

# ANALYSE DE TENDANCES: CONCEPTS PRÉLIMINAIRES

WEBINAR 12<sup>TH</sup> SEPTEMBRE 2023

ENABEL

Lorenzo Tesolin  
Nicolas Desmet  
Vaccine Batch Release  
*Cell and molecular biology*

# Agenda

- ❑ Situation idéale
- ❑ Distribution normale vs log Normal
- ❑ Quelle déviation standard utiliser?
- ❑ Résumé
- ❑ Conclusions

# Concepts préliminaires: situation idéale

## Situation idéale

- Sources des variations (aléatoire, systématique) sont connues et contrôlées

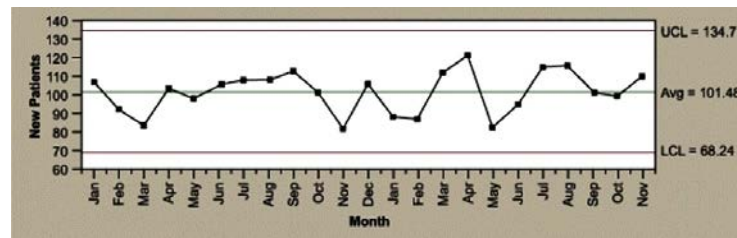
**Erreur aléatoire:** Elle est causée par des fluctuations intrinsèquement imprévisibles dans les relevés d'une mesure.

**Erreur systématique:** Une erreur est considérée comme systématique si elle évolue constamment dans la même direction.

Le processus est de qualité constante : distribué autour de la moyenne avec la même variabilité

La consistance du processus peut être contrôlée

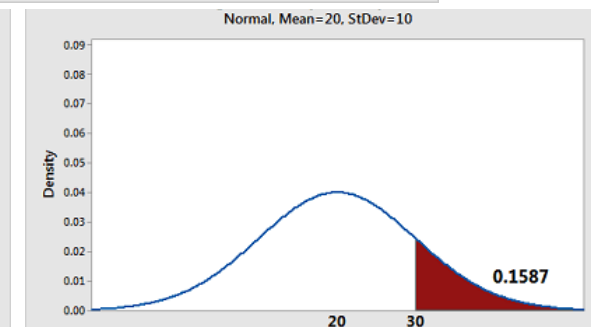
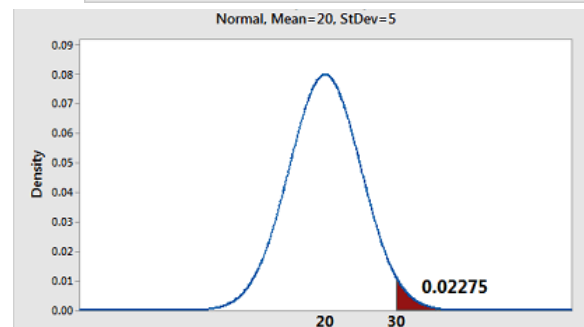
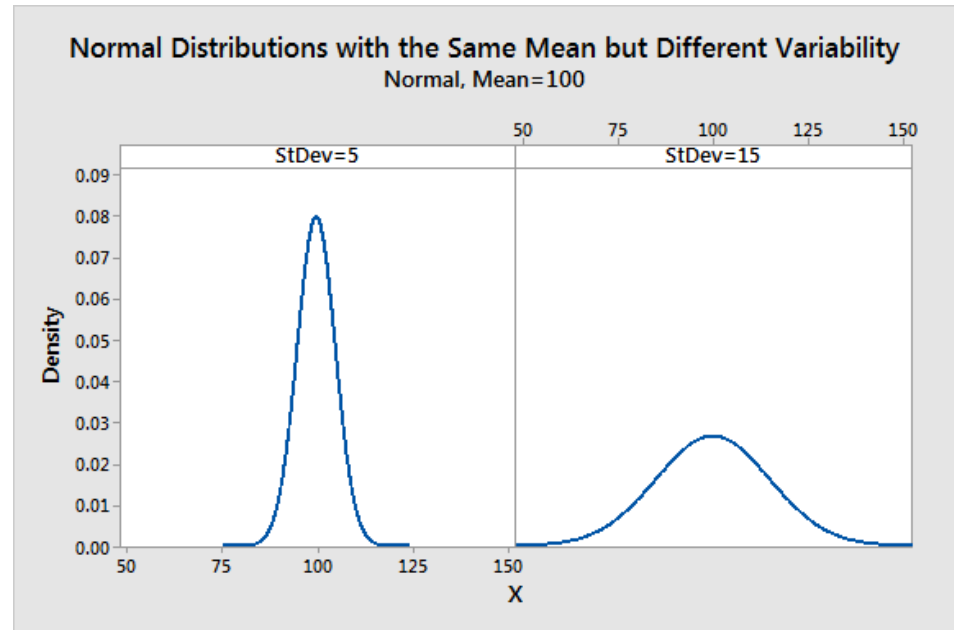
Capacité à détecter les situations incontrôlées, les tendances, etc.



# Concepts préliminaires: Normalité

La variabilité est une statistique qui représente le degré de dispersion d'un ensemble de données.

→ Comprendre la variabilité permet d'appréhender la probabilité d'événements inhabituels.

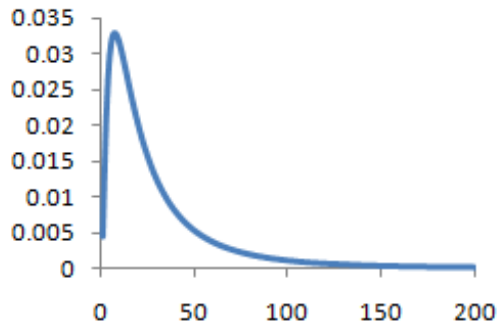


# Concepts préliminaires: Normalité

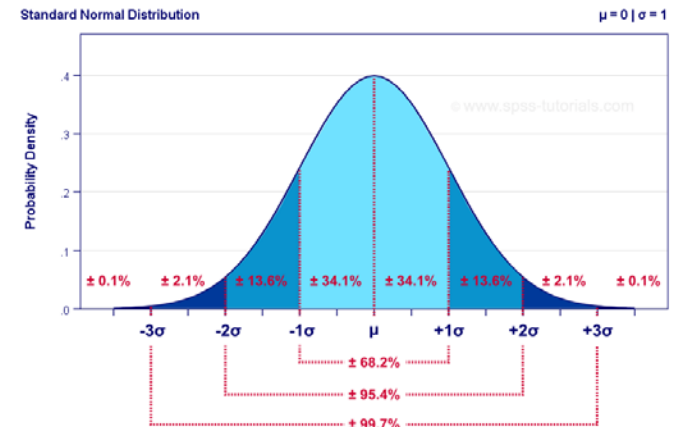
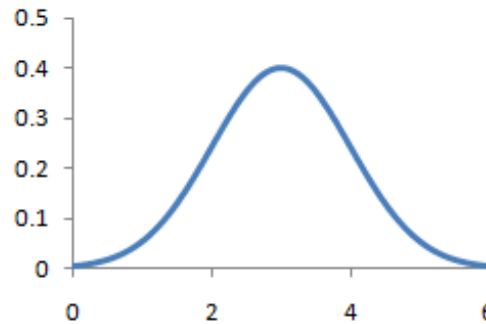
## Distribution normale vs log normale

**Log-normale:** cellules, bactéries, prolifération virale/titration, concentration d'anticorps/antigènes (in vivo/vitro) exprimée en  $\log(\text{CCID}_{50})$ , GMU,...

**Log normal**



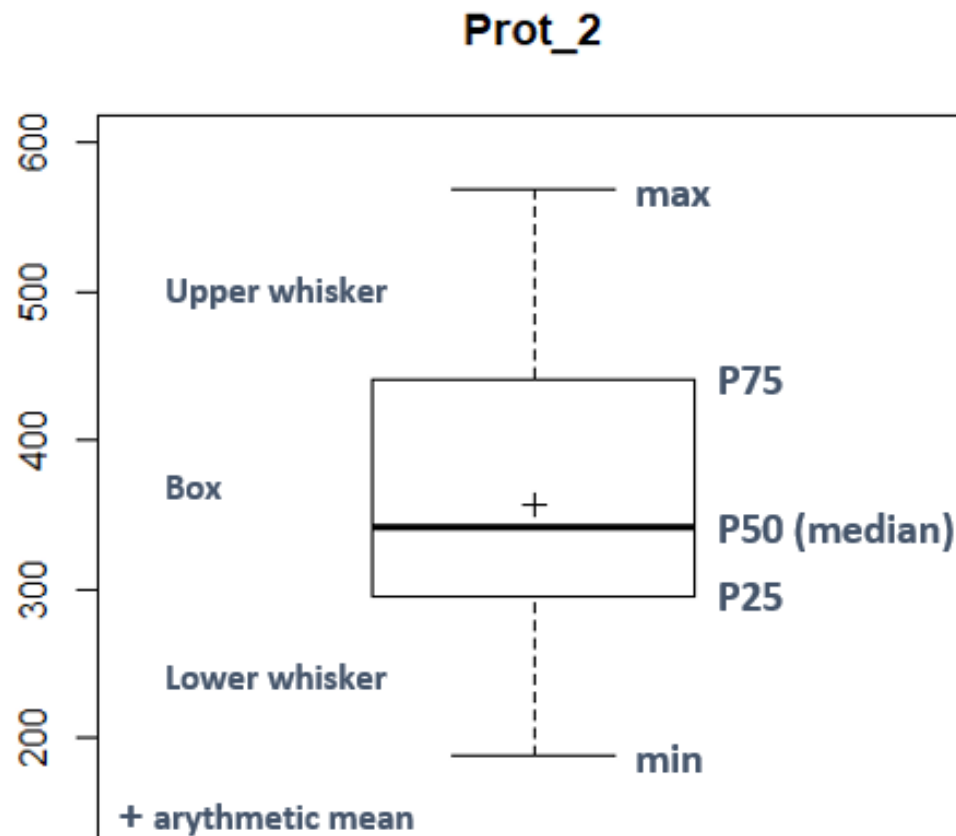
**Normal**



# Concepts préliminaires: Normalité

## Distribution Normale vs log normale

Utilisation du diagramme en boîte → utile lorsque l'on dispose d'un petit ensemble de données



# Concepts préliminaires: Normalité

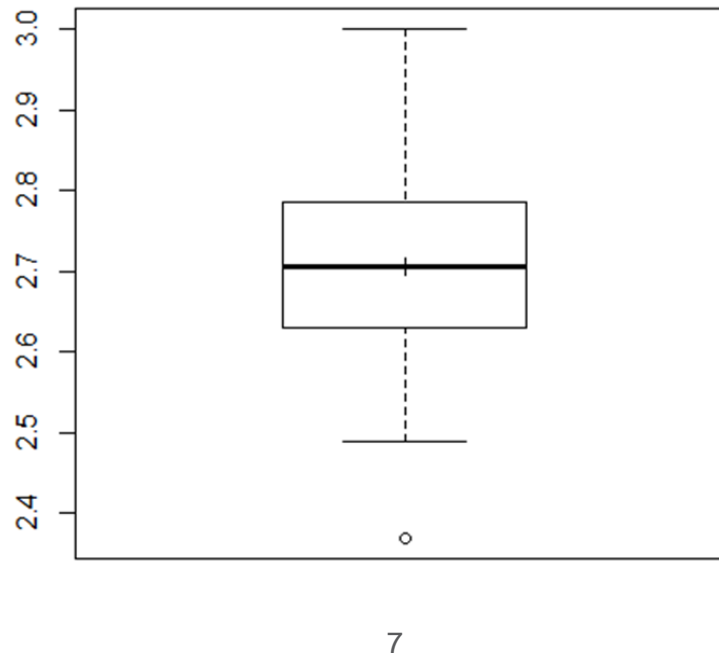
## Distribution Normale vs log normale

Diagramme en boîte : suffisamment symétrique? OUI

Boîte assez symétrique avec moyenne et médiane confondues.



**Pas besoin de log-transformation.**



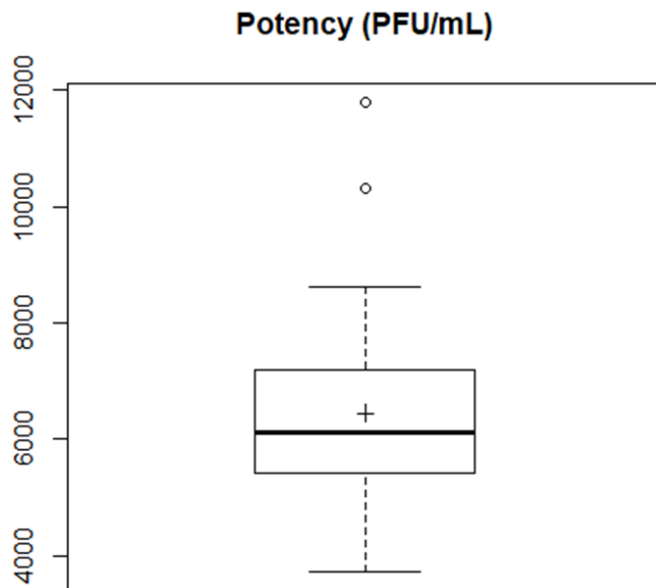
# Concepts préliminaires: Normalité

## Normal vs log normal distribution

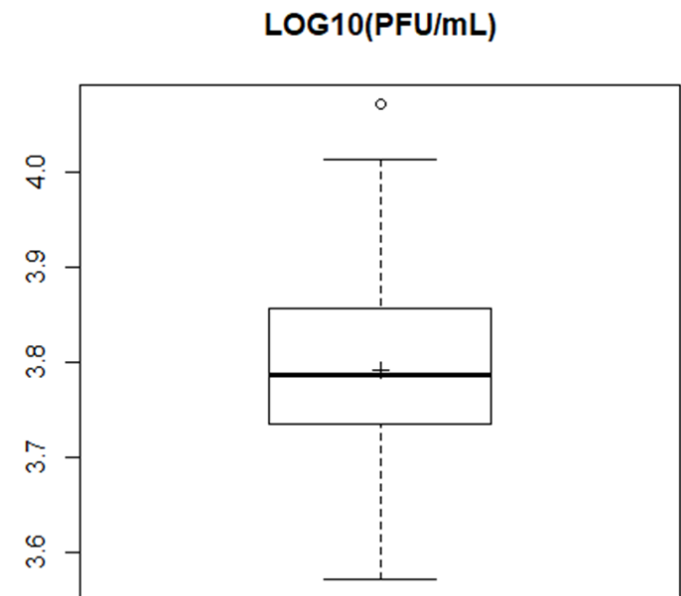
Diagramme en boîte : suffisamment symétrique? NON

la moyenne et la médiane ne sont pas confondues. Dans ce cas  $RSD > 10\%$

**log-transformation est nécessaire**



Log  
transform





# Concepts préliminaires : Déviation standard

**Les limites de contrôle sont efficaces si elles permettent de contrôler le processus de manière adéquate.**

**Si les limites sont trop larges, elles sont inutiles.**

N'oubliez pas que vos résultats reflètent la variabilité du processus (fabricant) et la variabilité du laboratoire (NCL).

Les tendances sont suivies régulièrement et les OOC locaux peuvent être détectés.

Des limites initiales sont fixées, mais elles doivent être révisées périodiquement.

Combien de résultats, comment traiter un nombre limité de données, règles d'exclusion (Westgaard), révision ?

**Comment savoir si vos limites ne sont pas trop larges ?**

# Concepts préliminaires : Déviation standard

## Variance & St. Deviation

Quel écart-type (SD) utiliser ?

X	$\bar{X}$	X- $\bar{X}$	(X- $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>
6	8	-2	4
7	8	-1	1
8	8	0	0
9	8	+1	1
10	8	+2	4

$\bar{X} = \text{Sum} / n$

$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

SD(Mean Squared): formule Classique, moyenne au carré

SD(Moving range): différence absolue entre résultats consécutifs, gamme mobile

Dans l'hypothèse normale, c'est-à-dire en cas d'erreurs aléatoires uniquement, la formule classique est préférée

Comme le  $SD_{MS}$  inclut les deux types d'erreurs (aléatoires et systématiques), les limites de contrôle peuvent être trop larges et inadéquates.

# Concepts préliminaires : Déviation standard

Comme la  $SD_{MS}$  inclut les deux types d'erreurs, les limites de contrôle peuvent être trop larges et inadéquates.

L'écart-type est basé sur des Moving Range (différence absolue entre des résultats consécutifs).

Expérience	1	2	3	4	5	6
Résultat	2,92	2,96	2,86	3,04	3,07	2,85
MR	NA	0,04	0,1	0,18	0,03	0,22

- 1) Déterminer la moyenne 2,95
- 2) Déterminer la MR the mean moving range 0,114
- 3) Déterminer l'écart séquentiel  $0,114/1,128 = 0,101$
- 4) Calculer les limites hautes et basses
  - a) Upper limit :  $2,95 - 3*0,101 = 2,647$
  - b) Lower limit :  $2,95 + 3*0,101 = 3,253$

**Moving ranges** tendent à réduire la contribution des erreurs systématiques dans le calcul de l'écart-type

Les limites à 3 sigmas permettent de détecter une tendance car elles sont plus étroites que la  $SD_{MS}$

# Concepts préliminaires : Set de données

## Collecter un minimum de données

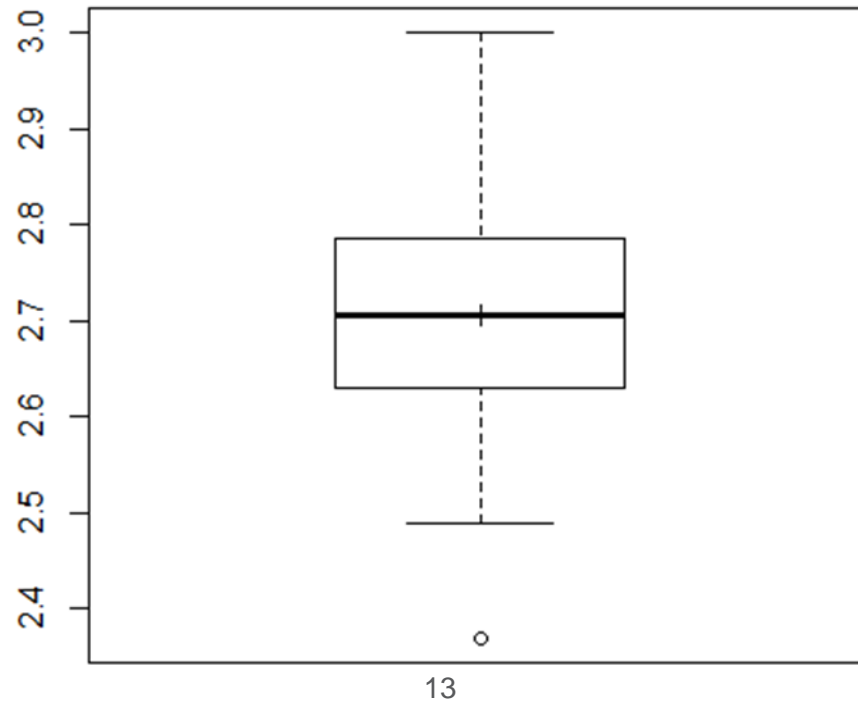
- Minimum de runs indépendants
- Couvrir les sources habituelles de variations en laboratoire (équipement, opérateur, réactifs journaliers,...)
- Toutes les informations nécessaires à la traçabilité et à l'investigation sont rapportées : numéro d'expérience, date, opérateur, lot de réactifs, équipement, colonnes HPLC,...

## Vérifier la normalité

- Diagramme en boîte,
- Appliquer une transformation logarithmique si applicable
- Exclure les résultats extrêmes (valeurs aberrantes) une seule fois et recalculer les limites

# Concepts préliminaires: Valeurs aberrantes

Rejeter les valeurs aberrantes (voir modèle de diagramme en boîte)



# Résumé



- 1/ vérifier la normalité à l'aide d'un diagramme en boîte,  $RSD < 10\%$
- 2/ Transformer en log si applicable
- 3/ vérifier les valeurs aberrantes (1x) diagramme en boîte
- 4/ calculer la  $SD_{MS}$  et la  $SD_{MR}$
- 5/ comparer  $SD_{MS}$  et  $SD_{MR}$
- 6/ si le ratio  $SD_{MS} / SD_{MR}$  est proche de 1 alors utiliser la  $SD_{MS}$  pour la carte contrôle
- 7/ construire la carte contrôle
- 8/ définir les règles de contrôle de Westgaard's ( $1_{3S}$ ,  $2_{2S}$ ,  $R_{4S}$ ,  $8_x$ ,  $6_T$ )
- 9/ évaluer la tendance + investigation si hors spécification

# Conclusions générales



- N'oubliez pas que vos résultats reflètent la variabilité du processus de fabrication **et** la variabilité du laboratoire de contrôle national.
- La SOP doit contenir :
  - La procédé de calcul des limites
  - La fréquence de recalcul des limites
  - La définition d'une valeur aberrante
- Discutez régulièrement de vos enquêtes et de vos OOC/OOS avec le personnel.
- Revoir les limites de façon régulière



Merci!

Questions?