



**HAL**  
open science

## **Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO " STAR " : l'INR est-il un paramètre robuste ?**

Amine Laoudy, Camélia Marnia, Pamela Nguele Anne, Virginie Siguret,  
Emmanuel Curis, Ioannis Nicolis

### **► To cite this version:**

Amine Laoudy, Camélia Marnia, Pamela Nguele Anne, Virginie Siguret, Emmanuel Curis, et al.. Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO " STAR " : l'INR est-il un paramètre robuste ?. Acta discipulorum academiae medicamentariae artis, 2016, 1, pp.15-21. <hal-01379565>

**HAL Id: hal-01379565**

**<https://hal.science/hal-01379565v1>**

Submitted on 13 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

# Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO « STAR » : l'INR est-il un paramètre robuste ?

Étudiants : Amine LAUDY ; Camélia MARNIA ; Anne Paméla NGUELE  
Enseignants : Virginie SIGURET ; Emmanuel CURIS ; Ioannis NICOLIS

## Résumé

L'ensemble des laboratoires de biologie médicale a l'obligation, pour chaque analyse, de s'engager dans une démarche d'accréditation selon les référentiels du Comité français d'accréditation (COFRAC) et la norme européenne EN ISO 15189. Le service d'hématologie de l'hôpital Lariboisière a souhaité étendre sa portée d'accréditation début 2015 à l'hémostase, en intégrant le temps de Quick (TQ), le taux de prothrombine (TP) et l'*International Normalized Ratio* (INR) par mesure automatisée.

Nous rapportons ici notre expérience de vérification de la méthode de mesure automatisée de l'hémostase au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Lariboisière. Les résultats des performances obtenues sur deux analyseurs STAGO « STAR » utilisés en miroir sont présentés dans cet article.

Ainsi, la répétabilité, la fidélité intermédiaire et la justesse des mesures sont évaluées dans le dessein de conclure à la conformité des valeurs de TP/TQ/INR obtenues, ce que nos essais ont permis d'attester.

## Introduction

Parmi les normes à respecter, pour la mesure d'une grandeur biologique quelconque, figure une vérification initiale de la méthode utilisée en préalable de la démarche, le passage systématique de contrôles internes de qualité (CIQ), avec une périodicité définie, et une comparaison inter-laboratoires des résultats réalisée par une organisation tierce. L'objectif est de déterminer pour chaque laboratoire les performances analytiques des tests selon le *Guide technique des analyses* (GTA-04).

Le temps de Quick (TQ) est une analyse d'hémostase réalisée quotidiennement dans tous les laboratoires. C'est en premier lieu un test global de la coagulation qui explore la voie du facteur tissulaire de la coagulation *in vitro*, soit les facteurs dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII et X) et les indépendants (facteurs I et V). L'allongement du TQ, permet ainsi de dépister (figure 1), s'il est isolé, un déficit en facteur de coagulation VII, très exceptionnel, ou un début d'hypovitaminose K, et s'il est associé à un allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA), un déficit isolé en facteur de coagulation II, V, X ou un déficit combiné affectant ces trois facteurs, mais aussi le facteur VII, et parfois le fibrinogène.

Le rendu des résultats de ce test s'effectue essentiellement sous forme d'un rapport, l'*International Normalized Ratio* (INR), défini par

$$INR = \left( \frac{TQ[\text{malade}]}{TQ[\text{témoin}]} \right)^{ISI}$$

où ISI est l'indice de sensibilité internationale du réactif [1]. Ce rapport permet de standardiser le temps de Quick, afin d'éliminer les biais pouvant être associés à des variations, tant au niveau du TQ témoin qu'au niveau du TQ patient. L'indice ISI utilisé pour standardiser le temps de Quick mesuré, est variable selon à la fois le fournisseur et le lot de réactif utilisé, il est donc propre à chaque laboratoire. Ainsi, d'un laboratoire à un autre le suivi de l'INR est possible [2]. Plus le temps de coagulation s'allonge et plus l'INR calculé augmente.

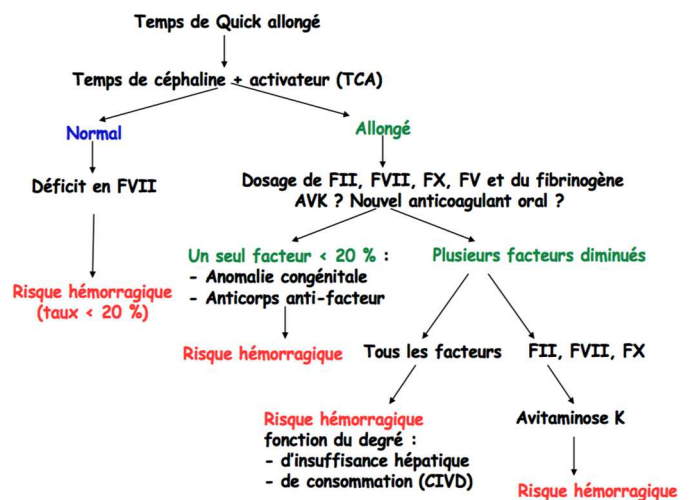


Figure 1 : diagnostic d'une anomalie de la coagulation.

D'après une illustration réalisée par le corps professoral de l'Université Paris Descartes dans le cadre des enseignements d'hématologie.

Ce test est le seul utilisé pour suivre les patients traités par anti-vitamine K (AVK) afin d'adapter les posologies pour obtenir un INR cible qui est fonction de l'indication. Les AVK sont prescrits dans environ 80 % des cas pour une indication cardiologique. Dans ce cadre, un INR compris entre 2 et 3 est recherché (figure 2), avec une valeur cible de 2,5, alors qu'un INR inférieur à 2 reflète un risque thrombotique (patient insuffisamment anti-coagulé) et un INR supérieur à 3 correspond à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie (patient est trop anti-coagulé). Le patient doit idéalement passer plus de 70 % du temps sous traitement par AVK dans la zone thérapeutique. Un traitement équilibré correspond à un INR stable retrouvé lors de plusieurs contrôles consécutifs pour une même dose. Ainsi, en 2013, près de 14 millions de contrôles de l'INR ont été réalisés afin de suivre des patients sous AVK en France.

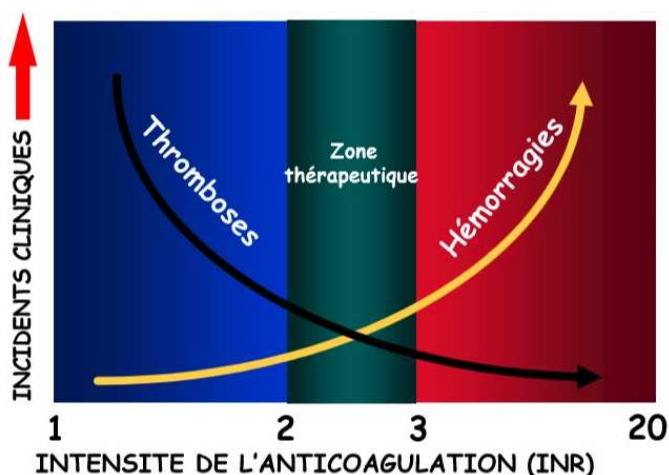


Figure 2 : interprétation de l'INR pour un traitement usuel par anticoagulant anti-vitamine K.

Dans certaines situations spécifiques, l'INR cible doit être plus élevé, soit compris entre 3 et 4,5 ; pour que le traitement soit efficace. Les AVK constituent, en France, la classe pharmacologique possédant la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables en raison de l'étroite fenêtre thérapeutique de ces molécules.

Si, historiquement, l'expression du temps de Quick en INR n'était pertinente que dans le cadre de la surveillance d'un traitement par anti-vitamine K, actuellement son utilisation s'est étendue et permet plus globalement d'évaluer le caractère d'hypocoagulabilité d'un patient relatif à son contexte clinique. Nous rappelons qu'en dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet dit « normal » au regard de ses temps de coagulation est en général inférieur ou égal à 1,2 et que, dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique accru [3].

## Matériel et Méthodes

Les différentes évaluations ont été réalisées de janvier à avril 2015

Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté après adjonction de thromboplastine calcique. Lorsqu'il est exprimé en pourcentage par rapport à un plasma témoin, grâce à une droite d'étalonnage (droite de Thivolle ; figure 3), il permet de déterminer le taux de prothrombine (TP) dont la valeur usuelle est comprise entre 70 et 130 %. La droite de Thivolle est obtenue à partir de dilutions successives de plasma témoin « normal », dont le TP est égal à 100 % lorsqu'il n'est pas dilué, à 50% lorsqu'il est dilué au demi, etc. [3].

### Nature des échantillons pour l'étude

Les plasmas « contrôles » (CO, fournis par Asqualab : Association d'assurance qualité des laboratoire de biologie médicale) sont des plasmas humains lyophilisés à reconstituer avant utilisation. La péremption du lot utilisé est d'environ 18 mois. Deux niveaux de contrôle ont été utilisés : le niveau normal (CO15) et un niveau pathologique (CO16). Il s'agit d'un contrôle non titré, dit

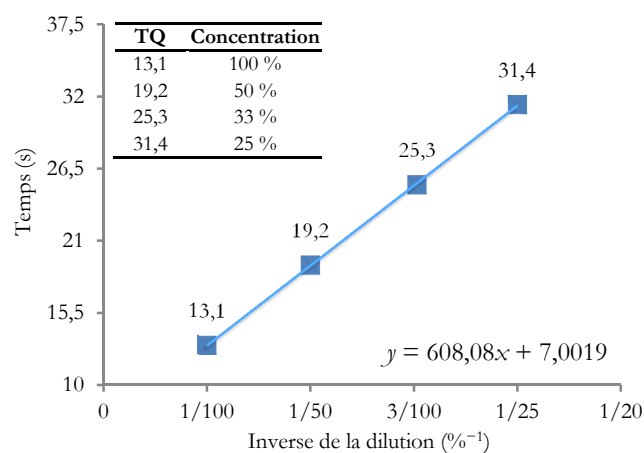


Figure 3 : exemple de droite de Thivolle pour convertir les temps de Quick en temps de prothrombine

Les valeurs utilisées, dans le tableau, ont été obtenues avec l'appareil STAGO STAR 5478 au laboratoire de Lariboisière.

« de précision ». Périodiquement, l'Asqualab diffuse un récapitulatif des valeurs cibles (document 1 de l'annexe).

### Étalonnage

Le temps de Quick est mesuré à l'aide de la Neoplastin CI+ (Lot n° 112350, Stago, Asnières) sur un automate STAR (Stago) à détection chronométrique. Deux automates Stago « STAR » permettant une détection électro-magnétique du caillot sont utilisés en alternance à Lariboisière : le 5478 (automate de référence) et le 3737. Le fournisseur (Stago) propose une pré-calibration, fournit l'indice de sensibilité de la thromboplastine (1,30 pour le lot de réactif utilisé), ainsi que le temps du témoin pour le calcul de l'INR (13,1 s).

Comme les valeurs (TQ, TP, INR) sont mesurées selon les recommandations strictes du fournisseur, l'examen est dit de portée A (COFRAC), c'est à dire que la « validation » correspond à une vérification des performances du système analytique (analyseur et réactif), lors de la mise en application (routine) dans le laboratoire. Cette vérification permet de confirmer la fiabilité des résultats obtenus (« aptitude à l'emploi »), en fonction des objectifs définis pour satisfaire les besoins cliniques<sup>7</sup>.

La méthode classique consiste à diluer un plasma normal avec du NaCl 0,9 % (ou une solution tampon). Le nombre de dilutions devrait être de trois au minimum (p. ex. 1/2, 1/3 et 1/5). Les temps de coagulation obtenus et les pourcentages (dans notre exemple 100, 50, 33,3 et 20 %) sont portés sur un graphique [6]. Généralement, on obtient une relation linéaire soit après transformation logarithmique des temps de coagulation et des pourcentages, soit directement des temps secondes en fonction de l'inverse des dilutions (figures 3 et 4). Tous les automates et la presque totalité des semi-automates possèdent un logiciel de calcul approprié pour permettre la calibration.

Conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, il convient de valider tout étalonnage d'un paramètre par le passage de contrôles internes de qualité (CIQ) avant l'analyse des échantillons de patients.

### Contrôle Qualité Interne (CIQ)

La maîtrise interne de la qualité est l'ensemble des procédures destinées à surveiller les performances du laboratoire. L'objectif étant de surveiller en continu les opérations et les résultats de mesure pour décider si les résultats sont suffisamment fiables afin d'être communiqués, ainsi qu'homologué au niveau national par le biais d'une accréditation délivrée par le COFRAC. Pour cela, on procède à la réalisation des tests suivants.

- *Étude de la répétabilité et de fidélité intermédiaire – Justesse*

Les modes opératoires pour la réalisation des études de répétabilité et de reproductibilité ont été rédigés au préalable et mis à la disposition du personnel. Les dates et les fonctions des opérateurs ont été systématiquement tracées. Pour les études de répétabilité et de reproductibilité, le numéro de lot pour chaque niveau de CIQ, le nom des différents réactifs utilisés ainsi que leur référence ont été consignés dans un tableau de manière systématique pour chacun des automates.

L'évaluation de la répétabilité est indispensable lors de l'installation d'un nouvel analyseur afin de connaître les performances initiales. Ces essais ont été réalisés par les techniciens référents de l'automate en utilisant le programme « répétabilité » prévu par le constructeur. L'effectif idéal est de 30 répétitions pour une interprétation statistique et il est recommandé d'utiliser au minimum 2 niveaux de concentration, avec si possible un niveau proche de la zone décisionnelle (SHGTA 04) [7]. Dans notre cas, 32 passages ont été réalisés.

Les essais de fidélité intermédiaire (reproductibilité) ont été réalisés par tous les techniciens du secteur. Les valeurs ont ensuite été adressées, comme à la fin de chaque période, pour un traitement des données par Asqualab, permettant la comparaison inter-laboratoires (CIL) des CIQ. Les valeurs observées par chaque utilisateur d'un CIQ donné sont centralisées par l'organisme qui les confronte avec celles des autres utilisateurs (les « pairs »). Cette comparaison est gage de qualité pour les laboratoires et permet de les aider à garantir la fiabilité et la précision de leurs systèmes d'analyse.

La justesse a été déterminée en utilisant les résultats des CIQ et CIL. Les résultats ont été comparés avec les valeurs du fournisseur, quand elles existaient, et avec les seuils donnés par les recommandations du groupe de travail du Groupe d'étude de l'hémostasie et de la thrombose (GEHT) d'août 2014.

Les données issues de l'automate (au format CSV) ont été classées en fichiers tableurs exploitables avant analyse sur le logiciel R. Les autres données brutes ont été archivées dans un dossier spécifique.

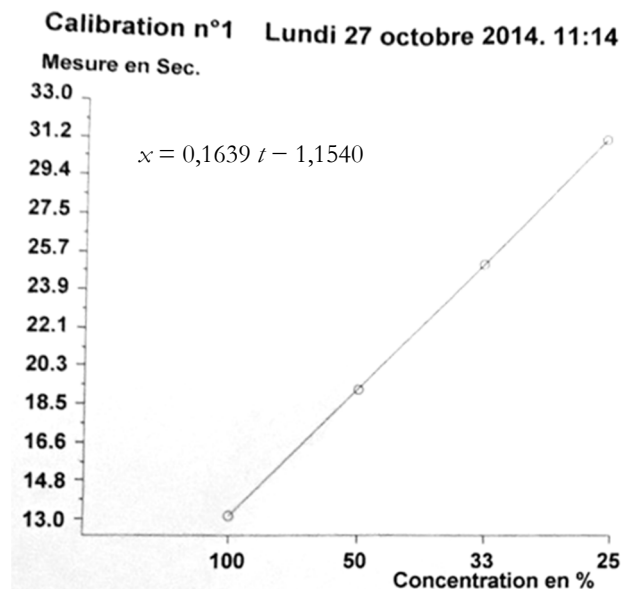


Figure 4 : exemple de droite de Thivolle pour convertir les temps de Quick en temps de prothrombine

Les valeurs utilisées ont été obtenues avec l'appareil STAGO STAR 5478 au laboratoire de Lariboisière.

- *Comparaison des résultats inter-automates*

Quarante échantillons d'hémostasie à deux niveaux différents, pathologique et « normal », d'une tranche horaire donnée, ont été sélectionnés puis analysés sur chacun des automates. Les TP obtenus en série sur chaque STAR ont permis d'évaluer la concordance inter-automates grâce à une analyse sur graphe de Bland-Altman [8]. La moyenne des différences permet donc d'évaluer le biais permettant d'évaluer la qualité inter-automates de la reproductibilité des données.

### Analyses statistiques

Les résultats ont été présentés à l'aide d'un tableur Excel® et traités exclusivement par le logiciel R sur MAC OS X avec adjonction de la bibliothèque complémentaire BlandAltmanLeh.

Les intervalles de confiance à 95 % (IC<sub>95</sub>) ont été obtenus par la méthode du *bootstrap* : un nombre  $n$  de pseudo-échantillons sont obtenus par tirage au sort parmi les résultats expérimentaux et pour chacun d'eux, la grandeur souhaitée est recalculée, conduisant à  $n$  valeurs différentes de la grandeur. La distribution de ces  $n$  valeurs (distribution « *bootstrap* ») permet de déterminer la précision de l'estimation de la grandeur. On détermine l'intervalle de confiance à 95 % en identifiant les percentiles 2,5 % et 97,5 % de la distribution « *bootstrap* ». Pour obtenir un intervalle de confiance ainsi, le nombre de simulations  $n$  doit être suffisamment grand ; dans notre cas,  $n$  est fixé à 1500.

### Résultats

Les résultats des différents essais sont représentés dans des tableaux pour chacun des automates.

	Niveau de contrôle	TQ moyen	Écart-type	CV	IC du CV	CV maximal acceptable (GEHT)	Conclusion
STAR 3737	CO15 normal	15,0	0,098	0,646	[0,477 ; 0,767]	2,7	conforme
	INR normal	1,20	0,010	0,841	[0,637 ; 1,001]	5,4	conforme
	CO16 pathologique	28,7	0,134	0,468	[0,347 ; 0,564]	5,625	conforme
	INR pathologique	2,8	0,017	0,608	[0,883 ; 1,447]	6,375	conforme
STAR 5478	CO15 normal	15,3	0,109	0,714	[0,450 ; 0,927]	2,7	conforme
	INR normal	1,22	0,011	0,928	[0,582 ; 1,210]	5,4	conforme
	CO16 pathologique	28,7	0,172	0,601	[0,486 ; 0,671]	5,625	conforme
	INR pathologique	2,77	0,022	0,781	[0,638 ; 0,887]	6,375	conforme

**Tableau 1. Résultats obtenus pour la répétabilité du TQ(s) et de l'INR.**

CV: coefficient de variation. Les coefficients de variation maximaux, fournis par Asqualab, étant définis pour la reproductibilité, nous avons utilisé la formule<sup>1</sup> CV de répétabilité = CV reproductibilité × 0,75 afin de conclure sur la répétabilité du temps de Quick.

### Performances de l'automate

#### • Répétabilité

Les essais de répétabilité ont été effectués par 32 passages successifs d'un même échantillon de plasma dans les mêmes conditions (opérateur, réactif, instrument, étalonnage) sur chaque automate (3737 ; 5478) grâce à deux lots de contrôle fournis par Asqualab, le lot n° CO15 « Normal » et le lot n° CO16 « Pathologique ». Les résultats obtenus lors du traitement des données sont présentés dans le tableau 1.

Le TP n'étant qu'une expression en pourcentage du TQ, l'étude d'un seul de ces deux paramètres est suffisante pour mener à bien les études de répétabilité et reproductibilité.

Le coefficient de variation (CV), calculé par  $CV = 100 \frac{s}{m}$  où  $s$  est l'écart-type et  $m$  la moyenne, permet une évaluation de la répétabilité de la méthode exprimée en %. Lors de la vérification, le CV calculé est comparé au CV maximal acceptable, calculé grâce à des données de contrôles internes de qualité (CIQ) issus des différentes associations de contrôle qualité.

En raisonnant sur les résultats de répétabilité obtenus, que ce soit pour l'automate STAR 3737 ou STAR 5478, les valeurs mesurées présentent un CV compris dans l'intervalle de confiance donné dans le tableau 1. Ces

résultats sont donc conformes, au regard de la répétabilité, d'après les seuils acceptables selon les recommandations d'août 2014 du GEHT pour la répétabilité de mesure pour l'INR.

#### • Fidélité intermédiaire — reproductibilité

L'essai de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) consiste à analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un des facteurs : l'opérateur, le temps, les lots de réactifs, éventuellement les étalonnages...<sup>10</sup>.

Les TQ, TP et INR des plasmas CO15 et CO16 ont été analysés sur une période de plus de 15 jours et les résultats comparés à ceux du groupe de pairs d'Asqualab (tableau 2). À l'instar des résultats de répétabilité, les données normales et pathologiques mesurées ont un coefficient de variation en-dessous de la limite acceptable à la fois pour le TP et l'INR. Ainsi, d'après les valeurs fournies par la proposition du groupe de travail du GEHT d'août 2014, les résultats se sont avérés conformes pour la reproductibilité.

#### • Justesse

La justesse est l'écart entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence (ou valeur vraie). La connaissance de la valeur vraie repose actuellement sur les valeurs assignées associées aux échantillons de contrôle.

	Niveau de contrôle	n	Moyenne	Écart-type	CV	IC du CV	CV Fournisseur	CV maximal acceptable (GEHT)	Conclusion
STAR 3737	CO15 normal	64	78,5	2,45	3,13	[2,40 ; 3,78]	4,3	5,6	conforme
	INR normal	64	1,17	0,026	2,20	[1,64 ; 2,73]	NC	5,0	conforme
	CO16 pathologique	64	29,6	1,16	3,94	[2,99 ; 4,87]	2,4	7,9	conforme
	INR pathologique	64	2,64	0,11	4,03	[2,93 ; 4,89]	NC	5,0	conforme
STAR 5478	CO15 normal	86	78,9	2,72	3,45	[2,47 ; 4,51]	4,3	5,6	conforme
	INR normal	86	1,16	0,026	2,23	[1,68 ; 2,80]	NC	5,0	conforme
	CO16 pathologique	84	29,0	0,931	3,21	[2,59 ; 3,81]	2,4	7,9	conforme
	INR pathologique	84	2,69	0,085	3,16	[2,50 ; 3,75]	NC	8,5	conforme

**Tableau 2. Résultats de fidélité intermédiaire du temps de prothrombine (%) et de l'INR.**

NC : non-communicé ; CV : coefficient de variation. Nous avons utilisé l'équation de la droite de Thivolle construite à partir des mesures de calibration pour convertir le temps de prothrombine en temps de Quick (s) afin de calculer l'INR (d'après l'équation de la figure 3).

	Niveau de contrôle	Laboratoire		Groupe de pairs		Biais (%)		Conclusion
		<i>n</i>	Moyenne	<i>n</i>	Valeur cible	Estimé	Maximal	
STAR CO15	normal	64	78,47	27	82,2	-4,54	10	conforme
3737 CO16	pathologique	64	29,58	27	28,7	3,06	10	conforme
STAR CO15	normal	86	78,94	27	82,2	-3,96	10	conforme
5478 CO16	pathologique	84	28,98	27	28,7	0,96	10	conforme

**Tableau 3. Résultats obtenus pour l'évaluation de la justesse du TP (%).**

*n* : nombre d'échantillons. Aucune donnée sur l'INR n'a été fournie dans les valeurs de références envoyées par Asqualab

Ce sont des valeurs consensuelles (moyenne de l'ensemble des participants ou moyenne par groupe de pairs en fonction des méthodes, des analyseurs ou des fournisseurs). Une approche de la justesse peut être envisagée en comparant la moyenne de plusieurs dosages d'un même échantillon à une valeur cible, assimilée à la « valeur vraie ». L'écart observé correspond au biais.

La justesse, quantifiée par le biais *b*, est estimée en comparant la moyenne obtenue (*m*) lors de l'étude de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire), établie avec des échantillons de CIQ, à la valeur cible attendue (généralement, la moyenne des participants ou du groupe de pairs, ou la valeur assignée), assimilée à la valeur « vraie » (*v*) de l'échantillon testé. Elle est exprimée en pourcentage de la valeur cible, selon le calcul  $b = 100 \frac{m-v}{v}$ .

Nous constatons que les résultats obtenus en moyenne au laboratoire sont très proches des valeurs cibles des groupes de pairs (tableau 3), ils ne diffèrent que de quelques pourcents avec une tendance à être inférieurs à la valeur cible pour le lot n° CO15 et une tendance à être au-dessus de la valeur cible pour le lot n° CO16. Par ailleurs, le biais admissible n'est pas dépassé, cela nous permet de conclure à la conformité de nos données.

#### Comparaison de la justesse entre le jour (7h-18h30) et la nuit (18h30-7h)

Les résultats de ces comparaisons se trouvent dans le tableau 4. Pour le lot n° CO15 il n'y a pas de grande différence entre le jour et la nuit sur l'automate STAR-3737, la différence du TP se chiffre en une variation à

0,1 %, alors que sur le deuxième automate le biais atteint près de 1,67 % de différence de TP par rapport à la valeur cible entre le jour et la nuit.

Pour le lot n° CO16, que cela soit sur l'automate STAGO « STAR » 3737 ou 5478, la différence est marquée entre le jour et la nuit, de façon minimale pour l'automate 3737 (0,55 % de différence) et plus marquée sur l'automate 5478 atteignant 1,71 % de différence.

Ces différences n'ont aucune pertinence clinique et nous ont permis de vérifier que les résultats sont exploitables indépendamment de l'opérateur, les équipes de jour et de nuit étant différentes.

#### Comparaisons des résultats inter-STAR (5478 et 3737)

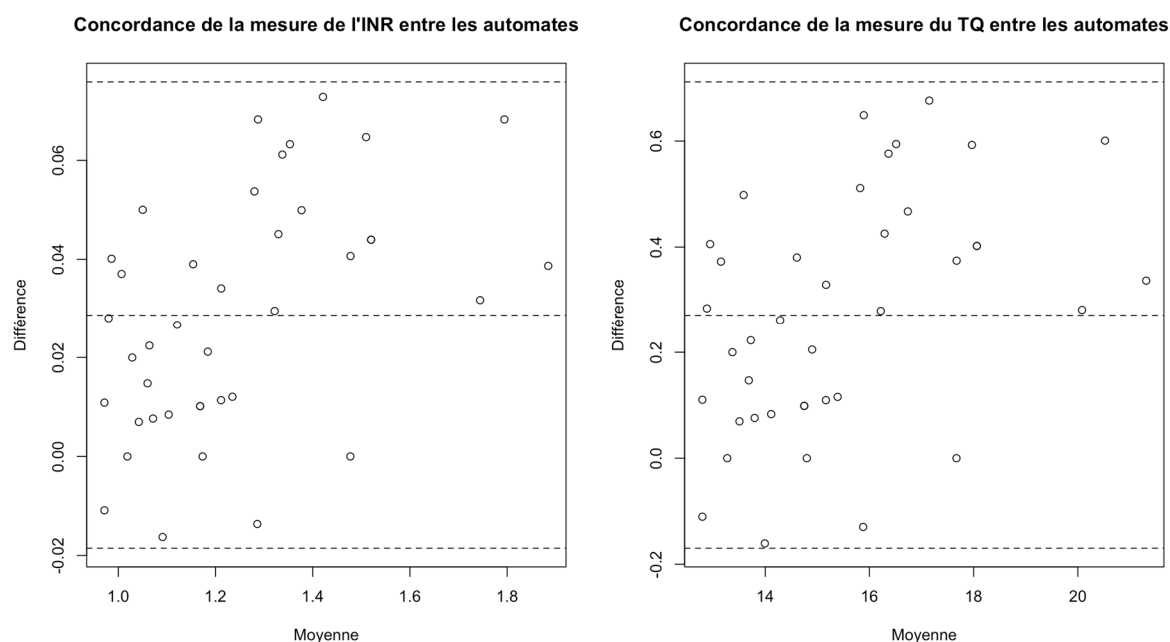
Les valeurs de temps de prothrombine ne permettant pas directement le calcul de l'INR, nous avons utilisé la droite de Thivolle afin de convertir les valeurs des TP en TQ et approcher la valeur de l'INR.

Le diagramme de Bland-Altman représente en abscisse la moyenne des deux valeurs et en ordonnée leur différence (figure 5). Nous observons le même profil de distribution des points pour les deux graphiques (TP et INR), à savoir une distribution des points autour de l'axe des abscisses, en accord avec des résultats concordants.

Nous notons que la majorité des points est située dans l'intervalle [-0,04 ; 0,60] pour la mesure du temps de Quick et [-0,005 ; 0,060] pour celle de l'INR. Nous n'avons pas connaissance de la différence acceptable entre deux mesures obtenues par les deux automates, mais constatons néanmoins la très faible discordance des valeurs entre les deux automates.

	Niveau de contrôle	Laboratoire		Groupe de pairs		Biais (%)		Conclusion	
		<i>n</i>	Moyenne	<i>n</i>	Valeur cible	Observé	Maximal		
STAR 3737	CO15 (JOUR)	normal	33	78,5	27	82,2	-4,45	10	conforme
	CO15 (NUIT)	normal	31	78,4	27	82,2	-4,64	10	conforme
	CO16 (JOUR)	pathologique	32	29,7	27	28,7	3,33	10	conforme
	CO16 (NUIT)	pathologique	32	29,5	27	28,7	2,79	10	conforme
STAR 5478	CO15 (JOUR)	normal	65	79,3	27	82,2	-3,56	10	conforme
	CO15 (NUIT)	normal	21	77,9	27	82,2	-5,23	10	conforme
	CO16 (JOUR)	pathologique	64	29,1	27	28,7	1,37	10	conforme
	CO16 (NUIT)	pathologique	20	28,6	27	28,7	-0,35	10	conforme

**Tableau 4. Résultats obtenus pour l'évaluation de la justesse, entre le jour et la nuit, du TP (%).**



**Figure 5. Diagramme de Bland-Altman pour la comparaison de l'INR et du temps de Quick (s) entre deux automates STAGO « STAR » : automates 3737 et 5478.**

Les pointillés indiquent le biais moyen (trait central) et son intervalle de confiance à 95 % (traits extrêmes).

## Discussion et Perspectives

Les tests de répétabilité, reproductibilité, justesse et concordance nous donnent des résultats conformes.

L'étude de répétabilité nous a permis de constater une bonne performance dans des conditions optimales et de vérifier le bon fonctionnement du système (instrument et réactif) pour l'analyte concerné.

La commutativité des échantillons, c'est-à-dire leur capacité à se comporter comme des échantillons réels (échantillons de patient) quelle que soit la méthode utilisée, doit être prise en compte. En effet, les effets de matrice engendrés par les différents traitements subis par les échantillons de contrôle durant leur préparation (lyophilisation, congélation, ajout de conservateur, surcharge, mélange...) peuvent être à l'origine de biais qui ne sont pas retrouvés avec des échantillons de patients. La connaissance de la valeur vraie repose actuellement sur les valeurs assignées associées aux échantillons de contrôle. Ce sont des valeurs consensuelles (moyenne de l'ensemble des participants, si les seuils de décision pour l'examen concerné sont standardisés (Haute Autorité de santé [HAS], consensus...), ou moyenne par groupe de pairs en fonction des méthodes, des analyseurs ou des fournisseurs). Ici, le biais reste faible, on s'approche donc des valeurs vraies par rapport aux CIQ.

Lorsque les résultats obtenus sont supérieurs aux limites de conformité préétablies, le laboratoire vérifiera si les différences observées, compte tenu du nombre de valeurs et du niveau de concentration des échantillons, sont significatives et les confrontera aux exigences cliniques.

Les résultats obtenus nous montrent que cette méthode de mesure dans l'analyse de l'hémostase est fiable et conforme.

### Répétabilité

Les résultats de répétabilité obtenus, que cela soit pour l'automate STAR 3737 ou le STAR 5478, présentent une très faible variabilité de mesure des temps de Quick (Tableau 1), les écarts-types restent faibles. Néanmoins, nous pouvons noter une différence légèrement plus élevée pour les comparaisons en INR, bien que cela reste très éloigné des valeurs seuils de CV maximal acceptables dans les deux cas. Ces résultats apportent un fort crédit aux tests de répétabilité et démontrent que les automates testés assurent une bonne qualité dans la répétition des mesures du TQ et de l'INR pour les niveaux « normal » et pathologique.

Cependant, même si le GTA04 préconise un minimum de 30 mesures pour réaliser ce test, il serait intéressant de réaliser ce test de répétabilité sur une quantité d'échantillons beaucoup plus importante. Cela permettrait de voir s'il n'y a pas une « fatigue » de l'automate pour une quantité de mesure importante, sachant qu'à l'hôpital il y a un nombre journalier très important de patients dont le plasma est dosé et par conséquent un risque accru de dysfonctionnements suite à une usure du système.

### Reproductibilité

Bien que les valeurs dosées soient acceptables, nous constatons que les CV sont relativement élevés et pour certains, proches de leur seuil d'acceptabilité. Il existe donc une variabilité non-négligeable à prendre en compte pour ce dosage.

Concernant les résultats de répétabilité et de reproductibilité, il serait avisé de comparer les valeurs de CV du fournisseur concernant l'INR à celles du laboratoire.

#### Justesse

Nos résultats sont conformes, cependant, nous avons moins de mesures effectuées avec les groupes de pairs que celles réalisées au laboratoire ce qui explique cette variabilité même si elle reste faible. Il faudrait comparer sur un nombre de mesures identiques pour avoir des résultats plus significatifs.

#### Concordance

Nous observons une relative concordance entre les deux automates via le graphique réalisé grâce à la méthode de Bland et Altman.

Il est à noter qu'il nous faudrait réaliser plus de mesures afin d'augmenter la puissance de notre analyse et ainsi pouvoir discerner si les valeurs hors limites restent en quantité négligeable ou si elles sont fortement augmentées ce qui serait une limite pour la technique utilisée.

L'ensemble des résultats obtenus reste conforme par rapport aux données de références connues fournies par le GEHT et Asqualab, ce qui nous permet la validation de l'utilisation de cette technique de mesure des TP, TQ et INR au laboratoire d'hémostase de Lariboisière. Cependant, il faudrait compléter nos données avec celles du fournisseur et réaliser une étude avec un plus grand nombre de mesures pour donner plus de force à cette vérification.

Cette méthode peut continuer à être utilisée en routine, mais les données doivent être interprétées avec précaution, selon le contexte clinique du patient. En effet, la présence de mesures ayant un écart type trop important nous montre les limites de cette méthode même si elle reste très fiable pour la mesure en routine du TP, du TQ ou de l'INR.

Les valeurs discordantes éventuelles devront être exploitées par le laboratoire afin de mener une analyse des causes et une analyse d'impact sur les divergences constatées entre les 2 méthodes testées.

## Références

- 1 Centre suisse de contrôle qualité. *Fiche technique 11 : Quelques données théoriques et pratiques sur l'INR et le Temps de Quick en % (TP %)*. Chêne-Bourg, Suisse : CSCQ ; septembre **2005**.
- 2 G. JOURDI, L. CALMETTE, E. DE MAISTRE, M. F. HURTAUD, Virginie SIGURET & Isabelle GOUIN-THIBAUT. « Temps de Quick (taux de prothrombine) / INR », dans *Encycl Méd Chir, Traité de Médecine AKOS*, **2016** (sous presse).
- 3 Agence nationale de sécurité du médicament. *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance*. Rapport thématique. Saint-Denis : ANSM ; avril **2014**.
- 4 Haute Autorité de santé. *Évaluation de l'auto-surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par anti-vitamines K (AVK)*. Rapport du service d'évaluation des dispositifs (SED) et d'évaluation économique et santé publique. Saint-Denis-la-plaine : HAS ; octobre **2008**.
- 5 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Médicaments anti-vitamines K : conseils pratiques pour le personnel soignant*. Saint-Denis : Afssaps ; avril **2009**.
- 6 Rémy LEWIN. « Le délai d'acheminement du tube au laboratoire influence-t-il le dosage de l'INR ? Comparaison par auto mesure et mesure traditionnelle de l'INR en zone rurale », thèse d'exercice de médecine, avril **2015**.
- 7 Cofrac. *Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation portée B des méthodes en biologie médicale*. Document SH-GTA04, révision 01, avril **2015**.
- 8 Ad Science. *StatEL : Test de Bland & Altman*. En ligne à l'adresse [http://www.adscience.fr/uploads/ckfiles/files/html\\_files/StatEL/statel\\_test\\_bland\\_altman.htm](http://www.adscience.fr/uploads/ckfiles/files/html_files/StatEL/statel_test_bland_altman.htm) (dernière consultation le 14 avril 2016).
- 9 Marie-Pierre SYLVESTRE. *Faire et analyser un graphique de Bland-Altman pour évaluer la concordance entre deux instruments ou plus*. En ligne sur le site du CHU de Montréal : [http://crchum.chumontreal.qc.ca/sites/crchum.qc.ca/files/documents/analyse\\_graphique\\_bland-altman\\_f.pdf](http://crchum.chumontreal.qc.ca/sites/crchum.qc.ca/files/documents/analyse_graphique_bland-altman_f.pdf) (dernière consultation le 14 avril 2016)
- 10 A. VASSAUL, D. GRAFMEYER, J. DE GRAEVE, R. COHEN, A. BEAUDONNET & J. BIENVENU. « Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques », *Annales de biologie clinique*, novembre-décembre **1999**, vol. 57 n° 6, p. 685-695.