



Revue générale et analyse prospective

Validation informatique en hématologie

Computer validation in hematology

J.X. Corberand

Laboratoire d'hématologie, hôpital Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse cedex 04, France

Reçu le 21 janvier 2003 ; accepté le 15 février 2003

Résumé

Dans les laboratoires, chaque étape du travail doit être contrôlée permettant d'affirmer sa validité. La validation technique réalisée par les techniciens concerne les résultats analytiques bruts. La validation biologique, sous la responsabilité exclusive du biologiste, assure l'intégration de ces données dans le dossier biologique du patient. Cette mission d'information destinée au clinicien est inscrite dans le GBEA. La richesse des informations fournies par l'hémogramme, ses nombreuses modifications et le caractère clinicobiologique des hémopathies constituent un terrain privilégié pour le biologiste lors de la validation. Selon leur concept, il existe 3 niveaux de systèmes de validation :

- à modélisation simple, intégrés aux analyseurs et concentrateurs ; ils permettent aussi la conduite des investigations ;
- à modélisation intermédiaire que l'on trouve dans certains systèmes informatiques de laboratoire ;
- à modélisation complexe, tels qu'on les retrouve dans les systèmes LabRespond® ou Valab®. Le meilleur système est celui qui permet au biologiste de voir tout ce qui doit être vu, mais uniquement cela. Le système doit donc intégrer en temps réel le maximum de données, dans la meilleure combinaison.

Différents critères de qualité sont disponibles :

- pourcentage de dossiers validés ;
- évaluations scientifiques ;
- labellisation par des organismes d'homologation (CNEH, en France) ;
- présence dans des laboratoires de référence ;
- intégration dans des laboratoires accrédités. L'appréciation d'un système doit intégrer ces critères, dans l'attente de procédures d'homologation fondées sur une définition précise.

Le recours à la VAO est inéluctable. Les outils disponibles sont nombreux et variés. Le biologiste doit déterminer ce qu'il entend en faire. C'est sur ces critères que les choix d'équipement doivent être conduits.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

In clinical laboratories, work must be checked at each step in order to validate the results produced. Technical validation, under the responsibility of technicians, deals with raw data. The integration of these data in the patient's dossier, which corresponds to biological validation, is under the exclusive responsibility of the biologist. The wealth of information provided by the CBC and by its changes in various disease states, whether hematological or not, make this an area where intervention of the biologist in validation is particularly important. Depending on their conception, 3 types of computer assisted validation (CAV) systems can be individualised: simple modelling, integrated in analyzers; intermediate modelling, integrated in laboratory information systems; complex modelling, as in LabRespond® and Valab®. The best system must enable the biologist to carry out a personal check of all the results which require verification, and of these results alone. The system must therefore process as many data as possible in real time, using the most powerful combinatory logic. Various criteria must be taken into account when assessing a system: the percentage of validated dossiers, publications in scientific journals, accreditation of the system by specialized institutions and its integration in reference and certified laboratories. Obviously, the use of CAV is now unavoidable. The tools are numerous and various. Before selecting a system, the biologist must determine what exactly he expects from it.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : corberand.j@chu-toulouse.fr (J.X. Corberand).

Mots clés : Biologie médicale ; Informatique de laboratoire ; Validation assistée par ordinateur ; Phase post-analytique

Keywords: Laboratory medicine; Laboratory information systems; Computer assisted validation; Post analytical phase

1. Concept de validation biologique. Justification des systèmes experts

Dans l'activité des laboratoires de biologie médicale, chaque étape de la production de données doit être l'objet d'un contrôle permettant d'affirmer que ce qui vient d'être produit est considéré comme valable. Ces étapes correspondent à ce que l'on désigne sous le terme de validation. Il en existe 2 étapes :

- l'une correspond à la phase de production des données analytiques « brutes » ; c'est la validation technique. Elle est de la responsabilité du technicien ;
- l'autre, suit la phase d'intégration de ces données analytiques dans le dossier biologique du patient [3], c'est la validation biologique. Elle est de la responsabilité exclusive du biologiste.

Ces 2 phases de validation font partie des procédures de qualité auxquelles les activités de biologie médicale sont soumises et s'intègrent naturellement dans la chaîne des opérations de traçabilité qui vont de l'acte de prélèvement du matériel biologique jusqu'à la production d'une *information facilement utilisable* par le prescripteur des analyses.

La validation biologique et la validation technique ne peuvent être confondues ; elles ne doivent pas l'être.

La validation biologique est, pour le laboratoire, un acte « libérateur » qui met un point final à la réponse qu'il doit faire à la demande du prescripteur. Après cet acte, le résultat est édité et sauf procédure spécifique, le laboratoire n'a plus accès au fichier. Cet acte se décompose lui-même en 2 phases :

- s'assurer de la qualité des résultats analytiques fournis par les techniciens ; c'est-à-dire, de leur exactitude et de leur cohérence en s'assurant qu'aucun biais n'ait pu modifier les valeurs affichées ; c'est l'occasion d'un dernier contrôle avec l'équipe technique du laboratoire ;
- intégrer ces données aux autres informations concernant le patient, démographiques mais aussi cliniques et biologiques dans le but :
 - de compléter si besoin le bilan par des analyses complémentaires (par exemple, numération des réticulocytes en présence d'une anémie normocytaire ou macrocytaire jusque-là méconnue) ;
 - d'apporter, chaque fois que nécessaire, des informations complémentaires à visée diagnostique (propositions de diagnostics ou investigations qu'il serait judicieux de réaliser).

Cette mission d'information destinée au clinicien est maintenant clairement inscrite dans le Guide de bonne exécution des analyses [4].

Dans le cadre des structures d'hospitalisation, publique et privée et de plus en plus dans l'exercice de ville, grâce à

l'informatisation, les cliniciens souhaitent disposer des résultats le plus tôt possible. Cette nouvelle exigence, extrêmement pressante, nécessite donc que la validation biologique soit effectuée en permanence. Cela introduit alors une exigence organisationnelle extrêmement lourde pour le laboratoire.

La validation biologique humaine est un acte difficile, entaché d'un bon nombre d'inconvénients :

- elle est grande consommatrice de temps ;
- elle est ennuyeuse dans la mesure où la plupart des dossiers ne suscitent aucune intervention et de ce fait, extrêmement « soporifique », laissant l'esprit vagabonder sur d'autres objets. Il y a donc risque de laisser passer des dossiers « dignes d'intérêt », quelle que soit la raison de cet « intérêt » ;
- elle présente une grande variabilité dans le processus de validation d'un biologiste à l'autre, même au sein d'une même équipe travaillant sur les mêmes bases culturelles.

La validation informatisée, assistée par ordinateur (VAO), ne peut être conçue en dehors d'un laboratoire informatisé, où peuvent se trouver les éléments suivants :

- analyseur(s),
- système informatique de laboratoire (Sil) et
- concentrateur(s), assurant la connexion entre analyseur(s) et Sil.

2. Spécificité de l'hématologie cellulaire. Application à la VAO

La richesse des informations fournies dans le seul hémogramme d'une part, les modifications de l'hémogramme dans un vaste éventail de la pathologie humaine d'autre part et le caractère éminemment clinicobiologique des hémopathies en fin constituent un terrain privilégié pour le travail du biologiste et c'est dans la phase de validation que ce travail trouve son expression essentielle. En cela, l'hématologie se différencie nettement de la biochimie, autre spécialité fortement impliquée dans le domaine de la biologie médicale.

Dans le cadre de cet exposé, la question de la validation informatique en hématologie sera limitée à l'hématologie cellulaire, laissant de côté celle de l'hémostase.

Nombre de dossiers d'hématologie ne posent aucun problème d'interprétation. Pour des raisons d'efficacité, la validation telle qu'elle vient d'être définie ne doit pas être réalisée sur l'ensemble des résultats produits par le laboratoire. Elle ne doit porter que sur les dossiers qui le justifient, dans l'intérêt du patient, à destination du clinicien. Il convient donc de procéder à l'écrémage de ce qui doit être soumis à l'analyse du biologiste. Cette opération de sélection peut être réalisée par un dispositif informatique, sous réserve que ce dernier dispose de toutes les informations requises.

Les dossiers qui justifient l'intervention du biologiste ne se limitent pas à ceux dont les résultats sortent des limites de la normalité. Des résultats très anormaux, dans le suivi d'un patient porteur d'une pathologie connue et en cours de traitement, peuvent être considérés comme « normalement anormaux » et ne justifient aucun commentaire de la part du biologiste. Cette situation est particulièrement fréquente dans le cadre de l'hospitalisation, publique ou privée. À l'inverse, un résultat normal peut fort bien être « anormalement normal », par exemple lorsque l'antériorité fait attendre un résultat anormal ; c'est ainsi que sont parfois détectées les erreurs d'identification d'échantillons.

Dans cette conception, on peut considérer cet « acte d'écrémage » comme le résultat d'une double sélection :

- l'une positive, déterminant tout ce qui ne présente pas d'intérêt et ne doit pas être soumis à l'expertise du biologiste (le résultat est validé par le système) ;
- l'autre négative, identifiant tout ce qui justifie l'intervention humaine du biologiste, sur lequel ce dernier peut apporter par son intervention une « plus value », justification de sa position dans des laboratoires de plus en plus automatisés (le résultat est rejeté par le système).

Cette dernière ne pose aucun problème de fiabilité en termes de responsabilité professionnelle dans la mesure où les dossiers sont soumis à l'analyse du biologiste dans les mêmes conditions qu'en l'absence de validation informatique. Quant à la première, elle ne doit pas, elle non plus, échapper à la responsabilité du biologiste. Il convient donc que le dispositif informatique puisse être paramétré de façon à répondre aux exigences du laboratoire définies par le biologiste. Ainsi, la détermination automatique des dossiers « non soumis » reste-t-elle sous l'entière responsabilité du biologiste.

La validation biologique constitue la phase ultime, dont la valeur ajoutée est forte, de l'action du laboratoire vis-à-vis d'une demande d'analyse ; quels que soient les moyens utilisés, elle doit être soumise aux mêmes règles de qualité que toutes les opérations préalables mises en œuvre pour la réalisation de cette analyse.

3. Les différents dispositifs de validation actuellement disponibles

Les dispositifs de validation automatisés disponibles peuvent être considérés selon leur place dans l'organisation informatique du laboratoire ou selon leur principe (concept) de fonctionnement. Ces 2 visions de la VAO sont en partie interdépendantes.

Selon leur place dans l'organisation informatique du laboratoire, les outils de validation peuvent être localisés :

- dans l'analyseur ;
- dans un concentrateur (PC de connexion entre analyseur et Sil) ;
- dans le Sil ;
- indépendants, spécifiques, en périphérie du Sil.

Il est à noter que, dans la mesure où la validation est d'autant plus efficace qu'elle dispose d'un nombre important d'informations, les performances sont obligatoirement moindres lorsque le système est attaché à l'analyseur. Dans ce cas, elle correspond plutôt à une validation technique, même si les analyseurs sont maintenant capables de disposer d'informations démographiques et des données d'antériorité.

Indépendamment de son implantation, le système de validation peut fonctionner :

- soit sur les résultats d'une seule spécialité ;
- soit sur ceux de plusieurs spécialités regroupées en un ensemble cohérent, permettant au système de VAO de prendre en charge le dossier biologique complet du patient.

Selon le concept du système de validation, on peut reconnaître trois niveaux de systèmes de validation :

- systèmes à modélisation simple, sous forme de tables utilisant des critères démographiques associés à l'exploitation du *delta-check* ; ces systèmes sont largement intégrés aux analyseurs et aux concentrateurs. Le système intégré à l'analyseur assure aussi la prise de décision sur la conduite des investigations ; ces systèmes sont particulièrement intéressants dans les gros analyseurs d'hématologie susceptible de réaliser les analyses de l'hémogramme, l'étude des réticulocytes et le frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa ;
- systèmes à modélisation intermédiaire, utilisant en plus des règles précédentes, des règles interparamétriques à combinatoire réduite ; c'est ce que l'on trouve dans certains Sil (LMX[®] de Bayer, Glims[®] de Mips ; cette société met à la disposition des utilisateurs un langage, MISPL[®], leur permettant de développer leur propre « système expert » susceptible de déclencher un certain nombre d'actions, dont la validation biologique) ;
- systèmes à modélisation complexe [2], tels qu'on les retrouve dans les systèmes LabRespond[®] ou Valab[®] :
 - pour LabRespond[®] [5], modèle statistique multidimensionnel, les valeurs d'un dossier sont situées par rapport aux données tirées de l'analyse statistique autogénérée (reposant sur l'interrelation entre des analyses sélectionnées, en groupes correspondant à des pathologies) d'une population de « dossiers » de référence accessibles par le système (notion de plausibilité). Ses avantages sont :

- la facilité de mise en œuvre dans la mesure où le système génère lui-même ses valeurs de validation à partir d'une population de « référence » et des associations d'analyses définies par le concepteur ou même l'utilisateur ;
- la transparence complète du processus et le fait qu'il puisse être adapté par l'utilisateur. En contrepartie, il s'agit d'un système autogénéré, non déterministe par définition (le concepteur ne peut maîtriser et garantir la logique interne du système) ;
- le résultat de l'expertise est dépendant de la population de référence.

Tableau 1
Caractéristiques comparées des différents systèmes de validation assistée par ordinateur [2]

Phase du travail	Logiciel	Amélioration de la qualité	Facilité d'utilisation	Rapport investissement coût-temps	Amélioration des flux	Adéquation de l'approche	Nbre de systèmes utilisés	Niveau de succès
Post analytique	Valab	+++	++	-/+	++	+	165	+++++
	Lab Wizard ¹	++	+++	-/-	+	+++	10	+++
	Lab Respond ²	++++	--	-/-	++++	++	5	+

¹ Lab Wizard fournit des résultats interprétés destinés aux cliniciens

² Lab Respond assure la totalité des contrôles dès le pré- pré-analytique

○ Pour Valab[®] [1,6,7], le système repose sur un ensemble combinatoire de raisonnements élémentaires issus de l'analyse de la connaissance dans le domaine, et utilisant un moteur d'inférence capable de construire le raisonnement global appliqué à une situation donnée. Ses avantages sont :

- la maîtrise du système assurée par le concepteur,
- la garantie de la logique interne, ce qui en fait au final un système déterministe. Ainsi, pour toute expertise, il est possible de retrouver tous les raisonnements élémentaires et la façon dont ils ont été utilisés. En contrepartie, il s'agit d'un produit privé commercialisé entraînant pour l'utilisateur, l'impossibilité d'accéder directement aux règles de base du système et sa dépendance vis-à-vis du fournisseur pour ses adaptations (versions évolutives).

Les principales caractéristiques de ces systèmes sont présentées dans le Tableau 1 tiré de l'article de Goldschmidt [2].

4. Éléments d'appréciation de la qualité des systèmes de VAO

D'une façon générale, le meilleur système est celui qui donne au biologiste la possibilité de voir lui-même tout ce qui doit être vu, mais uniquement ce qui doit être vu. C'est celui qui permet au biologiste de consacrer tout le temps nécessaire à répondre pleinement à sa mission. Pour cela, il convient que le système soit capable d'intégrer le maximum de données, dans la meilleure combinatoire.

Actuellement, différents critères de qualité sont disponibles :

- performance du système (pourcentage de dossiers validés) : ce n'est pas le pourcentage le plus élevé qui témoigne de la meilleure performance du système ! En fait, ce pourcentage peut considérablement varier selon la paramétrisation effectuée par l'utilisateur. Ce critère est de faible valeur ;
- évaluations scientifiques publiées dans les revues internationales. Les plus intéressantes sont celles qui sont réalisées par des équipes indépendantes des concepteurs. La valeur de ce critère, comme pour toute publication, dépend directement de la nature de la revue ;
- labellisation par des organismes d'homologation. C'est le cas du CNEH, pour la France ; cet organisme indépendant a vocation à soumettre les équipements médicaux à des procédures d'évaluation strictes. Ce critère est cer-

tainement celui qui a la valeur la plus forte, actuellement ;

- présence dans les laboratoires « de référence » (CHU, laboratoires d'établissements accrédités) :
 - l'utilisation dans des laboratoires de CHU est assurément un bon critère, dans la mesure où ces structures sont placées sous la responsabilité de praticiens enseignants ayant leur propre conception de l'hématologie et un esprit critique développé ;
 - la présence de systèmes de VAO dans les hôpitaux les mieux classés est de moindre valeur, dans la mesure où le classement est effectué par des structures non validées pour cet exercice et où ce classement ne concerne pas directement le système de VAO, mais l'ensemble des activités des établissements ;
 - intégration en tant que systèmes de VAO dans des laboratoires accrédités. Il s'agit d'un bon critère, dans la mesure où il correspond à une démarche qualité, dont on connaît la difficulté.

En fait, l'appréciation d'un système de VAO doit aujourd'hui intégrer ces différents critères, dans l'attente de véritables procédures d'homologation fondées sur une définition précise de ce que doit être la validation assistée par ordinateur.

5. Opinion d'un utilisateur dans son environnement spécifique

L'opinion exprimée ci-dessous est celle du laboratoire spécialisé d'hématologie cellulaire d'un centre hospitalier universitaire (CHU). C'est un hôpital de 1000 lits, sans services de pédiatrie et d'hématologie clinique. Le débit moyen d'héogrammes est de 350/j, avec des pointes à 700, certains lundis. L'équipement du laboratoire est composé de différents analyseurs : une chaîne Sysmex SHT-330 (Société Roche) et un Pentra 120 (Société ABX) pour les héogrammes ; un automate de mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire Sedisystem (Becton-Dickinson). Le système informatique du laboratoire (Sil) est le LMX[®] de Bayer. La validation assistée par ordinateur est assurée depuis 1993 par le système Valab Hémato[®] [1]. L'ensemble des résultats sans exception (héogrammes, numération des réticulocytes et VS) sont transférés au Sil qui n'exerce aucune sélection et soumet immédiatement les dossiers au système de VAO. Les dossiers directement validés par le système sont immédiatement renvoyés sur le Sil qui effectue la suite des opérations

selon sa programmation (édition informatique directe dans les services cliniques, édition papier).

Dans les conditions actuelles de paramétrage, le taux moyen de validation est de 68 %.

Les utilisateurs, après 10 ans d'utilisation, attribuent au système les qualités suivantes :

- transparence : on ne sait pas que le dispositif fonctionne ; en revanche, on sait quand il ne fonctionne pas (uniquement à l'occasion de pannes d'alimentation électrique, dans notre expérience) ;
- fiabilité : elle est fondée sur le fait qu'en aucun cas, des plaintes n'ont été enregistrées de la part des cliniciens qui auraient eu à se considérer comme victimes de résultats indus et sur le fait que les biologistes, en dehors de procédures d'évaluation, n'ont pas à se plaindre d'avoir été « trompés » par le système (dans la stricte conception de ce que doit être pour eux la validation biologique) ;
- adaptabilité par la paramétrisation personnelle : on peut affiner la réponse du système face à certaines situations observées lors de son utilisation ; par exemple, l'adaptation de la sensibilité sur les variations du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles ;
- robustesse : sur les années d'utilisation, aucune défaillance n'a été observée, à l'exception de l'arrêt complet de la procédure de validation lors des interruptions d'alimentation électrique.

En somme, le système de VAO est considéré comme l'équivalent d'un collaborateur qui aurait été sélectionné sur la base de ses diplômes et de son CV et ne serait jamais fatigué !

6. Conclusion

Les outils de validation mis à la disposition des laboratoires de biologie clinique sont nombreux et variés. Le biologiste doit déterminer ce qu'il entend faire avec ces outils. Il doit donc clairement différencier validation technique et validation biologique. Le recours à la validation assistée par ordinateur est inéluctable, dans l'évolution informatique de tous les secteurs de la Santé. Tenant compte des enjeux auxquels la biologie est actuellement confrontée, il faut at-

tendre d'une validation biologique automatisée qu'elle permette au biologiste de remplir au mieux sa mission, telle qu'elle est définie dans les textes réglementaires. Pour cela, le système de validation doit pouvoir traiter en temps réel le maximum possible d'informations. C'est sur ces critères que les choix d'équipement doivent être conduits.

Remerciements

Une demande d'information sur les systèmes de validation a été adressée par voie postale à 24 sociétés industrielles représentées en Europe. Mes remerciements vont aux personnes suivantes qui ont bien voulu m'apporter toutes informations possibles sur les dispositifs utilisés par leurs sociétés :

- Mr Allard L., Société Mips France,
- Mr Guérin F., Société Sysmex-Molis France,
- Mr Pérol P., Laboratoires Roche Diagnostics,
- Dr Rogari, système Valab, Société EREMS,
- Mr Vasseur F., Société Hexaflux - SMS,
- Mr Viellefont J.L., Société Beckman-Coulter France.

Références

- [1] Corberand JX, Rogari E, Laharrague P, Fillola G, Valdiguié P. Système de validation assistée par ordinateur appliqué à l'hématologie - Valab Hémato(r). *Ann Biol Clin* 1994;52:447-50.
- [2] Goldschmidt HJM. A review of autovalidation software in laboratory medicine. *J Accred Qual Assur* 2002 (accepté pour publication).
- [3] Hallworth M, Hyde K, Cumming A, Peake I. The future for clinical scientists in laboratory medicine. *Clin Lab Haem* 2002;24:197-204.
- [4] Journal officiel de la République Française. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Annexe générale. Définition des termes, 1999.
- [5] Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HJM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1811-7.
- [6] Prost L. How autoverification through the expert system Valab can make your laboratory more efficient. *J Accred Qual Assur* 2002;7:480-7.
- [7] Valdiguié PM, Rogari E, Corberand JX, Boneu B. The performance of the knowledge-based system Valab revisited: an evaluation after 5 years. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:371-6.