

# 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*

Frédéric Sobas

Emilie Jousset

Mathilde Beghin

Marie-Odile Geay Baillat

Yves Perucchetti

Christophe Nougier

Laboratoire de biologie médicale  
multisite (LBMMS) d'hémostase,  
CHU des hospices civils de Lyon (HCL),  
France

**Résumé.** Les laboratoires doivent mettre en place une gestion globale efficace de leurs résultats de CIQ et EEQ pivots de la maîtrise statistique des procédés. Ils doivent avoir défini une qualité attendue et poser des dispositions prouvant une maîtrise pérenne des spécifications retenues. Le laboratoire d'hémostase des Hospices civils de Lyon s'adosse au modèle 3 de la conférence de consensus de Milan, c'est-à-dire l'état de l'art des méthodes en termes de qualité attendue en ayant fait le choix d'un organisme d'EEQ commun fournissant majoritairement des plasmas de patients. En privilégiant l'utilisation de méthodes en portée A, le laboratoire exploite de façon optimale les données a priori des fournisseurs : coefficient de variation de fidélité intermédiaire maximal acceptable et valeurs cibles des CIQ. L'inférence bayésienne permet de mettre sous contrôle une méthode au regard des données a priori des fournisseurs sans période probatoire. L'inférence bayésienne crée le lien entre plan de CIQ et plan d'EEQ par le biais des CV maximum acceptables définis par les industriels.

**Mots clés :** hémostase, contrôles de qualité, logique bayésienne, predictive control chart

**Abstract.** Laboratories need to set up effective overall management of their internal quality control (IQC) and external quality assessment (EQA) results as key elements in statistical process control. Quality targets need to be defined, with methods to ensure durable control with respect to the relevant specifications. The hemostasis laboratory of the Lyon Hospitals Board (HCL, Lyon, France) uses model 3 from the Milan consensus conference, which is the state of the art in terms of quality targets, and uses a common EQA provider supplying as many real patient samples as possible. Giving priority to adopted methods, the lab optimizes the use of manufacturers' prior data: maximum acceptable inter assay coefficient of variation (CV) and prior IQC target values. Bayesian inference brings the method under control with respect to the manufacturers' prior data without the need for a preliminary phase. It links the IQC and EQA plans by the maximum acceptable CVs defined by the manufacturer.

**Key words:** hemostasis, quality control, Bayesian logic, predictive control chart

Article reçu le 09 avril 2020,  
accepté le 22 juin 2020

**Correspondance :** F. Sobas  
<frederic.sobas@chu-lyon.fr>

L'objet de cet article est de présenter l'expérience du laboratoire d'hémostase multisite des Hospices civils de Lyon (HCL) en matière d'utilisation de la logique bayésienne dans la gestion des résultats de CIQ depuis 2016 [1]. À l'aide d'une politique analytique formalisée, des spécifications fournisseurs et des bases théoriques de l'inférence bayésienne, chaque laboratoire devrait pouvoir l'appliquer dans son environnement propre.

## Définition de la politique analytique du laboratoire d'hémostase des HCL

Les laboratoires doivent mettre en place une gestion globale efficace de leurs résultats de CIQ et d'EEQ pivots de la maîtrise statistique des procédés [1]. Analyser un nouveau résultat de CIQ au regard des règles d'analyse choisies, c'est se poser la question de la recevabilité du résultat selon les principes de la théorie statistique de la décision [2]. Cette analyse se dénomme de façon générique par le terme d'inférence. En amont, le fondement même de toute démarche qualité est d'abord de définir une politique analytique cohérente pour ensuite définir les inférences adéquates sur les plans de contrôle qui devront être au service de la politique choisie. Cette politique doit pouvoir se décliner au quotidien au niveau de chaque poste technique et être comprise par toutes les parties intéressées. Les plans de CIQ et d'EEQ sont complémentaires. Les plans de CIQ ont vocation à identifier les facteurs confondants propres à son environnement pouvant nuire à la stabilité des méthodes. Il faut détecter les pertes brutales de maîtrise (résultats de CIQ dits OUTLIERS) et les changements structurels des méthodes à type de décentrage et/ou d'accroissement de variance des méthodes [2, 3]. Les plans d'EEQ selon l'ISO 17043 qualifient l'exactitude des méthodes. Mais, pour être plus précis, les plans d'EEQ ont vocation à identifier l'effet des facteurs externes au laboratoire (ex : qualité des calibrants fournis par les industriels) également sur le centrage et la précision des méthodes en réalisant des analyses optimisées bivariées des z-scores [<https://www.intechopen.com/books/quality-control-and-assurance-an-ancient-greek-term-re-mastered/youden-two-sample-method>] [4]. Il y a ainsi cette notion très explicite de complémentarité entre EEQ et CIQ au regard de l'état de l'art de la performance des méthodes, c'est-à-dire le modèle 3 de la conférence de consensus de Milan [5, 6]. En hémostase, du fait de l'absence de méthodes de référence pour qualifier les différences de performance entre groupes de pairs, l'évaluation des méthodes doit être menée en premier lieu au niveau de chaque groupe de pairs [4]. À ce titre, choisir un organisme d'EEQ fournissant majoritairement des plasmas de patients normaux et

pathologiques permet au laboratoire de s'assurer d'une bonne prise en charge des patients par rapport au groupe de pairs auquel il appartient [4]. La performance du laboratoire, finalité de la politique analytique, se résume ainsi comme étant une aptitude à observer de façon longitudinale l'absence d'OUTLIERS et également de tendances en termes de décentrage et d'accroissement de la variance des méthodes sur les retours d'EEQ. Les plans de CIQ, entre deux exercices d'EEQ consécutifs, comme les plans d'EEQ, n'ont pas d'autre vocation que de permettre d'identifier les effets du second principe de la thermodynamique qui nous gouverne, à savoir que tout est instable [2]. Avec cette définition claire des modalités de gestion des CIQ et EEQ, chaque laboratoire est apte à faire des analyses de cause pertinentes au regard des analyses de risque propres à son environnement pour statuer sur la capacité de ses méthodes du point de vue de l'état de l'art de la performance des méthodes [7, 8].

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

La convergence analytique des trois sites en hémostase avec le choix d'un fournisseur unique a été un élément déterminant pour consolider et légitimer l'utilisation de l'inférence bayésienne [7]. En effet, le choix politique de réorienter le maximum de méthodes en portée A a mis en exergue tout l'intérêt d'exploiter les informations a priori données par le fournisseur retenu [9]. Tous les laboratoires ont connaissance des CV maximum acceptables donnés par les fournisseurs qui constituent des spécifications tangibles exigées par la norme ISO 15189 (cf § 5.5.1.2). Ces spécifications constituent le dénominateur commun entre tous les laboratoires à une échelle internationale qui ne prennent pas tous en effet en compte les spécifications du Groupe français d'étude de l'hémostase et de la thrombose (GFHT) ([http://site.geht.org/wp-content/2016/12/Normes\\_acceptables\\_hemostase](http://site.geht.org/wp-content/2016/12/Normes_acceptables_hemostase)). Les retours d'EEQ par groupe de pairs sont obligatoirement influencés par ces spécifications auxquelles a minima les laboratoires peuvent s'adosser. Les difficultés quant à l'exploitation des spécifications dérivées des modèles 1 et 2 de la conférence de consensus de Milan sont en effet bien connues de la communauté [10]. Ces mêmes auteurs proposent même l'inférence bayésienne pour réhabiliter les modèles 1 et 2 [11]. Cependant, ces travaux prometteurs ne remettront pas en cause le challenge que tout laboratoire doit relever : identifier les facteurs internes à son propre environnement ainsi que les facteurs externes sujets à

une instabilité remettant en cause une capacité à faire le diagnostic adéquat sur des vrais échantillons de patients 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 le laboratoire ayant fait le choix des CV maximum des fournisseurs est recevable selon les critères définis dans sa politique. C'est le cas pour le laboratoire d'hémostase des HCL au regard des retours d'EEQ de la fondation ECAT (<https://www.ECAT.nl>) depuis 2016 qui fut l'année de la convergence analytique. Le juge de paix demeure en effet la performance de diagnostic biologique du groupe de pairs correspondant sur des échantillons de patients fournis par l'organisme d'EEQ.

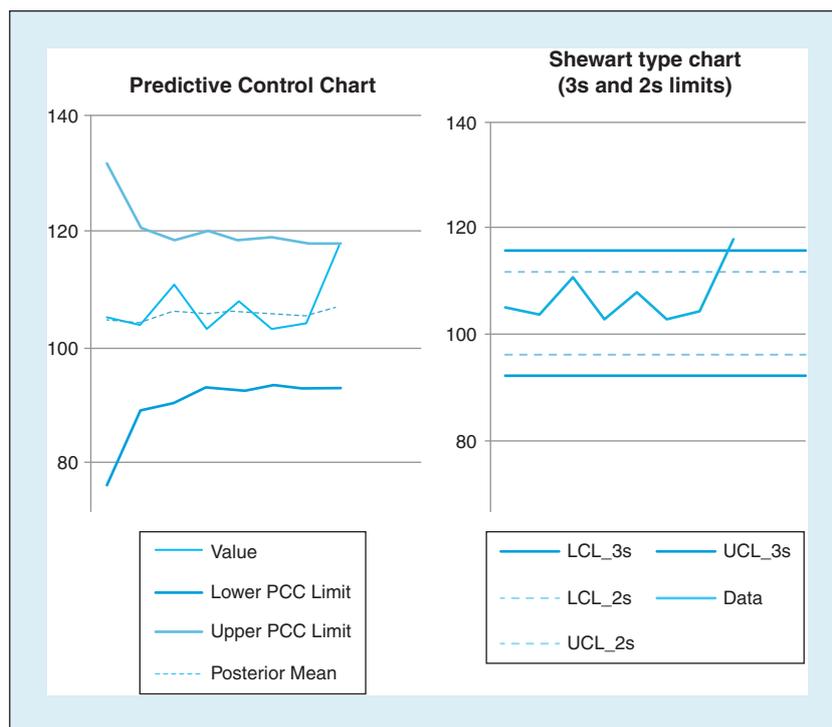
### **Bases théoriques et intérêts de l'utilisation des CV de FI maximum acceptables à l'aide de l'inférence bayésienne**

Notre parcours initiatique a pu être réalisé avec l'aide d'un statisticien expert en maîtrise statistique des procédés reconnu pour ses travaux sur l'intérêt de la logique bayésienne, notamment des process avec peu de données de contrôles [12, 13]. Le détail des calculs statistiques inhérents à ces inférences bayésiennes est consultable en annexe de l'article de Tsiamyrtzis de 2015 [9]. En effet, l'objet de cet article n'est pas d'expliquer à nouveau les algorithmes statistiques, mais de faire comprendre la dialectique qui repose sur un changement de paradigme excessivement intéressant d'un point de vue théorique et pratique pour les laboratoires d'analyse médicale [1]. D'un point de vue dialectique, sur la base de la formule du théorème de Bayes, « la formule du savoir », Lê Nguyễn Hoang met en avant le fait qu'il est tout à fait recevable de faire des inférences au regard de connaissances a priori [14]. Comme l'argumente très bien l'auteur, les préjugés ou informations a priori sont avant tout indispensables à la réflexion. Les préjugés sont une condition nécessaire à la rationalité. Seuls ceux qui utilisent leurs préjugés peuvent espérer prétendre être rationnels [14]. Concrètement, quel biologiste ne s'étonnera pas devant une valeur basse d'un résultat de CIQ annoncé comme normal par le fournisseur après calibration d'un automate ? Avant même l'utilisation opérationnelle de l'inférence bayésienne, tout biologiste a une rationalité d'essence bayésienne dans son travail au quotidien. Il y a ainsi une notion d'apprentissage cumulatif au regard de ce qu'il se passe dans notre environnement

[14]. D'un point de vue opérationnel, les données a priori des industriels à type de valeurs cibles de leurs CIQ titrés et les CV de FI maximum acceptables correspondants ne peuvent être exploités que par une inférence bayésienne [9]. Il faut souligner la différence fondamentale qui existe entre l'inférence d'une approche conventionnelle de gestion de CIQ qui teste la significativité d'une différence avec une valeur moyenne établie par à une période probatoire (ex : règles de Westgard) et l'inférence bayésienne qui de façon prédictive indique si la nouvelle valeur de CIQ se trouve dans un intervalle prédictif probabiliste [1, 9]. L'approche conventionnelle ne peut éluder une période probatoire du fait même de la nature de l'inférence. C'est le principe de la page blanche en approche conventionnelle avec passage obligé par une période probatoire pour calculer la moyenne algébrique devant entrer dans les cartes de contrôle. La nature de l'inférence bayésienne permet d'éluder ainsi toute période probatoire et implicitement d'envisager de nouvelles approches d'estimation de l'incertitude de mesure des méthodes [15, 16].

### **Utilisation pratique de l'inférence bayésienne et retours d'expérience en hémostase aux HCL**

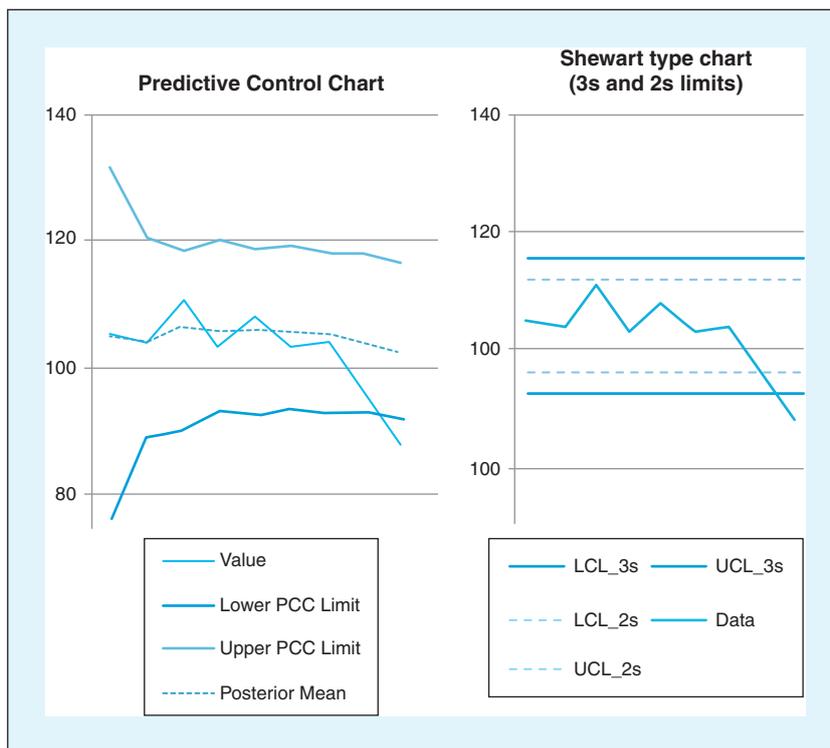
Un outil Excel est utilisé depuis 2016 sur l'ensemble des sites d'hémostase des hospices civils de Lyon (HCL). Cet outil a montré avec le recul tout son intérêt pour l'introduction des nouveaux lots de contrôles [9]. Une version optimisée de cet outil au sens des exigences d'accréditation est mise à disposition sur le site des *Annales de Biologie Clinique* en tableau complémentaire téléchargeable [1] ([https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/precisions\\_concernant\\_l'article\\_recommandations\\_pour\\_la\\_mise\\_en\\_place\\_et\\_le\\_suivi\\_des\\_controls\\_de\\_qualite\\_dans\\_les\\_laboratoires\\_de\\_biologie\\_medicale\\_ann\\_biol\\_clin\\_2019\\_77\\_5\\_577\\_97\\_316029/article.phtml?tab=supp](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/precisions_concernant_l'article_recommandations_pour_la_mise_en_place_et_le_suivi_des_controls_de_qualite_dans_les_laboratoires_de_biologie_medicale_ann_biol_clin_2019_77_5_577_97_316029/article.phtml?tab=supp)). Cet outil a également montré avec le recul tout son intérêt pour l'introduction des nouveaux lots de réactifs ([https://www.postersessiononline.eu/173580348\\_eu/congresos/ISTH2017/aula/-PB\\_603\\_ISTH2017.pdf](https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ISTH2017/aula/-PB_603_ISTH2017.pdf)). Les informations a priori rentrées dans ce fichier Excel sont le CV maximum acceptable et la valeur cible du CIQ titré (données fournisseurs). La valeur du SD de fidélité intermédiaire définie au sein du laboratoire lors des validations de méthode initiales et lors des suivis annuels est ensuite saisie (données spécifiques et propres à l'environnement du laboratoire). A chaque intégration de nouveau résultat de CIQ en double saisie, le *predictive control chart* (PCC) indique si le résultat se trouve dans la zone prédictive compatible avec un état de contrôle statistique de la méthode. A ce titre,



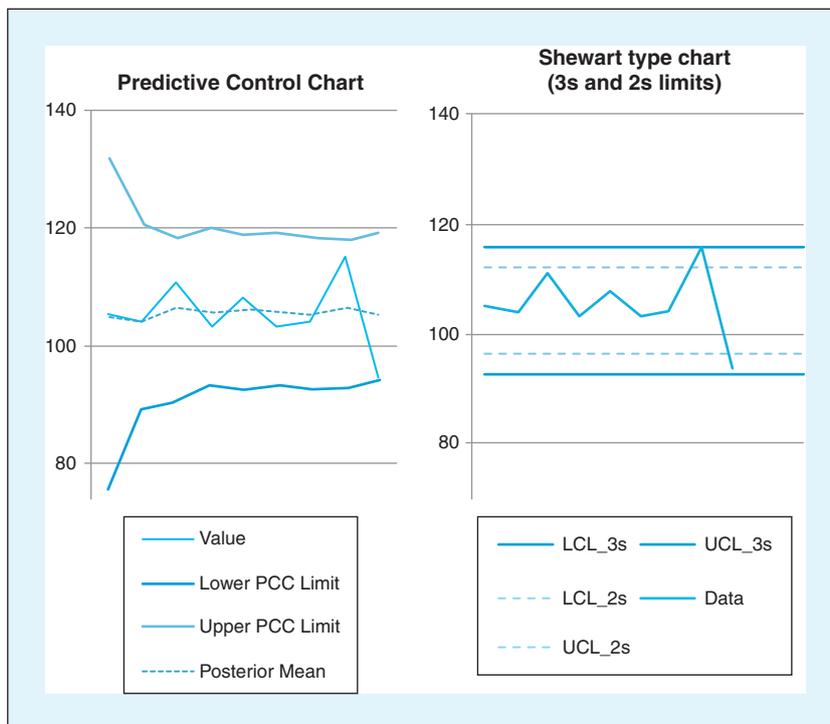
**Figure 1.** Cartes de contrôle en *Predictive control chart* et en conventionnel de type Shewart avec un OUTLIER à J8 [LCL : *low control limit* (limite basse de contrôle) ; UCL : *upper control limit* (limite haute de contrôle)].

notre expérience de l'outil permet d'indiquer que l'outil détecte les OUTLIERS de la même façon que la règle  $1_{3s}$ . Se pose ensuite la question de la sensibilité de l'outil aux décentrages des méthodes et des dérives de variance, car par essence un seul outil ne peut être performant pour détecter toutes les anomalies qui peuvent être de plus ou moins grande amplitude [2]. Il avait été réalisé initialement des analyses de sensibilité qui montraient que si le ratio [CV de FI Maximum du fournisseur/CV de FI du laboratoire] est supérieur ou égal à deux, l'outil détecte rapidement des dérives constantes de moyenne d'une taille de 2 SD de FI [9]. Notre expérience de terrain l'a objectivé. Cette capacité est considérée comme acceptable dans le domaine de la biologie médicale, notamment au regard des travaux sur le EWMA de Linnet [17]. Par ailleurs, d'un point de vue de pur concept de maîtrise statistique des procédés, ce sont avant tout les dérives constantes de moyenne qui sont critiques pour les méthodes et en corollaire la prise en charge des patients dans le domaine de la biologie médicale [2]. Il faut souligner qu'une dérive critique de ce type sera observée sur les deux niveaux de contrôle, à la différence d'un simple saut transitoire de moyenne moins critique et souvent observé sur un seul niveau de CIQ [2]. Avec ce même prérequis d'un ratio [CV de FI Maximum du fournisseur/CV de FI du laboratoire] supérieur ou égal à deux, le PCC détecte rapidement des dérives remettant en cause significativement

la recevabilité des méthodes (100 % d'accroissement). Notre expérience montre que sur des examens réalisés rarement et suivis uniquement via le PCC, il n'y a jamais eu de retours d'EEQ non recevables en termes de qualité de diagnostic biologique et clinique pour le patient. L'utilisation ergonomique de ce fichier Excel recommande de construire des fichiers par lot de CIQ normal et anormal souvent multiparamétrique. A ce jour, après 20 points de CIQ recueillis suite à l'introduction d'un nouveau lot de CIQ, sans période probatoire, il y a retour à une approche conventionnelle mêlant aptitude à détecter les dérives de moyenne (ex : EWMA) et à détecter les dérives de variance (ex : suivi de l'occurrence des alarmes  $1_{3s}$  isolées adossé le cas échéant au suivi des CV de FI) en utilisant la valeur de la *posterior mean* (moyenne issue de la mécanique bayésienne d'apprentissage cumulatif dans l'environnement propre du laboratoire) comme valeur cible des cartes de contrôle [9]. Depuis, cette approche a également intéressé d'autres disciplines au sein des HCL (ex : secteur des sérologies infectieuses du laboratoire de biologie médicale multi-site des HCL). Cette approche a été déployée également dans plusieurs laboratoires d'hémostase d'autres CHU. Des exemples de scénarios de résultats de CIQ traités selon l'approche PCC et selon l'approche conventionnelle utilisant le couple  $1_{3s}/2_{2s}$  sont présentés dans les figures 1, 2 et 3. Il est pris l'exemple concret d'un CIQ normal en



**Figure 2.** Cartes de contrôle en *Predictive control chart* et en conventionnel de type Shewart avec une dérive constante de moyenne d'une taille de deux SD de fidélité intermédiaire débutant à J8 [LCL : *low control limit* (limite basse de contrôle) ; UCL : *upper control limit* (limite haute de contrôle)].



**Figure 3.** Cartes de contrôle en *Predictive control chart* et en conventionnel de type Shewart avec un accroissement à J8 de la variance de la méthode au-delà du CV maximum acceptable donné par le fournisseur [LCL : *low control limit* (limite basse de contrôle) ; UCL : *upper control limit* (limite haute de contrôle)].

antithrombine en système réactif/automate Werfen (valeur cible : 104 % ; CV maximum acceptable Werfen : 8 % ; SD de fidélité intermédiaire défini par le laboratoire : 3,9). Ces exemples illustrent que le PCC se révèle au moins aussi efficace que ce couple de règles conventionnelles pour détecter les OUTLIERS, les dérives constantes critiques de la moyenne de la carte de contrôle d'une taille de 2 SD de fidélité intermédiaire et les accroissements brutaux de la variance des méthodes. Il est ainsi illustré l'efficacité du PCC qui non seulement élude la période probatoire mais se révèle aussi efficace que l'approche conventionnelle en phase dite de production.

## Perspectives et évolutions de l'utilisation de l'inférence bayésienne

D'autres outils bayésiens dérivés du CUSUM [2] ont été développés pour épauler le PCC dans la détection des dérives de plus faible amplitude sur la moyenne et la variance et de toute nature [18].

Leur intérêt au laboratoire de biologie médicale a été présenté à l'occasion d'une communication orale en 2017 au congrès international d'hémostasie [19]. Mais, surtout, ces outils ont montré leur intérêt au sein de notre laboratoire et des solutions automatisées de traitement par inférence bayésienne des résultats de CIQ en faciliteront l'utilisation au quotidien.

## Conclusion

L'introduction d'un premier outil de gestion de résultats de CIQ par inférence bayésienne sous Excel a recueilli l'intérêt des équipes aussi bien au niveau des techniciens de laboratoire que des biologistes. Eluder les périodes probatoires a rencontré un grand enthousiasme au niveau de l'équipe technique. Les biologistes ont accueilli également avec grand intérêt cette avancée technique, notamment en tant qu'aide à la définition d'une politique analytique compréhensible par tous les intervenants au sein du laboratoire. Par rapport à l'organisation de notre laboratoire, il peut être estimé un gain significatif de temps techniciens et biologistes et une réduction des consommations de réactifs et de consommables de l'ordre de 30 % au regard d'une meilleure efficacité de la gestion des changements de lot de CIQ et de réactifs. Cette approche est applicable à toutes les méthodes quantitatives pour lesquelles il y a des informations a priori fiables, comme celles des fournisseurs sans exclure l'utilisation d'autres types de données du type données expérimentales propres au laboratoire. Cette approche

est amenée à se développer au regard de tous les avantages et perspectives qu'offre la nature de l'inférence bayésienne, notamment dans l'optique d'une automatisation du traitement des résultats de CIQ.

**Liens d'intérêts :** F. Sobas : intervenant au séminaire Werfen sur l'accréditation des laboratoires (prise en charge du train et de l'hôtel). Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

**Remerciements.** Les auteurs remercient le Dr Chantal Roure Sobas du service de microbiologie et des sérologies infectieuses du LBMMS pour son implication dans la promotion de l'approche et sa relecture avisée du document.

## Références

1. Sobas F. Précisions concernant l'article « Recommandations pour la mise en place et le suivi des contrôles de qualité dans les laboratoires de biologie médicale » *Ann Biol Clin* 2019 ; 77(5) : 577-97. *Ann Biol Clin* 2020 ; 78 : 113-4.
2. Montgomery CD. *Introduction to Statistical Quality Control*, 7<sup>th</sup> Ed. New York : Wiley, 2012.
3. NF EN ISO 15189. *Medical laboratories – Requirements for quality and competence*. Geneva : ISO, 2012.
4. Berg Kristensen GB, Meijer P. Interpretation of EQA results and EQA based trouble shooting. *Biochemica Medica* 2017 ; 27 : 49-62.
5. Sandberg S, Fraser CG, Horwath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, *et al.* Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1<sup>st</sup> Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015 ; 53 : 833-5.
6. Panteghini M, Ceriotti F, Jones G, Oosterhuis W, Plebani M, Sandberg S. Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3 years on from the Milan Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017 ; 55 : 1849-56.
7. Joussemme E, Sobas F, Nougier C, Geay-Baillat MO, Debize G, Vinciguerra C, *et al.* Temps de quick et temps de céphaline activée : identification et gestion des risques. *Feuill Biol* 2016 ; 333 : 1-10.
8. Giannoli J-M, Albaredo S, Avellan T. Recommandations pour la mise en place et le suivi des contrôles de qualité dans les laboratoires de biologie médicale. *Ann Biol Clin* 2019 ; 77 : 577-97.
9. Tsiamyrtzis P, Sobas F, Négrier C. Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in a hemostasis laboratory. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015 ; 26 : 590-6.
10. Aarsand AK, Roraas T, Fernandez-Calie P, Ricos C, Diaz-Garzon J, Jonker N, *et al.* The biological variation data critical appraisal checklist: a standard for evaluating studies on biological variation. *Clin Chem* 2018 ; 64 : 501-14.
11. Roraas T, Sandberg S, Aarsand AK, Stove B. A Bayesian approach to biological variation analysis. *Clin Chem* 2019 ; 65 : 995-1005.

12. Tsiamyrtzis P, Hawkins DM. A Bayesian scheme to detect changes in the mean of short run process. *Technometrics* 2005;47: 446-56.
13. Colosimo BM, Del Castillo E. *Bayesian process monitoring, control and optimization*. Boca Raton : Chapman and Hall/CRC, 2007.
14. Lê Nguyễn H. *La formule du savoir une philosophie unifiée du savoir fondée sur le théorème de Bayes*. Les Ulis : EDP Sciences, 2018.
15. Weise K, Woger W. A Bayesian theory of measurement uncertainty. *Meas Sci Technol* 1993;4: 1-11.
16. Kacker R, Jones AW. On use of Bayesian statistics to make the guide to the expression of uncertainty in measurement consistent. *Metrologica* 2003;40: 235-48.
17. Linnet K. The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules. *Clin Chem Lab Med* 2006;44: 396-9.
18. Bourazas K, Tsiamyrtzis P. *Bayesian self-starting CUSUM*. European network for business and industrial statistics conference, September 2017, Napoli, Italy. [https://www.enbis.org/activities/events/current/534\\_ENBIS\\_17\\_in\\_Naples/abstracts](https://www.enbis.org/activities/events/current/534_ENBIS_17_in_Naples/abstracts).
19. Sobas F. *Efficiency of Bayesian logic in detecting and characterizing loss of precision and or loss of accuracy: application to aPTT statistical process control*. Oral communication 65.5 proficiency testing and quality control session, ISTH, July 2017, Berlin, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rth2.12013>.