

NORMES D'ACCEPTABILITE EN HEMOSTASE

Propositions du groupe de travail du GEHT Août 2014



Ces normes d'acceptabilité pour les principaux paramètres d'hémostase sont issues d'une collaboration entre les membres du GEHT, les principales associations de contrôles de qualité françaises et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Membres du groupe de travail du GEHT :

Dr Claire FLAUJAC
Dr Sylvie MARION
Dr Jacqueline ROUSSI
Dr Jean-Pierre CAMBUS
Dr Emmanuel de MAISTRE
Dr Alain STEPANIAN

Associations de contrôles de qualité :

- ASQUALAB représentée par le Dr Alain STEPANIAN
- ASCOSUD représentée par le Pr Henri PORTUGAL
- BIOLOGIE PROSPECTIVE représentée par M Jean Pascal SIEST
- PROBIOQUAL représentée par le Dr Chantal BON

ANSM

représentée par Mme Anne GUYARD

Biostatisticien

Dr David HAJAGE (URC PARIS Nord)

OBJECTIFS ET DEFINITIONS :

L'objectif de ce travail est de proposer des limites d'acceptabilité pour la validation continue du processus analytique, selon les critères du suivi de la reproductibilité comme validation de la fidélité, et des biais comme validation de l'inexactitude (justesse), tels que définis par le SH GTA 06 du COFRAC.

En effet, ce texte précise: « Il est fondamental de souligner que le laboratoire doit avoir une politique et une stratégie en terme de contrôle de qualité [...]. Il est à rappeler que le choix des indicateurs de performances et limites d'acceptabilité associées d'une méthode doit se faire préalablement (lorsqu'ils existent) à la mise en place du contrôle de qualité :

- le choix est du ressort du biologiste médical,
- le choix reflète l'état de l'art et la pertinence de l'interprétation clinique des résultats. Il peut s'appuyer sur les recommandations de la Haute Autorité de santé, des sociétés savantes ou de conférences de consensus, sur des publications scientifiques ou par défaut, sur les règles d'interprétation des organisateurs des EEQ. »

Les seuils d'acceptabilité ont été définis, à partir du recueil des résultats de coefficients de variation (CV) et de biais des laboratoires obtenus auprès des associations de contrôles de qualité, selon :

- **Valeurs recommandées** = valeurs de CV ou de biais $< 90^{\text{e}}$ percentile de la distribution des CV ou des biais
- **Valeurs acceptables** = valeurs de CV ou de biais $\geq 90^{\text{e}}$ mais $\leq 95^{\text{e}}$ percentile de la distribution des CV ou des biais
- **Valeurs non conformes** = valeurs de CV ou de biais $> 95^{\text{e}}$ percentile de la distribution des CV ou des biais

METHODOLOGIE :

Pour le calcul des CV acceptables pour la reproductibilité, nous avons utilisé les données des contrôles internes de qualité (CIQ) issus des différentes associations. Ces données portent sur des CIQ ayant été utilisés durant au moins un an, quels que soient les niveaux disponibles au sein des différentes associations. Pendant cette période, nous avons recueilli le nombre total de valeurs, les valeurs moyennes (cibles des différents programmes de CIQ), les écarts-types et les CV de chaque laboratoire. Les CV ont été calculés selon la formule suivante :

$$\text{CV en \%} = (\text{Ecart-type} / \text{moyenne}) \times 100$$

Les mesures analysées par test sont indépendantes du type d'automate ou de réactif.

| Paramètres | Etendue des cibles des CIQ | Nombre de valeurs analysées |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| Temps de quick (TQ) (secondes) | 13,1-29,1 | 38 840 |
| Taux de prothrombine (TP) (%) | 25,6-95 | 134 195 |
| International Normalized Ratio (INR) | 1,1-3,3 | 80 493 |
| Temps de céphaline + activateur de première intention (TCA) (secondes) | 31,0-72,0 | 73 862 |
| Temps de céphaline + activateur de seconde intention (TCA) (ratio) | 0,97-1,72 | 80 775 |
| Fibrinogène (g/L) | 1,2-2,5 | 108 140 |
| Facteur II (FII) (%) | 42,5-98,2 | 34 822 |
| Facteur V (FV) (%) | 40,2-100,8 | 34 954 |
| Facteur VII (FVII) (%) | 42,4-105,5 | 11 369 |
| Facteur VIII (FVIII) (%) | 35,3-99,4 | 4 687 |
| Facteur IX (FIX) (%) | 47,0-113,4 | 3 807 |
| Facteur X (FX) (%) | 42,9-102,7 | 11 650 |
| Facteur XI (FXI) (%) | 36,4-105,1 | 3 563 |
| Facteur XII (FXII) (%) | 42,2-108,8 | 2 909 |
| VWF:Ag (%) | 46,0 et 117,1 | 958 |
| VWF:RCo (%) | 36,2 et 76,8 | 664 |
| Antithrombine (AT) (%) | 41,4-105,8 | 9 471 |
| Protéine C (PC) (%) | 44,9-111,8 | 4 495 |
| Protéine S (PS) (%) | 37,2-90 | 973 |

Pour le calcul des biais acceptables pour l'évaluation de la justesse (ou inexactitude), nous avons utilisé les données des évaluations externes de la qualité (EEQ) des associations et les données de l'ANSM. Le biais a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Biais en \%} = (\text{valeur du laboratoire} - \text{valeur vraie}) / \text{valeur vraie} \times 100$$

La valeur vraie a été considérée comme étant la moyenne générale obtenue avec l'ensemble des points pour un même programme d'EEQ.

Les mesures analysées par test sont indépendantes du type d'automate ou de réactif.

| Paramètres | Etendue des cibles des EEQ | Nombre de valeurs analysées |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Temps de quick (TQ) (secondes) | 12,7-38,9 | 8 127 |
| Taux de prothrombine (TP) (%) | 18,3-96,7 | 19 289 |
| International Normalized Ratio (INR) | 1,0-4,8 | 1 5984 |
| TCA (secondes) | 31,0-72,0 | 19 420 |
| TCA (ratio) | 1,0-2,1 | 451 |
| Fibrinogène (g/L) | 0,7-3,3 | 15 492 |
| Facteur II (FII) (%) | 12,9-92,5 | 2 747 |
| Facteur V (FV) (%) | 31,4-99,6 | 3 610 |
| Facteur VII (FVII) (%) | 5,8-97 | 2 646 |
| Facteur VIII (FVIII) (%) | 10,5-118 | 2 104 |
| Facteur IX (FIX) (%) | 13,8-103,5 | 2 200 |
| Facteur X (FX) (%) | 12,0-95,5 | 2 584 |
| Facteur XI (FXI) (%) | 32,4-98,2 | 1 378 |
| Facteur XII (FXII) (%) | 38,1-101 | 1 172 |
| VWF:Ag (%) | 60,2-62,4 | 347 |
| VWF:RCo (%) | Pas de données | |
| Antithrombine (AT) (%) | 31,9-99,8 | 2 379 |
| Protéine C (PC) (%) | 23,3-106 | 714 |
| Protéine S (PS) (%) | 21,9-85,7 | 574 |

Pour un paramètre donné, la distribution des valeurs de CV ou de biais est différente selon la cible (valeur moyenne). Nous avons donc utilisé un test de Wald pour comparer le comportement d'un contrôle de qualité en fonction des valeurs moyennes obtenues. Ainsi, les découpages des valeurs de chaque paramètre ne comportent pas une valeur pour la zone dite « normale » et une valeur pour la zone dite « pathologique », mais au contraire un découpage au plus près du comportement des contrôles de qualité. A titre d'exemple, le CIQ du fibrinogène ayant le même comportement quel que soit le niveau, les 108140 valeurs de CV ont été analysées ensemble.

Pour un paramètre donné, lorsque les données étaient insuffisantes pour proposer des CV ou des biais acceptables, le groupe du GEHT a décidé de proposer par défaut, les CV et les biais les plus larges. Ces valeurs sont en italiques dans le tableau de synthèse.

RESULTATS :**Normes acceptables pour les coefficients de variation
(reproductibilité)**

| Paramètres | Bornes | CV maximum recommandés (90^e percentile) | CV maximum acceptables (95^e percentile) |
|------------------------|-----------------|---|---|
| TP % | < 25 | 6,8 % | 7,9 % |
| | 25 - 43 [| 6,8 % * | 7,9 % * |
| | ≥ 43 | 4,8 % | 5,6 % |
| TQ secondes | < 20 | 2,9 % | 3,6 % |
| | 20 - 21 [| 3,8 % | 5,0 % |
| | ≥ 21 | 6,0 % | 7,5 % |
| INR | < 1,1 | 4,4 % | 5,0 % |
| | 1,1 - 1,6 | 5,3 % * | 7,2 % * |
| | 1,7 - 2,0 [| 5,3 % | 7,2 % |
| | 2,0 - 3,0 | 7,5 % * | 8,5 % * |
| | ≥ 3,0 | 7,5 % | 8,5 % |
| TCA secondes | < 40 | 3,9 % | 4,9 % |
| | 40 - 45 [| 4,0 % | 4,6 % |
| | ≥ 45 | 4,7 % | 5,3 % |
| TCA ratio | < 1,1 | 3,1 % | 4,1 % |
| | ≥ 1,1 | 4,7 % | 5,3 % |
| Fibrinogène g/L | tous niveaux | 6,5 % | 7,6 % |
| FII % | < 42 | 6,6 % | 7,5 % |
| | 42- 91 | 6,6 % * | 7,5 % * |
| | > 90 | 5,7 % | 6,3 % |
| FV % | ≤ 41 | 7,2 % | 8,3 % |
| | 41-90[| 7,2 % * | 8,3 % * |
| | ≥ 90 | 6,7 % | 7,2 % |
| FVII % | < 50 | 8,1 % | 8,9 % |
| | 50-97 | 8,1 % * | 8,9 % * |
| | >97 | 6,6 % | 7,6 % |
| FX % | < 50 | 7,3 % | 8,0 % |
| | 50-90[| 7,3 % * | 8,0 % * |
| | ≥ 90 | 6,1 % | 7,0 % |
| FVIII % | tous niveaux | 7,9 % | 9,5 % |

| Paramètres | Bornes | CV maximum recommandés (90 ^e percentile) | CV maximum acceptables (95 ^e percentile) |
|-----------------|--------------|---|---|
| FIX % | < 55 | 8,4 % | 10,1 % |
| | 55-102[| 8,4 % * | 10,1 % * |
| | ≥ 102 | 6,8 % | 7,5 % |
| FXI % | < 40 | 8,4 % | 9,7 % |
| | 40-92[| 8,4 % * | 9,7 % * |
| | ≥ 92 | 7,4 % | 8,0 % |
| FXII % | < 50 | 9,1 % | 12,3 % |
| | 50-100[| 9,1 % * | 12,3 % * |
| | ≥ 100 | 7,5 % | 7,9 % |
| VWF:Ag % | Tous niveaux | 7,7 % | 9,2 % |
| VWF:RCo % | tous niveaux | 12,9 % | 17,2 % |
| Antithrombine % | < 45 | 10,7 % | 12,7 % |
| | 45 - 100 [| 10,7 % * | 12,7 % * |
| | ≥ 100 | 5,5 % | 6,3 % |
| Protéine C % | tous niveaux | 6,7 % | 8,7 % |
| Protéine S % | tous niveaux | 8,4 % | 9,1 % |

* toutes ces valeurs de CV recommandés ou acceptables sont proposées par défaut au plus large pour les zones où les données des CIQ étaient insuffisantes pour établir des seuils.

Normes acceptables pour les biais (inexactitude)

| Paramètres | Bornes | Biais maximum recommandés (90 ^e percentile) | Biais maximum acceptables (95 ^e percentile) |
|-------------|--------------|--|--|
| TP % | 0 - 29 | 22,7 % | 27,7 % |
| | > 29 | 8,5 % | 10,0 % |
| TQ secondes | < 17 [| 8,2 % | 11,9 % |
| | [17 - 23 [| 14,0 % | 19,5 % |
| | ≥ 23 | 30,0 % | 38,7 % |
| INR | < 1,6 | 6,0 % | 7,0 % |
| | [1,6 - 1,9 [| 7,3 % | 9,1 % |
| | [1,9 - 3,0 [| 10,7 % | 13,4 % |
| | ≥ 3,0 | 20,5 % | 23,4 % |

| Paramètres | Bornes | Biais maximum recommandé (90e percentile) | Biais maximum acceptable (95e percentile) |
|------------------------|-----------------|--|--|
| TCA secondes | < 33 | 15,6 % | 17,7 % |
| | 33 - 50 [| 18,6 % | 21,0 % |
| | 50 - 69 [| 14,6 % | 17,7 % |
| | ≥ 69 | 12,6 % | 17,9 % |
| TCA ratio | tous niveaux | 14,8 % | 18,7 % |
| Fibrinogène g/L | < 1,6 [| 31,2 % | 38,9 % |
| | [1,5 - 2 [| 16,3 % | 19,8 % |
| | ≥ 2,3 | 11,4 % | 14,8 % |
| FII % | < 30 | 16,0 % | 27,4 % |
| | ≥ 30 | 10,0 % | 12,4 % |
| FV % | tous niveaux | 12,5 % | 17,7 % |
| FVII % | tous niveaux | 11,0 % | 15,0 % |
| FX % | tous niveaux | 8,7 % | 11,7 % |
| FVIII % | tous niveaux | 15,5 % | 18,8 % |
| FIX % | < 36 | 28,3 % | 32,5 % |
| | ≥ 36 | 14,0 % | 18,7 % |
| FXI % | < 61 | 18,8 % | 24,7 % |
| | ≥ 61 | 14,7 % | 17,9 % |
| FXII % | tous niveaux | 13,0 % | 16,0 % |
| VWF:Ag % | tous niveaux | 14,4 % | 17,9 % |
| VWF:RCo % | pas de donnée | | |
| Antithrombine % | < 81 | 16,0 % | 19,1 % |
| | ≥ 81 | 8,6 % | 10,5 % |
| Protéine C % | <98 | 18,4 % | 23,3 % |
| | ≥ 98 | 11,3 % | 17,2 % |
| Protéine S % | tous niveaux | 27,0 % | 34,9 % |

* Les valeurs de biais recommandées ou acceptables sont proposées par défaut au plus large pour les zones où les données des EEQ étaient insuffisantes pour établir des seuils.

CONCLUSION :

Ces limites acceptables ont été établies en collaboration avec la plupart des associations de contrôles de qualité françaises de manière indépendante des fournisseurs de réactifs ou d'analyseurs. Elles couvrent la plupart des paramètres d'hémostase spécialisée. Il conviendra cependant de relativiser la puissance statistique pour certains paramètres, mais actuellement il n'existe pas de données comparables. Enfin, ces seuils ont été établis à partir des CIQ et des EEQ des années 2008 et 2009 principalement, il conviendra donc également d'être prudent en cas d'extrapolation à des techniques non commercialisées à l'époque.

Par ailleurs, le GEHT a validé ces différents seuils avec plusieurs laboratoires (16 CHU en démarche d'accréditation et 1 CHU accrédité, 3 CHG/CHR en cours de démarche d'accréditation et 7 laboratoires privés accrédités). Les seuils proposés reflètent la réalité de ces différents laboratoires.

Ces valeurs pourront être réactualisées par le groupe de travail du GEHT.