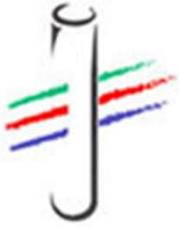




Nouvelles approches pour l'optimisation de la gestion des contrôles de qualité et retour d'expérience

Journée collège national de biochimie des hôpitaux IDF 2 Juin 2022

Dr Frédéric Sobas
frederic.sobas@chu-lyon.fr



COLLÈGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

Organisme de formation continue n°82 07 00551 07

www.cnbh.fr

Journée Régionale Ile de France 2022 – 02/06/2022

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

Dr SOBAS Frédéric

Exerçant au laboratoire d'hématologie du centre de biologie Est Hospices Civils de Lyon déclare sur l'honneur

Avoir été le promoteur principal d'un projet de recherche HCL (69HCL18_0672_1) appliquée sur l'utilisation de la logique bayésienne dans la gestion des résultats de CIQ avec la société Werfen et l'université d'Athènes (AUEB)

Plan

I : missions/rencontres avec le « pourquoi » de la sortie des sentiers battus

II : La telling story avec les deux étapes

- l'approche conventionnelle revisitée
- la bascule en approche bayésienne

III : Conclusion / Remerciements

Plan

I : missions/rencontres avec le « pourquoi » de la sortie des sentiers battus

II : La telling story avec les deux étapes

- l'approche conventionnelle revisitée
- la bascule en approche bayésienne

III : Conclusion / Remerciements

missions/rencontres

PH pharmacien biologiste spécialisé en hémostase avec DU qualité et certificat auditeur en LABM (2009-2010)

-pilote de la discipline Hémostase pour la démarche d'accréditation au sein du LBMMS

-intervention en 2020, 2021 et 2022 dans le module analytique du DU Qualité de Paris Descartes sur les apports dialectiques et techniques de l'inférence bayésienne (Pr Jean Louis Beaudeau)



missions/rencontres

La perception de la nécessité « d'explorer » hors de la corporation :

Cf « Annexe » à la fin de la présentation pour le détail 😊 :

-un sentiment de perfectibilité sur l'usage des spécifications (nature et modalités d'implémentation)

-le caractère très sibyllin des guides et publications « biologiques » / SH GTA 06 ... pour la gestion des résultats de CIQ et EEQ



missions/rencontres



Dr Piet Meijer directeur ECAT foundation (EEQ spécialisée en Hémostasie) : **la complémentarité CIQ – EEQ ! La conformité sur les programmes d'EEQ : la plus robuste des spécifications si notamment ...**

... réalisés avec des échantillons de patients avec pathologies de l'Hémostasie !

<https://www.ecat.nl/>



missions/rencontres



Pr Panagiotis Tsiamyrtzis Ecole polytechnique de Milan : **la vision académique de la Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) des statisticiens chercheurs en MSP**

La rencontre via :

Tsiamyrtzis P, Hawkins DM. A bayesian scheme to detect changes in the mean of a short-run process *Technometrics*. 47: 446-456. DOI: [10.1198/004017005000000346](https://doi.org/10.1198/004017005000000346)

membre de l'editorial board de 2 journaux internationaux en quality engineering (statistiques en MSP) :

- Journal of Quality Technology
(<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?show=editorialBoard&journalCode=ujqt20>)
- Quality Engineering
(<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?show=editorialBoard&journalCode=lqen20>)

Plan

I : missions/rencontres avec le « pourquoi » de la sortie des sentiers battus

II : La telling story avec les deux étapes

- l'approche conventionnelle revisitée
- la bascule en approche bayésienne

III : Conclusion / Remerciements

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la
« qualité prévue » (EFLM)

The poster features a yellow-to-green gradient background. At the top left is the EFLM logo (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). At the top center is the logo for the European Commission Joint Research Centre IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements). At the top right is the CIRME logo (University & Hospita Press in Milan). The main text is in blue and black, announcing the 1st EFLM Strategic Conference and 8th CIRME International Scientific Meeting. The event is held in Milan, Italy, from November 24-25, 2014. At the bottom right, it mentions the auspices of the IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). A large, stylized image of a fountain and a building tower is on the right side.

EFLM
EUROPEAN FEDERATION
OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

European Commission
Joint Research Centre
IRMM
Institute for Reference
Materials and Measurements

CIRME
UNIVERSITY & HOSPITAL PRESS
IN MILAN

1st EFLM Strategic Conference
**Defining analytical
performance goals
15 years after the
Stockholm Conference**
8th CIRME International Scientific Meeting

Milan (IT)
24-25 November 2014

with the
auspices of **IFCC**
International Federation
of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine

Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)

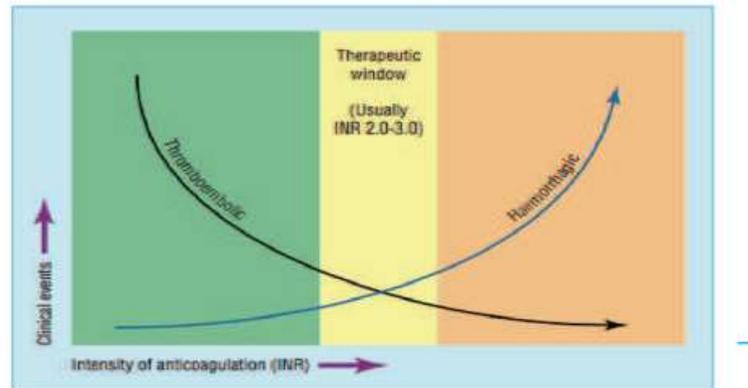
Modèle 1 : basé sur les effets de la performance analytique sur la prise en charge directe des patients

Modèle 2 : basé sur la prise en compte de la variabilité biologique intra et inter individuelle

Modèle 3 : basé sur l'état de l'art de la performance des méthodes

Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)

- Le modèle 1 (applicable uniquement à l'INR en hémostase)



- Le modèle 2 (Ricos ...) pose le problème de la variabilité en pathologie et de la commutabilité brouillant l'expression de la variabilité analytique

Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la
« qualité prévue » (EFLM)

- **Le modèle 3 est très loin le plus utilisé en Hémostase car spécifications tangibles et problème de commutabilité éludé (travail du GFHT similaire à celui de la SFBC fin années 90)**

Retenez bien ceci pour la suite ...



« sans spécification fournisseur il n'y a pas de modèle 3 !! La réalité est que les CV de FI max acceptables issus du travail du GFHT sont, *par essence*, très proches de ceux de chaque fournisseur

Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)

Rappelons nous la vraie nature du juge de paix appelé EEQ avec les mots clé de l'ISO 17043 : état de l'art d'un point de vue statistique - intervalle de confiance à 95 %

-en analyse univariée des z-scores : sur chaque échantillon proposé par l'organisme d'EEQ

-en analyse bivariée des z-scores : sur un « range » défini par les « assigned values » sur chaque échantillon d'EEQ

Avec l'analyse bivariée on se pose les mêmes questions que sur les plans de CIQ (voir plus loin !!)

Bref, le modèle 3 = Principe des EEQ et des CV max fournisseur dénominateurs communs dans chaque groupe de pair à l'international

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ



Pas aisé d'avoir une maîtrise pérenne des méthodes : de multiples **facteurs confondants**

	EXTERNE	INTERNE
PERMANENT	PRINCIPE ANALYTIQUE METHODE EQUIPEMENT CONSOMMABLES (CALIBRATION)	CHOIX DES CONDITIONS INSTRUCTIONS REACTIFS ET EQUIPEMENTS MAISON (CALIBRATION)
VARIABLE	VARIATION DES LOTS - REACTIFS - CONSOMMABLES - (CALIBRATEURS)	VARIATION DE PERFORMANCE/EXPERIENCE MAINTENANCE FORMATION DYSFONCTIONNEMENTS

La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ



	EXTERNE	INTERNE
PERMANENT	EEQ	EEQ
VARIABLE	CIQ EEQ	CIQ EEQ

La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ



	EXTERNE	INTERNE
PERMANENT	EEQ	EEQ
VARIABLE	CIQ EEQ	CIQ EEQ

La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ



AMDEC sur le processus analytique

	EXTERNE	INTERNE
PERMANENT	PRINCIPE ANALYTIQUE METHODE EQUIPEMENT CONSOMMABLES (CALIBRATION)	CHOIX DES CONDITIONS INSTRUCTIONS REACTIFS ET EQUIPEMENTS MAISON (CALIBRATION)
VARIABLE	VARIATION DES LOTS - REACTIFS - CONSOMMABLES - (CALIBRATEURS)	VARIATION DE PERFORMANCE/EXPERIENCE MAINTENANCE FORMATION DYSFONCTIONNEMENTS



Les plus fréquentes sources de variabilité de nos méthodes explorées par CIQ et EEQ

La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ



AMDEC sur le processus analytique

	EXTERNE	INTERNE
PERMANENT	PRINCIPE ANALYTIQUE METHODE EQUIPEMENT CONSOMMABLES (CALIBRATION)	CHOIX DES CONDITIONS INSTRUCTIONS REACTIFS ET EQUIPEMENTS MAISON (CALIBRATION)
VARIABLE	VARIATION DES LOTS - REACTIFS - CONSOMMABLES - (CALIBRATEURS)	VARIATION DE PERFOR- MANCE/EXPERIENCE MAINTENANCE FORMATION DYSFONCTIONNEMENTS

Exploration des facteurs confondants
du ressort des EEQ !

Entre chaque exercice d'EEQ
l'informativité statistique importante
des CIQ (le volume !)

Un bon management via CIQ et EEQ = des méthodes sous contrôle dans
SON ENVIRONNEMENT !

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ

5.6.2.3 Données du contrôle qualité

Le laboratoire doit disposer d'une procédure visant à éviter de libérer les résultats des patients en cas de **défaillance** du contrôle qualité.

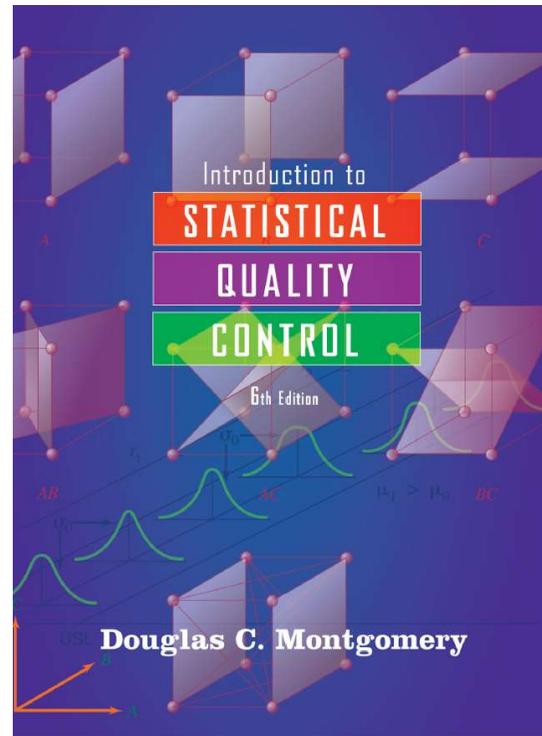
En cas de non-respect des règles de contrôle qualité, et si les résultats d'analyse sont susceptibles de contenir des erreurs cliniques significatives, les résultats doivent être rejetés, et les échantillons des patients concernés doivent être de nouveau analysés après avoir corrigé l'erreur et vérifié la conformité de la performance avec les spécifications. Le laboratoire doit également évaluer les résultats des échantillons de patients qui ont été analysés après le dernier contrôle qualité réussi.

Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les **tendances** de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de telles tendances sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées.

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- **La notion de tendance**
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

La notion de tendance



**La notion de tendance fait référence aux changements
graduels et persistants
des composants critiques des process !**

La notion de tendance

Les 2 composants critiques d'une méthode de mesure en termes de suivi sont :

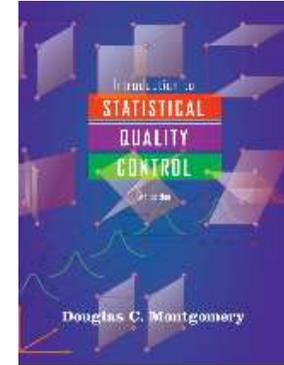
1 : la cible des cartes de contrôle (décentrage ?)

2 : le SD de FI des cartes de contrôle (accroissement de variance ?)

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- **Le triptyque de la MSP**
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

Le triptyque de la MSP



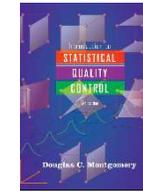
Les deux concepts complémentaires

- Le CONTRÔLE : impact immédiat sur le patient ?
- Le MONITORING : l'amélioration continue sur les composants critiques des process (cible et SD de FI)

DANS SON **PROPRE** ENVIRONNEMENT !



Le triptyque de la MSP



- Les dérives transitoires / ponctuels des valeurs de CIQ correspondant à une modification ponctuelle du process et non constante dans le temps en gardant en tête que ce sont les sauts importants qu'il faut détecter en priorité (les sauts ponctuels de faible amplitude d'un point de vue MSP sont d'interprétation très contestables et de toute façon de faible impact sur la qualité analytique du process) : « OUTLIERS » ils sont dénommés en MSP quand ils sont importants

Il n'y a pas de changement structurel des méthodes

- Les dérives persistantes des caractéristiques du process ; en raison de la nature permanente de ce type de dérive, leur détection est de toute 1ère importance MEME QUAND ELLES SONT DE FAIBLE TAILLE du fait d'un impact très pernicieux dans le temps sur le process ; à détecter / traiter avant que cela n'impacte la qualité analytique des résultats des patients – les « TRENDS » ou tendances elles sont dénommées en MSP

On parle de changement structurel des méthodes sur les dérives persistantes !!

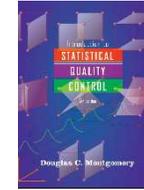
Les DEUX caractéristiques du process :

- valeur moyenne cible des cartes de CIQ
- SD de fidélité intermédiaire





Le triptyque de la MSP



Focus important sur une exégèse de la part des statisticiens experts en MSP :

« ... Les sauts ponctuels de faible amplitude d'un point de vue MSP sont d'interprétation très contestables et de toute façon de faible impact sur la qualité du process ... »

Concrètement, sur la base d'une estimation « **propre » de la variance des méthodes :

-règle 1_2s abandonnée depuis très longtemps

-règle 2_2s abandonnée depuis très longtemps car « mémoire de poisson rouge en termes de MSP »

Et ces règles « 2s » : jamais vu d'impact patient !

**l'hypothèse idéale de la distribution normale des résultats de CIQ en état de contrôle statistique

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- **Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP**
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

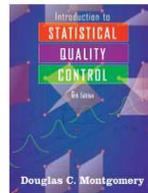
Le parallélisme entre la norme et les principes de la « vraie » MSP



Idem sur la v 2022

NF EN ISO 15189

DÉCEMBRE 2012



➤ Les dérives transitoires / ponctuels des valeurs de CIQ correspondant à une modification ponctuelle du process et non constante dans le temps en gardant en tête que ce sont les sauts importants qu'il faut détecter en priorité (les sauts ponctuels de faible amplitude d'un point de vue MSP sont d'interprétation très contestables et de toute façon de faible impact sur la qualité analytique du process) : « **OUTLIERS** » ils sont dénommés en MSP quand ils sont importants

➤ Les dérives persistantes des caractéristiques du process ; en raison de la nature permanente de ce type de dérive, leur détection est de toute 1ère importance MEME QUAND ELLES SONT DE FAIBLE TAILLE du fait d'un impact très pernicieux dans le temps sur le process ; à détecter / traiter avant que cela n'impacte la qualité analytique des résultats des patients – les « **TRENDS** » ou tendances elles sont dénommées en MSP



5.6.2.3 Données du contrôle qualité

Le laboratoire doit disposer d'une procédure visant à éviter de libérer les résultats des patients en cas de **défaillance du contrôle qualité**.

En cas de non-respect des règles de contrôle qualité, et si les résultats d'analyse sont susceptibles de contenir des erreurs cliniques significatives, les résultats doivent être rejetés, et les échantillons des patients concernés doivent être de nouveau analysés après avoir corrigé l'erreur et vérifié la conformité de la performance avec les spécifications. Le laboratoire doit également évaluer les résultats des échantillons de patients qui ont été analysés après le dernier contrôle qualité réussi.

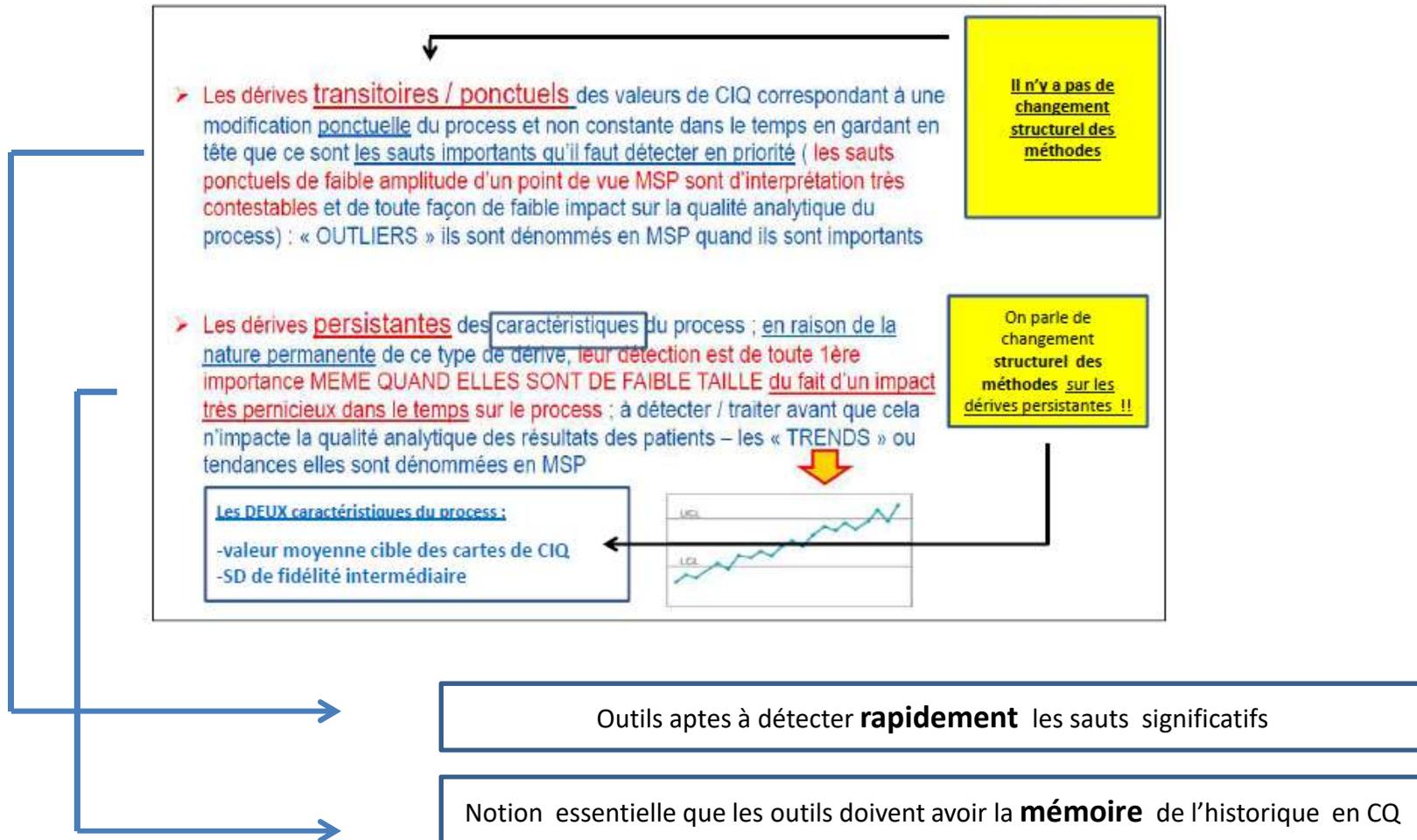
Les données de contrôle qualité doivent être revues régulièrement pour détecter les tendances de réalisation d'analyses qui peuvent indiquer des problèmes dans le système d'analyse. Si de **telles tendances** sont observées, des actions préventives doivent être prises et enregistrées.

Parallélisme entre le livre de Montgomery et la norme !

l'approche conventionnelle revisitée

- Revisite de la conférence de consensus de Milan de 2014 sur la « qualité prévue » (EFLM)
- La fondamentale complémentarité EEQ / CIQ
- La norme ISO 15189 est éclairante en matière de gestion des résultats de CQ
- La notion de tendance
- Le triptyque de la MSP
- Le parallélisme entre la norme et les principes de la MSP
- Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle



Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

CIQ

Les OUTLIERS : la règle 1_3s

Les TENDANCES :

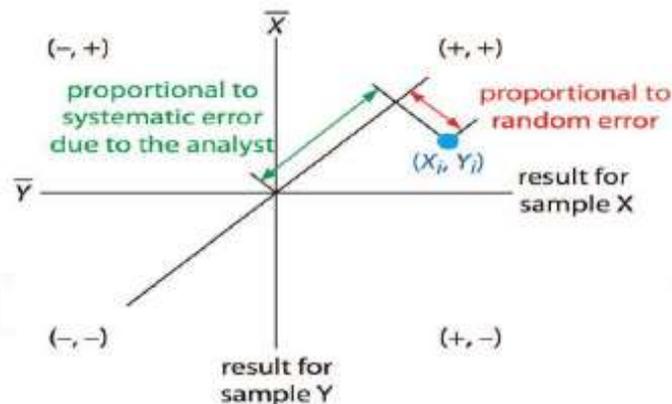
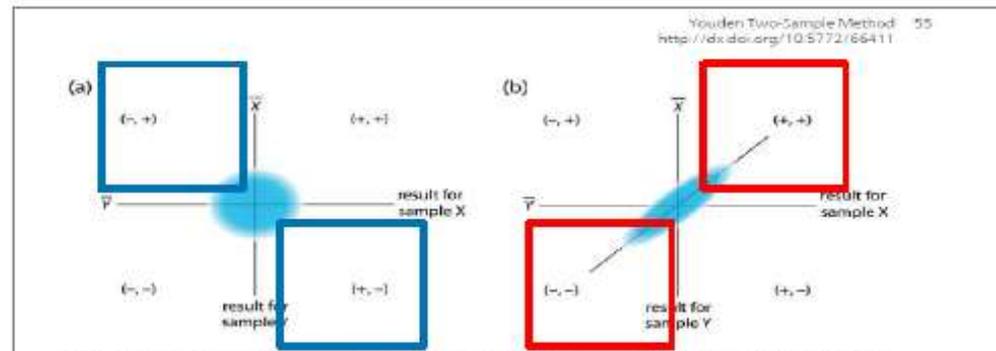
- sur la cible (décentrages) : le EWMA ...

NB : respect pour le visionnaire Philippe Marquis !!

- sur le SD de FI : le suivi de l'occurrence des alarmes 1_3s isolées

Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

EEQ : analyse bivariée optimisée des z-scores !



Rappel intérêt de l'analyse bivariée :

Classement des anomalies

- Accroissement de l'erreur aléatoire ?

Imprécision

- Accroissement du biais ?

Biais

Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle
CIQ et EEQ : même réponse au triptyque de la
MSP !

OUTLIERS (impact immédiat sur le patient)

Décentrage ?

Accroissement de variance ?

Alignement des plans d'EEQ sur les plans de
CIQ

Les dispositions ainsi déclinées en approche conventionnelle

Questionnement sur une approche conventionnelle optimisée ?



Plan

I : missions/rencontres avec le « pourquoi » de la sortie des sentiers battus

II : La telling story avec les deux étapes

- l'approche conventionnelle revisitée
- la bascule en approche bayésienne

III : Conclusion / Remerciements

la bascule en approche bayésienne

- Les raisons de la bascule en approche bayésienne
- Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne
- L'outil Excel dans le domaine public
- Une approche automatisée holistique

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

5 intérêts majeurs 😊

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

1 : Suppression des périodes probatoires sur les chgts de lot de CIQ



Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, 26:590 – 596

590 Technical report

OPEN

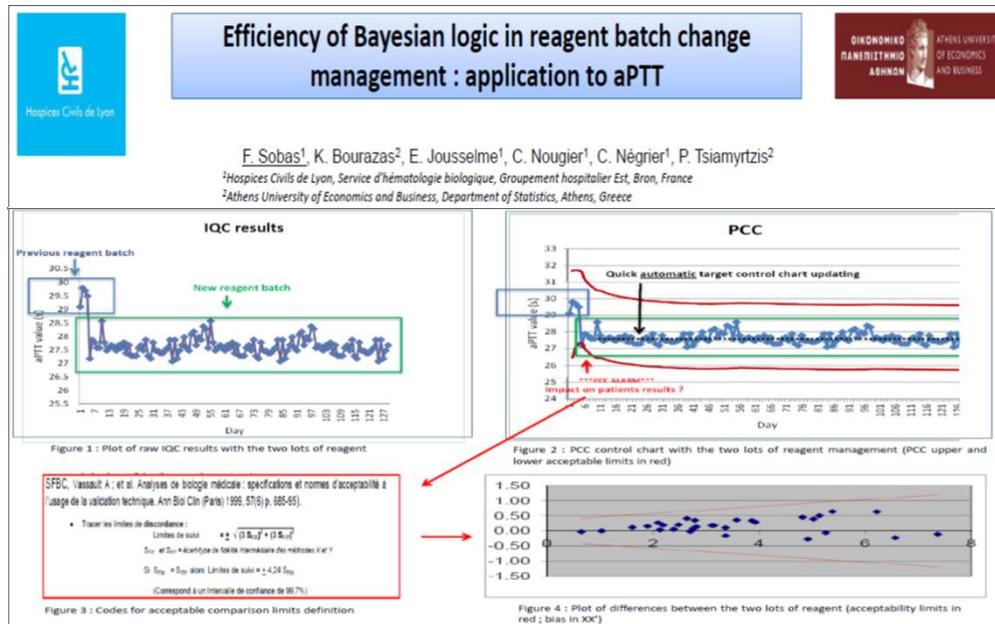
➔ **Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in a hemostasis laboratory**

Panagiotis Tsiamirtzis^a, Frédéric Sobas^b and Claude Négrier^b

« Nous haïssons les routes départementales et ... les périodes probatoires sur les nx lots de CIQ »

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

2 : Suppression des périodes probatoires sur les chgts de lot de réactif (5.3.2.3 essais d'acceptation)



Simulations mathématiques :
 Alarme PCC si OUTLIER après 4 valeurs (précédent lot réactif) !

« Nous haïssons les routes départementales et ... les périodes probatoires sur les nx lots de réactif »

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

3 : Implémentation de spécifications tangibles dans les plans de CIQ : formalisation de la qualité prévue demandée par la norme selon le modèle 3 de Milan valorisé par l'organisme d'EEQ

Qualité-Accréditation 

Ann Biol Clin 2020 ; xx (xx) : 1-7

Intérêts théoriques et pratiques de l'inférence bayésienne dans la maîtrise statistique des procédés : retours d'expérience du laboratoire d'hémostase aux Hospices civils de Lyon

Theoretic and practical contribution of bayesian inference to statistical process control: The experience of the Lyon Hospitals Board hemostasis laboratory

Les CV maximum acceptables des fournisseurs clés de voute de la politique analytique en hémostase aux HCL

Ces spécifications constituent le dénominateur commun entre tous les laboratoires à une échelle internationale

dans le groupe de pairs considéré. Très concrètement, le choix des CV maximum acceptables donnés par les fournisseurs est recevable en termes de spécification à respecter à partir du moment où le groupe de pairs correspondant est en capacité de porter un diagnostic biologique sur des vrais échantillons de patients et que

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

4 : Lissage des problématiques de reciblage des cartes de contrôle : valeur moyenne cible = variable aléatoire = toute puissance de l'approche bayésienne

Sont éludés les recalculs à intervalle régulier des cibles et SD de FI pour « recalibrer » les cartes de contrôle = talon d'Achille de l'approche conventionnelle

Les raisons de la bascule en approche bayésienne

5 : Estimation au fil de l'eau d'une incertitude de mesure

Letter to the editor

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2020, 30:00-00

Estimation of uncertainty in measurement: interest of short-term Bayesian model as a complement to the conventional approach

Frédéric Sobas^a, Emilie Jousset^a, Konstantinos Bourazas^b, Marie O. Geay-Baillet^a, Mathilde Beghin^a, Christophe Nougier^a and Panagiotis Tsiamirtzis^c

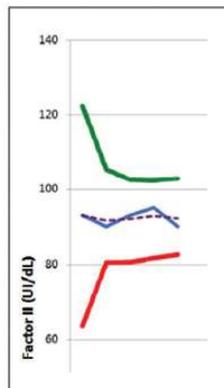
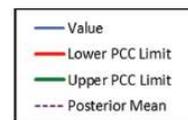
^aMultite Hemostasis Laboratory, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ^bDepartment of Statistics, Athens University of Economics and Business, Athens, Greece and ^cDepartment of Mechanical Engineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy

Correspondence to Frédéric Sobas, Hemostasis Laboratory, East Hospital, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France
Tel: +33 427856587; fax: +33 427855900; e-mail: frederic.sobas@chu-lyon.fr

Received 1 June 2020 Revised 7 July 2020

Accepted 30 July 2020

Fig. 2



Manufacturer's maximum acceptable coefficient of variation (%)	10
Prior manufacturer's internal quality control value	93
Own inter assay SD estimated at method verification phase	3
Manufacturer's maximum acceptable inter assay SD	9.3

Value	Lower PCC Limit	Upper PCC Limit	Posterior Mean
93	63.680	122.320	93.000
90	80.574	105.426	91.574
93	80.641	102.507	92.034
95	81.683	102.384	92.756
90	82.718	102.795	92.216

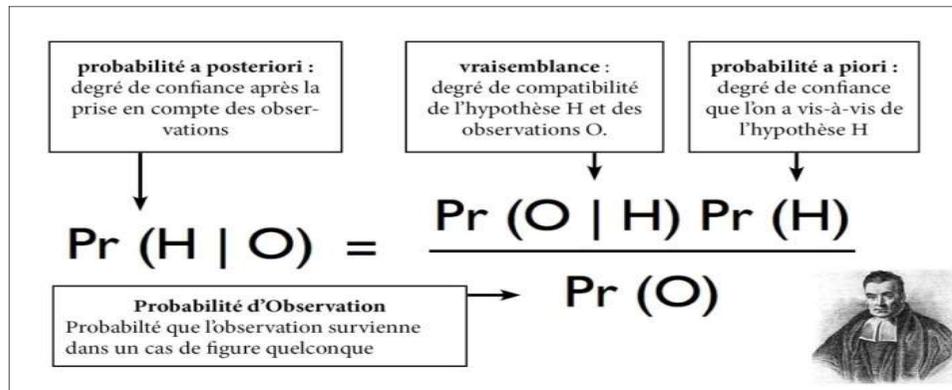
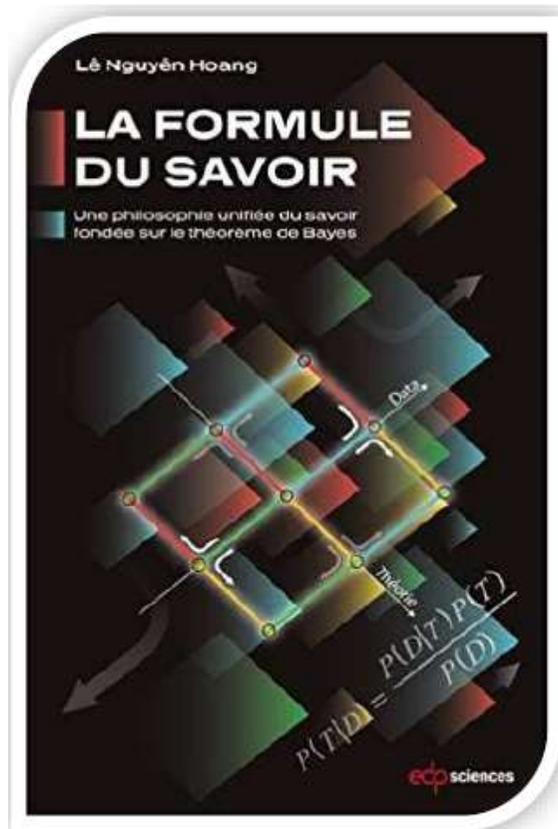
Predictive control chart on normal internal quality control for factor II measurement with optimal performance: that is, own inter assay CV <<< manufacturer's maximum acceptable CV. CV, coefficient of variation.

Parenté conceptuelle avec l'ISO 20914 avec 2 avantages : appréciation de l'IM sur contrôle et IM qui sera prédictive !

la bascule en approche bayésienne

- Les raisons de la bascule en approche bayésienne
- Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne
- L'outil Excel dans le domaine public
- Une approche automatisée holistique

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne



« on ne pose pas une théorie en se remémorant toutes les données collectées dans notre vie car notre mémoire limitée est déficiente – **notre apprentissage est cumulatif** : la formule de Bayes permet d'intégrer de nouvelles données pour affiner nos croyances »

Non utilisables en approche conventionnelle pour bâtir une carte de contrôle !!!

Infos a priori en LABM : valeurs cibles a priori et CV max acceptables du fournisseur en portée A

- 5.5.1.2 Vérification des procédures analytiques
- Les procédures d'examen validées utilisées sans modification doivent faire l'objet d'une vérification indépendante par le laboratoire avant d'être utilisées régulièrement.
- Le laboratoire doit obtenir des informations auprès du fabricant/développeur de méthodes pour confirmer les caractéristiques de performances de la procédure.
- La vérification indépendante menée par le laboratoire doit confirmer, par l'obtention de preuves tangibles (sous la forme de caractéristiques de performances), que les performances annoncées pour la procédure analytique ont été satisfaites. Les performances annoncées pour la procédure analytique confirmées pendant le processus de vérification doivent être appropriées à l'utilisation prévue des résultats d'examen.

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne

PHASE I MANAGEMENT USING NORMAL PREDICTIVE CONTROL CHARTS

Panagiotis Tsiamirtzis⁽¹⁾ and Frédéric Sobas⁽²⁾

(1)Department of Statistics, Athens University of Economics and Business, Athens, Greece (pt@aseb.gr)

(2) Haemostasis laboratory, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France (frederic.sobas@chu-lyon.fr)

Introduction

Our goal is to detect outliers, online, during the phase I exercise of a medical lab process.

Phase I (and short run) analysis in frequentist based SPC assumes that we have iid data from the "in-control" distribution. These data are used (retrospectively) to estimate the unknown parameters while testing is performed offline. In case of alarms, the standard iterative approach is to remove the alarms and re-calculate the control limits, until we get no alarms.

The above procedure is known to have certain deficiencies:

- Online inference is not possible.
- Isolated problematic data in phase I, will appear as outlying observations which could mask their appearance and lead to inflated parameter estimates (affecting inference in both phases I and II).
- The control chart construction is static.

Predictive Control Charts

Our modeling will be based on Bayesian SPC methods.

In the Bayesian approach, one can derive the predictive distribution of the future observable. This sequentially updated distribution can be used to determine a region where the future observable will (most likely) be, as long as no special causes are present (i.e., the process operates under the common cause IC state).

If we have $x_i|\theta \stackrel{iid}{\sim} f(x_i|\theta)$ and for the unknown parameter we use the prior $\pi(\theta)$, then we can obtain the predictive distribution by:

$$f(x_{n+1}|x_1, \dots, x_n) = \int f(x_{n+1}|\theta)\pi(\theta|x_1, \dots, x_n)d\theta$$

Using the predictive distribution a $100(1 - \alpha)\%$ Highest Predictive Distribution (HPrD) region can be derived, which will be the unique shortest region with predetermined coverage.

Normal Predictive Control Chart

Before we obtain any data we have some initial prior distribution:

$$\pi(\theta) \sim N(\mu, \sigma^2)$$

The (unknown) parameter θ is measured with some error, i.e.:

$$X_i|\theta \stackrel{iid}{\sim} N(\theta, \tau^2)$$

Then the posterior distribution of $\theta|(x_1, \dots, x_n)$, will be:

$$N\left(\frac{\tau^2\hat{\theta}_{n-1} + \hat{\theta}_{n-1}^2 x_n}{\tau^2 + \hat{\theta}_{n-1}^2}, \frac{\tau^2 \hat{\theta}_{n-1}^2}{\tau^2 + \hat{\theta}_{n-1}^2}\right) \equiv N(\hat{\theta}_n, \hat{\sigma}_n^2)$$

and the predictive distribution of the future observable x_{n+1} :

$$f(x_{n+1}|x_1, \dots, x_n) \sim N(\hat{\theta}_n, \hat{\sigma}_n^2 + \tau^2)$$

with $\hat{\sigma}_n^2 = \sigma^2$ and $\hat{\theta}_0 = \mu$. For the hyperparameters we assume that we either have an estimate available or else some prior distribution.

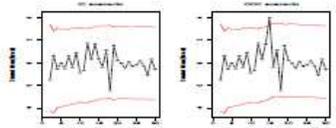
Normal Predictive Control Chart

The $100(1 - \alpha)\%$ Normal HPrD region at time n will be:

$$\mathcal{R}_{n+1} = [\hat{\theta}_n - z_{\alpha/2}\sqrt{\hat{\sigma}_n^2 + \tau^2}, \hat{\theta}_n + z_{\alpha/2}\sqrt{\hat{\sigma}_n^2 + \tau^2}]$$

The decision making will be:

- If $x_{n+1} \in \mathcal{R}_{n+1}$ leave the process to continue.
- If $x_{n+1} \notin \mathcal{R}_{n+1}$ we draw an alarm.

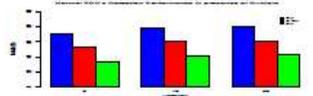


Performance

The choice of α will determine the compromise between detection power and the false alarm rate. If we consider N phase I data, with a predetermined False Alarm Probability (FAP), then:

$$\alpha = 1 - (1 - FAP)^{1/(N-1)}$$

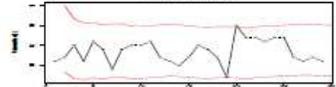
For FAP=5% in $N = 30$ normal data, that experience a single outlier of size $(3, 3.5, 4) \times \sigma$, occurring at time $\{5, 15, 25\}$ we get:



The predictive chart also outperforms the usual Shewhart 3 σ chart and the self starting Q-chart in various scenarios.

Application to medical lab data

In a medical lab we have $N = 30$ prothrombin time percentage values. From prior knowledge we estimated: $\mu = 89$, $\sigma = 3.8$ and $\tau = 2$. For a predetermined 5% FAP the predictive control chart gives one alarm (while the corresponding Shewhart respective chart does not signal):



Sensitivity analysis indicated robustness against the prior choices of μ and σ . Measurement error variance τ^2 had a bigger impact on the chart when misspecified.

Acknowledgments: STAGO (Asnières, France) for technical support and Claude Négrier for his support.

Première communication en 2014

Orientation détection OUTLIERS à la base

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne

Predictive Control Charts

Our modeling will be based on Bayesian SPC methods.

In the Bayesian approach, one can derive the predictive distribution of the future observable. This sequentially updated distribution can be used to determine a region where the future observable will (most likely) be, as long as no special causes are present (i.e., the process operates under the common cause IC state).

If we have $x_i|\theta \sim f(x_i|\theta)$ and for the unknown parameter we use the prior $\pi(\theta)$, then we can obtain the predictive distribution by:

$$f(x_{n+1}|x_1, \dots, x_n) = \int f(x_{n+1}|\theta)p(\theta|x_1, \dots, x_n)d\theta$$

Using the predictive distribution a $100(1 - \alpha)\%$ Highest Predictive Distribution (HPrD) region can be derived, which will be the unique shortest region with predetermined coverage.

-la logique bayésienne s'adosse à **une caractéristique intrinsèque** à nos **méthodes continues quantitatives** :
Si **n** fois la mesure : une **distribution de valeurs** jamais **stricto identiques**



-les « **maths bayésiennes** » traitent de **l'évolution des distributions à chaque intégration de point de CIQ** (pré – post)

-l'approche bayésienne **prédit la région** où doit « tomber » la prochaine valeur de CIQ en l'absence de souci (**2 mots clés**)

-cette région est appelée : **Highest predictive distribution (HPrD)** ou **Postérieure Prédictive Distribution** qui est la région la plus étroite où doit tomber la prochaine valeur (au risque alpha de 5 %)
(Distribution de Student non standardisée)

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne

Normal Predictive Control Chart

Before we obtain any data we have some initial prior distribution:

$$\pi(\theta) \sim N(\mu, \sigma^2)$$

The (unknown) parameter θ is measured with some error, i.e.:

$$X_i|\theta \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(\theta, \tau^2)$$

Then the posterior distribution of $\theta|(x_1, \dots, x_n)$, will be:

$$N\left(\frac{\tau^2 \hat{\theta}_{n-1} + \hat{\sigma}_{n-1}^2 x_n}{\tau^2 + \hat{\sigma}_{n-1}^2}, \frac{\tau^2 \hat{\sigma}_{n-1}^2}{\tau^2 + \hat{\sigma}_{n-1}^2}\right) \equiv N(\hat{\theta}_n, \hat{\sigma}_n^2)$$

and the predictive distribution of the future observable x_{n+1} :

$$f(x_{n+1}|x_1, \dots, x_n) \sim N(\hat{\theta}_n, \hat{\sigma}_n^2 + \tau^2)$$

with $\hat{\sigma}_0^2 = \sigma^2$ and $\hat{\theta}_0 = \mu$. For the hyperparameters we assume that we either have an estimate available or else some prior distribution.

-la **HPrD** est construite autour de sa valeur moyenne qui est une variable aléatoire appelée **posterior mean** (**theta** dans ci à gauche dans le pavé)

-la **distribution des valeurs a posteriori** dépend de la nouvelle valeur (n) ainsi que des caractéristiques de la précédente distribution

-à chaque acquisition de point de contrôle il y a **ajustement automatique** de la valeur de la **posterior mean** qui a sa propre variance

-**plus il y a de nouveaux points de contrôle** plus l'influence des infos a priori s'éteint !

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne

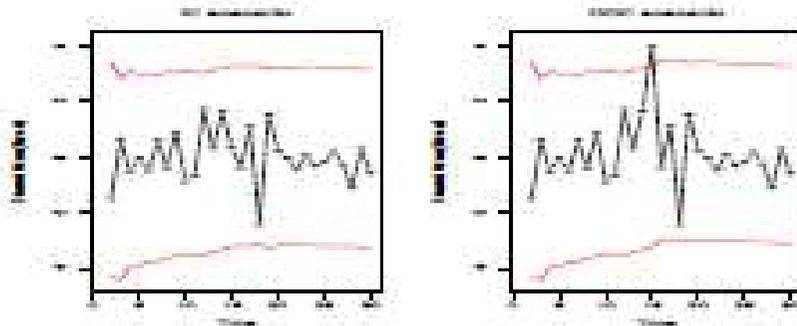
Normal Predictive Control Chart

The $100(1 - \alpha)\%$ Normal HPrD region at time n will be:

$$\mathcal{R}_{n+1} = \left[\hat{\theta}_n - z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}_n^2 + \tau^2}, \hat{\theta}_n + z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}_n^2 + \tau^2} \right]$$

The decision making will be:

- If $x_{n+1} \in \mathcal{R}_{n+1}$ leave the process to continue.
- If $x_{n+1} \notin \mathcal{R}_{n+1}$ we draw an alarm.

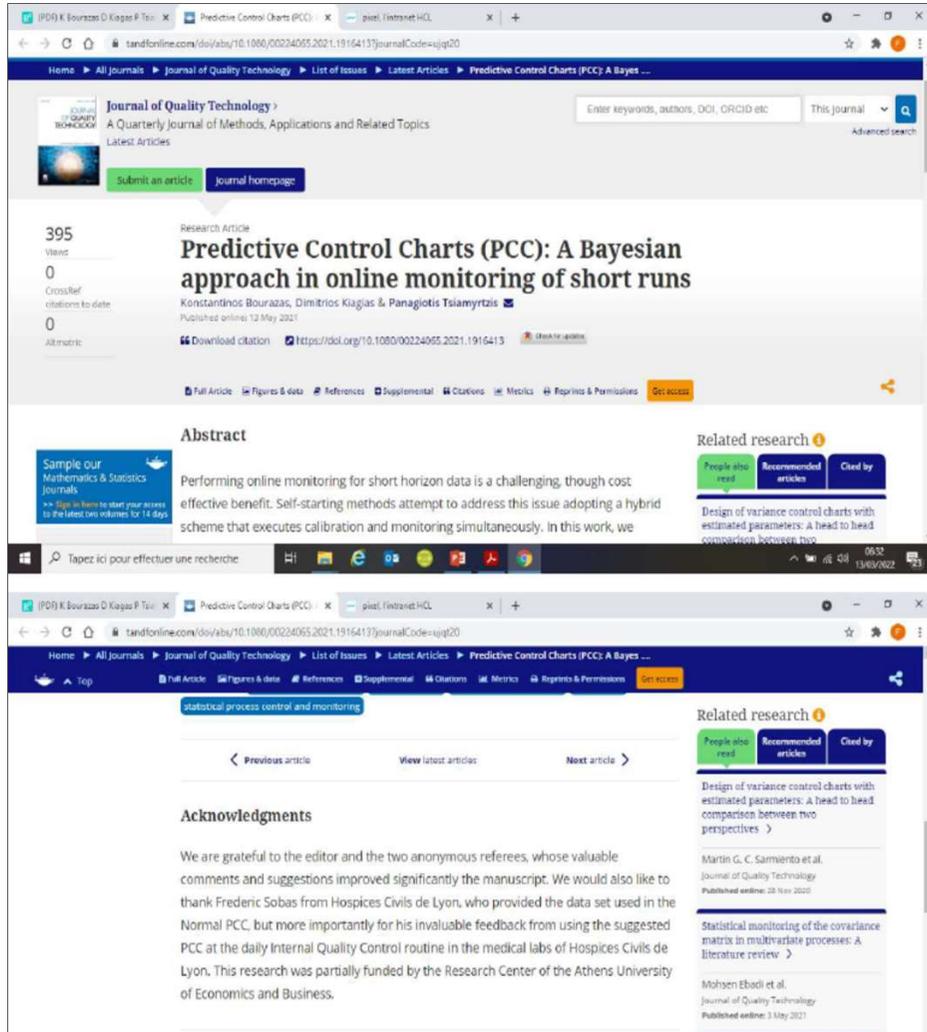


-la **variance** de la **posterior mean** définit le range de la HPrD region recevable R_{n+1}

-**soit** la nouvelle valeur de CIQ est dans le range R_{n+1} alors tout va bien

-**soit** la valeur de CIQ n'est pas dans le range R_{n+1} alors il y a potentiellement un problème

Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne



Article dans BCF en 2015 :

Postulat d'une distribution normale

Article dans JQT de 2021 :

Robustesse au respect relatif de

l'hypothèse de normalité

la bascule en approche bayésienne

- Les raisons de la bascule en approche bayésienne
- Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne
- L'outil Excel dans le domaine public
- Une approche automatisée holistique

L'outil Excel dans le domaine public

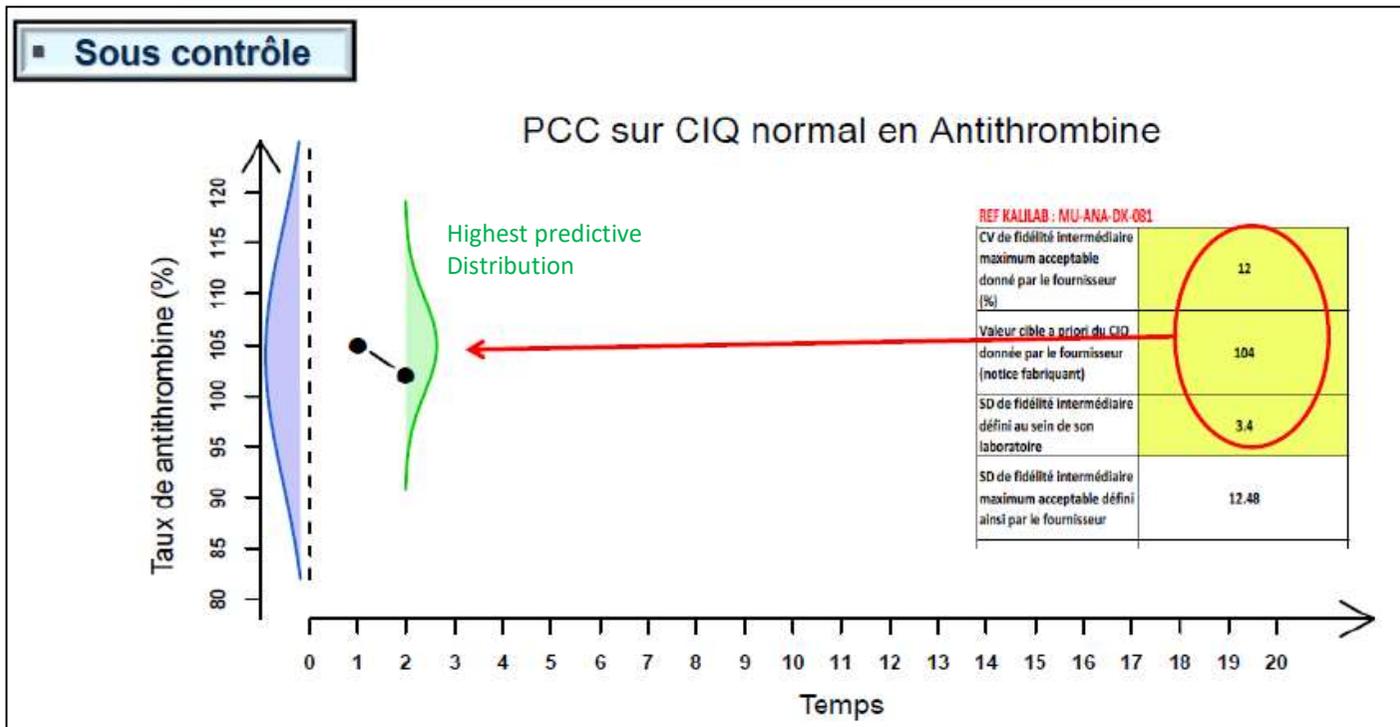
590 Technical report

OPEN

Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in a hemostasis laboratory

Panagiotis Tsiamyrtzis^a, Frédéric Sobas^b and Claude Négrier^b

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, 26:590–596



L'outil Excel dans le domaine public

590 Technical report

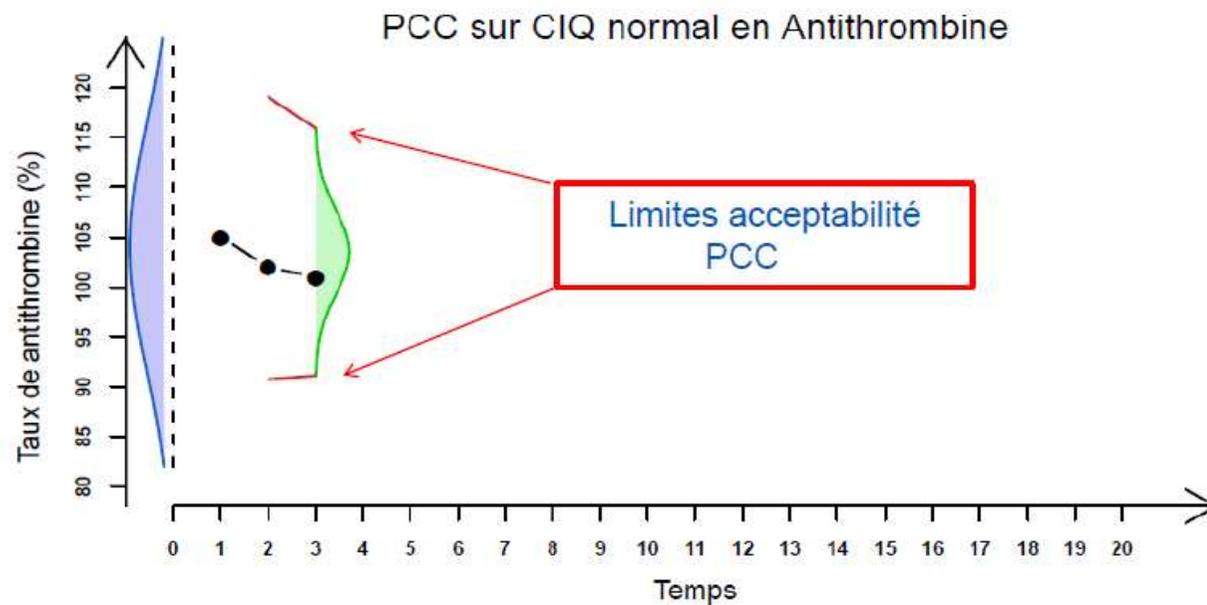
OPEN

Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in a hemostasis laboratory

Panagiotis Tsiamirtzis^a, Frédéric Sobas^b and Claude Négrier^b

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, 26:590–596

▪ Sous contrôle



L'outil Excel dans le domaine public

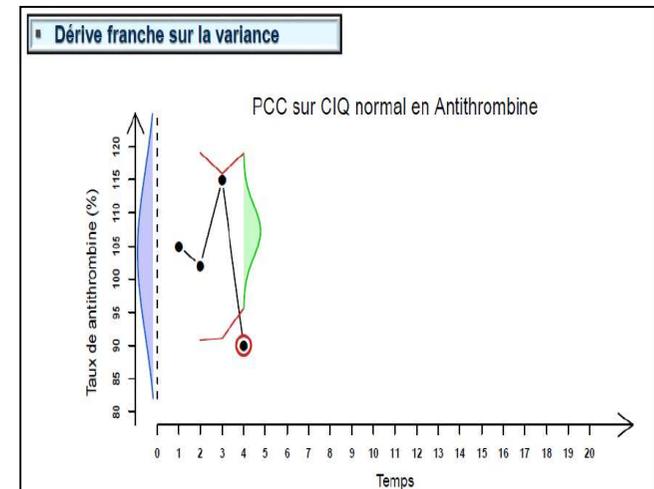
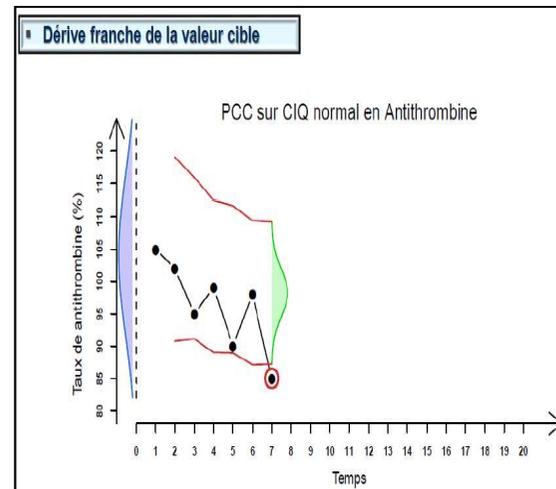
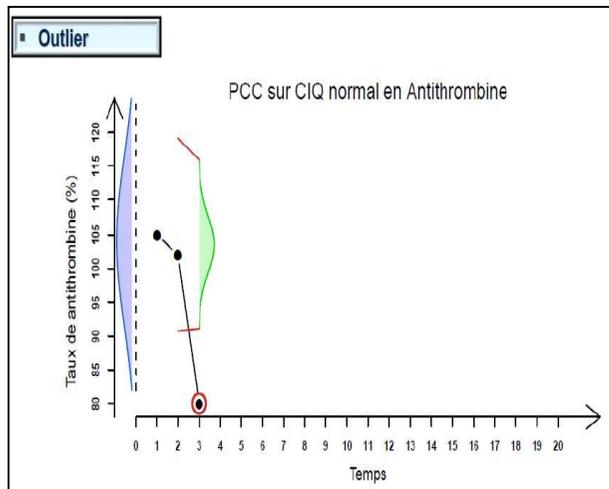
590 Technical report

OPEN

Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in a hemostasis laboratory

Panagiotis Tsiamyrtzis^a, Frédéric Sobas^b and Claude Négrier^b

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, 26:590–596



Détection des **OUTLIERS** mais aussi les tendances continues de grande intensité

L'outil Excel dans le domaine public

Comment se procurer l'outil Excel optimisé et son mode d'emploi ?



la bascule en approche bayésienne

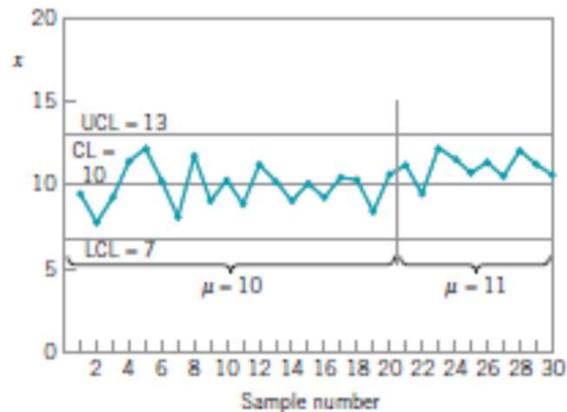
- Les raisons de la bascule en approche bayésienne
- Les explications sur la nature de l'inférence bayésienne
- L'outil Excel dans le domaine public
- Une approche automatisée holistique

Une approche automatisée holistique

- Le predictive Control Chart (PCC) qui détecte les vrais « outliers » à **potentiel impact patient**
- Le location Predictive Residual Cusum (Loc PRC) pour détecter une **tendance / moyenne**
- Le Scale Predictive Residual Cusum (Scale PRC) pour détecter une **tendance / variance**

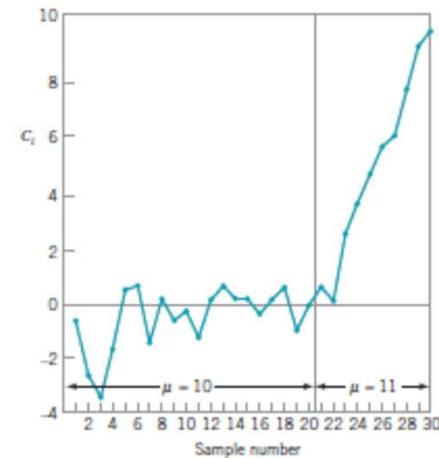
Une approche automatisée holistique

CUSUM dont dérivent Loc PRC et Scale PRC



■ FIGURE 9.1 A Shewhart control chart for the data in Table 9.1.

$$\begin{aligned} C_i &= \sum_{j=1}^i (x_j - 10) \\ &= (x_i - 10) + \sum_{j=1}^{i-1} (x_j - 10) \\ &= (x_i - 10) + C_{i-1} \end{aligned}$$



■ FIGURE 9.2 Plot of the cumulative sum from column (c) of Table 9.1.

Carte du CUSUM : pas une carte statistique mais de **monitoring** des tendances pouvant au final induire une perte de **contrôle**

Une approche automatisée holistique

Location/Scale Predictive Residual CUSUM (PRC)

- 5 Calculate the predictive residual $U_{n+1} = \frac{x_{n+1} - \hat{\mu}_n}{\hat{\sigma}_n}$, where $\hat{\mu}_n$ and $\hat{\sigma}_n$ are the predictive mean and the predictive standard deviation respectively.
- 6 Using the quantities U_{n+1} for location PRC and the quantities U_{n+1}^2 for scale PRC, compute the cumulative statistics:

$$Sl_{n+1}^+ = \max\{0, Sl_n^+ + U_{n+1} - k_l\}$$

$$Sl_{n+1}^- = \min\{0, Sl_n^- + U_{n+1} + k_l\}$$

$$Ss_{n+1}^+ = \max\{0, Sc_n^+ + U_{n+1}^2 - k_s\}$$

If $Sl_{n+1}^+ > h_l$ or $Sl_{n+1}^- < -h_l$ for loc-PRC and if $Ss_{n+1}^+ > h_s$ for sc-PRC, then raise an alarm.

Une approche automatisée holistique

Paramétrage Loc PRC

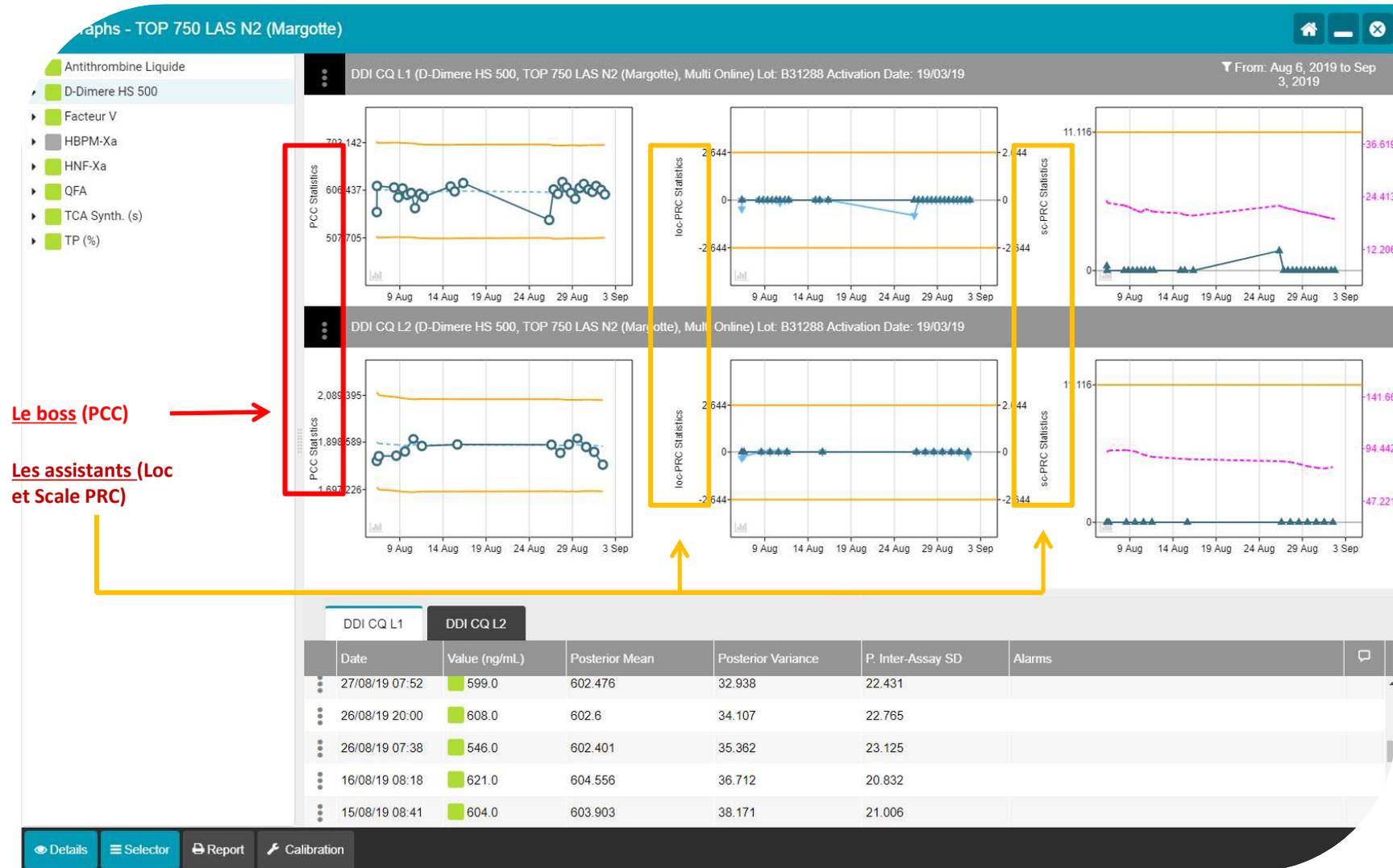
Limites à +/- 2 SD de FI

Paramétrage Scale PRC

Limite supérieure à 100 % d'accroissement du SD de FI

**Limites pour faire un distinguo entre variation inhérente aux méthodes
et réelles tendances avec risque accru de perte de contrôle**

Une approche automatisée holistique



Une approche automatisée holistique

Changement de lot de CIQ :

« restart » de l'ensemble du triplet bayésien

Changement de lot de réactif :

« restart » des 2 PRC pour garder sous contrôle le PCC qui reconstruit automatiquement les limites de recevabilité liées à la variance de la « posterior mean »

Les 2 PRC contrôlent l'aptitude du PCC à actualiser automatiquement ses limites de recevabilité de par leur capacité à identifier des tendances par rapport à :

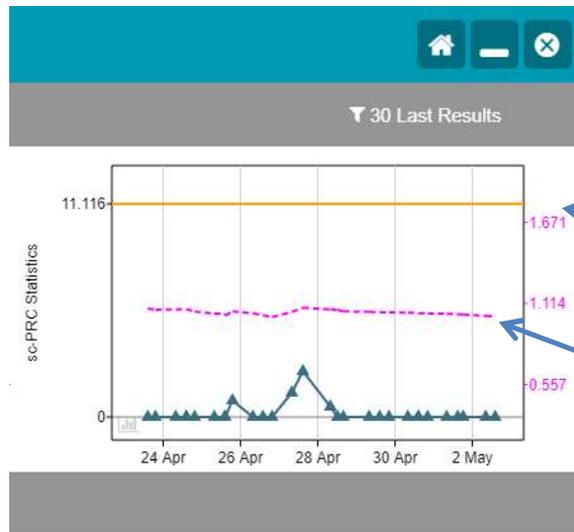
- La valeur initiale pour les décentrages (Loc PRC)
- Le SD de FI initial pour les accroissements de variance (Scale PRC)

INTRINSEQUEMENT cela gomme considérablement la problématique des reciblages !

(nécessaire au démarrage pour (le Loc PRC en fait) si d'un lot de CIQ / réactif à un autre il y a un réel saut de cible au regard du SD de FI : RARE !)

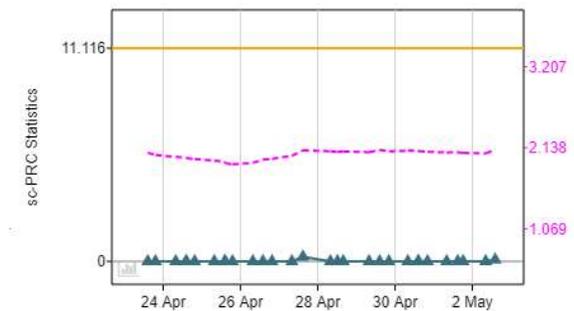
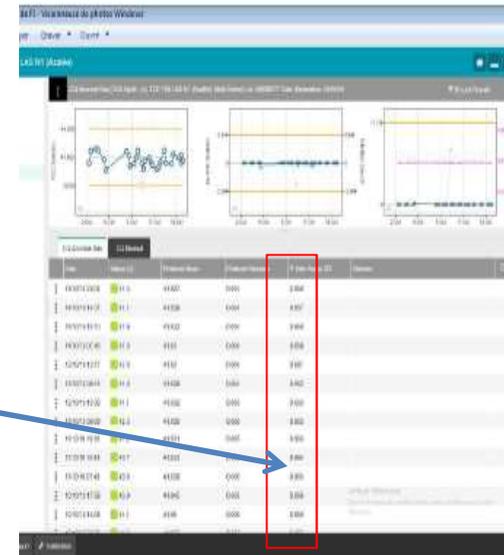
Une approche automatisée holistique

Focus sur le Scale PRC



Limite supérieure

Postérieur SD de FI



Seule méthode connue pour détecter une dérive de variance avec passage **d'un seul point de CIQ !!**

Le paramètre le plus critique pour la « qualité prévue » est surveillé au fil de l'eau !!

Le Scale PRC offre un « **postérieur SD de FI** » permettant de valider au long cours le SD de FI initial (verif de méthode)



Une approche automatisée holistique

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 Natrella (1).

Le « **postérieur SD** » = aide considérable pour la gestion de la criticité de l'estimation de la variance des méthodes !

Si changement de lot de réactif : recalcul du SD de FI au **regard des infos a priori du fournisseur** et de l'**historique des CIQ sur l'ancien lot** mais à très bas **niveau** (en fait 1 seul point de contrôle)

Notre expérience : obtention rapide d'une valeur de SD de FI stable dans le temps !

500 valeurs de CIQ idéalement pour une estimation robuste du SD de FI !



Super pour monitorer la variance des méthodes !

Une approche automatisée holistique

Le CONTRÔLE avec le PCC en soulignant que l'influence des infos a priori du fournisseur s'estompe très rapidement au profit du niveau de maîtrise dans son propre environnement = MSP non galvaudée

Le MONITORING avec les deux PRC pour l'amélioration continue dans SON PROPRE ENVIRONNEMENT !

Avec en toile de fond l'évaluation de la performance diagnostique sur des vrais échantillons avec les programmes ECAT !!!



Plan

I : Pedigree/rencontres avec le « pourquoi » de la sortie des sentiers battus

II : La telling story avec les deux étapes

- l'approche conventionnelle revisitée
- la bascule en approche bayésienne

III : Conclusion / Remerciements

Conclusion / Remerciements

Intérêt des échanges avec autres milieux :

- Prise de recul sur les lobbyings historiques existants ...
- Les biologistes médicaux n'ont pas la formation académique des statisticiens experts en MSP : ils ont tout intérêt à s'en rapprocher pour gagner en efficacité et ainsi **garder la main sur la production des résultats d'examens**
- La vraie MSP induit une démarche d'amélioration continue sur les processus analytiques
- A ne penser que spécifications médicales on en oublie les principes fondamentaux de la MSP .. Appel à de la « sur qualité » !

Conclusion / Remerciements

Remember that



George Box 1919-2013

"All models are wrong, but some are useful."

"The best models are not necessarily the most useful models".

« Nous avons besoin de contrôle de qualité car tout système sans contrôle se désorganise »

« Car tout est soumis à l'influence du 2nd principe de la thermodynamique (entropie) »
qui va induire des perturbations transitoires ou persistantes sur les facteurs internes et externes propres aux process

Les lois physiques ne peuvent être dupées par des discours d'opinion !!!!!

Conclusion / Remerciements

Remerciements pour la pérenne collaboration

- Dr Piet Meijer ECAT foundation
- Pr Panagiotis Tsiamyrtzis Polimi



Chaleureux remerciements

- Dr Laurence Pieroni
- Le comité d'organisation de cette journée CNBH

Annexe (1/2)

La perception de la nécessité « d'explorer » hors de la corporation :

-le caractère illusoire de répondre à des spécifications médicales **dans les plans de CIQ** par l'empilement de règles de Shewhart ... Westgard (**hyper expression du risque de faux rejet**)

-le caractère sibyllin du SH GTA 06 (alerte – alarme ??? **par rapport à quoi au juste ?**)

-la conviction de l'importance de la compréhension de la **complémentarité** entre plans de CIQ et plans d'EEQ (Alignement EEQ – CIQ)

-**dévoiement des inférences statistiques inhérentes aux plans de CIQ** si « **d'autres SD** » que ses propres SD de FI sont rentrés dans les cartes de contrôle

Annexe (2/2)

La perception de la nécessité « d'explorer » hors de la corporation :

-la réflexion « spécifications » certes dans les plans de CIQ mais **aussi** dans les plans d'EEQ

-l'analyse critique des choix et des modalités d'implémentation de spécifications dans les plans de CIQ (nature des inférences en approche conventionnelle ?) : oui à des spécifications dans les plans de CIQ mais qui laissent place rapidement à un vrai **CONTRÔLE** et **MONITORING dans son environnement**

-le caractère très contraignant du **caractère statique** et des **périodes probatoires de l'approche conventionnelle** (postulat de cible et SD de FI constants dans le temps ..)