

Résumé des 32^{èmes} journées nationales du Collège National de Biochimie des Hôpitaux

Summary of the 32nd national meeting of the Collège National de Biochimie des Hôpitaux

Magali Annette-Reisch¹, Édith Bigot-Corbel², Valéry Brunel³, Yohan Darrieux⁴, Patrick Ray⁵,
Camille Richard⁶, Batiste Simonet⁴, Frédéric Sobas⁷, Marie-Hélène Tournoy⁸,
Panagiotis Tsiamyrtzis⁹

¹ Présidente du CNBH, Laboratoire de biologie médicale, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye

² Laboratoire de Biochimie, CHU de Nantes, Hôpital Guillaume et René Laënnec

³ Service de Biochimie Générale, Institut du Biologie Clinique, CHU de Rouen

⁴ Laboratoire de Biologie, CH de Guéret

⁵ Services SAMU-Urgences, CHU Dijon

⁶ Laboratoire de Biologie Médicale, Groupe Hospitalier Bretagne-Sud, Lorient

⁷ Laboratoire de Biologie Médicale Multisite (LBMMS) d'Hémostase, CHU des Hospices Civils de Lyon (HCL)

⁸ Laboratoire de Biologie Médicale, CH de Béthune

⁹ Dept. of Mechanical Engineering, Politecnico di Milano, Italy and Dept. of Statistics, Athens University of Economics and Business, Greece

* **Correspondance** L. Piéroni, laurence.pieroni@gmail.com

Introduction

Magali Annette-Reisch

Les 32^{èmes} journées nationales du CNBH se sont tenues les 25 et 26 janvier 2024 à Paris. Cette année encore, elles ont été l'occasion de riches échanges sur nos pratiques et sur leurs évolutions possibles.

L'après-midi du jeudi était consacré à un sujet très sensible : les troponines. Le Dr Edith Bigot-Corbel du CHU de Nantes a introduit le sujet par une présentation sur les causes d'augmentation des troponines en dehors du syndrome coronarien aigu, données indispensables à connaître pour interpréter nos dosages et exercer au mieux notre rôle de conseil auprès de nos collègues cliniciens. L'aspect clinique a été présenté par le Pr Patrick Ray, urgentiste au CHU de Dijon, qui nous a rappelé les différentes étapes de la prise en charge d'une douleur thoracique en France, les difficultés et bien sûr la place du dosage des troponines et

l'intérêt ou non de la biologie délocalisée dans ce contexte. Nous avons poursuivi l'après-midi avec des partages d'expérience de dosage des troponines en biologie délocalisée. Tout d'abord, le Dr Valéry Brunel du CHU de Rouen nous a présenté son étude de faisabilité et de pertinence d'un tel dosage. Enfin, le Dr Camille Richard du CH de Lorient a partagé son expérience de l'installation d'automates de biologie délocalisée dans un cabinet médical situé sur l'Île de Groix : son intérêt pour les médecins et les patients, mais aussi les difficultés tant administratives qu'organisationnelles d'un tel projet.

Nous avons consacré notre vendredi matin à une nouvelle approche de la gestion des contrôles internes de qualité : l'inférence bayésienne. Pour commencer, le Dr Marie-Hélène Tournoy nous a présenté les résultats d'une enquête réalisée auprès des membres du CNBH sur la gestion des contrôles internes de qualité. Puis, pour introduire le concept et la philosophie de l'inférence bayésienne, nous avons eu le plaisir d'entendre une présentation du Pr Panagiotis

Tsiamirtzis, professeur de statistiques aux universités d'Athènes et de Milan, reconnu pour ses travaux sur l'application de l'inférence bayésienne dans la gestion des contrôles qualités. Pour compléter cette introduction, le Dr Frédéric Sobas, hémostasien au CHU de Lyon et qui a travaillé avec le Pr Tsiamirtzis sur l'application de l'inférence bayésienne dans la gestion des contrôles qualité en hémostase, nous a rappelé l'intérêt de cette approche tel qu'il l'a décrit et nous l'a fait connaître dans ces articles publiés dans les *Annales de Biologie Clinique*. Enfin nos collègues du CH de Guéret, les Drs Batiste Simonet et Yohan Darrieux nous ont fait part de leur expérience concrète de l'utilisation de cette approche dans leur gestion quotidienne des résultats des CIQ. Cette approche innovante apportera sans nul doute des outils utiles à l'optimisation de notre gestion quotidienne des CIQ et les membres du groupe de travail « inférence bayésienne » du CNBH, convaincus de son intérêt, travaillent pour l'appropriation de cet outil par les biologistes de toutes les spécialités.

Pour finir, nous remercions les intervenants, les participants et nos partenaires du DMDIV qui ont contribué par leur participation et la qualité de leurs interventions à la réussite de ces journées tant d'un point de vue scientifique que de la convivialité.

Les troponines : causes d'augmentation non spécifiques - Augmentation de troponine(s) en dehors des SCA

Édith Bigot-Corbel

Une troponine supérieure au 99^e percentile voire supérieure au seuil d'inclusion n'est pas toujours synonyme de syndrome coronarien aigu (SCA), et peut s'observer avec une cinétique positive

en cas d'atteinte myocardique aiguë comme l'insuffisance cardiaque ou lors de myocardite ; mais aussi avec une cinétique stable (variation de moins de 20 % entre deux prélèvements) lors de lésions myocardiques chroniques comme les cardiomyopathies ou l'insuffisance rénale [1]. En pratique au laboratoire, on peut doser soit la troponine T cardiaque (TnTc) ou la troponine I cardiaque (TnIc).

De nombreuses étiologies peuvent être retrouvées que l'on peut classer en trois catégories : les pathologies cardiaques, les pathologies non cardiaques mais qui entraînent un retentissement cardiaque et l'insuffisance rénale [2]. Dans le cas de pathologies cardiaques, la libération de troponine par le cardiomyocyte peut être due à une atteinte directe de la cellule (inflammatoire = myocardite, mécanique = contusion, chimique = médicaments type anthracyclines) à une augmentation de l'apoptose (insuffisance cardiaque) ou une diminution des apports associée à une augmentation des besoins (tachycardie). Parmi les pathologies non cardiaques entraînent une augmentation de troponine via leur retentissement cardiaque les mécanismes en cause sont : l'activation neuroendocrine (AVC, hémorragie méningée), l'augmentation des besoins en oxygène (insuffisance respiratoire, anémie sévère, choc septique), la diminution des apports en oxygène (embolie pulmonaire, choc septique). Lors de l'insuffisance rénale (aiguë ou chronique) c'est la diminution de la clairance de la troponine qui est à l'origine de son augmentation plasmatique. Comme la clairance rénale est plus importante pour la TnTc que pour la TnIc les augmentations de TnTc sont plus fréquentes dans ce cas et aussi plus importantes. Pour autant, une cardiopathie sous-jacente, phénomène fréquent chez les insuffisants rénaux chroniques sévères ou terminaux, ne doit pas être négligée.

Ces augmentations de troponine (TnTc et TnIc) non spécifiques de SCA, représentent jusque 35-40 % des cas de troponine augmentée chez des sujets présentant les critères IDM 2018 [3].

À côté de ces causes d'augmentation de troponine, il convient également de distinguer les cas où une seule forme de troponine cardiaque est augmentée tandis que l'autre est inférieure au 99^e percentile.

Quelle que soit la troponine dosée laboratoire (TnTc ou Tnlc), il s'agit toujours d'un immuno-dosage avec les interférences analytiques inhérentes à ce type de méthode. Faux positifs et faux négatifs peuvent donc être observés [4]. Concernant les interférences pré-analytiques, citons l'hémolyse qui peut impacter les dosages de Tnlc et TnTc avec dans le cas de la TnTc, une sous-estimation même lors d'hémolyse légère (inférieure à 100 mg/dL d'hémoglobine libre) et la présence de résidus de fibrine dans l'échantillon amenant sur le même échantillon à des dosages multiples non reproductibles.

Parmi les interférences analytiques liées au sujet et à la méthode, la présence chez le sujet d'anticorps hétérophiles, de facteur rhumatoïde, ou de macrotroponine semble avoir un impact plus important (plus d'interférences) sur la Tnlc que sur la TnTc [5]. La biotine à très haute dose entraîne une sous-estimation des résultats aussi bien de TnTc que de Tnlc obtenus avec des méthodes utilisant un anticorps biotinylé et le complexe d'amplification streptavidine-biotine.

Des cas de discordance Tnlc-TnTc peuvent également être observés dans certaines situations directement liées au sujet comme par exemple les atteintes musculaires qui entraînent parfois des augmentations beaucoup plus importantes de TnTc que de Tnlc. C'est ce qui est observé lors d'exercice musculaire intense ou dans les rhabdomyolyses ou encore lors de l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pour la prise en charge de certains cancers. Dans ces cas, c'est la réexpression par les cellules musculaires en régénération du gène *TNNT2* normalement exprimé uniquement dans les cardiomyocytes qui est responsable de cette discordance observée [6].

En pratique, devant un résultat de troponine supérieur au 99^e percentile, que le résultat soit

supérieur ou non à la valeur d'inclusion et que la cinétique soit ou pas supérieure à 20 %, si les résultats ne sont pas concordants avec la clinique, il faut s'intéresser à la fonction rénale du sujet, penser aux interférences analytiques (auto-ac, macrotroponine...), se renseigner sur les traitements en cours, confronter avec les résultats éventuels de CPK et/ou de myoglobine et si besoin avoir la possibilité de doser une autre troponine. Cette recommandation de disposer d'un dosage d'une autre troponine est reprise dans les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et permet de distinguer les cas de discordance Tnlc/TnTc des cas où les deux troponines sont augmentées et peuvent aider au dialogue clinico-biologique en cas de besoin [7].

Références

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. ; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2018 ; 138 : e618-e651. Erratum in: *Circulation* 2018 ; 138 : e652.
2. Christian W Hamm, Giannitsis E, Katus H A. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002 ; 106 : 2871-2.
3. Wereski R, Kimenai DM, Taggart C, Doudesis D, Lee KK, Lowry MTH, et al. Cardiac Troponin Thresholds and Kinetics to Differentiate Myocardial Injury and Myocardial Infarction. *Circulation* 2021 ; 144 : 528-538.
4. Wauthier L, Plebani M, Favresse J. Interferences in immunoassays: review and practical algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2022 ; 60 : 808-820.
5. Hammarsten O, Warner JV, Lam L, Kavsak P, Lindahl B, Aakre KM, et al. Antibody-mediated interferences affecting cardiac troponin assays: recommendations from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2023 ; 61 : 1411-1419.
6. du Fay de Lavallaz J, Prepoudis A, Wendebourg MJ, Kesenheimer E, Kyburz D, Daikeler T, et al. BASEL XII Investigators. Skeletal Muscle Disorders: A Noncardiac Source of Cardiac Troponin T. *Circulation* 2022 ; 145 : 1764-79.
7. Mair J, Giannitsis E, Mills NL, Mueller C ; Study Group on Biomarkers of the European Society of Cardiology Association for Acute Cardiovascular Care. How to deal with unexpected cardiac troponin results. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022 ; 7 (11) : e1-e3.

Prise en charge de la douleur thoracique en France

Patrick Ray

Introduction

Il existe un peu moins de 700 services d'accueil des urgences (SAU) en France, 100 centres de régulation et un peu moins de 400 SMUR. Avec plus de 20 millions de passages aux urgences et une prévalence de la douleur thoracique (DT) d'environ 5 % dans les SAU adultes, on peut clairement affirmer que la DT est un problème de santé publique en France.

Parcours de soins d'un patient avec DT

Le parcours de soins d'un patient avec une DT commence souvent par un appel au SAMU/Centre

15/Centre de réception et de régulation des appels (CRAA et maintenant le Service d'Accès aux soins, SAS), puis le SMUR et évidemment le SAU (figure 1). La prévalence du syndrome coronarien aigu (SCA) varie suivant ces situations : environ 25 % en SMUR et environ 10-12 % aux urgences, avec une majorité de SCA non ST+. En dehors du SCA, les autres causes de DT peuvent aussi nécessiter une prise en charge urgente comme la dissection de l'aorte ou l'embolie pulmonaire ou, au contraire, concernent des pathologies peu graves comme la douleur pariétale dans un quart des cas [1].

Lorsqu'une personne appelle en régulation pour une DT, c'est d'abord un assistant(e) de régulation médicale (ARM) qui répond. Celui-ci caractérise et priorise l'appel, après avoir pris les coordonnées et caractéristiques générales du patient. Le plus souvent l'appel est ensuite transféré à un médecin régulateur urgentiste qui doit en 2-3 minutes prendre une décision, évidemment uniquement à partir d'échanges verbaux avec l'appelant ou

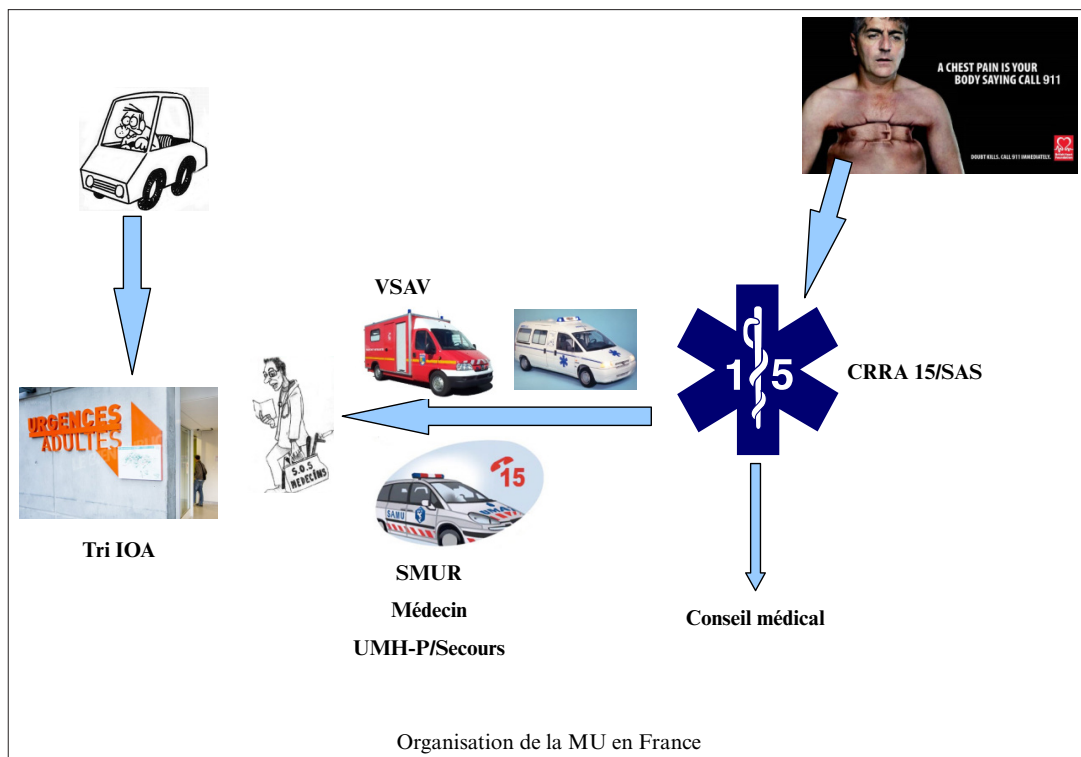


Figure 1. Parcours de soins en France pour un.e patient.e avec une nouvelle thoracique.

au mieux en prenant directement le patient au téléphone. Les arguments faisant évoquer un SCA sont : le type de DT, l'existence de quelques facteurs de risque cardiovasculaire, une dyspnée associée, la pâleur et l'existence de sueurs. Néanmoins, il a été montré que la douleur rétro-sternale gauche constructive avec irradiation à la mâchoire et au bras gauche ne devait plus être considérée comme le seul type de DT suspecte de SCA, notamment chez la femme et le sujet âgé. En régulation, on est donc bien loin d'avoir le temps d'une anamnèse complète et évidemment d'un examen physique. Cela explique que, dans la moitié des cas de DT, le doute bénéficie au patient et qu'il y a une décision d'envoi de SMUR. Plus rarement, c'est une décision de consultation avec un médecin généraliste qui est prise et encore plus rarement un simple conseil médical. L'objectif en régulation, n'est pas tant de faire un diagnostic que de prendre la bonne décision et notamment d'envoi des effecteurs adaptés : conseil médical, consultation avec un médecin, envoi des premiers secours ou d'une équipe SMUR. L'équipe du SMUR est composée d'un ambulancier, d'un infirmier et d'un médecin urgentiste. Après un interrogatoire et un examen clinique rapide, l'électrocardiogramme est réalisé dans tous les cas. C'est à partir de cette évaluation succincte de quelques minutes qu'une hypothèse diagnostique est formulée et un traitement pré-hospitalier est éventuellement débuté (antalgiques et antithrombotiques dans le cas d'un SCA ST+, aspirine seule lorsqu'un SCA non ST+ est évoqué). Cependant, dans 95 % des cas, le patient est ramené aux urgences pour des explorations complémentaires : radiographie thoracique (ou échographie pleuropulmonaire) et biologie, dont la troponine hypersensible (cTnHs T ou I).

Le parcours de soins d'un patient avec une DT qui consulte aux urgences, passe initialement par une évaluation initiale par l'infirmière organisatrice de l'accueil (IOA). Sa mission est de réaliser une priorisation ou un triage, en moins de 5-10 minutes et

là aussi un ECG est réalisé quasi systématiquement dès l'accueil par l'IOA (figure 2).

Place de la cTnHs et potentiellement de la biologie délocalisée

La majorité des services d'urgences, utilise la cTnHs avec un algorithme validé par l'ESC [2], le plus souvent H0-H3, plus rarement H0-H2 et quasiment jamais H0-H1 (et encore moins H0 exclusif, i.e. lorsque la première valeur est inférieure au seuil de détection de la méthode). Actuellement en France, il n'est pas possible d'utiliser en pratique quotidienne l'algorithme à H0-H1 pour des raisons organisationnelles [3], d'autant que la validité du dosage H0 exclusif chez les *early-presenters* (30 % de la population de DT suspecte) est débattue. En effet, le temps entre lequel le médecin urgentiste prescrit le premier prélèvement de cTnHs et le rendu du résultat est de l'ordre de 1h30. Ainsi, les urgentistes se refusent pour l'instant à refaire un deuxième dosage à H1, alors que le résultat de la première prise de sang de H0 n'est pas connu. Néanmoins, le passage des cTn conventionnelles et cTnHs a permis un gain de temps substantiel de passage aux urgences pour les patients avec DT.

Il faut rappeler que : 1) ces trois algorithmes n'ont été validés que lors des suspicions de SCA et ne concernent pas les autres situations (voir ci-dessous) où la cTn s'élève, et 2) plus de la moitié des cas d'élévation de cTn aux urgences n'est pas lié à un SCA, mais à d'autres étiologies, en particulier lorsqu'il existe un déséquilibre entre apport et consommation d'oxygène. Les situations les plus fréquentes en urgence sont la fibrillation atriale rapide, l'insuffisance cardiaque aiguë gauche, toutes les causes de détresses respiratoires, l'embolie pulmonaire massive, et d'autres causes comme l'insuffisance rénale, l'anémie, les états de choc...

Cela étant dit, toute modification organisationnelle qui permettrait une diminution du temps de passage des patients avec DT est toujours séduisante pour les urgentistes, focalisés sur la gestion de flux [4]. En

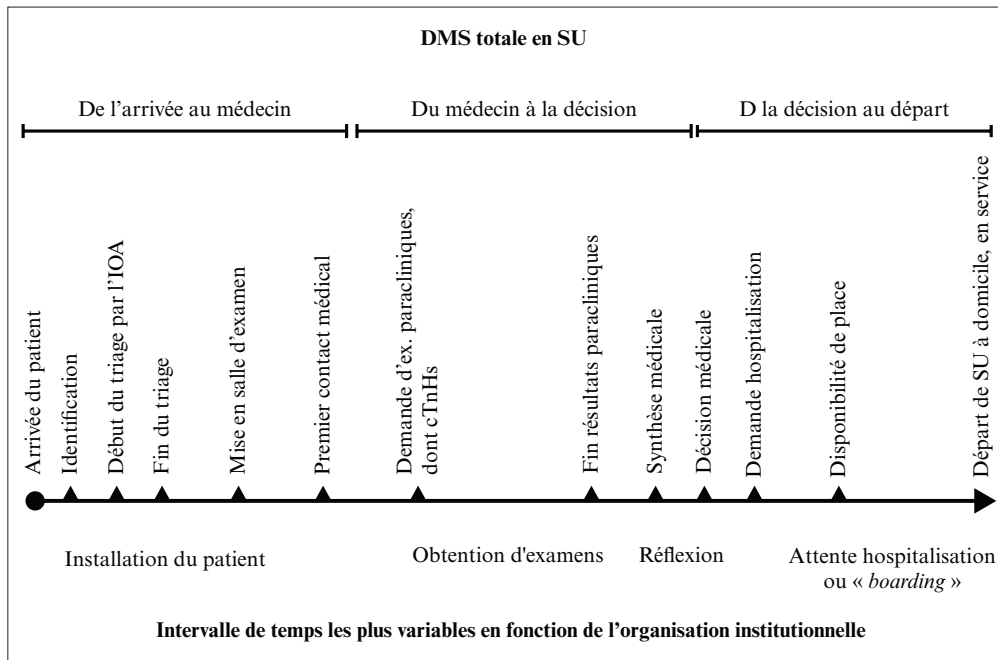


Figure 2. Exemple du parcours de soin d'un patient avec une DT aux urgences.

effet, il a été montré une corrélation directe entre le temps de passage aux urgences et la surmortalité. Pour autant, il faut se rappeler que la biologie ne représente qu'environ 10-20 % du temps de passage total d'un patient aux urgences (figure 2).

C'est ainsi que s'est développée la biologie délocalisée [5]. Au-delà de l'offre de plus en plus prégnante des industriels, celle-ci permet indéniablement un rendu du résultat plus rapide d'environ une heure par rapport à un rendu du résultat du laboratoire central, quel que soit le marqueur demandé. Il existe déjà actuellement des méthodes de dosages de la cTnHs en biologie délocalisée qui permettraient ce gain de temps. Pour autant, il faut se rappeler que la biologie délocalisée ne doit pas se limiter à gagner une heure de durée de passage pour certains patients, mais doit s'inscrire dans un objectif précis de prise en charge : par exemple intérêt territorial pour certaines structures à petit volume ne pouvant assurer la présence d'un biolo-

giste de garde 24h/7j) ou alors amélioration du pronostic du patient (diminution du pourcentage d'hospitalisation, intérêt d'un transfert en cardiologie plus précoce, amélioration du pourcentage de patients laissés sur place en SMUR). Lors de la discussion sur l'intérêt d'une biologie délocalisée, il faut également réfléchir aux inconvénients potentiels : le surcoût, le transfert de tâches souvent vers l'équipe paramédicale déjà très-sollicitée et en perte de sens de son travail, un risque de sur-prescription par antithrombotiques dans le cas d'une cTnHs élevée, alors qu'il ne s'agirait pas d'un SCA non ST+ notamment en SMUR... Et évidemment, cela nécessite une parfaite collaboration entre biologistes, urgentistes dans un objectif clair d'amélioration des soins.

En dehors du gain de temps, les études randomisées actuelles ne permettent pas de démontrer un bénéfice fort de la biologie délocalisée en médecine d'urgence, et encore moins pour le dosage de cTnHs, surtout que les travaux sont souvent

réalisés en dehors du système de soins français et donc ne sont pas forcément transposables avec le parcours de soins du patient en France [6].

Conclusion

Le parcours de soins d'un patient avec DT en France est assez spécifique, par notre système pré-hospitalier (régulation médicale et SMUR). L'intérêt d'une biologie délocalisée pour le dosage de la cTnHS paraît séduisant, pour un gain de temps. Néanmoins, il doit absolument s'inscrire dans un objectif clairement défini d'amélioration des soins, en collaboration avec les biologistes et en utilisant les algorithmes validés adaptés à nos organisations.

Références

1. Charpentier S, Beaune S, Joly LM, Khoury A, Duchateau FX, Briot R, et al. Management of chest pain in the French emergency healthcare system: the prospective observational EPIDOULTHO. *Eur J Emerg Med* 2018 ; 25 (6) : 404-410.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023 ; 44 (38) : 3720-3826.
3. Contenti J. La biologie délocalisée : intérêts et limites. Disponible à l'adresse suivante : https://www.sfm.org/fr/bus/media/med_id/6950
4. Chenevier-Gobeaux C. Troponine hypersensible chez les early presenters: dosage unique/algorithme court, ce qu'il faut faire. Disponible à l'adresse suivante : https://bus.sfm.org/medias/medias-pieces-jointes/emc2-2022-cgobeaux-final__634287cfe9009.pdf
5. Roussel M, Teissandier D, Yordanov Y, Balen F, Noizet M, Tazarourte K, et al. Overnight stay in the emergency department and mortality in older patients. *JAMA Intern Med* 2023 ; 183 (12) : 1378-1385.
6. eSymposium Siemens healthineers : Troponine Hautement Sensible en Biologie délocalisée : Quel apport dans la pratique quotidienne de l'urgentiste ? Disponible à l'adresse suivante : https://www.sfm.org/fr/bus/media/med_id/7198

Évaluation du dosage de la troponine en biologie délocalisée

Valéry Brunel

Ces dernières années ont fait évoluer le champ des possibles notamment pour la prise en charge clinico-biologique du syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment. En effet, l'association des recommandations récentes de l'ESC introduisant la possibilité de réaliser des cycles rapides de troponine et la mise sur le marché contemporaine de système de biologie rapide en capacité de mesurer une troponine hypersensible doivent nous faire réinterroger l'aide de la biologie dans la filière des urgences cardiologiques. Nous avons voulu étudier, en vie réelle, la faisabilité et les performances d'un dosage de troponine I-hs (TnI-hs) délocalisé comparé aux valeurs obtenues de troponine T-hs (TnT-hs) pour des patients consultant dans un service d'urgences. Les patients inclus dans l'étude ont un âge médian de 65 ans, 30 % ont une insuffisance rénale et 36 % consultent pour douleur thoracique. La TnT-hs est plus souvent supérieure au 99^e percentile que la TnI-hs et ceux même pour un 99^e percentile de TnT-hs adapté à l'âge.

La concordance des résultats est modérée (Kappa de Cohen : 0,54), l'âge restant la valeur explicative la plus importante des discordances. Seule la TnT-hs présente une valeur prédictive concernant l'hospitalisation. Nous n'avons pas observé de discordances d'interprétation pour les patients ayant eu une cinétique de troponine.

Cette étude conforte la faisabilité d'utiliser un système de biologie délocalisée aux urgences sous réserve qu'il réalise une troponine hypersensible. Notre expérience, nous laisse de nombreux questionnements et points de vigilance auquel le biologiste, en lien avec l'urgentiste et le cardiologue, doit répondre dans le contexte de son laboratoire : sécurisation post-analytique et clés

d'interprétation en cas d'utilisation de différentes troponines, définition précise de la filière de soin associée à l'utilisation de ce type de système, formation et rigueur associée à la mise en place des cycles rapides, réflexion médico-économique sur la nécessité de l'implémentation en *intra* ou *extra*-laboratoire de ce type de système... La possibilité de mesurer une troponine hypersensible en quelques minutes peut et doit réinterroger l'organisation de la filière de soin d'urgence cardiologique des établissements de soin dans le but d'améliorer le service médical rendu au patient, le biologiste médical à toute sa place dans cet enjeu.

Biologie délocalisée sur l'île de Groix

Camille Richard

Groix est une île bretonne située à 15 km au large de Lorient. Sa population de 2 250 habitants augmente fortement en période estivale.

L'île possède un cabinet médical, repris en 2022 par une association (APSIB) qui a pour objectif de garantir la permanence en santé sur les îles bretonnes. Cela a permis l'arrivée d'une dizaine de médecins qui se relayent 24 h/24 pour assurer les soins médicaux.

Toutefois, cette organisation médicale ne permet pas de résoudre la problématique d'isolement terrestre notamment devant l'absence de laboratoire sur l'île. Ainsi de nombreux transferts médicaux d'urgence sont nécessaires par hélicoptère ou par bateau parfois pour de simples dosages biologiques devant un doute clinique. Ces transferts auraient parfois pu être évités s'il était possible de réaliser des analyses biologiques sur site pour exclure certaines pathologies comme l'infarctus du myocarde.

Un projet a donc été rédigé par le Groupement Hospitalier Bretagne Sud (GHBS) en concertation avec les médecins du cabinet médical et en

2023, deux automates, dont le financement a été subventionné par l'ARS, ont été mis à disposition au sein du centre de santé par le GHBS.

La réalisation de la phase analytique au sein du centre de santé a été possible grâce à une dérogation accordée par la directrice de l'ARS Bretagne. Ces deux automates permettent la réalisation de divers dosages considérés urgents, notamment de gazométrie et chimie standard (avec l'EPOC® de Siemens) et de troponine I HS (avec l'Atellica VTLI® de Siemens).

Après 6 mois d'utilisation, le bilan est positif avec de nombreuses évacuations évitées et *a contrario*, plusieurs urgences vitales qualifiées chez des patients cliniquement rassurants. Il s'agit toutefois d'une activité très chronophage pour le laboratoire et le cabinet. De plus, les réactifs et consommables restants à la charge du GHBS sont très coûteux en l'absence de nomenclature dédiée à la biologie délocalisée.

Résultats de l'enquête du CNBH sur la gestion des contrôles internes de qualité

Marie-Hélène Tournoy

Le CNBH a réalisé une enquête auprès de ses adhérents sur la stratégie de gestion des contrôles internes de qualité (CIQ) des examens quantitatifs automatisés de biochimie et d'immuno-analyse. Un questionnaire de 36 questions élaboré et diffusé fin 2023 a obtenu 59 réponses de laboratoires hospitaliers. En majorité, l'origine des CIQ est liée au fournisseur d'automates, il existe une gestion externalisée des CIQ, avec une fréquence de passage de 2 à 3 séries par 24 heures pour 2 ou 3 niveaux de contrôles. Tous effectuent une période probatoire dont durée et nombre de points sont cependant hétérogènes. L'exploitation et le suivi des CIQ utilisent principalement les règles de Westgard et l'état de l'art. Une majo-

rité de répondants est satisfaite de leur stratégie. Le résultat de cet état des lieux est présenté aux journées du CNBH de janvier 2024 pour introduire les conférences sur l'inférence bayésienne.

Introduction to bayesian inference and its application in medical biology

Panagiotis Tsiamirtzis

In statistics the data become available via a random number generator mechanism, known as distribution, that depends on some unknown parameter(s). Two schools of thought exist in statistics that handle the unknown parameter(s) with a different philosophy: the Frequentist and the Bayesian. In the frequentist-based approach the unknown parameter is treated as a fixed unknown constant. The probability assessment is then based on the long-term frequency of an infinite number of replications of the experiment. On the contrary, the bayesian approach uses probability theory to quantify the unknown parameter. Precisely, adopting a subjective bayesian approach, we can incorporate into the prior distribution for the unknown parameter(s) any relevant information that we have (from our experience, from expert's opinion etc.). In absence of prior knowledge, a non-informative (objective) prior could be employed. Once the data will arrive, the Bayes theorem will update the prior to posterior distribution and provide via decision theory a more user-friendly environment for statistical inference. Furthermore, one can derive the predictive distribution where we can talk about the uncertainty of future observable(s), given the available data only, *i.e.* the unknown parameter has been integrated out of the problem. Apart from better interpretability, the bayesian methods are also sequentially updated, offering the option to build methods that are up and running with even very few data (*i.e.* they are considered as

self-starting methods). Furthermore, as more data become available the effect of the prior distribution decreases.

In the field of Statistical Process Control and Monitoring the bayesian perspective provides unique tools that allow to perform (internal or external) quality control in an online fashion. The bayesian tools are capable of being self-starting, that is they break free from the necessity of a startup (calibration) phase, which is needed from the basic frequentist-based control charts. Within the bayesian framework two major tools for quality monitoring that are based on the predictive distribution have been developed:

- PCC: Predictive Control Charts [1], for detecting transient shifts of large magnitude (outliers) and the
- PRC: Predictive Ratio Cusum [2, 3]), for detection of persistent shifts of medium/small size (Predictive Residual Cusum is the special case of PRC, when we handle normal data).

Jointly PCC and PRC provide a framework that is capable to provide efficient quality monitoring, outperforming standard frequentist-based alternatives.

References

1. Bourazas K, Kiagias D, Tsiamirtzis P. Predictive Control Charts (PCC): A Bayesian approach in online monitoring of short runs. *Journal of Quality Technology* 2022 ; 54 : 367-91. Disponible à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1080/00224065.2021.1916413>.
2. Bourazas K, Sobas F and Tsiamirtzis P. Predictive ratio CUSUM (PRC): A Bayesian approach in online change point detection of short runs. *Journal of Quality Technology* 2023 ; 55 : 391-403. Disponible à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1080/00224065.2022.2161434>
3. Bourazas K, Sobas F, Tsiamirtzis P. Design and properties of the predictive ratio cusum (PRC) control charts. *Journal of Quality Technology* 2023 ; 55 : 404-21. Disponible à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1080/00224065.2022.2161435>

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

Frédéric Sobas

Le laboratoire d'hémostasie 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. L'approche bayésienne de gestion des résultats de CIQ est la méthodologie scientifiquement recevable pour construire des cartes de contrôle à partir des informations mises à disposition par les fournisseurs à type de CV maximum inter-essai acceptable et cibles des CIQ titrés des fournisseurs. L'inférence bayésienne agrège informations a priori et données propres à type de SD inter-essai défini au sein du laboratoire pour définir une région où la future valeur de CIQ doit se trouver en l'absence de souci analytique. Il s'agit ainsi d'une approche prédictive de gestion des résultats de CIQ. L'outil de base utilisé s'appelle le *Predictive Control Chart* (PCC) qui concilie prise en compte des spécifications fournisseurs et mise sous contrôle statistique de la méthode. Le PCC a la mission essentielle de détecter les sauts ponctuels de grande amplitude des résultats de CIQ à l'instar de la règle 1_{3s}. L'expérience montre que si le ratio (CV inter-essai maximum fournisseur/CV inter-essai labo) est supérieur ou égal à deux, le PCC est également apte à détecter les décentrages critiques (continus) et les accroissements importants de la variance des méthodes. Ainsi le PCC se révèle être par lui-même un outil très performant quand il s'agit de suivre des méthodes rarement réalisées (les phases probatoires sont éludées). Pour une utilisation automatisée au long cours sur des tests fréquemment réalisés, il est important d'identifier des tendances de faible amplitude. À cet effet, ont été associés au PCC deux autres outils bayésiens dans le logiciel Hemohub[®] de la société Werfen appelés respectivement Loc PRC (détection des décentrages) et Scale

PRC (détection des accroissements de variance). 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 hémostasie (ECAT).

Présentation de l'application de l'inférence bayésienne au CH de Guéret

Batiste Simonet, Yohan Darrieux

Le laboratoire du CH de Guéret a mis en place le suivi des CIQ via la méthode de l'inférence Bayésienne en 2020. Le point de départ a été l'installation de la solution sur le logiciel HémoHub[®] par la société Werfen. Le middleware de la société Werfen ne permettant pas de gérer les CIQ d'autres automates/techniques, nous avons déployé en complément un tableur issu des publications du Pr Tsiamyrtzis et du Dr Sobas. Grâce à ce deuxième outil, nous avons pu déployer ponctuellement cette gestion des CIQ sur l'ensemble des autres secteurs du laboratoire : en bactériologie pour le suivi des hématies et leucocytes urinaires, en immunologie pour l'ensemble des paramètres d'auto-immunité réalisé en quantitatif, en sérologie et en biochimie. Au sein de notre laboratoire, le choix du modèle statistique pour le suivi des CIQ s'appuie aujourd'hui sur plusieurs critères :

- la présence de nombreuses périodes probatoires (plusieurs lots à l'année) ;
- la stratégie de passage des analyses patient et le volume des CIQ associé (Ratio CIQ/patient ? passage en série ?) ;
- le coût des CIQ ;
- la présence de problèmes de CQ.

Si nous prenons l'exemple de la créatinine, les CIQ correspondants sont suivis avec le modèle

fréquentiste, en appliquant les règles de Westgard, avec réalisation de périodes probatoires avant mise en production. Nous avons été confrontés au cas suivant : après installation de nouveaux CQ et réalisation d'une période probatoire, le lot fut mis en production avec une cible fixée à 154 $\mu\text{mol/L}$ (valeur fournisseur = 154 $\mu\text{mol/L}$). Très rapidement, la moyenne de nos points a semblé s'établir autour des -2S, entraînant de nombreux rejets et un masquage régulier de l'analyse. Nous avons alors décidé d'un recalage à 150 $\mu\text{mol/L}$ après validation de notre nouvelle moyenne par comparaison avec notre deuxième automate et via le passage des EEQ. Nous nous sommes interrogés sur le comportement qu'aurait eu l'inférence bayésienne dans cette situation. En prenant les données obtenues et en les intégrant dans un tableur bayésien avec comme donnée de départ la cible fournisseur (154 $\mu\text{mol/L}$), la moyenne postérieure se stabilise très rapidement à la valeur de 150 $\mu\text{mol/L}$, correspondant bien plus à la réalité que la cible issue de notre période probatoire. Dans cette situation, l'approche bayésienne nous aurait donc permis d'éviter de nombreux faux rejets ainsi que la fausse acceptation d'un point.

L'adaptabilité de la moyenne postérieure, qui aurait constitué une force dans l'exemple ci-dessus peut, de prime abord, inquiéter. Elle n'est en réalité pas du tout problématique car très rapidement pondérée par le poids de l'historique. Il est d'ailleurs parfois nécessaire de réinitialiser cet historique pour permettre un ajustement rapide de cette moyenne postérieure. C'est le cas dans notre deuxième exemple. Au laboratoire, les CIQ bicarbonates sont suivis grâce à la méthode bayésienne (lots de CIQ valable environ deux mois qui entraînaient auparavant la réalisation de nombreuses périodes probatoires). Il nous est arrivé, après changement de lot de réactif, d'observer rapidement un petit décalage de moyenne.

La remise à zéro du poids de l'historique permet de réajuster rapidement la valeur cible et de ne pas avoir d'arrêt de la production avec des faux rejets.

Pour conclure, la mise en place de l'inférence bayésienne au sein du laboratoire du CH de Guéret a permis de nombreuses améliorations :

- la suppression de périodes probatoires pour l'ensemble des paramètres concernés, et notamment l'intégralité du secteur d'hémostase ;
- la diminution du nombre de problèmes de CQ hors bornes (absence de règles type 2-2S, diminution du nombre de faux rejets) traduite dans les faits par une diminution du nombre d'analyses d'impact. Ainsi, en hémostase, nous réalisons en moyenne plus de 20 analyses d'impact par an avant la mise en place de l'inférence bayésienne. Depuis le changement, ce nombre est tombé à moins de 10 en 2021 et 2022 ;
- le maintien d'un haut niveau d'exigence avec un maintien de conformité au niveau de nos EEQ > 95 % ;
- l'augmentation du niveau d'exigence de certaines techniques (VS, certaines sérologies...), auparavant suivies simplement en intervalle fournisseur ;
- une utilisation plus simple au quotidien et une meilleure harmonisation des pratiques. ■

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article sauf Frédéric Sobas qui déclare 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.