

Utilisation du triplet bayésien de Hemohub en hémostase aux hospices civils de Lyon

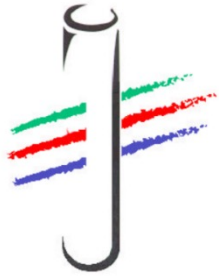
exégèse article Ann Biol Clin 2023 ; 81 (2) : 181 - 188

Collège national de biochimie des hôpitaux 25-26 Janvier 2024

Dr Frédéric Sobas

Laboratoire d'hématologie, centre de biologie Est, Hospices Civils de Lyon

frederic.sobas@chu-lyon.fr



COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

Organisme de formation continue n°82 07 00551 07

32^{èmes} Journées Nationales

Jeudi 25 et vendredi 26 janvier 2024

hôtel Ibis Paris 17 Clichy-Batignolles

**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
RÉALISÉES POUR LE CNBH**

Dr Frédéric Sobas

Exerçant en hématologie biologique du LBMMS des Hospices Civils de Lyon (HCL)
déclare sur l'honneur

Avoir un intérêt, avec la société Werfen dans le cadre d'un projet de recherche tripartite entre les HCL, la société Werfen et l'université d'Athènes qui a conduit à un dérivé commercialisé (Hemohub®) et dont il est décrit l'utilisation dans la présentation

Utilisation du triplet bayésien de Hemohub aux hospices civils de Lyon

Qualité/Accréditation



Ann Biol Clin 2023 ; 81(2) : 181-188.

Déploiement d'une gestion automatisée au long cours des résultats de CIQ en approche bayésienne : retours d'expérience du Laboratoire d'hémostase aux Hospices Civils de Lyon

Long-term automated Bayesian management of IQC results: The experience of the Lyon Hospitals Board hemostasis laboratory

Frédéric Sobas
Émilie Joussemme
Marie-Odile Geay Baillat
Estelle Cheli
Amy Dericquebourg
Christophe Nougier
Laboratoire de Biologie Médicale
Multisite (LBMMS) d'Hémostase,
CHU des hospices civils de Lyon
(HCL), 59 boulevard Pinel, 69677
Bron cedex

Résumé. Le laboratoire d'hémostase des Hospices Civils de Lyon est passé de l'approche conventionnelle dite fréquentiste à l'approche bayésienne au long cours de gestion des résultats de CIQ. Cette démarche s'adosse à l'utilisation du logiciel Hemohub® de la société Werfen qui héberge les outils bayésiens nécessaires à la gestion des résultats de CIQ. Les plans de CIQ construits au regard des spécifications du fournisseur démontrent une aptitude à gérer de façon efficiente les risques analytiques dans l'esprit de la norme ISO 15189. La pertinence du contrôle et du monitoring à l'aide de Hemohub® est validée au long cours par les retours acceptables des rapports de l'organisme d'EEQ commun de la discipline hémostase.

Mots clés : contrôles de qualité, logique bayésienne, Predictive control chart, Predictive Residual Cusum, Hemohub®

[Ref biblio article ABC récompensée par l'ASQ](#)
« Article de l'année 2023 dans JQT »



On behalf of ASQ (American Society for Quality), congratulations on being named a recipient of the 2024 ASQ Brumbaugh Award. Your paper was submitted for nomination by the journal editor, Allison Jones-Farmer. Your citation reads:

"For co-authoring Predictive ratio CUSUM (PRC): A Bayesian approach in online change point detection of short runs, Journal of Quality Technology, 55:4, 391-403."

Plan

- Une approche au service d'une politique analytique
- Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?
- Les 3 outils à disposition dans Hemohub
- L'interprétation des informations apportées par le triplet
- Conclusion

Plan

- Une approche au service d'une politique analytique
- Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?
- Les 3 outils à disposition dans Hemohub
- L'interprétation des informations apportées par le triplet
- Conclusion

Politique analytique (1/2)

2 volets dans cette politique :

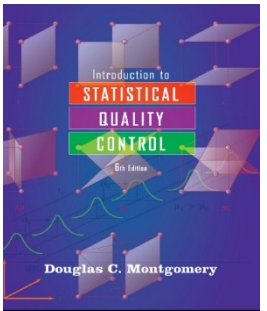
1 : RECEVABILITE des retours d'EEQ de la fondation ECAT : **exactitude des résultats** d'un point de vue statistique au regard d'une **gestion optimisée univariée et bivariée des z-scores**

https://www.researchgate.net/publication/377335987_Reponse_au_point_e_de_la_norme_15189_v_2022_en_892_assurance_de_la_validite_des_resultats

2 : RESPECT DES SPECIFICATIONS FOURNISSEURS à type de CV de fidélité intermédiaire (FI) maximum acceptable dans l'esprit des méthodes en portée A :

CV de FI du laboratoire < CV de FI maximum acceptables du fournisseur

Politique analytique (2/2)



Les 2 dimensions dans un plan de CIQ :

Selon les principes de la maîtrise statistique des procédés de notre bible : Introduction to statistical quality control (D.C. Montgomery) :

1 : CONTRÔLE: détection des OUTLIERS (points hors limites) vs spécifications fournisseurs (CV inter essai max acceptable et cibles a priori des CIQ titrés du fournisseur)

OUTLIERS: problème analytique de **grande intensité**, **transitoire** avec potentiel impact **immédiat** sur la prise en charge des patients ;
(ex : une mauvaise reconstitution **ponctuelle** d'un réactif / plasma déficient lyophilisé)

2 : MONITORING: détection des TENDANCES sur les paramètres critiques de la méthode

Les paramètres critiques pour une méthode quantitative sont :

-la cible des cartes de CIQ (« la moyenne »)
-le SD inter essai des cartes de CIQ } Définis au sein de son propre laboratoire

Une tendance sur l'un de ces paramètres critiques sera en faveur d'un changement structurel **persistant** de la méthode dont à plus ou moins long terme on pourra perdre le **CONTRÔLE** !

Plan

- Une approche au service d'une politique analytique
- **Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?**
- Les 3 outils à disposition dans Hemohub
- L'interprétation des informations apportées par le triplet
- Conclusion

Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne

1-Pas de nécessité de phase probatoire

2-L'approche concilie de façon fiable et reconnue (Publis BCF et JQT) :

-la prise en compte de **spécifications TANGIBLES** (industrielles ou au regard d'un historique ..) / CV de FI max acceptables et cibles des CIQ titrés en LABM (infos a priori **au regard de la performance du labo**)

-la gestion **statistique prédictive** des résultats de CIQ selon les 2 volets déjà décrits avec une aptitude à être efficiente **avec peu de résultats de CIQ**

3-Lissage du caractère **statique** des cartes de CIQ en approche conventionnelle, **cibles et SD inter essais étant des variables aléatoires ..**

Plan

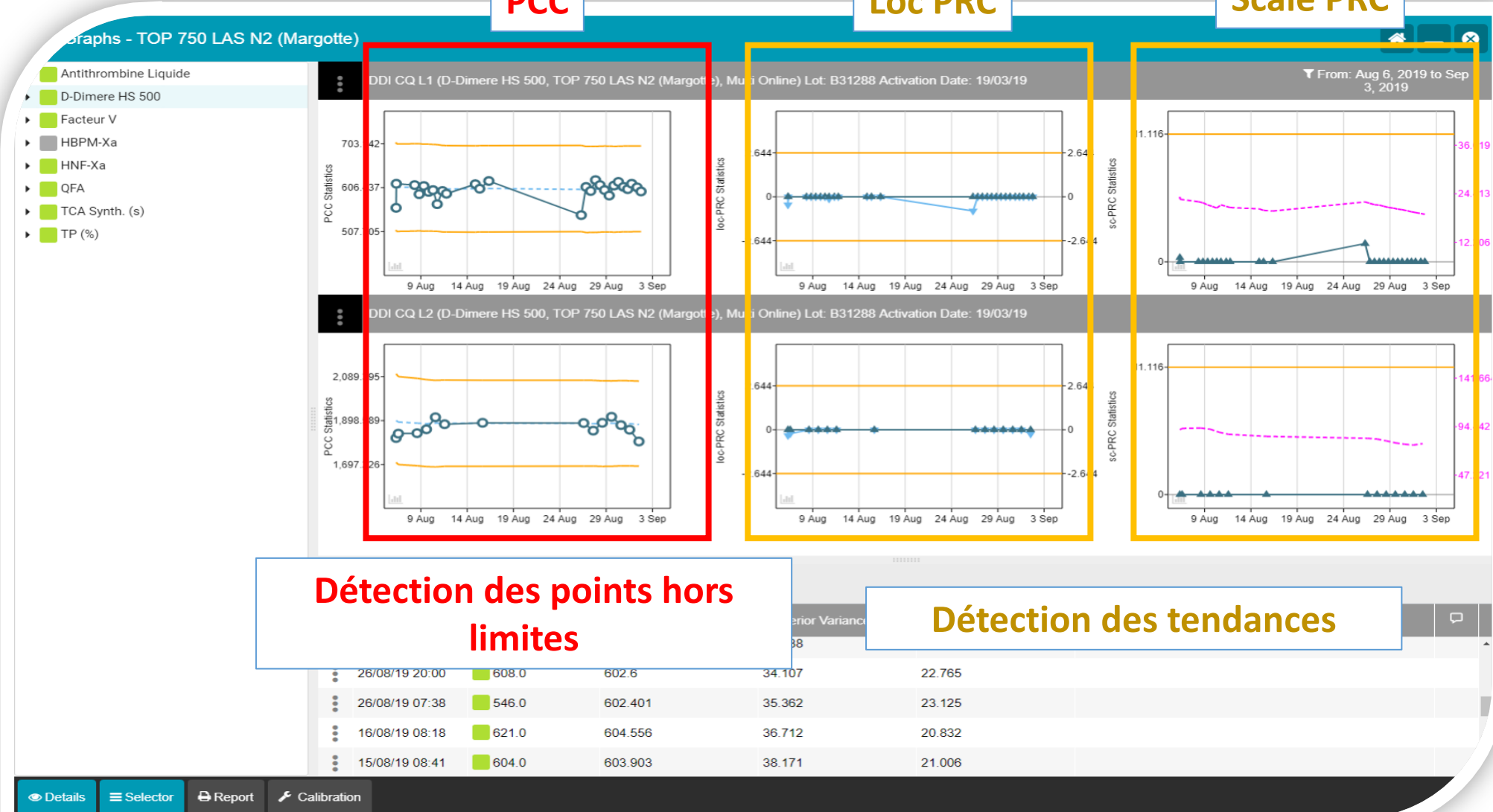
- Une approche au service d'une politique analytique
- Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?
- **Les 3 outils à disposition dans Hemohub**
- L'interprétation des informations apportées par le triplet
- Conclusion

Les 3 outils à disposition dans Hemohub

PCC

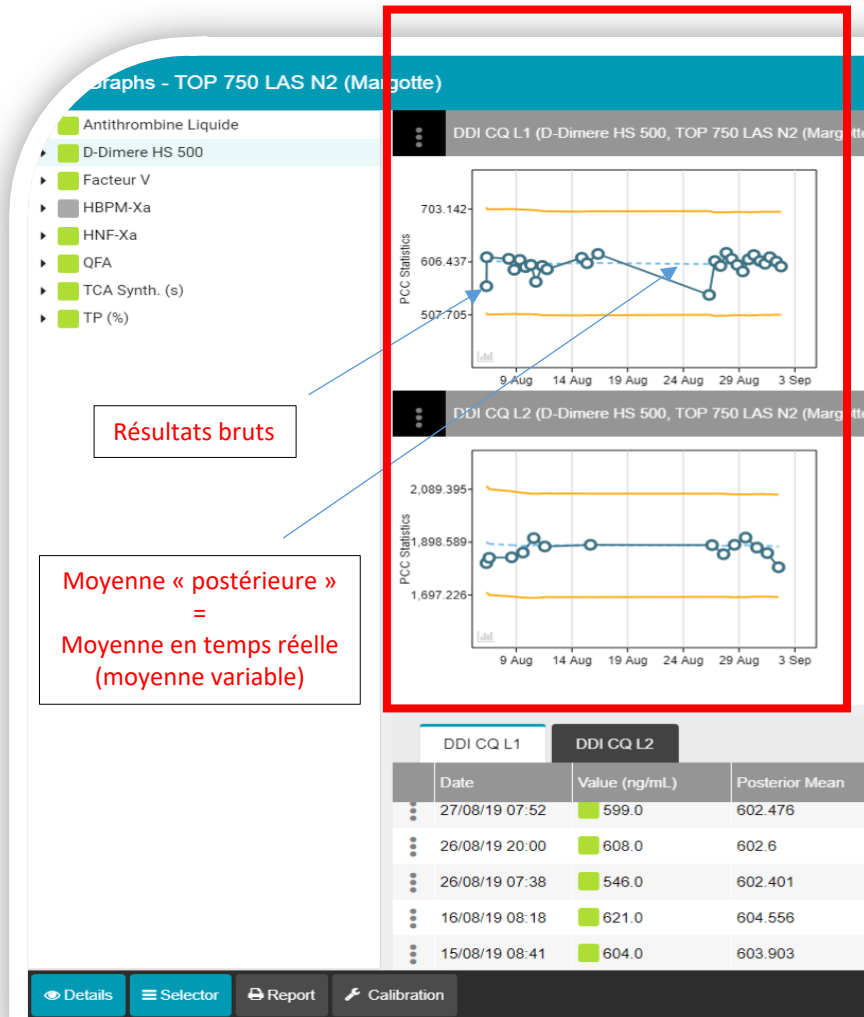
Loc PRC

Scale PRC



Les 3 outils à disposition dans Hemohub

PCC



PCC = Predictive Control Chart

- Carte de contrôle où s'implémentent les données brutes des valeurs de CIQ en temps réel
- Conformité du point de CIQ si ce dernier est présent dans les intervalles **prédictifs** d'acceptabilité statistiquement prévu (corolaire : la méthode est « sous contrôle »)
- Réévaluation statistique des limites d'acceptabilité à chaque intégration de point de contrôle (moyenne dite postérieure = variable aléatoire avec une variance constante (dossier de VDM))
- « Une seule règle » de rejet (équivalent à la règle 1_3s) pour déclencher des mesures **CURATIVES**

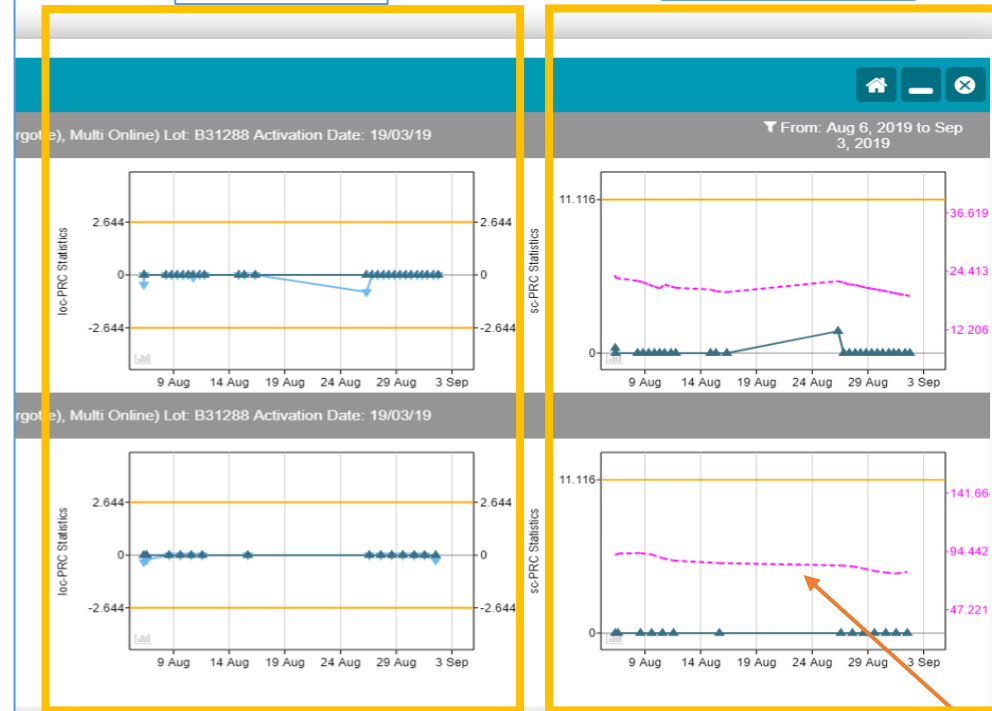
Les 3 outils à disposition dans Hemohub

Loc PRC : Location Predictive Residual CUSUM
Scale PRC : Scale Predictive Residual CUSUM

- Identification des dérives de moyenne (Loc) et d'écart-type (Scale)
- Le paramétrage des PRC a vocation à identifier **décentrage** et ou **accroissement de variance avant** la perte de contrôle (alarme PCC) des méthodes (Scale PRC : le SD inter essai est une variable aléatoire)
- « 1 seule règle d'alerte » sur respectivement la moyenne et le SD de FI pour déclencher des mesures **CORRECTIVES**

Loc PRC

Scale PRC



Origine entité statistique Cusum ▲ :

▲ = SOMME au fil de l'eau des « Residuals » (essence du CUSUM)

« Residuals » = différences au fil de l'eau entre ce qui est **prédit** (Ex : SD postérieur au fil de l'eau) et ce qui est **calculé** au regard des données réelles observées

SD « postérieur »
=
SD en temps réelle (SD variable)

an	Posterior Variance	P. Inter-Assay SD	Alarms
	32.938	22.431	
	34.107	22.765	
	35.362	23.125	
	36.712	20.832	
	38.171	21.006	

Les 3 outils à disposition dans Hemohub

Le saut technologique inhérent aux concepts de moyenne et de SD postérieurs en « take home message » :

Moyenne postérieure (PCC) et SD postérieur (Scale PRC) ont un statut de variable aléatoire dont la distribution a posteriori (MOT CLE : DISTRIBUTION) exprime le niveau d'incertitude inhérent à l'historique des valeurs de CIQ.

Ces moyennes postérieures et SD postérieurs sont par essence les meilleures estimations « moyennes » respectivement de la cible et du SD de FI inhérente à cette incertitude pour un CONTRÔLE et un MONITORING **efficace** !

Plan

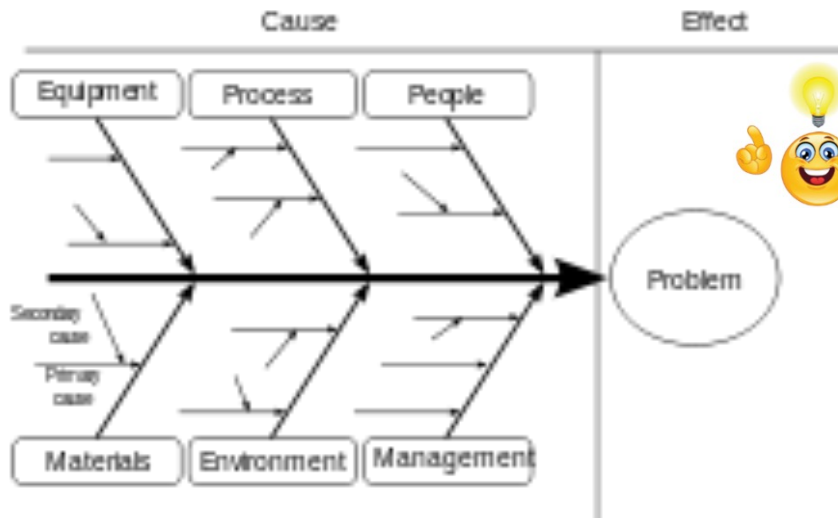
- Une approche au service d'une politique analytique
- Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?
- Les 3 outils à disposition dans Hemohub
- **L'interprétation des informations apportées par le triplet**
- Conclusion

Interprétation des informations apportées par le triplet

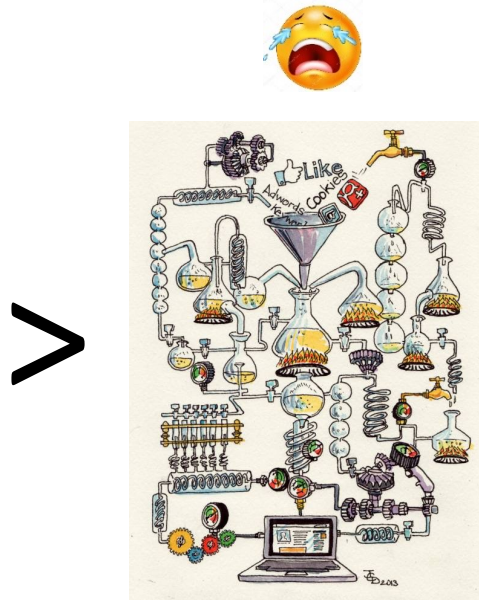
Question: “Okay, vous nous avez montré des outils, mais selon quels algorithmes les utilisez vous ?”

Réponse : “Dans la vraie vie, les algorithmes sont très souvent insuffisants car ils n’apprennent pas de ce qu’il se passe dans le laboratoire”

Aux algorithmes, les biologistes responsables techniques **substituent** les analyses de cause dynamique en mode **AMDEC** (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité)



Analyse de cause ponctuelle et dynamique

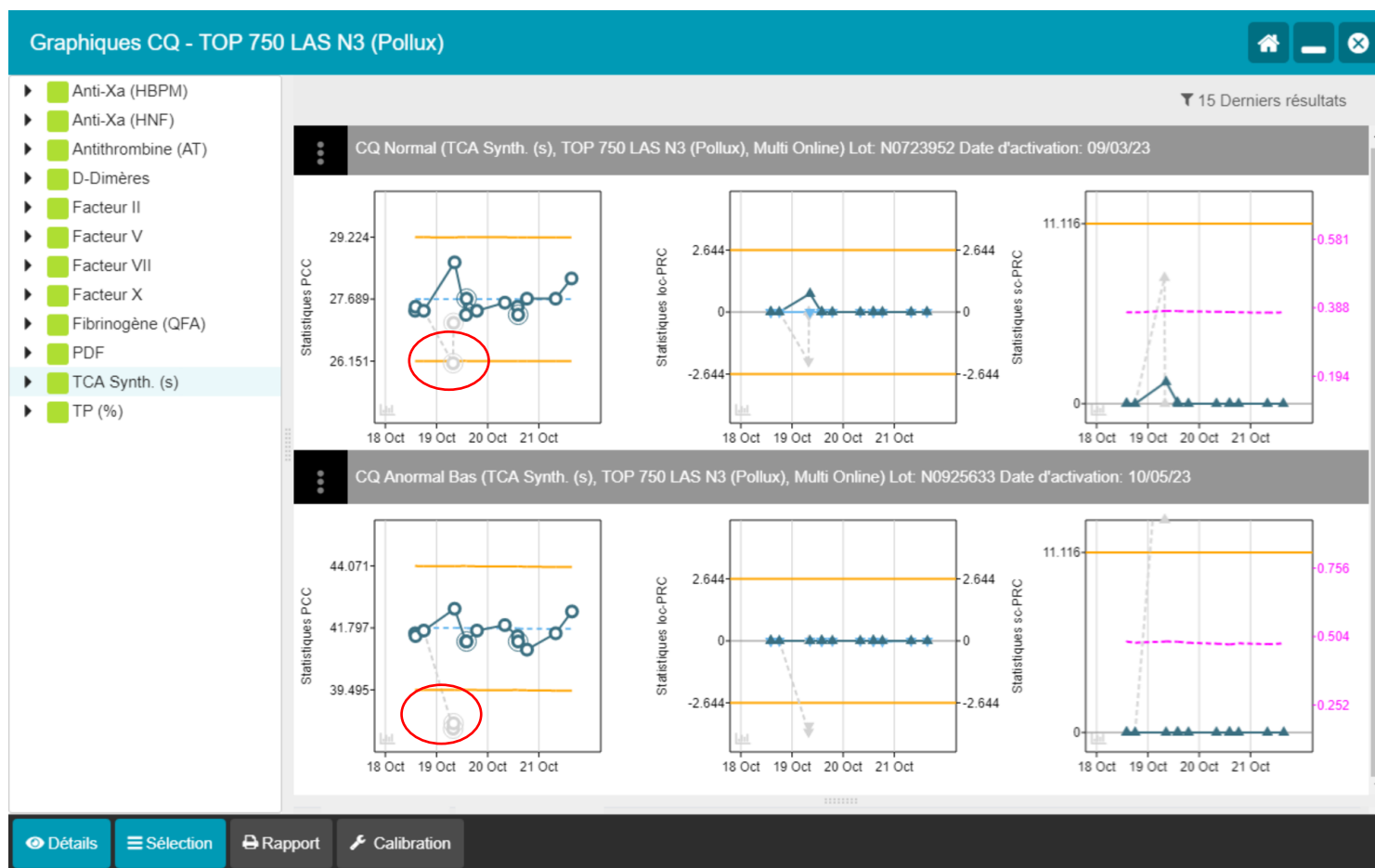


Algorithme statique

Les biologistes responsables techniques qui pilotent les méthodes de façon longitudinale sont en premier lieu en charge de l’analyse des informations apportées par les outils PRC. En d’autres termes ils ont en charge l’analyse des TENDANCES correspondant à des changements structurels des méthodes encore sans impact patient mais pouvant à terme induire un impact avec expression d’une alarme PCC. C’est la connaissance et l’expérience des biologistes en matière de risques dans leur environnement et notamment de leur fréquence qui va conditionner les modalités d’exploitation et d’action au regard de la nature des alarmes PRC. Il est logique et

OUTLIER : Perte de contrôle transitoire mais critique

Exemple : CIQ TCA sur ouverture de série



Observations :

- 2 alarmes PCC consécutives (repassé)
- 2 niveaux de CIQ

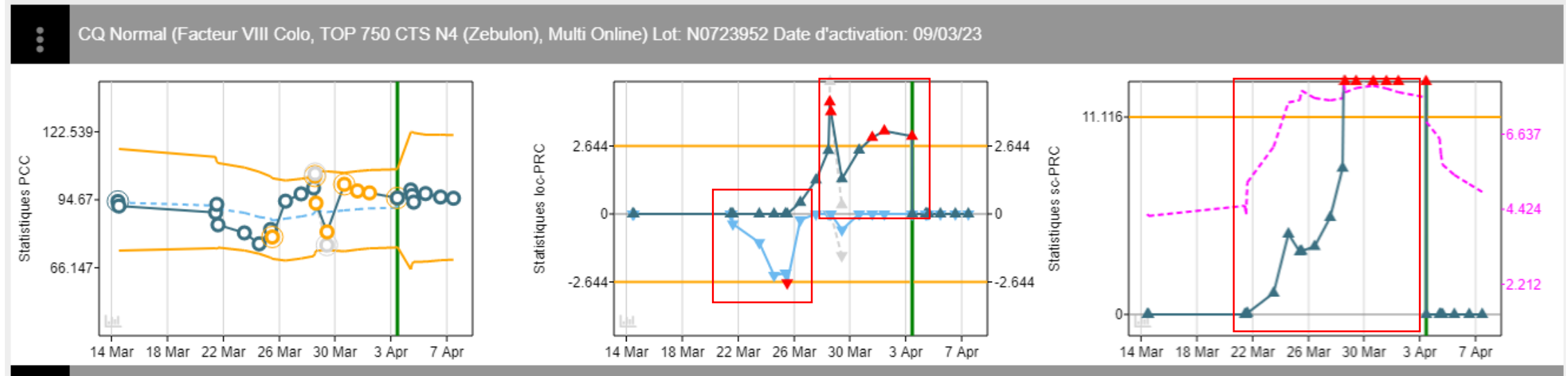
Réflexion :

- 1 : céphaline contaminée
- 2 : les 2 flacons de CIQ sont mal reconstitués

Résolution :

Reconstitution de nouveaux CIQ
→ Option 2 validée

Accroissement du SD inter essai : presque aussi critique qu'un OUTLIER



Facteur VIII Chromogénique / Colorimétrique :

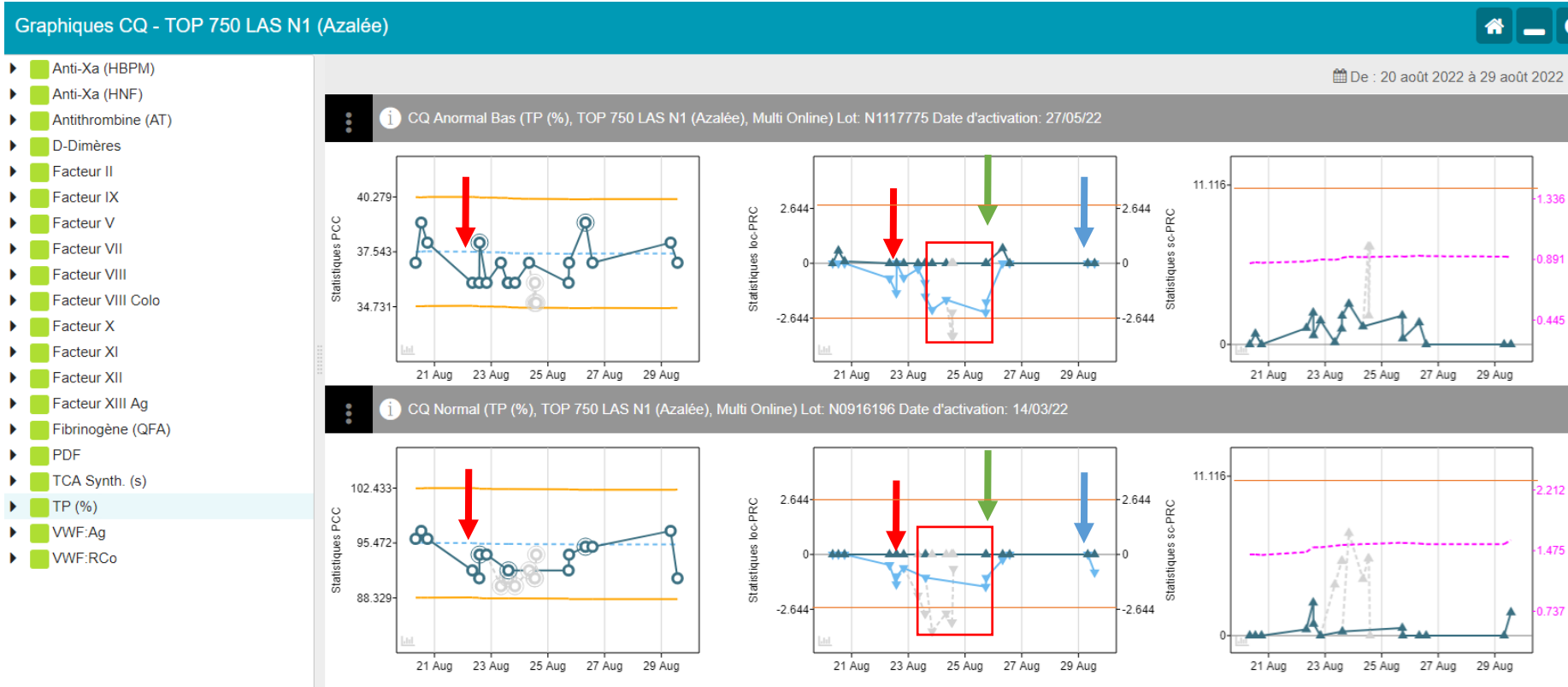
- Observations :**
- ✘ Loc PRC : décentrage vers le bas puis le haut
 - Déviation des valeurs de CIQ obtenues par rapport à la valeur cible
 - ✘ Scale PRC : démonstration d'un accroissement de variance :
 - Sur SD inter essai en valeur brute (----)
 - D'un point de vue statistique (Δ --- Δ --- Δ)

« Cusum power »
 Identification du moment
 où le souci a débuté :
 Kit réactif dépareillé

Un décentrage sur 2 niveaux de CIQ : moins critique mais une analyse en 5M se justifie rapidement !

TP

Observations : Alarme Loc-PRC sur les deux niveaux. Absence d'impact sur le Scale-PRC.



→ Début de la dérive

Après appel SAV :
persistance de l'anomalie.
Discussion ... Fuite téflon
seringue échantillon ?

→ Intervention SAV (J3)
: changement diluteur
responsable distribution
échantillons.

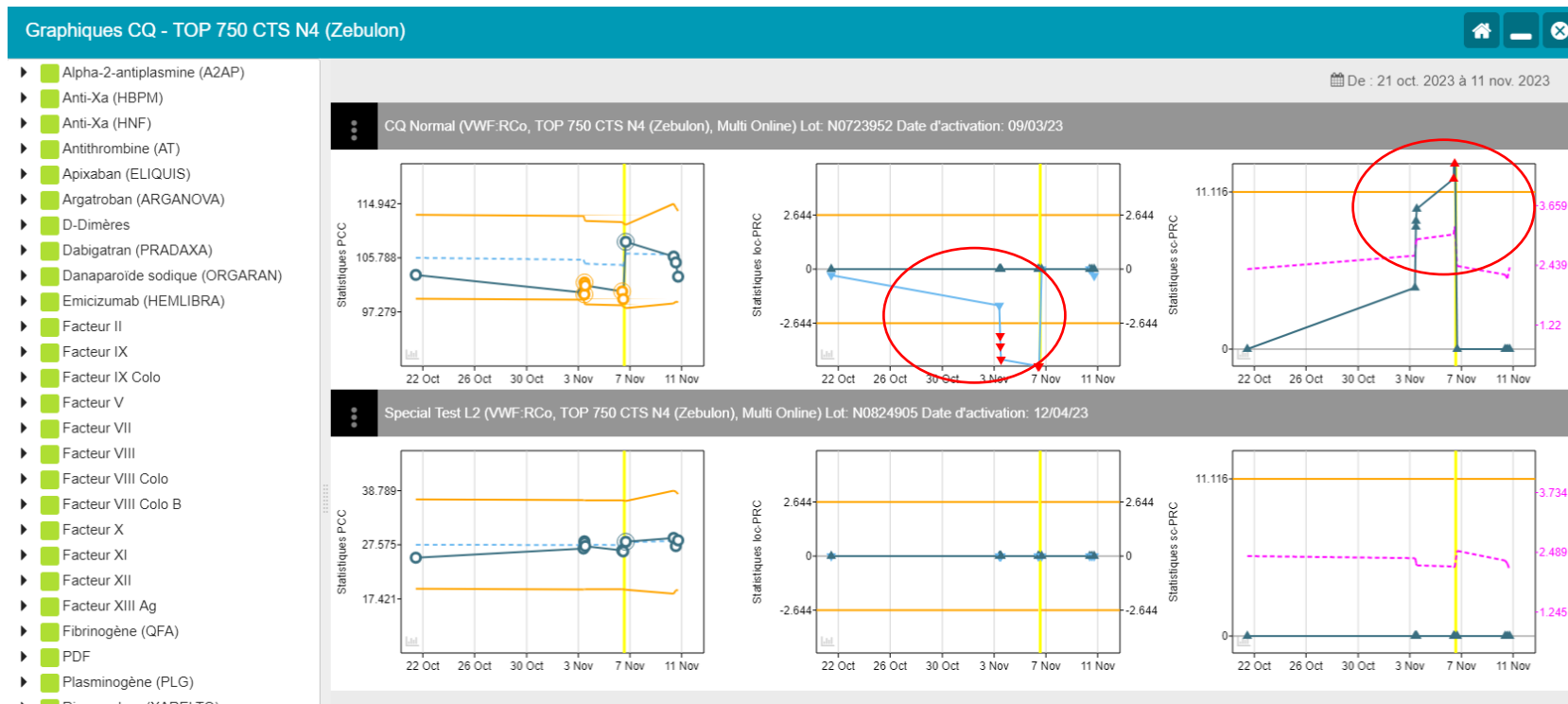
→ Efficacité de l'action
corrective (pas d'impact
patient)

Les PRC = outils de formalisation du processus de surveillance avec mesures correctives des actions menées

Un décentrage sur un niveau de CIQ : un décentrage peu critique

VWF:Gp1bR

Observations : Alarme Loc-PRC sans alarme Scale-PRC. Puis impact sur le Scale-PRC toujours sur un niveau de CIQ.



Réflexion : analyse 5M
Pas d'évènements majeurs...

Résolution : Non résolue par
le turn-over de
l'environnement....

Absence d'aucune autre
anomalie sur les autres tests
et l'autre niveau de CIQ:

→ une recalibration est
réalisée avec ré initialisation
(barre jaune)

Diminution du SD inter essai : une tendance vertueuse

Observations : Scale PRC : Augmentation de la variabilité sur le SD inter essai à l'approche de la date limite de maintenance préventive – la maintenance préventive éteint cette accroissement de variabilité

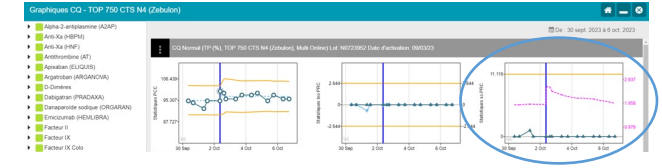


Résolution :

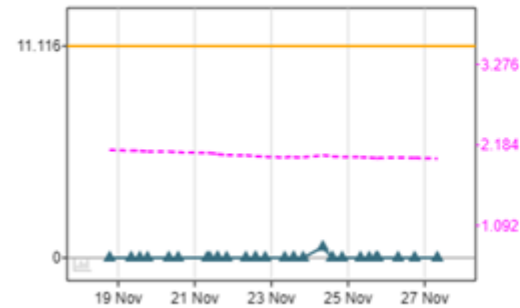
- Réduction du SD en valeur brutes (---)
- D'autant plus marquée avec la grandeur statistique (Δ --- Δ --- Δ)

Effet vertueux de la maintenance préventive identifié de façon TANGIBLE

Focus : le Scale PRC



- Limite haute en termes de variation
- SD « postérieur » du laboratoire
- Grandeur statistique CUSUM quantifiant la variation



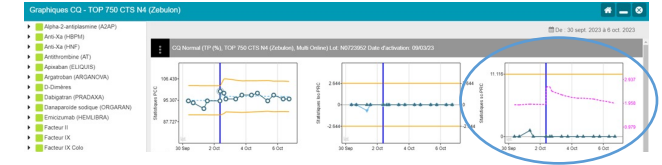
CQ Normal		CQ Anormal Bas			
Date	Valeur (%)	Moyenne postérieure	Variance postérieure	ET P. inter-dosage	
27/11/23 07:53	99.0	97.879	0.054	2.069	
26/11/23 17:42	97.0	97.869	0.055	2.076	
26/11/23 07:21	95.0	97.877	0.055	2.083	
25/11/23 18:36	100.0	97.903	0.056	2.074	

- ✓ Seule méthode connue à ce jour pour **avec très peu de résultats de CIQ** :
 - Un suivi au fil de l'eau du SD inter-essai
 - Un recalcul automatique du SD inter à chaque nouveau point de CIQ intégré
 - Une ré estimation ROBUSTE du SD inter essai par exemple lors d'un changement de lot de réactif (cf diapo suivante)
- ✓ Il y a ainsi une surveillance très affûtée du paramètre le plus critique d'une méthode du point de vue de la prise en charge des patients qu'est le SD inter essai
- ✓ Ajustement possible a posteriori de la valeur du SD inter essai initialement paramétré dans le PCC (dossier de VDM) au regard par exemple des changements de cible de CIQ entre deux lots consécutifs de CIQ et ou de réactif

Focus : le Scale PRC

✓ Exemple d'un changement de lot de réactifs sur Hemohub :

Changement de lot de réactif de TP



En approche conventionnelle :
nécessité de beaucoup de points
de CIQ pour réduire l'incertitude
sur le SD de FI (Westgard et al 1974)

Actualisation du SD en
temps réel

Posteriors SD

=

Estimations **robustes et**
rapides (EN TRES PEU DE
POINTS)** du SD de FI

**Dès le 1^{er} point du
nouveau lot de réactif, une estimation
du SD de FI est réalisée à partir du
dernier point de CIQ du précédent lot
de réactif, du SD de FI du labo et des
données à priori fournisseurs

Table 2. Factors for Calculating One-Sided
95% Confidence Limits for a Standard Deviation*

Degrees of freedom	Factor for lower limit	Factor for upper limit
5	0.672	2.089
7	0.706	1.797
10	0.739	1.593
12	0.756	1.515
15	0.775	1.437
20	0.798	1.358
25	0.815	1.308
30	0.828	1.274
40	0.847	1.228
50	0.861	1.199
60	0.871	1.179
70	0.879	1.163
80	0.886	1.151
90	0.892	1.141
100	0.897	1.133
150	0.913	1.107
200	0.925	1.091
250	0.932	1.080
300	0.938	1.073
400	0.946	1.062
500	0.951	1.055

* From Natrelia (1).

Criteria for Judging Precision and Accuracy in
Method Development and Evaluation

James O. Westgard, R. Neill Carey, and Svante Wold¹

Plan

- Une approche au service d'une politique analytique
- Pourquoi le choix de l'inférence bayésienne pour la gestion des CIQ ?
- Les 3 outils à disposition dans Hemohub
- L'interprétation des informations apportées par le triplet
- **Conclusion**

Conclusion

1: Aide tangible considérable à la définition et à l'application d'une qualité prévue

2: Gain considérable d'efficacité :

-périodes probatoires éludées (changements de lots CIQ et réactifs)

-CIQ externalisés rendus inutiles au regard de cette **réhabilitation** de la gestion des résultats de CIQ

https://www.researchgate.net/publication/355356938_La_comprehension_de_la_complementarite_CIQ_EEQ_notifie_l'inutilite_des_CIQ_externalises

3 : Suivi longitudinal des méthodes, gestions de portée flexible et estimation des incertitudes de mesure **facilités**

Remerciements

Pr Panagiotis Tsiamyrtzis, Polimi et AUER

Dr Piet Meijer, directeur ECAT foundation

La société Werfen

Dr Emilie Jusselme et toute l'équipe Hémostase des HCL

Dr Magali Annette Reisch

Dr Laurence Pieroni

....