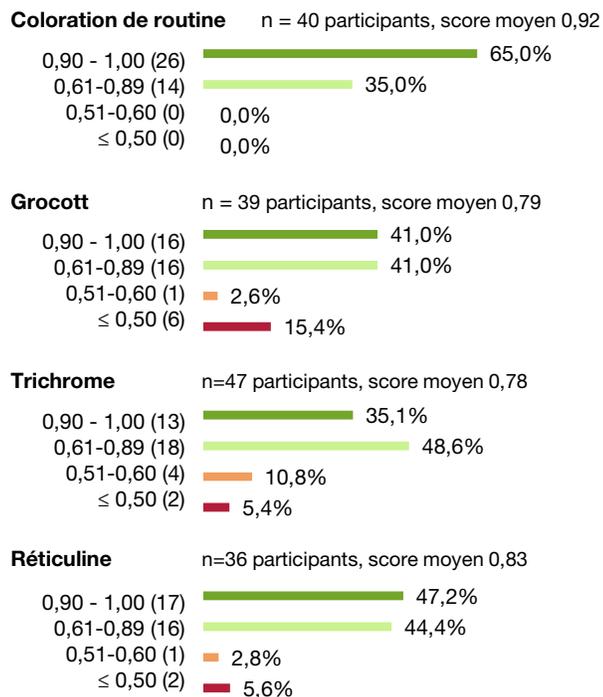
6.1 Colorations histochimiques

Les résultats générés aux essais d'aptitude réalisés en 2019 sont illustrés à la figure 9.

- Les scores supérieurs à 0,90 en vert foncé correspondent à un niveau de performance excellent.
- Les scores entre 0,61 à 0,89 en vert pâle correspondent à un niveau de performance d'acceptable à très bon.
- Les scores entre 0,51 et 0,60 en orange correspondent à un niveau de performance à la limite de l'acceptabilité
- Les scores plus bas que 0,50 en rouge correspondent à un niveau de performance sous-optimal.

Quatre colorations histochimiques ont été évaluées : la coloration de routine, le Grocott, le Masson de trichrome et la coloration de réticuline. Les deux colorations de routine les plus populaires au Québec sont toujours la méthode d'hématoxyline et éosine (H&E) et la méthode d'hématoxyline, phloxine et safran (HPS).

Figure 9 Histochimie : résultats des participants



Pour la coloration de routine, les résultats ont oscillé entre 0,74 et 1,00 ce qui représente un excellent niveau de performance. Aux colorations spéciales, les moyennes provinciales se situaient à 0,78 pour le trichrome, à 0,79 pour le Grocott et à 0,83 pour la réticuline, ce qui démontre une très bonne performance. La figure 10 et le tableau 2 présentent les moyennes provinciales obtenues pour les colorations de routines et les colorations spéciales au cours des années précédentes depuis le lancement du programme CEQP en 2010.

Figure 10 Résultats des colorations de routine entre 2010-2019

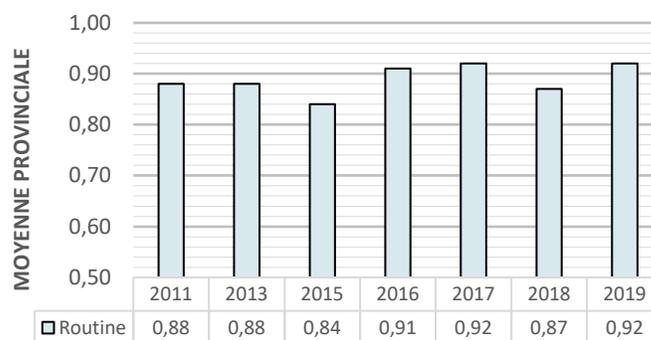


Tableau 2 Résultats des colorations spéciales entre 2010-2019

Année de participation	Grocott	Trichrome	Réticuline
2010	0,78	NA	0,70
2011	NA	0,71	NA
2012	0,82	0,77	0,73
2013	NA	NA	0,79
2014	0,68	0,78	0,83
2015	0,81	NA	NA
2017	NA	NA	0,80
2019	0,79	0,78	0,83

NA non applicable

6.2 Automatisation

En 2019, les trois colorations spéciales ont permis de comparer les techniques manuelles et automatisées, tel que précisé au tableau 3.

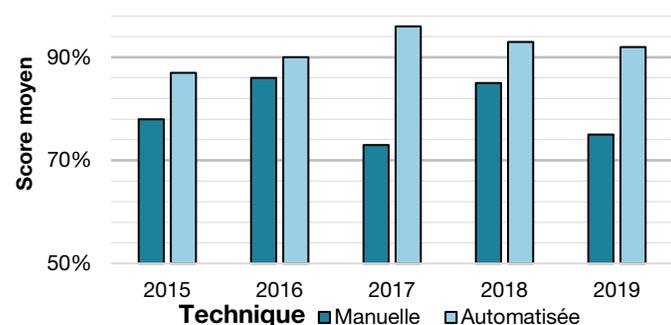
Tableau 3 Comparaison des méthodes manuelles et automatisées

Coloration	Technique manuelle		Technique automatisée	
	Nb de labos	Score moyen	Nb de labos	Score moyen
Grocott	29	74 %	7	92 %
Trichrome	30	75 %	20	92 %
Réticuline	26	76 %	14	91 %

Le score moyen des techniques automatisées a été supérieur à cet essai.

L'examen des résultats des cinq dernières années (fig. 11) démontre par ailleurs que les techniques automatisées ont généralement été plus performantes. En effet, les variances de cette comparaison oscillent entre 0,04 et 0,023 avec une variance moyenne de 0,12.

Figure 11 Scores moyens 2015-2019 en fonction de l'automatisation



Voici les suggestions pour des blocs témoins multi tissulaires :

Colorations de routine : Les tissus lymphoïdes sont d'excellents outils d'évaluation de la coloration de l'hématoxyline. Toutefois, en incluant des tissus supplémentaires dans le bloc témoin, par exemple des fragments gastro-intestinaux, permettra d'observer la coloration des érythrocytes, des cytoplasmes, des cellules musculaires et des tissus de soutien et ainsi d'évaluer toute la gamme d'intensités de couleurs

produites par les contre-colorants éosine, phloxine, érythrosine et/ou safran utilisés.

Grocott : Le *Pneumocystis jirovecii* prend légèrement plus de temps que les champignons pathogènes pour devenir bien coloré ; par conséquent, pour une coloration optimale, il est important de savoir quel organisme est suspecté et d'utiliser le contrôle approprié. Si inconnu, utilisez un contrôle *Pneumocystis*. Les champignons seront trop foncés, mais diagnostiques.

Trichrome : Pratiquement tous les tissus ont un contrôle interne ; cependant, si un contrôle est souhaité, l'utérus, l'intestin grêle, l'appendice et le foie seront des bons témoins.

Réticuline : Les organes dont la trame est riche en réticuline, comme le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse constitueront un bon bloc témoin.

7 Immunohistochimie

En 2019, le programme CEQP évaluait les résultats de tests IHC à l'aide de trois fournisseurs : IQMH, CIQC et CAP. Trente-cinq laboratoires étaient inscrits aux essais d'immunohistochimie, entre 11 et 35 laboratoires par essai ont participé en fonction de leur répertoire d'analyses.

Les rapports d'évaluation de l'IQMH incluait une évaluation quantitative de la technique de coloration. Toutes les lames ont été examinées individuellement par une équipe de quatre évaluateurs qualifiés. Des critères standardisés étaient utilisés pour l'attribution des scores. Les rapports d'évaluation du CIQC incluait une évaluation qualitative de la technique de coloration et la comparaison de l'interprétation de la réaction IHC au résultat d'un laboratoire de référence. Finalement, les rapports d'évaluation du CAP incluait une évaluation quantitative de l'interprétation de la lame d'essai colorée par le participant.

Il est important de souligner que les critères de passage sont différents d'un fournisseur à l'autre.

Pour l'IQMH le score minimum de passage est 0,51, soit 51 %.

- Les scores supérieurs à 0,90 en vert foncé correspondent à un niveau de performance excellent.
- Les scores entre 0,61 à 0,89 en vert pâle correspondent à un niveau de performance acceptable à très bon.
- Les scores entre 0,51 et 0,60 en orange correspondent à un niveau de performance à la limite de l'acceptabilité
Les scores plus bas que 0,50 en rouge correspondent à un niveau de performance sous-optimal.

Pour les fournisseurs CIQC et CAP, le score minimum de passage est de 90 %.

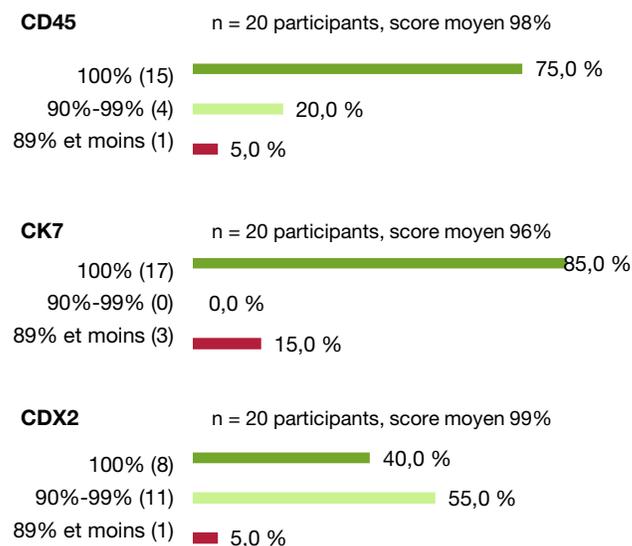
- Les scores de 100 % en vert foncé démontrent un niveau de performance parfait.
- Les scores entre 90 et 99 % en vert pâle démontrent un niveau de performance de bon à très bon.
Les scores plus bas que 90 % en rouge démontrent un niveau de performance sous-optimal.

7.1 Marqueurs de classe I

Les résultats générés aux essais d'aptitude réalisés en 2019 sont illustrés dans les figures 12 et 13. Sept colorations immunohistochimiques ont été évaluées : CD45, CK7, CDX2, CD138, PSA, CK6 (CK5/6) et desmine.

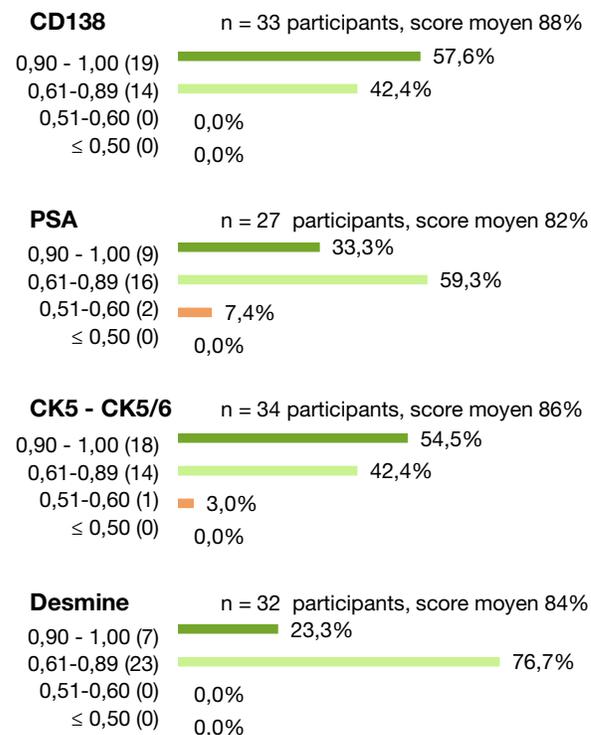
La figure 12 représente la distribution des scores obtenus pour les essais d'aptitude offerts par le fournisseur CIQC.

Figure 12 Marqueurs classe I - résultats CIQC



La figure 13 représente la distribution des scores obtenus pour les essais d'aptitude offerts par le fournisseur IQMH.

Figure 13 Marqueurs classe I - résultats IQMH



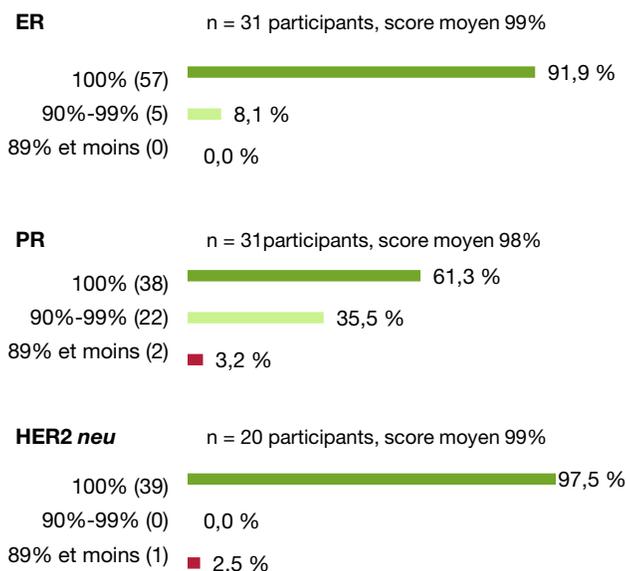
Aux essais d'aptitude pour les marqueurs d'immunohistochimie appartenant à la classe I, la proportion de résultats acceptables a oscillé entre 92,6 et 100 % avec des scores moyens pour chaque activité variant de 82 à 99 %. La moyenne provinciale générale pour l'ensemble des marqueurs de classe I se situe à 90 %, ce qui démontre un excellent niveau de performance provinciale.

7.2 Marqueurs de classe II : cancer du sein

Les résultats disponibles pour les essais 2019 présentent les interprétations des participants en fonction d'interprétations de référence.

Les marqueurs IHC pour les récepteurs hormonaux d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) ainsi que pour HER2 sont utilisés à des fins thérapeutiques, pour le traitement du cancer du sein.

Figure 14 Marqueur classe II - cancer du sein

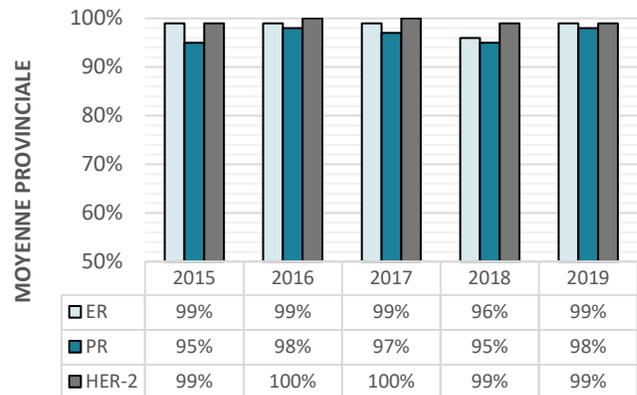


Les résultats des marqueurs IHC du cancer du sein (fig. 14) affichent cette année leur haut taux de concordance habituel avec des moyennes oscillant entre 98 et 99 %.

La figure 15 résume les résultats des marqueurs du cancer du sein obtenus au cours de cinq dernières années du programme CEQP. Les moyennes

provinciales de cette année oscillent entre 98 et 99 %, ce qui démontre un excellent niveau de performance.

Figure 15 Classe II-marqueurs du cancer du sein 2015-2019

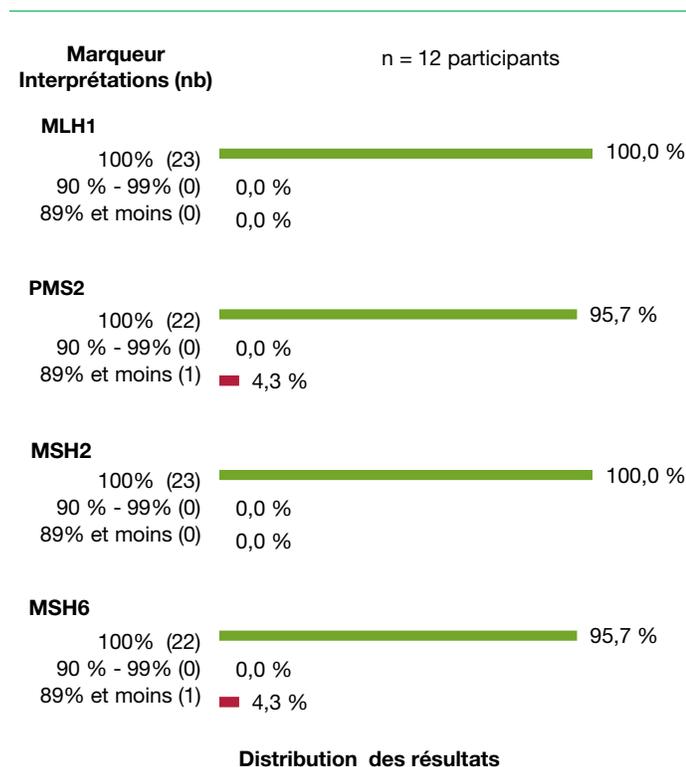


Les scores individuels des participants pour les marqueurs ER/PR oscillent entre 89 et 100 %. On rapporte aussi qu'à l'exception d'un participant, tous les laboratoires ont obtenu 100 % pour leurs évaluations du marqueur HER2 *neu*. L'erreur de transcription des résultats au questionnaire électronique a empêché ce laboratoire d'obtenir un score de 100 % pour les interprétations notées par le pathologiste.

Cette étude démontre la haute qualité des tests IHC réalisés par les laboratoires participants et permet de conclure que les marqueurs du cancer du sein sont réalisés et interprétés de façon fiable et adéquate par les laboratoires québécois.

7.3 Marqueurs de classe II : MMR

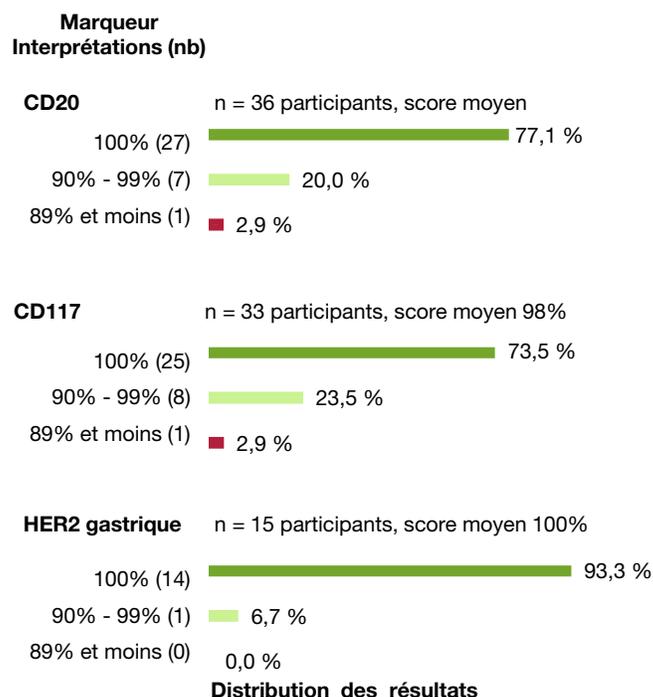
Les résultats des interprétations des quatre marqueurs du MMR – réparation des mésappariements de l'ADN (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) sont présentés dans la figure 16. Ces tests de dépistage, dont l'instabilité des microsatellites, sont utilisés à des fins thérapeutiques.

Figure 16 Classe II – résultats du MMR

Les moyennes provinciales pour les essais d'aptitude des marqueurs MMR oscillent entre 91 et 100 % ce qui représente un excellent niveau de performance. On rapporte aussi qu'à l'exception d'un participant, tous les laboratoires ont obtenu 100 % pour leurs évaluations des marqueurs MMR. L'erreur de transcription des résultats au questionnaire électronique a empêché ce laboratoire d'obtenir un score de 100 % pour les interprétations notées par la pathologiste.

7.4 Autres marqueurs de classe II

Les autres essais réalisés avec le CIQC évaluaient une variété de marqueurs d'IHC générale et spécialisée. La figure 17 présente la distribution des scores obtenus par les participants des essais d'aptitude pour les marqueurs CD20, CD117 et HER2 gastrique.

Figure 17 Autres marqueurs de classe II

Les résultats individuels des participants pour chaque anticorps de cette catégorie oscillent entre 86 et 100 %. Ce qui place la moyenne provinciale à 99 % démontrant un excellent niveau de performance.

8 Essais d'hybridation *in situ*, cytogénétiques et moléculaires

Les tests de compétence du CAP évaluaient des analyses spécialisées dans les domaines de l'hybridation *in situ*, de la cytogénétique, ainsi que de la génétique et de l'oncologie moléculaires.

Treize laboratoires étaient inscrits aux essais du CAP : entre un et huit laboratoires par essai, en fonction de leur menu d'analyse. Tous les participants ont soumis des réponses au CAP qui les a évaluées, compilées et transmises au LSPQ.

Les résultats des essais d'aptitude de 2019 sont comparables aux années précédentes. Les moyennes provinciales aux essais du CAP, catégorisés en fonction du type d'analyse, sont illustrées ci-après.

8.1 ISH/FISH

Dix laboratoires ont participé aux tests d'hybridation *in situ* (ISH), soit par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ou chromogénique (CISH). Le tableau 4 décrit les essais réalisés dans cette catégorie et recense le nombre de laboratoires inscrits et la moyenne provinciale pour chaque essai d'aptitude.

Tableau 4 ISH/FISH : Moyennes provinciales

Essai	Résultats		
	Inscrits*	Moyenne provinciale	
		1 ^{er} envoi	2 ^e envoi
EBV	8	96 %	96 %
Kappa/Lambda	6	95 %	98 %
HER2	5	90 %	100 %
Désordres constitutionnels et hématologiques	3	100 %	100 %
Gliomes : del 1p36 et 19q13	3	100 %	100 %
MDM2	3	100 %	NA
MYC	2	100 %	NA
BCL6	2	NA	100 %

NA : non applicable, aucun matériel expédié.

La moyenne provinciale des tests d'hybridation *in situ*, chromogénique ou en fluorescence, a été de 98 % avec des résultats individuels des participants oscillant entre 75 et 100 %.

8.2 Cytogénétique

Les moyennes provinciales aux essais d'aptitude en cytogénétique ciblant la nomenclature du caryotype et la détection d'anomalies chromosomiques sont présentées dans le tableau 5. Trois laboratoires ont participé à ces essais.

Tableau 5 Cytogénétiques : Moyennes provinciales

Essai	Résultats		
	Inscrits*	Moyenne provinciale	
		1 ^{er} envoi	2 ^e envoi
Caryotype et anomalies chromosomiques	3	92 %	93 %

Au premier essai, la discordance relevée est en cours d'investigation. Une erreur a été identifiée dans la question, ce qui a pu causer la confusion dans les choix de réponse. Cet incident a été rapporté au CAP. Au deuxième essai, une concordance de 100 % est notée.

8.3 Génétique moléculaire

Trois laboratoires ont participé aux essais de génétique moléculaire. Le nombre des participants ainsi que les moyennes provinciales pour les activités de cette catégorie sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 Génétique moléculaire : Moyennes provinciales

Essai	Résultats		
	Inscrits*	Moyenne provinciale	
		1 ^{er} envoi	2 ^e envoi
BRCA1/2	3	84 %	93 %
Connexine 26	1	100 %	100 %
NEM2	1	100 %	100 %

La moyenne provinciale des essais d'aptitude en génétique moléculaire pour l'année 2019 est de 96 % avec des résultats individuels des participants oscillant entre 67 et 100 %.

8.4 Oncologie moléculaire

Six laboratoires étaient inscrits aux essais d'oncologie moléculaire. Ces essais du CAP examinaient des tests de génotypage associé à la malignité lymphoïde et les techniques d'extraction et d'amplification de l'ADN à partir de tissus paraffinés. Le tableau 7 présente le sommaire des moyennes provinciales pour les activités de cette catégorie.

Tableau 7 Oncologie moléculaire : Moyennes provinciales

Essai	Résultats		
	Inscrits*	Moyenne provinciale	
		1 ^{er} envoi	2 ^e envoi
BRAF	4	100 %	100 %
EGFR	4	100 %	100 %
Gène c-kit	3	100 %	97 %
PDGFRA	3	100 %	93 %
KRAS	4	100 %	98 %
Instabilité des microsatellites (HNPCC)	2	100 %	100 %
Translocation du sarcome	2	100 %	100 %
Génotypage, série lymphoïde	4	99 %	100 %

La moyenne générale pour les essais d'oncologie moléculaire en 2019 s'élève à 99 % et les résultats individuels des participants oscillent entre 91 et 100 %, ce qui est un excellent niveau de performance.

9 Activité de formation

Une présentation sur le programme des contrôles externes en cytopathologie offert par le LSPQ a eu lieu durant le Symposium annuel de Cytopathologie, le 17 mai 2019, à Saint-Hyacinthe. Cette présentation interactive a été grandement appréciée par les participants.

10 Conclusion

La qualité avérée des services de pathologie a été maintenue en 2019, autant par le taux de participation élevé que par l'acceptabilité des résultats des essais d'aptitude. L'implémentation du courriel de rappel pour les questionnaires incomplets, envoyé 24 heures avant la date de fermeture des essais, a eu un impact positif sur le taux de participation. Les participants signalent aussi la mise en place de correctifs appropriés aux rares lacunes constatées.

De très bons résultats ont été enregistrés en cytopathologie. Quelques discordances non gynécologiques ont été examinées par les experts et

leurs conclusions ont été transmises aux participants et aux membres de l'APQ.

Les colorations histochimiques servent à détecter des modifications pathologiques dans un tissu à son examen initial. Les méthodes évaluées ont généré de très bons résultats.

L'analyse des résultats 2019 a démontré une excellente qualité de technique pour les colorations d'immunohistochimie de classe I et classe II. Les marqueurs IHC du cancer du sein affichent leur haut taux de concordance habituel.

Les moyennes provinciales des essais d'hybridation *in situ*, cytogénétiques et essais moléculaires ont oscillé entre 93 et 99 %.

11 Références

1. CLSI. Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved Guidelines—Second Edition. CLSI document I/LA28-A2 [ISBN 1-56238-745-6] Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
2. Comité consultatif en anatomopathologie. Plan global d'assurance qualité ; 2009.
3. Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec. Guide d'anatomopathologie ; 2014.
4. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, Cytolyt Fixation and Decalcification Pretreatments Alter Antigenicity in Normal Tissues Compared With Standard Formalin Fixation, Jennette R.Gruchy, MD, MSc, Penny J.Barnes, MD, FRCPC, Kelly A. Dakin Haché, MD, PHD, FRCPC; 2015.
5. ISO 15189:2012, Section 5.6.3.

services malades infectieuses santé services
et innovation microbiologie toxicologie prévention des maladies chroniques
santé au travail innovation santé au travail impact des politiques publiques
impact des politiques publiques développement des personnes et des communautés
promotion de saines habitudes de vie recherche services
santé au travail promotion, prévention et protection de la santé impact des politiques
sur les déterminants de la santé recherche et innovation services de laboratoire et diagnostic
recherche surveillance de l'état de santé de la population

www.inspq.qc.ca