

Innovations en hémostase : Les apports remarquables de la Génération Max

Le 30 mars dernier, Stago invitait ses clients à participer à une demi-journée de présentation de son nouvel automate, le STA R Max® 2. A cette occasion, plusieurs interventions ont eu lieu sur le thème de l'innovation et de l'expertise en hémostase.



Introduction par Pierrick Ollivier, Directeur des Opérations Internationales de Stago



L'évolution du groupe Stago

Avec plus de 2300 collaborateurs, Stago est aujourd'hui un groupe international dont le siège est en France. A l'origine, Stago était une petite entreprise française de réactifs qui a commencé au fil des ans à exporter ses produits dans le monde entier. Stago a été fondé en 1945 par M. Jacques Viret et a démarré son aventure dans le diagnostic au début des années 1960 avec les premiers développements de réactifs d'hémostase. Une autre étape très importante pour le groupe a été franchie dans les années 1980 avec le lancement du premier automate d'hémostase chez Stago, le ST 888. Depuis cette époque, marquée par le démarrage de l'automatisation et de profondes évolutions de la discipline, le groupe n'a cessé de grandir. Dans les années 2000, Lionel Viret, a pris la succession de son père. Il est toujours l'unique propriétaire de l'entreprise. Stago a donc grandi tout en conservant son caractère familial et indépendant, avec une vision stratégique à long terme et une culture « service clients » forte. Stago a ouvert très tôt des filiales aux USA et en Chine, pays qui sont devenus en volume les deux plus gros marchés mondiaux, la France étant classée en troisième position. Nous avons aujourd'hui des filiales dans 18 pays et nous sommes représentés dans le reste du monde par des distributeurs, couvrant

ainsi la quasi-totalité de la planète. L'essentiel de la R&D et de la fabrication est française, 90 % de la production est exportée. L'expansion de Stago s'est appuyée sur la communauté scientifique française qui par sa collaboration et sa fidélité a contribué à la réussite de l'entreprise.

La Génération Max

Il s'agit d'une plateforme qui permet, en s'appuyant sur les acquis de l'automatisation (hardware & software), de répondre en temps réel aux demandes d'évolution du marché et d'anticiper sur les besoins futurs. Le STA R Max® de première génération a eu un gros succès au niveau mondial. En France, 150 unités ont été mises en service en un an et demi. Cela démontre le dynamisme de notre groupe. Aujourd'hui, nous présentons le STA R Max® 2 qui est une nouvelle évolution de la plateforme.



Évolution des effectifs Stago sur les 11 dernières années : + 67 %.

La Stratégie Produits par Amandine Serret, Directeur Marketing Global de Stago



Les tendances générales du marché de la santé dans le monde

La santé est un marché en pleine évolution, avec beaucoup de défis à relever et une élévation du niveau des exigences réglementaires. Il se caractérise aussi par une forte

pression sur les prix liée aux conditions de remboursement des actes et aux contextes économiques plus ou moins incertains selon les pays. La tendance générale d'évolution des systèmes de santé est orienté « patient ». La recherche de valeur du soin et d'innovation dans cette direction sont les maîtres mots.

Comment garantir la pérennité du système de santé ?

Selon les études prospectives, la croissance moyenne annuelle du marché mondial de la santé est estimée à 4,3 % entre 2015 et 2019. Ce chiffre varie selon les zones géographiques considérées : 9,3 % en Afrique et au Moyen Orient, 6,6 % en Asie, 4,8 % en Amérique du Nord, 3,1 % en Amérique Latine et 1,4 % en Europe de l'Ouest. Les facteurs de croissance sont le développement des pays émergents, l'augmentation de la population et l'accroissement de l'espérance de vie. En 2025, nous serons 1 milliard d'êtres humains en plus et 300 millions auront plus de 65 ans. Les maladies chroniques sont en augmentation (maladies cardiovasculaires, diabètes, obésité) concentrant 68 % des causes de décès dont 75 % proviennent des marchés dits « émergents ». Tout l'enjeu est de conduire les bonnes réformes des systèmes de santé sans impacter la qualité des soins, pour contrôler l'envol des coûts.

Le numérique dans la santé, un vrai changement de paradigme

Les études prospectives font état d'une progression de 21 % par an de 2013 à 2020, soit un marché qui passerait de 60,8 à 233 milliards de \$; des taux de croissance du numérique bien supérieurs à d'autres secteurs d'activité. Cela concerne notamment l'informatisation des dossiers médicaux, les services de télé-paiements, la télémédecine. En quoi ce processus de numérisation constitue un levier pour contenir l'évolution des coûts du système de santé ? En apportant un ensemble de bénéfices pour les différents acteurs que sont les patients, les organismes payeurs, les fournisseurs et les instances réglementaires. Aujourd'hui, 80 % des données de santé produites ne sont pas utilisées. Différentes études ont montré que leurs analyses peuvent produire de multiples bénéfices : la prévention des maladies chroniques, l'optimisation des études cliniques en réduisant les cohortes, la mise en place d'études médico économiques pour démontrer la valeur d'un soin ou d'un produit.

Des conditions d'accès au marché très contrôlées

Chaque pays a ses propres conditions d'accès au marché dont le niveau de complexité est très variable. Le protectionnisme peut revêtir plusieurs formes : les démarches administratives, la taxation des importations, l'obligation de produire sur place comme en Chine ou en Russie. En Europe, nous allons devoir faire face à de nouvelles exigences réglementaires. En lieu et place du système déclaratif de marquage CE, les fournisseurs de DM DIV vont devoir soumettre des demandes d'autorisation de mise sur le marché conformément à un nouveau règlement européen bientôt opposable.

Être efficace au meilleur coût

De nombreuses réformes portent sur les conditions de remboursement des soins. Nous allons progressivement passer d'une logique de volumes à une logique de valeur du soin. Le diagnostic médical est maintenant fortement impliqué dans la recherche du meilleur rapport coût-efficacité clinique. Les groupements d'achats se constituent, avec une envergure transnationale, voire transcontinentale (Labchairs). L'acte diagnostique se banalise, l'offre de soins se consolide au niveau international et l'aspect financier devient un critère de plus en plus déterminant lors de la prise de décision. En parallèle, le marché du « Point Of Care » orienté « patient » se développe largement dans certains pays.

Quelle stratégie produit pour Stago ? Une augmentation de l'offre de valeur

Nous élargissons notre périmètre en profondeur, pour être au plus proche des besoins de nos clients, pour couvrir les nouvelles exigences du monde de la santé en apportant de la valeur ajoutée. La base de notre savoir-faire, c'est le système (instrument, réactifs et consommables) associé aux outils de pilotages et de management du CQ, intégrant le service après ventes au sens large. L'objectif de Stago est d'apporter qualité et performance aux organisations de laboratoires : le service d'accompagnement à l'accréditation, le programme de contrôle de qualité externe Qualiris, et bientôt, un nouveau service de contrôle de qualité interne externalisé MyExpert QC® (voir page 13). Nous sommes en mesure de proposer une facturation basée sur le coût patient rendu (CPR) et nous proposons aussi des outils contribuant à l'amélioration de l'organisation des laboratoires : le Middleware, les analyses de flux selon la démarche Lean 6 Sigma très appréciée dans les structures complexes. Enfin, au-delà du résultat brut des analyses, les laboratoires, les structures de soins, les hôpitaux et les organismes de régulation nous demandent de leur apporter des outils d'aide à la décision, économiques mais aussi cliniques comme des scores ou des arbres décisionnels.

Génération Max, l'innovation née de l'héritage Stago

Génération Max capitalise sur les principaux points forts de Stago : son système de détection électromécanique

unique basé sur la viscosité du milieu, large autonomie de l'instrument et connectivité sur les principales chaînes automatisées, le programme de fiabilité que nous avons lancé avec le STA R Génération Max innove dans trois domaines majeurs : l'ergonomie de l'instrument, l'expertise intégrée et de nouveaux services. Au niveau de l'ergonomie, l'environnement du travail

technique est standardisé sur tous les systèmes de la gamme. Le middleware, STA Coag Expert®, apporte notamment une standardisation de l'interprétation des résultats et l'EPC module (Expert Pre-analytic Check) sécurise l'analyse en garantissant l'intégrité des prélèvements. Des outils et de nouveaux services sont dédiés à l'amélioration de la productivité et à la cybersécurité.

La vérification de méthodes STA R Max® par le Dr Mouloud HAMDAD, Laboratoire Biocentre à Tourcoing (59)



Notre SEL comporte 4 sites, proches les uns des autres sur l'agglomération de Tourcoing. Nous sommes accrédités à 100 % de notre activité, dans tous les domaines de la biologie médicale, depuis février 2015. Nous traitons entre 900 et 1000 dossiers par jour, avec une garde 24h/24. Notre patientèle est à 72 % directe, 8%

avec des cliniques MCO et 20% en provenance de centres de dialyse, maisons de retraite et cabinets infirmiers. En hémostase, nous avons chaque jour environ 200 TP, 70 TCA, 2 anti Xa, 3 D-dimères, 3 AT, 7 Fibrinogènes, 10 Facteurs. Il est important d'adapter sa démarche de vérification de méthodes à son activité. Nous avons fait l'acquisition d'un STA-R Max®, aboutissement de migrations successives STA Compact®, STA-R®, et STA-R Evolution®. Nous avons un fonctionnement en back up sur deux automates, STA R Max® et STA-R Evolution®, pour assurer notre garde vis à vis des cliniques. Du lundi au jeudi, nous travaillons en routine sur le STA R Max® et le vendredi sur le STA-R Evolution®.

Une vérification de méthodes adaptée aux besoins du laboratoire

Notre objectif était le remplacement d'un ancien automate par le STA R Max®. Quelles étaient les différences entre les deux ? Pas de changement de réactifs ni de technologie, un logiciel plus évolué sur le STA R Max®, une gestion des CQI plus élaborée, la mise en place de règles d'expertise, tels étaient les constats préalables à notre démarche.

Les avantages de la nouvelle génération STA R Max®

Nous avons listé les avantages afin de les mentionner dans notre dossier de vérification.

- Grande autonomie de fonctionnement assurée par une large capacité de chargement : 215 échantillons, 70 positions réactifs, 1 000 cuvettes unitaires à bord.
- Automatisation de la validation technique grâce à des tests reflex et à des règles d'expertise, propres au laboratoire, disponibles sur demande.
- Disponible 24h/24 et 7j/7 sans délai de redémarrage.
- Traçabilité complète par gestion des lots de réactifs et cuvettes réactionnelles, conservation de l'intégralité des résultats patients et des données brutes, journal de maintenance informatisé avec alertes temps réel.

Paramètre		Hémostase	Automate	STAGO STA R MAX	Date	7 au 11/12/2015	
		F	G	D	K		
		Point de maîtrise				Responsable	Réalisation
Formation	Formation externe					STAGO	10/11/12/15
	Formation interne					Sylvie P. Sabine	05/1
D.A.Q.	Documentation fournisseur					LW	10/12/15
	Mode opératoire Biocentre					LW / DLD / SY	30/01/15
	Fiche technique Biocentre					LW / DLD / SY	30/01/15
	Bibliographie					LW / DLD / SY	10/12/15
	Etudes cliniques						
	Mise à jour de la liste DOCAIM021					LW	30/01/15
Pré-analytique	Code d'enregistrement						
	Prélèvement : modalités techniques						
	Étiquetage : code-barnes						
Travail	Température						
	Déla						
	Identification						
	Conditions de transport (IDE, dialyse)						
Analytique	Mise à jour des docs de prélèvement						
	Préparation						
Analytique	Centrifugation						
	Décantation						
	Sérologie : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non						
Analytique	Vérification de méthodes entrecos					DLD / LW	11/12/15
	Validation de méthodes entrecos						
	Conditions ambiantes						

		Point de maîtrise				Responsable	Réalisation
Analytique (labo)	<input checked="" type="checkbox"/> Réception du réactif					Cf analyses de risques ERTECO28	HM/SY/DLD 25/09/15
	<input type="checkbox"/> Conservation du réactif					Pas de changement (matrice microbiologique)	
	<input type="checkbox"/> CQI (calcul des intervalles)					Pas de changement (stratégie de maîtrise ERTECO41)	
	<input type="checkbox"/> EEQ					Pas de changement (probioquel)	
Analytique (labo)	<input type="checkbox"/> Validation analytique					Pas de changement (DOCHEM009) Système expert de l'automate à prévoir en utilisation	HM/SY
	<input type="checkbox"/> Enregistrement du dossier d'achat						HM 08/12/15
	<input type="checkbox"/> Identification de l'automate					Fait par le fournisseur	
	<input type="checkbox"/> Création d'une fiche de vie					Fait	SY 11/12/15
Analytique (labo)	<input type="checkbox"/> Planning de maintenance					Fait	SY 11/12/15
	<input checked="" type="checkbox"/> Connexion au SIL (ossee au)					Contrôle des résultats de la journée du 12/12/2015	HM / LF 12/12/15
	<input type="checkbox"/> Mise en place de la gestion des stocks					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Modalités de livraison (ossee au)					Pas de changement	
Analytique (labo)	<input checked="" type="checkbox"/> Informative de l'automate					Coag expert / logiciel de vérification méthode (utilisé pour repro répète)	
	<input type="checkbox"/> Mode de connexion					Connexion bidirectionnelle : vérification STAGO / SIL	Mégabus / HM 12/12/15
Analytique (labo)	<input type="checkbox"/> Station de validation					Pas de changement : validation via Mégabus	
	<input type="checkbox"/> Valeurs usuelles (source)					Pas de changement : calcul du temps témoin TP et TOX	SY 12/12/15
	<input type="checkbox"/> Interprétation (source)					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Règles de validation biologique					Pas de changement	
Analytique (labo)	<input type="checkbox"/> Saisie : <input type="checkbox"/> manuelle <input checked="" type="checkbox"/> connexion					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Règle d'empilage					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Paramétrage du SIL					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Connexion HPim, aptcrypt...					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Compte rendu (ossee/mediserv/art)					Pas de changement	
	<input type="checkbox"/> Délai des résultats					Pas de changement	

Maîtrise des risques.

COMpte Rendu de Symposium

- Tous les réactifs utilisés sont les mêmes que ceux de l'ancien automate (pas besoin d'un double stock des réactifs).
- L'ergonomie du poste a été améliorée grâce au changement de la porte de chargement des cuvettes (trappe qui coulisse vers le haut), modification pour l'accès au cleaner et poubelle cuvette.
- Un lecteur de Code Barre externe vient compléter les lecteurs internes déjà présent et permet d'éviter toute saisie manuelle.
- Le programme de maintenance est allégé.

La portée flexible

Les biologistes ont obtenu du Cofrac la possibilité d'ajouter un paramètre sur une portée sans déclencher un nouvel audit. Pour cela, il faut mettre en place une procédure prouvant que l'on est capable de maîtriser une évolution : la portée flexible. L'objectif de la portée flexible est la reconnaissance de compétence par le Cofrac. Elle comporte trois éléments : il faut assurer la maîtrise des processus pré-analytique, analytique et post-analytique, évaluer les risques de l'ensemble des processus, et vérifier que la méthode est adaptée aux

besoins du laboratoire (portée A). Nous n'avons jamais utilisé les documents du Cofrac, SH-FORM 43-44. Nous avons élaboré un premier document appelé « Maîtrise des risques », par lequel on passe en revue toutes les étapes des trois processus en évaluant leur criticité.

Parmi ces étapes, deux sont importantes : la vérification de l'automate et la vérification de la maîtrise des réactifs.

La vérification de l'automate

Le STA R Max[®] est basé sur trois technologies : la chronométrie, la colorimétrie enzymatique et la colorimétrie immunoturbidimétrie. Nous avons choisi les paramètres les plus fréquents au laboratoire, dits « chefs de file », pour chaque technologie. Nous avons fixé les objectifs analytiques de vérification en tenant compte des performances des automates antérieurs. C'est alors le biologiste qui doit établir sa feuille de route et déterminer les tâches à réaliser : répétabilité, reproductibilité / fidélité intermédiaire, tests de contamination, corrélations. Il n'y a pas de changement sur les contrôles de qualité interne et nous utilisons les mêmes programmes d'EEQ.

Pour la répétabilité, nous avons choisi comme « Chefs de

	Paramètre	Valeurs		Répétabilité GEHT		Répétabilité
		Moyenne	CV	Recommandée	Acceptable	Biocentre 2015
Niveau N	TP (sec)	12,45	1,21 %	5,1 %	5,9 %	2,30 %
	TCA (sec)	30,6	0,9 %	2,9 %	3,7 %	1,87 %
	Fibrinogène (g/L)	2,95	1,38 %	4,9 %	5,7 %	3,23 %
	Ddimères (µg/mL)	0,27	3,04 %	6,6 % *	8,7 % *	7,16 %
Niveau P	TP (sec)	29,14	0,49 %	5,1 %	5,9 %	1,94 %
	TCA (sec)	49,22	1,55 %	3,5 %	4 %	1,74 %
	Fibrinogène (g/L)	4,46	1,55 %	4,9 %	5,7 %	3,94 %
	Ddimères (µg/mL)	1,1	6,48 %	6,6 % *	8,7 % *	2,54 %

Répétabilité.

	Paramètre	Valeurs		Reproductibilité GEHT		Reproductibilité
		Moyenne	CV	Recommandée	Acceptable	Biocentre 2015
Niveau N	TP (sec)	87,01	3,03 %	4,8 %	5,6 %	3,06 %
	TCA (sec)	33,74	2,21 %	3,9 %	4,9 %	2,49 %
	Fibrinogène (g/L)	2,82	2,98 %	6,5 %	7,6 %	4,3 %
	Ddimères (µg/mL)	0,8	9,47 %	8,7 % *	11,6 % *	9,55 %
	AT 3 (%)	43	10,6 %	10,7 %	12,7 %	7,42 %
Niveau P	TP (sec)	28,65	2,79 %	6,8 %	7,9 %	2,55 %
	TCA (sec)	66,6	2,67 %	4,7 %	5,3 %	2,32 %
	Fibrinogène (g/L)	1,09	4,12 %	6,5 %	7,6 %	5,25 %
	Ddimères (µg/mL)	2,32	4,04 %	8,7 % *	11,6 % *	3,38 %
	AT 3 (%)	91,64	8,01 %	10,7 %	12,7 %	14,08 %

Reproductibilité.

LABORATOIRE BI-CENTRE FICHE DE CORRELATION / COMPARAISON DES METHODES ENTREC011 - index 1 Page 10

Paramètre: TP
Date: 10/12/2015

Première méthode (A)
Automate: Stago STA R Evolution (Ancien)
Nom du réactif: STA-NEO CI PLUS
Référence: 00728
Technique: chromométrique
Valeurs de référence: Normales

Deuxième méthode (B)
Automate: Stago STAR Max (Nouveaux)
Nom du réactif: STA-NEO CI PLUS
Référence: 00728
Technique: Chromométrique
Valeurs de référence: Normales

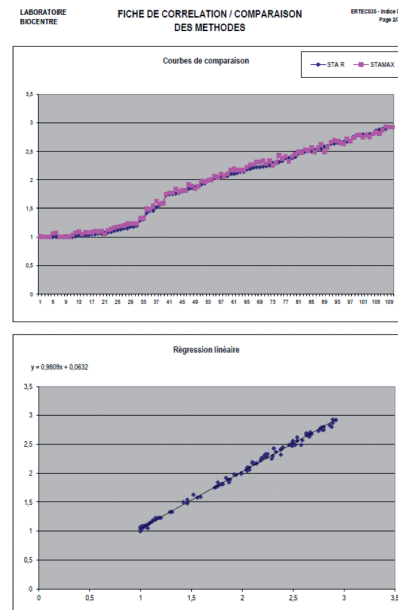
Résultats statistiques

stat #	stat #	différence	stat #
Moyenne:	10,00	9,67	Moyenne: -0,33
Min:	1,00	1,00	Min: -11,00
Max:	100,00	100,00	Max: 3,00

Corrélation des méthodes

Coefficient:	0,998	Régression (pente):	0,982
Ordonnée à l'origine:	0,062	Nb de valeurs:	150

Conclusion
Résultat conforme au biais recommandé par le GEHT (soit 8,5 %)
Bons résultats de comparaison
Dr D LEMAN
12/12/2015



Corrélation.

file » les paramètres TP, TCA et Fibrinogène pour la technique chromométrique, D-dimères pour la colorimétrie et un nombre statistique raisonnable de 30 dosages dans une même série. Pour la fidélité intermédiaire, nous avons retenu 30 dosages répartis sur un minimum de 8 jours avec passage de 4 contrôles par jour pour les paramètres TP, TCA, Fibrinogène, AT3 et D-dimères. Concernant la contamination, nous passons le plasma d'un patient sous héparine ou un plasma enrichi artificiellement en héparine (H1H2H3B1B2B3) pour les dosages TCA et héparinémie. La corrélation est vérifiée par le passage de tous les prélèvements de routine sur les deux automates en parallèle sur les paramètres suivants : TP, TCA, Fibrinogène, D-dimères, Facteur V, Facteur VIII.

La vérification de la maîtrise des réactifs

Nous avons pris un par un tous les réactifs utilisés par le STA R Max® pour évaluer les risques concernant la reconstitution, la conservation et le changement de lot. Nous avons réalisé une analyse de criticité et défini une solution pour limiter chaque risque et ce pour chaque paramètre. Par exemple, pour la néoplastine, on passe deux niveaux de contrôle en début de journée, un contrôle toutes les deux heures et à chaque changement de flacon, une vérification métrologique étant faite.

Les apports du STA R Max®

Le système STA Coag Expert® nous a apporté une simplification du dossier de vérification, pas de saisie manuelle ni recopie de données. Il facilite aussi la validation analytique.

L'expertise en hémostase par Magalie Lubineau, Responsable Produit Solution Globale Stago



L'objectif de Stago avec la Génération Max est la standardisation des résultats. Nous allons voir comment cette standardisation est rendue possible sur l'interprétation grâce à notre module expert.

Pourquoi mettre en place de nouveaux outils pour la standardisation des résultats ?

L'hémostase est une discipline complexe. Les techniciens sont toujours plus polyvalents, mobilisés et focalisés sur les tâches à valeurs ajoutées. Les biologistes doivent se focaliser sur les résultats critiques et anormaux. Nous avons traduit cette situation en termes de besoin, en le formulant comme la nécessité d'automatiser l'inter-

prétation des résultats non critiques. Nous avons aussi souhaité contribuer à la standardisation du diagnostic. Des solutions existent déjà sur le marché mais elles requièrent un paramétrage local. Stago a souhaité apporter une solution spécialisée en coagulation en embarquant cette expertise sur ses automates.

Le STA Coag Expert®, la 2^{ème} génération de l'expert module

La première génération du module expert a été commercialisée en 2012. Notre outil a évolué grâce à une collaboration permanente avec des groupes d'experts biologistes. Il doit aussi s'adapter aux différentes configurations de laboratoires. Ainsi, trois niveaux de fonctionnalités sont proposés par notre module d'expertise : des tests réflexes, l'auto-validation et des règles d'expertise.

COMpte Rendu de Symposium

Les tests réflexes, des règles simples

Dans le domaine de la coagulation, un certain nombre de messages d'erreurs sont spécifiques des réactifs utilisés, comme par exemple, le message M>max lorsque le temps de coagulation est supérieur à celui autorisé par le système. Notre objectif est d'aider à définir les comportements les plus adaptés à nos réactifs et aux pratiques de chaque laboratoire. L'utilisation des tests réflexes (messages d'erreurs, relances automatiques de tests, calculs automatiques comme l'indice de Rosner) permet de mettre en place une pré-validation du résultat avant qu'il soit transmis au SIL (Système d'Information du Laboratoire). Tous les spécialistes applications de Stago sont formés pour accompagner et former les techniciens à l'implémentation de ces règles simples.

L'auto-validation ou l'utilisation du STA Coag Expert® comme module de validation

Les résultats validés sont envoyés directement au SIL en utilisant les mêmes fonctionnalités que les tests réflexes, mais en générant des messages d'alertes liés à l'antériorité du patient et aux traitements anticoagulants. Le paramétrage permet d'établir en local des limites de validation. L'expertise des spécialistes de Stago est aussi un support à l'implémentation.

Les règles d'expertise, réel arbre décisionnel

Il s'agit de mettre en œuvre un arbre décisionnel défini par des experts du domaine et développé par Stago. Ce terme sera utilisé lorsque nous parlerons de pathologie, comme le Lupus, des multi dilutions de facteurs, pour lesquelles il faudra déclencher plusieurs tests avant d'obtenir un résultat final. Notre objectif est de proposer des paramétrages avec des conclusions préétablies envoyées vers le SIL par le STA Coag Expert® sous la forme de rapports.

Pourquoi des règles d'expertise ?

Dans le domaine de la coagulation, les recommandations sont nombreuses mais parfois contradictoires. Cela génère de nombreuses questions de la part de nos clients sur la position de Stago face à telle ou telle recommandation. Nous avons décidé de travailler avec les experts du domaine pour étudier ces recommandations en rapport avec les spécificités de nos systèmes. Notre objectif était de choisir les meilleures recommandations à faire en termes d'interprétation de résultats et d'algorithmes de décision développés par les informaticiens de Stago. Les règles sont installées à la demande sur les STA-Coag Expert® par les spécialistes application de Stago.

Les règles d'expertise, un vrai processus collaboratif

Le principe est toujours le même. Stago commence par solliciter un groupe d'experts

externes avec la mission de définir une règle à implémenter dans notre module. Une fois définie, Stago travaille à son implémentation. Elle est ensuite vérifiée en interne puis, à l'issue de cette phase, elle est validée par des tests dans des laboratoires externes et en routine.

Les fonctionnalités à l'intérieur des règles d'expertise

A partir d'un résultat obtenu avec un réactif donné, on peut déclencher des calculs, programmer le lancement de tests additionnels et associer un commentaire (qui est en général une recommandation) pour la prise en charge du patient. L'algorithme peut prendre en compte l'âge et le sexe du patient, l'antériorité des résultats, des informations pré-analytiques, ou toute autre information présente dans le module STA Coag Expert®

Les règles d'expertise déjà disponibles

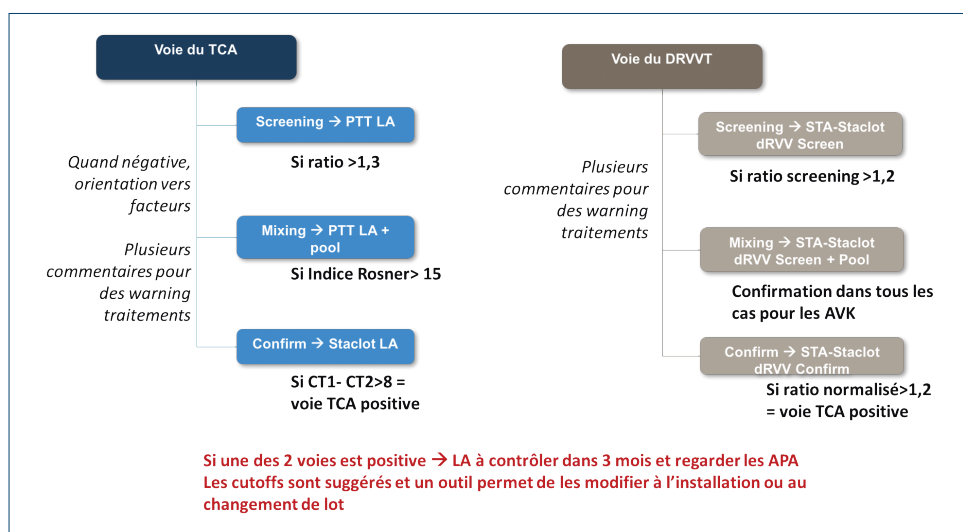
• Règle de routine : TCA allongé isolé permettant de déclencher le temps de mélange afin de discriminer les déficits en facteurs et les LA. Cette règle est disponible pour les réactifs suivants :

- STA®-PTT Automate
- STA®-C.K. Prest
- STA®-Cephascreen

• Règle pour l'identification des anti-facteurs et des inhibiteurs en général à partir des multi-dilution en dosage de facteurs :

- Disponible pour les facteurs VIII, IX, XI, XII, II, V, VII, X
- Règle pour les anticoagulants de type lupique en cours de validation avec 2 algorithmes
 - Voie du TCA
 - Voie du dRVVT

Stago reste ouvert à toute demande concernant la définition de nouvelles règles d'expertise. Stago a aussi la volonté de franchir une nouvelle étape en attribuant à ses règles une dimension réglementaire supplémentaire par un marquage CE.



La règle LA, vision globale de l'algorithme.

Comment améliorer la productivité dans votre laboratoire d'hémostase ? par Alexandre Rousseaux, Product Leader Automation & Middleware



Le laboratoire de biologie médicale doit faire face à un environnement de plus en plus contraignant. La consolidation des laboratoires impose d'utiliser des indicateurs de performance, de gérer de plus en plus de données, souvent dans un contexte de réduction de moyens en personnel technique. Les gains de productivité doivent être réalisés avec des techniciens de plus en plus polyvalents entre différentes disciplines ce qui entraîne une diminution de l'expertise à la paillasse. L'accréditation et les mesures de protection nécessaires à la cybersécurité sont des contraintes permanentes. Notre rôle est d'apporter les outils pour améliorer la productivité de la paillasse tout en préservant l'expertise biologique du laboratoire en coagulation.

lyvalents entre différentes disciplines ce qui entraîne une diminution de l'expertise à la paillasse. L'accréditation et les mesures de protection nécessaires à la cybersécurité sont des contraintes permanentes. Notre rôle est d'apporter les outils pour améliorer la productivité de la paillasse tout en préservant l'expertise biologique du laboratoire en coagulation.

Améliorer la productivité

Nous pouvons agir sur plusieurs leviers pour améliorer la performance : l'instrumentation, les réactifs, les solutions IT, l'optimisation des processus et l'automatisation éventuelle, les technologies de l'information et de la communication.

La Génération Max

Le STA R Max[®] 2 est porteur d'améliorations au service de l'optimisation des processus du laboratoire. Une fluide sans maintenance et des aiguilles perçage à changement rapide simplifient et réduisent les opérations de maintenance. La phase pré-analytique est optimisée par l'utilisation de plusieurs types de tubes avec un perçage bouchon renforcé

auto-adaptatif et par une vérification pré-analytique avec des alertes sur l'intégrité de l'échantillon. La cadence est augmentée, ainsi que la capacité de chargement de réactifs embarqués.

Une gestion des réactifs optimisée

L'objectif est la réduction des tâches manuelles de préparation des réactifs sur deux axes d'amélioration : d'une part la formulation en choisissant un format liquide prêt à l'emploi (Anti-Xa, Fib, DDi control, ...) et d'autre part des conditionnements plus importants comme le prochain STA[®]-NeoPTimal 20 mL pour le TP. La performance de nos réactifs augmente grâce à des lots pour la routine de plus grandes tailles et de péremptions étendues ; avec la possibilité d'avoir aussi sur un seul lot les mêmes performances pour plusieurs tailles de flacons.

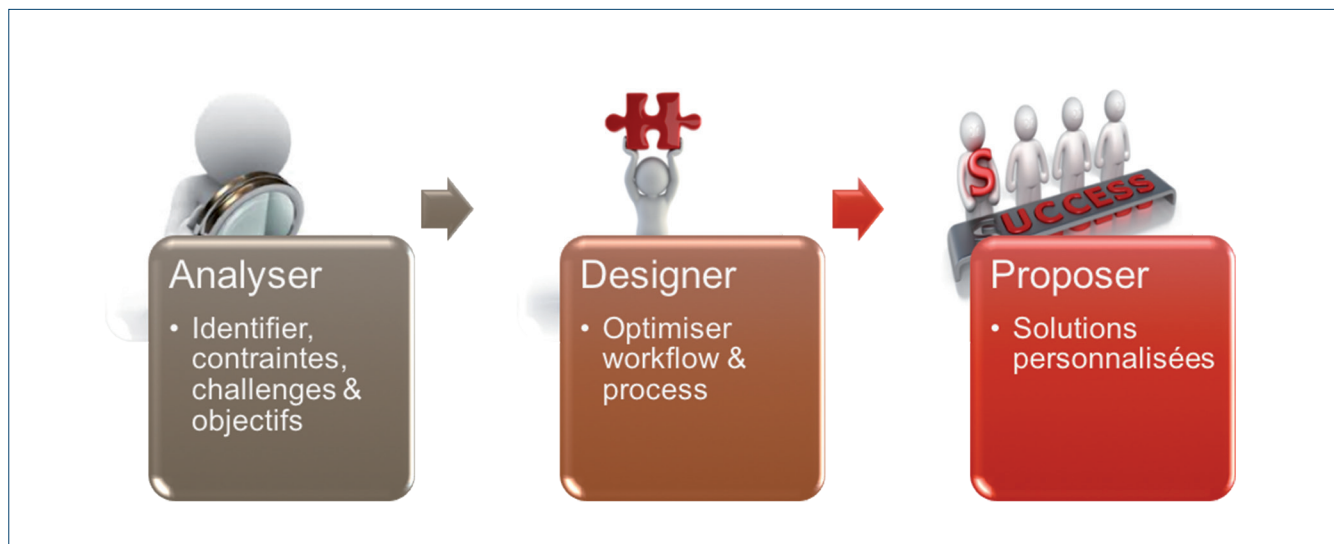
Une expertise embarquée

Cette expertise est constituée de plusieurs fonctionnalités :

- Les règles d'expertise précédemment évoquées.
- Les outils d'accréditation incorporés comme le dossier de vérification de méthode, la gestion probatoire du CIQ et le calcul du temps témoin.
- Le calcul automatique des indicateurs de performance comme le temps de rendu de résultats avec génération d'alertes.
- La gestion multi sites / multi instruments par la consolidation des données des instruments Stago sur une base unique.

Une approche formalisée consultative

Avant de mettre en place une automatisation, il faut analyser les organisations. Nous disposons d'une équipe formée aux méthodologies industrielles reconnues, lean 6 sigma, pour réaliser des audits dans les laboratoires.



Approche formalisée consultative.

COMpte Rendu de Symposium

La méthode en trois étapes, permet tout d'abord d'identifier les actions sans valeur ajoutée et les gaspillages. Ensuite, elle définit une cartographie de la chaîne de valeur, du prélèvement au rendu de résultats. A chaque étape de cette chaîne, une évaluation de l'impact sur le délai d'obtention du résultat, sur le staff technique, sur les coûts et sur la qualité est réalisée. Il convient alors de déterminer quelles étapes peuvent être raccourcies ou supprimées. Enfin, les solutions sont évaluées et appliquées. Elles sont personnalisées et peuvent par exemple concerner l'agencement du laboratoire, en réduisant les distances parcourues par les techniciens et en dégageant un potentiel d'augmentation d'activité en limitant les investissements.

Automatisation et hémostasie

Les automates de la Génération Max sont les seuls à être connectables à l'ensemble des chaînes du marché. Aucune modification de l'instrument n'est nécessaire et ses performances restent identiques.

La plateforme de services à distance

Elle permet d'améliorer le support client de Stago en monitorant, accédant et réparant les instruments à distance.

Sur certaines opérations, il est possible de gagner du temps en intervenant par téléassistance, en respectant les contraintes de cybersécurité. Nous mettons ainsi en place une plateforme commune pour de nouvelles applications et de nouveaux services de maintenance prédictive.

Un contrôle interne de qualité externalisé

My Expert QC[®] est un nouveau service de Stago. Les contrôles internes passés sur l'instrument sont analysés par le module STA Coag Expert[®]. Les données sont alors structurées et transmises par un canal de communication sécurisé vers la plateforme My Expert QC[®]. Les résultats y sont comparés entre pairs en temps réel (voir p13).

Une application mobile

Parmi les solutions numériques en cours de réalisations par Stago, une première application mobile sera prochainement disponible. Elle servira à recevoir des notifications concernant les alertes produites par les instruments. Le technicien n'étant pas forcément aux côtés de l'instrument lorsqu'un événement survient (Alertes CQ - TAT - Statut connexion SIL/instrument - Maintenance), il pourra être alerté sur son smartphone ou sa tablette.

Les contrôles internes de qualité externalisés par Claire Flaujac, Biologiste Médical au CH André Mignot à Versailles (78)



J'ai participé courant 2016 à une évaluation de la version beta test de la solution My Expert QC[®], à partir d'un automate STA R Max[®]. Nous étions quelques laboratoires évaluateurs en France et dans le monde. Cette évaluation a porté essentiellement sur la praticabilité de l'outil et son ergonomie car,

si les données furent importantes sur les paramètres de routine (TP/TCA/Fib et DDI), elles étaient insuffisantes pour être pertinentes pour les facteurs de coagulation, antithrombine et Anti-Xa. En période d'évaluation, il y a un manque de puissance des groupes de pairs mais les données générées sont toutefois intéressantes.

Le contrôle interne de qualité externalisé

Pour comprendre la place de chaque type de contrôle à notre disposition, prenons par exemple, l'image les différentes phases d'un saut de haie. Avec le contrôle interne de qualité (CIQ) on a l'image du départ, représenté par le contrôle de début de série et de l'atterrissage, représenté par le contrôle de fin de série ; c'est l'outil de maîtrise analytique du couple automate/réactif qui nous indique le niveau de fidélité de notre instrument. Avec l'évaluation externe de qualité (EEQ), nous obtenons une « photo » d'un instant T durant le saut pour évaluer la justesse de notre système d'analyse. Avec le contrôle interne de qualité externalisé (CIQE) on visualise alors un découpage en continu du saut, du départ à l'arrivée, grâce à la confrontation en temps réel de ses données avec celles de notre groupe de pairs.

L'intérêt du contrôle interne de qualité externalisé

Un CIQ permet d'évaluer la conformité du couple automate/réactif, d'identifier un dysfonctionnement mais il est parfois difficile de déceler si une erreur est liée à l'échantillon utilisé pour le contrôle ou au couple automate/réactif. L'EEQ est une évaluation ponctuelle, obligatoire bien sûr, qui mesure l'erreur d'exactitude et permet de calculer l'incertitude de mesure. Le CIQE est un suivi des performances en continu. Idéalement, c'est encore mieux s'il est effectué en temps réel. Il permet de répondre à l'exigence Cofrac de détection de tendance en ayant connaissance d'un écart avant le retour d'un EEQ qui ne sera pas bon. Le CIQE constitue une aide à la compréhension de l'écart et, en cas de difficulté à déterminer si une erreur est liée à l'échantillon ou au couple réactif/automate, la confrontation au groupe de pair est intéressante et rapide. Le CIQE apporte aussi une aide à la comparaison inter automates au sein du laboratoire, si vous utilisez le même matériel de contrôle, même lot, voire le même contrôle passé sur les automates à différents moments de la journée. Il apporte aussi une aide sur les périodes probatoire des contrôles de qualité. Certes sur la grosse routine, tout sera géré correctement mais sur des paramètres moins fréquents pour lesquels on ne peut pas gérer de période probatoire car le fonctionnement du laboratoire ne le permet pas, le CIQE présente un intérêt.

Fonctionnement du logiciel My Expert QC[®]

My Expert QC[®] est intégré à la solution STA Coag Expert[®] installée sur l'automate. Les données sont automatiquement transmises sur une base externe. Il est aussi possible de saisir manuellement les données. La transmission est sécurisée

Réactif / CIQ



1. Résultats CIQ sont générés sur l'instrument

STA Coag Expert



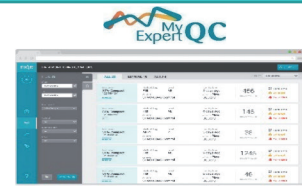
2. Transfert automatique des CIQ du poste de travail

Canal sécurisé (Plateforme Stago sécurisée)



3. Résultats CIQ sont transférés via le canal sécurisé

MyExpertQC



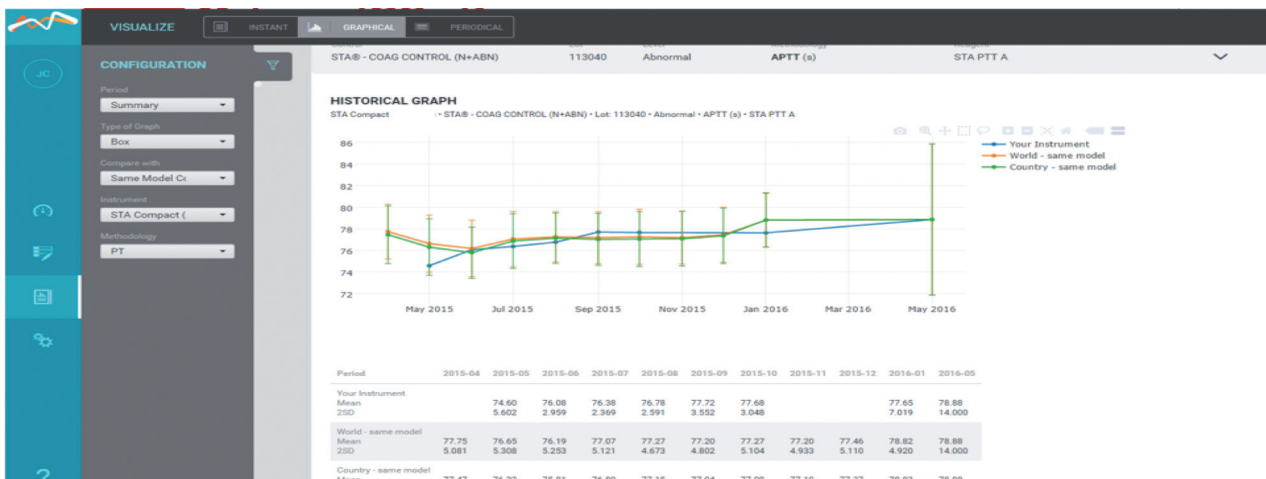
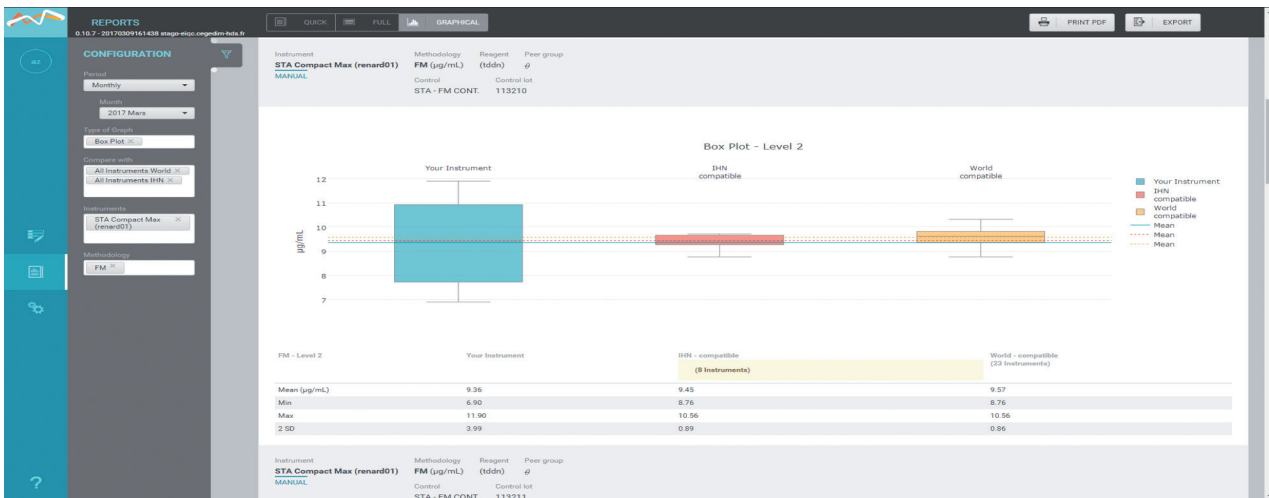
4. Comparaison des groupes de pairs en temps réel

MyExpertQC.

et doit être validée par le service informatique de l'établissement. Aucune donnée patient n'est communiquée. La connexion fonctionne en permanence, 24h/24 et 7jours/7, et le transfert s'effectue en temps réel. My expert QC® est paramétrable par le laboratoire. On travaille par groupes de pairs affinés par lots de contrôle, extensible à volonté en intégrant des automates internes au laboratoire, externes sur la France, voire sur le monde.

Présentation des résultats

Les résultats se présentent sous forme de liste de données avec des menus déroulants. La présentation est à la fois classique et ludique, avec des codes couleurs d'alarmes et de rejets, et ne requiert pas de connaissance informatique particulière. Les données peuvent être sélectionnées par journées, par lots de contrôle et par niveaux de contrôle. Des valeurs moyennes sont proposées mais il est aussi possible de saisir manuellement des données cumulées sur une période.



Graphical Report.

COMpte Rendu de Symposium

My Expert QC® propose trois modes d'expression des résultats : le « Quick Report », le « Full Report » et le « Graphical Report » (version commerciale en français pour la France).

Exploitation des résultats

Dans le « Full Report », vous allez trouver l'estimation du Biais. Il exprime la différence par rapport à la moyenne de l'ensemble des utilisateurs. On y trouvera également le PRI (Precision Index) qui est l'index de précision et le TRI (Trueness Index) qui est l'index de robustesse de la technique. Le TRI de My Expert QC® est un indice d'écart type. Il donne l'écart entre la moyenne des résultats du laboratoire et la moyenne du groupe de pairs que l'on a décidé d'utiliser. Son intérêt est d'être proche de zéro. Le PRI correspond au CV du laboratoire divisé par le CV du groupe de pairs. Son intérêt est d'être inférieur ou égal à 1. S'il se situe entre 1,5 et 2, cela signifie que les résultats du laboratoire sont entre 50 et 100 fois moins reproductibles que ceux des autres participants à système équivalent. Cet indice peut être intéressant lorsqu'il y a des dérives pour savoir si le problème vient

plutôt de l'automate. En revanche, il est très dépendant des performances des autres laboratoires.

L'expression graphique de My Expert QC®

La partie graphique a été très appréciée de nos techniciens. Elle offre une visualisation de la situation à l'instant T. Nous avons aussi accès au suivi longitudinal en comparaison avec les groupes de pairs.

My Expert QC®, un supplément d'expertise en contrôle de qualité

My Expert QC® n'est absolument pas un doublon des outils habituels de contrôle de qualité. Il intervient comme un outil supplémentaire pour anticiper les dérives, pour une approche de la justesse régulière, une aide au calcul d'incertitude de mesure et une aide aux comparaisons inter-automates. Cela reste un CIQ interne. Il n'a pas l'impartialité d'un EEQ et reste un système fermé, dans l'environnement d'un seul constructeur, à charge pour chaque laboratoire de se l'approprier.

Les impacts du pré-analytique en hémostase par Benoît Galléa, Marketing Manager Systèmes - Global Marketing Stago



Il existe de multiples sources de variables pré-analytiques en hémostase : les pratiques de prélèvement, les protocoles de centrifugation, l'hématocrite qui va changer le ratio plasma / anti coagulant, le remplissage, etc. Pour avoir une vue exhaustive de l'ensemble de ce qui est recommandé, acceptable et de ce qui doit être

proscrit, je vous renvoie au document établi par le GHET, révisé en octobre 2015, qui est complet sur le sujet. Nous avons encore énormément de demandes d'information relatives au pré-analytique. C'est une des raisons pour lesquelles dans notre programme de « webinar » (www.stagowebinars.com), nous avons intégré la présentation sur les variants pré-analytiques d'un leader d'opinion du domaine, Steve Kitchen. Pour lui, les deux causes principales de rejet qu'il rencontre dans son laboratoire sont le remplissage et l'hémolyse.

Les principes de détection en hémostase

En hémostase, 90 % des tests sont chronométriques. Deux principes de détection s'affrontent sur le marché. D'une part les méthodes optiques vont utiliser comme principe le lancement d'une lumière incidente dans la cuvette et ainsi voir comment cette lumière sera soit transmise, soit diffractée, à différentes longueurs d'onde. Le but des changements de longueur d'onde est d'essayer de s'affranchir des problèmes d'interférence mais en détection optique, il existe toujours des difficultés à traiter un certain nombre de situations. D'autre part, la détection mécanique qui équipe

les automates Stago est viscosimétrique. Il consiste à mesurer les variations d'oscillations de billes dans un milieu réactionnel. Quel que soit l'état initial du plasma, une fois le caillot formé, il sera détecté. Le principal intérêt est l'absence d'interférence analytique. Cette méthode fait la force de Stago et lui confère sa position de leader mondial en volume dans le domaine de l'hémostase.

Les recommandations internationales : Hémostase et H.I.L.

L'association internationale CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute), le CAP (College of American Pathologists), l'ECAT (External Quality Control of diagnostic Assays and Tests) et beaucoup d'autres, expriment un consensus, ce qui est rarissime, sur les variables pré-analytiques en termes d'hémostase sur les plasmas H.I.L. Enormément de publications parviennent toutes à la même conclusion. Il existe deux types d'interférences : l'interférence biologique, issue de l'hémolyse qui va modifier l'échantillon et perturber le résultat, et les interférences analytiques pour lesquelles il faut connaître les index H.I.L. pour déterminer si un résultat peut être rendu ou pas. Ainsi, les recommandations du CLSI sont les suivantes :

- Pour tout plasma hémolysé, il existe un risque et donc, la plus petite hémolyse visible à l'œil nu doit impliquer le rejet de l'échantillon.
- Pour toute hémolyse in vivo, liée soit à une pathologie, soit à l'utilisation de substitut d'hémoglobine, la recommandation est d'utiliser une détection mécanique.
- Pour les autres interférents, ictère et lipémie principalement, il y a toujours des problèmes de détection par principe optique. Les méthodes alternatives n'ont pas donné lieu à une validation aux standards de qualité actuels et des impacts de l'ultracentrifugation sont suspectés. La détection viscosimétrique / mécanique reste à privilégier pour les échantillons lipémiques et ictériques.

Impact H.I.L. sur les tests chromométriques

Avec l'arrivée des modules H.I.L., beaucoup de travaux ont été réalisés sur la pertinence de la question de l'hémolyse, sur la réalité de son impact sur les résultats. Quelques études ont tenté de montrer qu'il y avait peu, voire pas d'impact du tout. Attention, car en fonction de la manière dont est générée l'hémolyse, les résultats obtenus peuvent être extrêmement différents.

L'étude de Steve Kitchen réalisée en 2016 en Grande Bretagne

Cette étude publiée dans la revue de l'ISLH (International Society for laboratory Hematology) sous le titre « *Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on STA-Compact-Max analyser* » (A. Woolley, J.L. Golmard, S. Kitchen) avait plusieurs objectifs. Tout d'abord, il s'agissait de confirmer l'absence d'interférence en présence d'ictère et de lipémie sur les systèmes Stago. Le but était aussi d'évaluer « sérieusement » l'impact de l'hémolyse sur les résultats de coagulation. L'étude s'est focalisée sur les principaux réactifs de routine : deux pour le TP, trois pour le TCA et le fibrinogène.

Le protocole de cette étude a été défini comme suit :

- Pour l'Hémolyse :
 - Utilisation de "vrais" plasmas hémolysés : 40 paires d'échantillons hémolysé / non-hémolysé. Les tubes reçus hémolysés ont été et re-prélevés dans les 2 heures.
 - Hémolyse provoquée : l'hémolyse est créée par aspiration / refoulement à travers une aiguille très fine (3 à 5 fois) pour créer 4 niveaux d'hémolyse. Ce protocole est généralement utilisé pour les études « concurrentes ». Nous n'avons pas utilisé de surcharge en hémoglobine.
- Pour l'ictère et la lipémie, nous avons procédé à 4 niveaux de surcharge en bilirubine et médialipide.

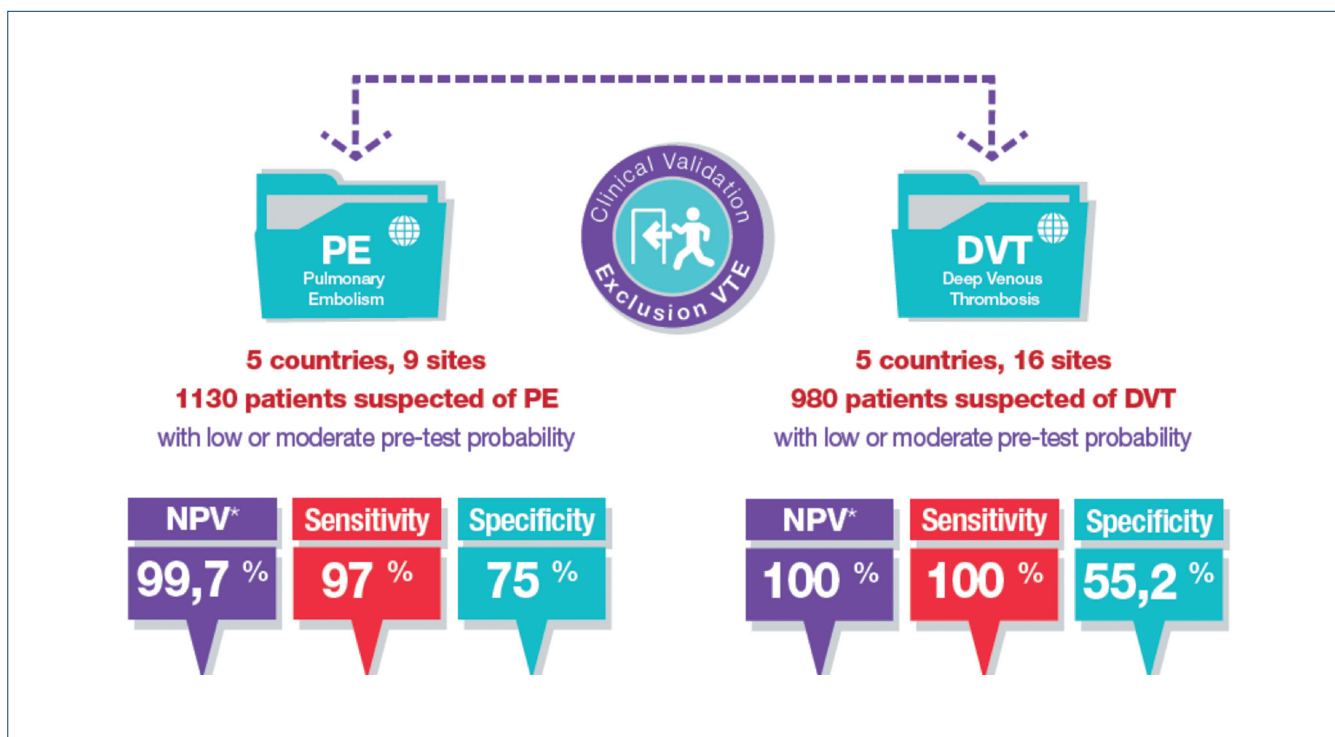
Quels sont les résultats de cette étude ? Pour l'ictère, la lipémie et l'hémolyse provoquée, quels que soient les niveaux, aucun impact n'a été constaté, quel que soit le résultat. Par contre, l'hémolyse « vraie » impacte le TCA sur quelques échantillons avec le réactif STA®-PTT Automate. Il s'agit alors d'un véritable impact avec des APTT qui passent de 99 secondes à 60. Alors que les recommandations internationales rejettent l'intégralité des tubes hémolysés, nous précisons que pour le TP et le fibrinogène il n'y a aucun impact alors que pour le TCA, il peut y avoir des prolongements significatifs dans certains cas.

Il nous intéresse aussi de savoir pourquoi parmi les 40 échantillons traités, certains étaient impactés et pas d'autres. Y a-t-il un lien avec le taux d'hémoglobine ? Le délai entre l'heure de prélèvement et la réalisation du test a-t-il un impact ? La présence d'héparine joue-t-elle un rôle significatif dans le processus ? Pour répondre à ces questions, une nouvelle étude est en cours de publication.

Impact H.I.L. sur les tests colorimétriques et immunologiques

Sur ces tests, il y a forcément un impact du fait d'une détection optique réalisée à 405 et 540 nm. Cet impact est forcément limité sur ces tests du fait de la dilution du plasma utilisé et les interférences sont indiquées dans nos notices réactifs. Le lien avec l'EPC module est en cours de documentation. De nouvelles études vont être lancées pour préciser quelques points moins évidents. C'est notamment le cas du D-dimère avec la lipémie. Il est extrêmement compliqué de réellement qualifier et définir le niveau de lipémie dans le plasma patient. Une prochaine étude doit permettre de faire un lien entre D-dimère/opalescence et résultats obtenus.

En attendant, nous pouvons nous référer à l'étude « Diet » réalisée aux Etats Unis, sans considération H.I.L., pour



Résultats de l'étude Diet.

COMpte Rendu de Symposium

confirmer que l'on pouvait bien exclure les suspicions de thrombose avec le test D-dimères de Stago. Cette étude multicentrique a porté sur 2100 patients, à la fois prospective et consécutive avec un suivi à 90 jours pour vérifier la survenue ou non de thrombose, sans aucun critère de sélection des patients sur la base de présence de Lipémie ou non. Cette étude a produit des résultats sans équivalent sur le marché, une étude similaire ayant dû être conduite par tous les fournisseurs présents sur le territoire des Etats Unis.

Nous obtenons une valeur prédictive négative de 99,7 % avec 75 % de spécificité sur les suspicions d'embolies pulmonaires, et 100% de valeur prédictive négative sur les thromboses veineuses.

En synthèse

Pour l'hémolyse, attention aux études dont le protocole n'est pas basé sur l'utilisation de groupes de paires d'échantillons car leurs résultats ne sont pas probants. Les risques d'activation liée à l'hémolyse sont avérés. Ils sont toutefois moins importants que suspectés lors de la mise en place des premières recommandations. Stago vous alerte pour l'utilisation du STA®-PTT Automate, mais STA®-Cephascreen® et STA®-C.K. Prest® ne sont pas impactés. Nous allons essayer de préciser si les impacts du délai de prélèvement et du traitement sous héparine du patient. Concernant les autres interférents, ictère et lipémie, preuve a été faite que nous n'avons aucun impact en détection viscosimétrique. Pour le mauvais remplissage, toutes les études montrent bien que l'impact est très fort sur les résultats. Ces détections sont automatisées sur le STA R Max® 2. Il convient de rejeter obligatoirement ces échantillons.

Radiographie du STA R Max® 2 par Frédéric Brutto, Chef de Produits Instruments Stago



Les apports du STA R Max® 2 sont nombreux. Innovations technologiques, gain de temps, productivité, autonomie, système de détection, standardisation et maîtrise de l'activité du laboratoire sont les maîtres mots du STA R Max® 2

Innovations technologiques

Elles sont orientées Productivité et Gain de temps, notamment en maintenance. Les seringues Hamilton sont supprimées et remplacées par un nouveau système de pipetage appelé PSR qui présente plusieurs avantages : la suppression de la maintenance utilisateur avec à la clé un gain de plus d'une heure d'immobilisation par mois, un instrument plus silencieux, une amélioration de la fiabilité du pipetage et du bon fonctionnement (MTBF pour Mean time between failures ; temps moyen entre deux pannes). Le changement rapide des aiguilles grâce à un nouveau système de raccord entraîne aussi un gain de temps. L'opération simplifiée est ainsi réalisable par tous. Un nouvel étrier de perçage s'adapte automatiquement à la hauteur des tubes, sans aucun réglage, ce qui permet d'intégrer immédiatement l'activité d'un laboratoire qui utilise des tubes différents. Le module EPC (Expert Pre-analytic Check) permet l'élimination des tubes non conformes. Enfin, un nouveau tiroir réactifs augmente encore la capacité du système avec un gain de 9 positions pour gros volumes. Le STA R Max® 2 offre ainsi 75 positions à bord. Un seul chargement de réactifs le matin suffit pour rendre l'instrument autonome pour la journée. Toutes ces innovations améliorent la productivité.

**Plus de productivité et d'autonomie**

La cadence est augmentée de 23 % en tests mixés par une amélioration du logiciel qui pilote l'automate, ce qui permet de monter jusqu'à 275 TP/heure. Le chargement / déchargement en continu permet un accès (déchargement) au tube en moins de 2 minutes, même si des tests sont en cours sur le rack déchargé. Le système permet une gestion réelle des urgences avec un bilan en moins de 5 minutes. Enfin, avec 215 tubes à bord, le STA R Max® 2 offre une capacité en chargement de tubes inégalée dans le domaine de l'Hémostase.

EPC Module : sécurité et traçabilité

Le STA R Max® 2 est le seul système permettant une gestion complète du pré-analytique incluant l'heure de prélèvement. Grâce à l'EPC module, il mesure aussi les interférences pour chaque échantillon. Dès que l'aiguille plonge dans le tube, le remplissage est vérifié. Une alerte est générée si le volume est insuffisant ou en excès. Les interférences sont détectées à l'aspiration du plasma, en utilisant cinq longueurs d'onde :

