

Olivier Boulat, Charly Nusbaumer, Brigitte Walz¹

Validation assistée : Apport de deux règles simples appliquées aux résultats des paramètres les plus fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence.

Une enquête du groupe de travail «post-analytique» de la SSCC.

Introduction

La validation des résultats des tests de laboratoire est un des fondements du processus global de l'analyse de laboratoire [1].

Selon certains auteurs il y a 5 niveaux de validation dans l'approche «gestion de la qualité totale» de la production de résultats d'analyses médicales [2]:

1. Administratif
2. Echantillon
3. Technique
4. Biomédicale et
5. Clinique

La procédure d'assurance qualité la meilleure est la corrélation avec la clinique. Pour les paramètres courants de la chimie clinique, celle-ci ne peut être faite que par les médecins ou les soignants en charge du patient.

Ainsi, pour la chimie clinique générale et de l'urgence, l'objectif principal de la validation sera d'assurer une transmission rapide de résultats fiables et de favoriser une meilleure utilisation des résultats pour la prise en charge du patient (par exemple en rendant le soignant attentif aux valeurs critiques dépassées) [3–8].

La transmission de commentaires interprétatifs associés aux résultats est utile à la diminution de la mésinterprétation post-analytique [6]. L'ajout de commentaire au résultat de laboratoire résulte d'une procédure de validation; c'est une activité essentielle du laboratoire pour qualifier le résultat. Le niveau de formation nécessaire à la production de commentaires doit être adapté aux enjeux médicaux ([3] et table 1).

Dans la pratique la production des (30–40) analyses les plus fréquentes constitue env. 80% de la production (volumétrie) du laboratoire. Pour les urgences, ces résultats doivent être rendus en moins de 60 (parfois 30) minutes après l'arrivée des prélèvements au laboratoire hospitalier. Ceci laisse le temps d'effectuer les niveaux de validation Administratif, Echantillon, Technique, Biomédicale niveau 1 [B1] (selon la terminologie de la table 1). Le résultat est libéré dans les services à l'issue de la validation de niveau B1 qui est généralement effectué manuellement par les TABs, sur l'ensemble des résultats produits (avec \pm une aide informatisée); Ceci n'est pas idéal, ni du point de vue du stress engendré, ni du point de vue de la productivité (TAT y compris), ni du point de vue de la qualité (sécurité). L'évolution des systèmes d'information a permis d'envisager une assistance à cette étape de validation [1–3]. Pour la validation biomédicale au laboratoire, les données suivantes sont immédiatement accessibles: Valeurs de référence, Limit Checks, Delta Checks et résultats d'autres tests de laboratoire et/ou résultats calculés (Trou anionique, Trou osmolaire, thyroxine et TSH, par exemple). L'assistance informatisée à la validation biomédicale avec l'aide de ces données a pour objet de diminuer les actes de validation multiples et routiniers qui n'apportent pas de valeur ajoutée à la qualité du résultat rendu, une fois la validation technique effectuée.

L'objectif de ce premier travail du groupe post-analytique de la SSCC est d'évaluer l'effet de l'utilisation de critères simples (valeurs de référence et delta checks), sur la validation biomédicale des paramètres les plus fré-

Résumé

La validation des résultats des tests de laboratoire est un des fondements du processus global de l'analyse de laboratoire. Dans la pratique la production des (30–40) analyses les plus fréquentes constitue env. 80% de la production du laboratoire.

Le groupe de travail (GT) post-analytique de la Société Suisse de Chimie Clinique (SSCC) s'est donné pour objectif d'évaluer l'effet de l'utilisation de règles simples, sur la validation biomédicale des paramètres les plus fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence, telle qu'elle est pratiquée dans différents types de laboratoire en Suisse romande (hospitalier universitaire et non universitaire; laboratoire privé). L'utilisation de 2 règles (valeur de référence; et delta checks) conduit à la diminution du nombre de résultats à valider de 80 à 90%. L'utilisation de ce même modèle conduit à diminuer le nombre de demandes à valider de 30 à 60%. L'assistance informatisée à la validation biomédicale des paramètres fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence bénéficiera principalement à la pratique des TABs, dans la majorité des centres testés.

Notre investigation a démontré que les limites d'alarmes pour cinq paramètres critiques sont utilisées de manière variable. Une harmonisation serait utile.

quents de la chimie clinique générale et de l'urgence, telle qu'elle est pratiquée dans différents types de laboratoire en Suisse romande (hospitalier universitaire et non universitaire; laboratoire privé).

Durant l'étude un recensement des valeurs critiques utilisées a également été effectué.

¹ Dr. Olivier Boulat, LCC CHUV – Dr. Charly Nusbaumer, Laboratoire de l'Hôpital du Jura – Dr. Brigitte Walz, Chemisches Zentrallabor, KSL

Méthodes

Les analyses considérées sont celle indiquées dans le tableau 2.

Les règles de validation assistée suivantes ont été utilisées:

Pour un premier résultat: il s'agira de valider automatiquement tous les résultats de laboratoire dont les valeurs se situent dans les limites des valeurs de référence du laboratoire.

Pour un deuxième ou x-ième résultat il s'agira de valider automatiquement tous les résultats dont la variabilité par rapport au résultat précédent est compatible avec la variabilité totale admissible («delta-check»).

Note sur les «reference change values»:

Du point de vue purement analytique, la dispersion de tout résultat, liée à l'imprécision de mesure (CV_a), est $\pm Z \cdot CV_a$ où Z est le nombre de déviation standard approprié pour la probabilité choisie.

L'imprécision de la différence entre les mesures consécutives est calculée par la somme des variances des deux mesures $Z \cdot (CV_a^2 + CV_a^2)^{1/2} = Z \cdot 2^{1/2} \cdot CV_a$ où Z est le nombre de déviation standard approprié pour la probabilité choisie.

La différence pouvant être soit une augmentation soit une diminution, ceci implique que le score Z bidirectionnel (two tailed) doit être utilisé (1.96 pour une probabilité de 95% ($P < 0.05$); 2.58 pour une probabilité de 99% ($P < 0.01$)).

Cependant, la différence entre deux résultats consécutifs chez un individu donné ne dépend pas seulement de l'imprécision de mesure. Elle dépend aussi de la variabilité biologique intra individuelle (CV_b). Chaque résultat, est donc caractérisé par une dispersion plus large que celle liée à l'imprécision de mesure seule et calculée par $\pm Z \cdot (CV_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$.

L'imprécision de la différence entre les mesures consécutives chez un individu («reference change value», RCV) est calculée par la somme des variances des deux mesures: $Z \cdot 2^{1/2} \cdot (CV_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$ où Z est le nombre de déviation standard approprié pour la probabilité choisie (1.96 pour une probabilité de 95% ($P < 0.05$); 2.58 pour une probabilité de 99% ($P < 0.01$)).

La différence entre deux valeurs consécutives chez un individu donné peut être utilisée pour la validation biomédicale. L'application de critères basés

sur les RCV [9–13] permet d'objectivement éliminer (avec un certain degré de confiance, $p < 0.05$ ou $p < 0.01$) toutes les variations qui sont à l'intérieur de ces RCV et donc possiblement induites par les variabilités analytique et biologique combinées.

Le Coefficient de variation biologique intra individuel choisi (tableau 2) est celui observé dans une population saine et consultable sous:

www.westgard.com/biodatabase1.htm

Le coefficient de variation analytique choisi est celui du centre 1, représentatif, selon les différents experts consultés, des autres centres (tableau 2).

Résultats

384 demandes consécutives ont été étudiées, comprenant 2370 résultats (tableau 3). L'application des deux critères conduit à la diminution du nombre à valider de demandes (entre 22 et 61%) et de résultats (entre 77 à 90%).

Lors de l'application de ces règles de validation automatisée, il n'y a pas eu de faux négatifs, si l'on considère l'avis des experts FAMH qui ont participé à cette étude.

Les valeurs critiques utilisées dans les différents laboratoires sont décrits dans la tableau 4.

Discussion

Valeurs critiques:

Notre enquête concernant les valeurs critiques indique qu'une harmonisation (suisse au minimum) des pratiques médicales des différents laboratoires pourrait être nécessaire. Cependant, pour éviter une surcharge de travail inutile, liée à des communications inutiles, les valeurs critiques doivent être revues avec les cliniciens qui servent les différents laboratoires. [5, 14].

Validation assistée par ordinateur:

Sur un échantillon de résultats représentatifs de la production de différents types de laboratoires (hospitaliers universitaires ou non, laboratoire privé), l'utilisation de deux règles simples (valeur de référence; et delta checks basés sur les RCVs, tableau 2) conduit à la diminution du nombre de résultats à valider de 80 à 90%, pour les paramètres fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence. L'utilisation de ce même modèle conduit à diminuer le nombre de demandes à valider de 30 à 60%.

Die Validation der Testresultate in der postanalytischen Phase ist einer der wichtigsten Prozesse der Analytik im medizinischen Laboratorium.

Die Arbeitsgruppe «Postanalytik» der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC) hat sich zum Ziel gesetzt, die Postanalytik zu vereinfachen und zu beschleunigen, indem einfache, computergesteuerte Regeln eingeführt werden.

In der täglichen Praxis machen die 30 bis 40 am häufigsten angeforderten Analysen in einem Labor 80% des Analysenvolumens aus. Daher wurden diese 40 Analysen als Modell ausgewählt. Jedes Labor hat für sich berechnet, wie viel Analysen, resp. Aufträge weniger validiert werden müssten, wenn das Modell eingeführt würde. Es haben verschiedene Laboratorien in der Westschweiz mitgemacht, die unterschiedliche Labortypen repräsentieren: Privatlabors sowie Universitätskliniken, wie auch Kantonsspitäler.

Wenn für jeden der 40 häufigsten Parameter zwei Regeln angewendet wurden (Referenzintervall und Reference Change Value [RCV] für den Delta-Check), konnte eine wesentliche Verminderung der Arbeitsbelastung der BMA erreicht werden. Je nach Situation mussten 80 bis 90% weniger Analysen oder 30 bis 60% weniger Aufträge technisch validiert werden. Es wurde festgestellt, dass die Alarmgrenzen («panic values») für fünf kritische Parameter sehr unterschiedlich gehandhabt werden. Eine diesbezügliche Harmonisierung wäre sinnvoll.

Pour implanter ces règles le LIS doit être capable de:

1. Pour le résultat, déterminer s'il s'agit d'un premier résultat ou non.
2. Calculer un delta check sur la base de la variabilité analytique et biologique du paramètre mesuré (reference change values).
3. Faire prédominer la règle du delta-check sur celle des valeurs de référence.

La performance médicale de l'acte de validation biomédicale, en termes de sensibilité et spécificité de la méthode de validation est difficile à estimer. Dans notre essai, aucun des experts

Tableau 1 :

Qui valide quoi en Chimie Clinique générale et de l'urgence?

Niveau de Validation	Qui ?	Qui ?
A : Administratif	Contrôle de conformité	Personnel administratif du laboratoire.
E : Echantillon	Qualité de l'échantillon	TAB
T : Technique	Qualité du processus analytique (Calibrations ; Contrôles de qualité)	TAB
B1 : Patients, niveau 1	Plausibilité du résultat en utilisant les autres résultats de la demande, les résultats précédents; valeurs extrêmes...	TAB FAMH
B2 : Patients, niveau 2	Cas particuliers; ... Effectuée sur demande (TABS) ou régulièrement selon schéma d'organisation du laboratoire.	FAMH
C : Clinique	Intégration dans contexte clinique	Médecin / Soignant clinique

TAB : Technicien en analyse biomédicale.

FAMH : Spécialiste FAMH en analyses de laboratoire médical.

Tableau 2 :

RCV (%) des différents paramètres utilisés pour l'étude.

Test	CVb	CVa	RCV (%), p<0,05	Test	CVb	CVa	RCV (%), p<0,05
ALAT	24,3	5,5	69	Glucose	5,7	2,3	17
Albumine	3,1	1,8	10	LDH	8,6	1,5	24
Amylase	11,7	2,5	33	Lipase	23,1	3,8	65
ASAT	11,9	3,4	34	Magnésium	3,6	2,6	12
Bilirubine directe	36,8	1,9	102	OSMO, P	1,3	1	5
Bilirubine totale	23,8	5,7	68	PAL	10	6	32
Calcium total	1,9	2,4	8	PO4	8,5	2	24
Chlore, P	1,2	1,2	5	Potassium, P	4,8	1,3	14
Cholestérol HDL	7,1	4	23	Protéine tot	2,7	1,3	8
Cholestérol tot.	6	1,9	17	Sodium, P	0,7	0,7	3
CK	22,8	2,5	64	Transferrine	3	2	10
CKMB	19,7	3,8	56	Triglycérides	20,9	2,7	58
Créatinine	4,3	2,7	14	Troponine I, augm	46	7,8	129
CRP	42,4	2,6	118	Troponine I, dim	32	7,8	91
Fer	26,5	3,1	74	TSH	19	3	53
Ferritine	14,9	7,4	46	Urate	8,6	3,2	25
Folate	24	5	68	Urée	12,3	3	35
GGT	13,8	3,9	40	Vitamine B12	15	6	45

RCV = « reference change value » = $RCV = Z * 2^{1/2} * (CVa^2 + CVb^2)^{1/2}$

Pour les détails, voir sous « méthodes »

Tableau 3 :

Fractions des demandes / tests à valider après application des règles de validation (voir sous méthodes).

Centre	N demandes	N tests	% demande à valider	% tests à valider
Centre 1, Hospit.	110	605	55	23
Centre 1, Ambul	72	475	73	19
Centre 2	30	176	53	16
Centre 3	20	169	70	18
Centre 4, Ambul	48	300	44	13
Centre 4, Hospit	23	202	39	10
Centre 5	81	443	52	18

Fractions des demandes / tests à valider après application des règles de validation (voir sous méthodes).

Si on se réfère au collectif du centre 1 : dans une population hospitalisée, 50% des analyses soumises au test sont représentées par 4 paramètres (Potassium, Sodium, Créatinine, CRP); dans une population ambulatoire, 50% des analyses sont couvertes par 8 paramètres (Créatinine, Potassium, Sodium, Glucose, ASAT, ALAT, Phosphatase alcaline, Urée).

Dans la population hospitalisée 14% des demandes sont une première demande, en comparaison à 27% pour la population ambulatoire.

Tableau 4 :

Valeurs critiques déclarées dans différents types de laboratoire en suisse.

	Glucose		Na		K		Ca tot		Osmolalité	
	Valeur Basse	Valeur élevée								
Centre 1	2				6					
Centre 2	2,49	27,8	120	152	2,5	7	1,75	3,18	250	324
Centre 3	3	20	125	160	3	6		3		
Centre 4	2,5	17	125	150	2,5	6	1,75	3,1	250	324
Centre 5	2,2	25	120	160	2,8	6,2	1,5	3,2	240	330
Centre 6	2,5	20	125	160	3	6	1,8	3,5		
Centre 7	2,6		120	150	2,5	6		3,3		
Centre 8	2,5	27,8	120	160	2,8	6	1,63	3,53	250	335

FAMH confirmé n'a estimé que des faux négatifs aient été produits par la procédure de validation assistée avec les règles simples utilisées.

Les variabilités biologiques (CVb) utilisées dans cette étude sont celles de la population saine. Elles sous-estiment pour la plupart celles d'une population moins stable, malade. Si les CVb choisis sont plus étroits que ceux de la population dont les résultats sont à valider, le modèle utilisé est donc du côté de la sécurité, produisant plus de faux positifs (résultat à valider, sans nécessité) que de faux négatifs (résultat validé automatiquement, qui aurait mérité d'être vérifié).

Le modèle est améliorable par un travail simple sur les limites utilisées (par exemple modification du niveau de signification statistique pour le RCV).

Des essais supplémentaires sont cependant nécessaires pour tester les paramètres qui n'ont été étudiés que sur un faible nombre d'échantillons, notamment pour les paramètres cliniquement les plus sensibles (tels que la troponine, la bilirubine totale « néonatale », ...).

L'utilisation de règles croisées est plus complexe. Ce point a fait l'objet de développement de systèmes experts de validation [2, 15–17]. Selon notre étude, le gain à attendre de tels systèmes experts est faible (du point de vue de la productivité) pour la validation des paramètres les plus fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence. Il dépendra aussi du type de laboratoire.

Conclusions

Deux règles simples permettent de diminuer le nombre de tests et de demandes à valider. L'assistance informatisée à la validation biomédicale des paramètres fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence bénéficiera principalement à la pratique des TABs, dans la majorité des centres testés.

Après une phase de validation du modèle proposé, le GT postanalytique de la SSCC pourrait s'attacher à travailler à l'harmonisation des pratiques médicales des différents laboratoires de notre pays pour ce qui concerne la validation biomédicale des paramètres fréquents de la chimie clinique générale

et de l'urgence (troponine par exemple). Par la même occasion il pourrait harmoniser les valeurs critiques utilisées.

Correspondance:

Dr Olivier Boulat
LCC CHUV
1011 Lausanne
Tel. 021 314 41 50
olivier.boulat@chuv.ch

Références

- Guidi GC, Poli G, Bassi A, Giobelli L, Benetollo PP, Lippi G. Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results. Clin Chem Lab Med. 2009;47(11):1355–60.
- Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. Clinical chemistry. 2000 Nov;46(11):1811–7.
- Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. Clin Chim Acta. 2009 Jun;404(1):46–51.
- Valenstein PN, Alpern GA, Keren DF. Responding to large-scale testing errors. Am J Clin Pathol. Mar;133(3):440–6.
- Valenstein P. Critical communication. Clinical chemistry. Mar;56(3):334–5.
- Piva E, Plebani M. Interpretative reports and critical values. Clin Chim Acta. 2009 Jun;404(1):52–8.
- Don-Wauchope AC, Chetty VT. Laboratory defined critical value limits: how do hospital physicians perceive laboratory based critical values? Clin Biochem. 2009 Jun;42(9):766–70.
- Don-Wauchope AC, Wang L, Grey V. Pediatric critical values: laboratory-pediatrician discourse. Clin Biochem. 2009 Nov;42(16–17):1658–61.
- Petersen PH, Sandberg S, Iglesias N, Sole-tormos G, Aarsand AK, Brandslund I, et al. «Likelihood-ratio» and «odds» applied to monitoring of patients as a supplement to «reference change value» (RCV). Clin Chem Lab Med. 2008;46(2):157–64.
- Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med. 2004;42(7):758–64.
- Fraser CG. Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines. Clin Chim Acta. 2004 Aug 2;346(1):19–24.
- Plebani M. What information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? Clin Chim Acta. 2004 Aug 2;346(1):25–35.
- Iglesias N, Petersen PH, Ricos C. Power function of the reference change value in relation to cut-off points, reference intervals and index of individuality. Clin Chem Lab Med. 2005;43(4):441–8.
- Parl FF, O'Leary MF, Kaiser AB, Paulett JM, Statnikova K, Shultz EK. Implementation of a closed-loop reporting system for critical values and clinical communication in compliance with goals of the joint commission. Clinical chemistry. Mar;56(3):417–23.
- Fuentes-Arderiu X, Castineiras-Lacambra MJ, Panadero-Garcia MT. Evaluation of the VALAB expert system. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997 Sep;35(9):711–4.
- Valdiguie PM, Rogari E, Corberand JX, Boneu B. The performance of the knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1996 Apr;34(4):371–6.
- Valdiguie PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: expert system for validation of biochemical data. Clinical chemistry. 1992 Jan;38(1):83–7.