

**GUIDE TECHNIQUE D'ACCREDITATION
POUR L'EVALUATION DES INCERTITUDES DE
MESURE EN BIOLOGIE MEDICALE**

SH GTA 14

Révision 00



Section Santé Humaine

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI

SOMMAIRE

1	OBJET DU DOCUMENT	3
2	DOCUMENTS DE REFERENCE	3
3	DOMAINE D'APPLICATION	3
4	MODALITES D'APPLICATION	4
5	SYNTHESE DES MODIFICATIONS	4
6	L'INCERTITUDE DE MESURE	5
7	PROCESSUS D'ANALYSE BIOLOGIQUE : DEFINITION ET ANALYSE	7
	7.1 Définition du mesurande	7
	7.2 Analyse du processus.....	9
8	LES DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION DE L'INCERTITUDE DE RESULTATS QUANTITATIFS	10
	8.1 Méthode « GUM »	12
	8.2 Méthode « Intra-laboratoire (CIQ + Matériaux de Référence) »	14
	8.3 Méthode « CIQ / EEQ »	15
	8.4 Méthode « CIQ + Etalon fournisseur »	18
9	EXPRESSION DU RESULTAT DE L'ANALYSE	18
10	EXEMPLES D'APPLICATION	19
	10.1 Méthode « CIQ / EEQ »	19
	10.2 Méthode « CIQ + Etalon Fournisseur »	23
11	CONCLUSION	24
12	BIBLIOGRAPHIE	25

1 OBJET DU DOCUMENT

Les normes NF EN ISO 15189 [1] et NF EN ISO 22870 [2] (examens de biologie médicale délocalisés) définissent les exigences particulières concernant la qualité et la compétence, pour les laboratoires de biologie médicale. Ces deux normes se sont appuyées sur la norme NF EN ISO/CEI 17025 qui définit les prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais ancrée depuis plusieurs années dans le monde de la mesure.

Les textes réglementaires imposent que les comptes rendus d'examens comportent une interprétation des résultats (Cf. SH REF 02). L'objet de ce document est de définir la méthodologie qui permet de démontrer la maîtrise de la qualité des résultats d'analyse quantitatifs (les résultats qualitatifs ne sont pas pour l'instant abordés dans ce document) en évaluant l'incertitude de mesure. L'incertitude associée à ce résultat permet une meilleure évaluation en confortant le diagnostic et la prise de décision thérapeutique.

Le présent guide technique définit des méthodes d'évaluation de l'incertitude de mesure qui permettent de répondre à l'exigence du paragraphe §5.6.2 de la norme NF EN ISO 15189 qui stipule que : "le laboratoire doit déterminer l'incertitude des résultats, dans les cas où cela est pertinent et possible. Toutes les composantes importantes de l'incertitude doivent être prises en compte". L'évaluation de l'incertitude s'applique également aux examens délocalisés (norme NF EN ISO 22870), au même titre que les autres.

Les méthodologies d'évaluation de l'incertitude de mesure décrites dans ce document sont celles reconnues comme étant appropriées par le Cofrac pour répondre aux exigences des normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870. Le laboratoire est libre d'appliquer d'autres méthodologies d'évaluation de l'incertitude de mesure s'il démontre que les dispositions prises permettent de satisfaire cette exigence des normes.

La pertinence d'évaluer l'incertitude de mesure est décrite partie 6 (§6 l'incertitude de mesure).

2 DOCUMENTS DE REFERENCE

[1] Laboratoire d'analyses de Biologie Médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 15189: août 2007 (AFNOR);

[2] Analyses de biologie délocalisée (ABDD) – Exigences concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 22870: mai 2006 (AFNOR);

[3] VIM - Vocabulaire International de Métrologie – Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (www.bipm.org);

[4] GUM - Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (www.bipm.org).

Les autres documents sur lesquels s'appuie ce guide se trouvent listés dans le chapitre 12, « BIBLIOGRAPHIE ».

3 DOMAINE D'APPLICATION

Le domaine d'application du présent guide concerne le cadre spécifique des incertitudes de mesure en biologie médicale.

En particulier, le présent guide s'attache à l'évaluation de l'incertitude de mesure des résultats des méthodes quantitatives, avec prise en compte des composantes influentes de la phase analytique ainsi que certaines composantes de la phase pré-analytique.

L'influence de la phase pré-analytique, bien qu'essentielle, ne pourra pas être quantifiée précisément, ce qui implique qu'il appartient au laboratoire de faire une analyse des facteurs d'influence pré-analytiques en fonction de ses possibilités.

En revanche, il n'a pas été pris en compte la variabilité biologique, due au patient, puisqu'il est demandé au laboratoire d'établir les incertitudes liées à la phase analytique du processus de l'examen biologique. Toutefois, la variabilité biologique est à prendre en considération pour l'exploitation du résultat de l'examen et de son incertitude associée, notamment en termes d'interprétation et de décision cliniques/thérapeutiques par rapport à un seuil ou à un résultat antérieur.

Dans le cas des méthodes qualitatives le laboratoire doit procéder à une analyse du processus, afin d'établir les éléments de variabilité du processus. Cette analyse doit être réalisée en prenant en compte l'intégralité du processus analytique, et elle consiste à :

- identifier et inventorier tous les facteurs susceptibles d'influencer le résultat, au même titre que dans le cas des méthodes quantitatives ;
- justifier l'influence jugée non significative de certains facteurs non pris en compte ;
- montrer comment sont maîtrisés les facteurs dont l'influence est significative, de manière à minimiser les risques et les erreurs.

A l'issue de cette analyse, une estimation des principales composantes d'incertitude sera conduite ainsi que leur impact sur les résultats. S'il persiste des facteurs d'influence significative ne pouvant être totalement maîtrisés, leur impact sur le résultat doit être évalué et le cas échéant faire l'objet d'une information au prescripteur si elle est importante pour la validité des résultats.

Ce guide s'adresse :

- aux Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) et autres structures engagés dans une démarche d'accréditation Cofrac selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 ; dans ce cas il représente des recommandations fortes, toute autre démarche argumentée et documentée étant cependant acceptable ;
- aux évaluateurs du Cofrac, et constitue une base d'harmonisation à leur usage ;
- aux fournisseurs, pour comprendre et aider les laboratoires et autres structures dans leur démarche ;
- à tout laboratoire d'autres domaines engagé dans cette démarche et qui se trouve confronté aux mêmes problématiques.

4 MODALITES D'APPLICATION

Le présent guide technique d'accréditation est applicable à compter du 15 octobre 2011. Dans le domaine de la Biologie Médicale et au jour de son approbation, ce guide technique d'accréditation reflète l'état d'avancement des connaissances en termes d'évaluation de l'incertitude des résultats quantitatifs.

5 SYNTHESE DES MODIFICATIONS

Il s'agit de la première version du document, il porte l'indice de révision 00. Aucune marque de modification n'est indiquée.

6 L'INCERTITUDE DE MESURE

L'estimation des incertitudes de mesure sur les résultats est une exigence de la norme NF EN ISO 15189. Dans le paragraphe § 5.6.2, il est indiqué : "Le laboratoire doit déterminer l'incertitude des résultats, dans le cas où cela est pertinent et possible. Toutes les composantes importantes de l'incertitude doivent être prises en compte. Les sources contribuant à l'incertitude peuvent inclure l'échantillonnage, la préparation des échantillons, la sélection des aliquotes d'échantillon, les calibrateurs, les matériaux de référence, les grandeurs d'entrée, l'équipement utilisé, les conditions expérimentales, l'état de l'échantillon et les changements de manipulateurs."

Lors de l'adoption/adaptation-développement d'une méthode, le laboratoire évalue l'incertitude des résultats de mesure dans son environnement, lorsqu'il estime avoir suffisamment de données. Cette incertitude est revue périodiquement (une réévaluation annuelle des incertitudes est souhaitable) et révisée si besoin (changement significatif, par exemple changement d'équipement ou lors de la revue périodique des « procédures analytiques », Cf. NF EN ISO 15189 § 5.5.2).

Que représente l'incertitude de mesure ?

La définition reconnue internationalement (VIM[3]) est la suivante :
Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées.

Note 1 du VIM : l'incertitude de mesure comprend des composantes provenant d'effets systématiques, telles que les composantes associées aux corrections et aux valeurs assignées des étalons, ainsi que l'incertitude définitionnelle. Parfois, on ne corrige pas des effets systématiques estimés mais on insère plutôt des composantes associées de l'incertitude.

Remarque : pour être appliquée toute correction d'un effet systématique est à documenter.

L'incertitude est un indicateur de la qualité d'un résultat et de la fiabilité qu'on peut lui accorder, elle est associée à tout résultat de mesure.

Pourquoi quantifier l'incertitude de mesure ?

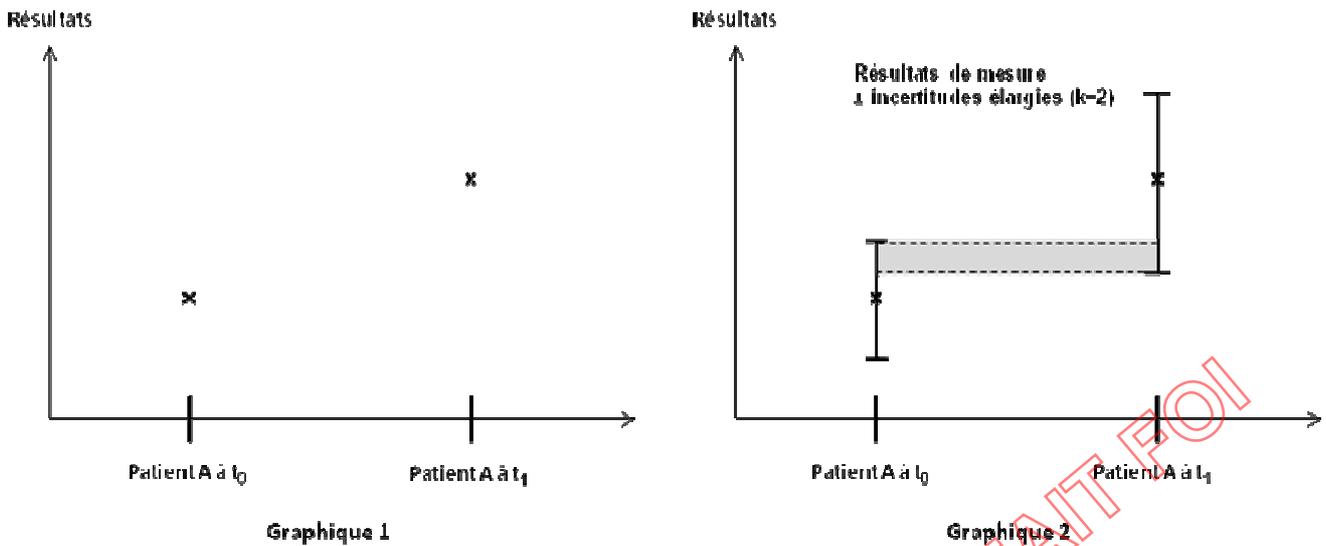
La connaissance de l'incertitude constitue une aide pour le clinicien dans sa prise de décision diagnostique ou thérapeutique, ou apporte au biologiste médical un élément important pour l'interprétation du résultat, par exemple lorsque ce dernier est comparé à un résultat antérieur ou à un seuil de décision reconnu (Cf. SH REF 02 §5.6).

L'évaluation de l'incertitude de mesure est une démarche qui repose sur un besoin de mieux connaître la qualité du résultat et ainsi donner confiance dans son utilisation. La demande peut être exprimée :

- par la réglementation ;
- par le prescripteur ;
- ...

L'incertitude est un outil d'aide à la décision et à l'interprétation. Son évaluation va permettre de prendre en compte une information importante du processus d'analyse que le résultat seul n'intègre pas. Les quelques exemples qui suivent permettent d'illustrer cette utilisation.

Cas n°1 : Comparaison de 2 résultats antérieurs de biologie médicale



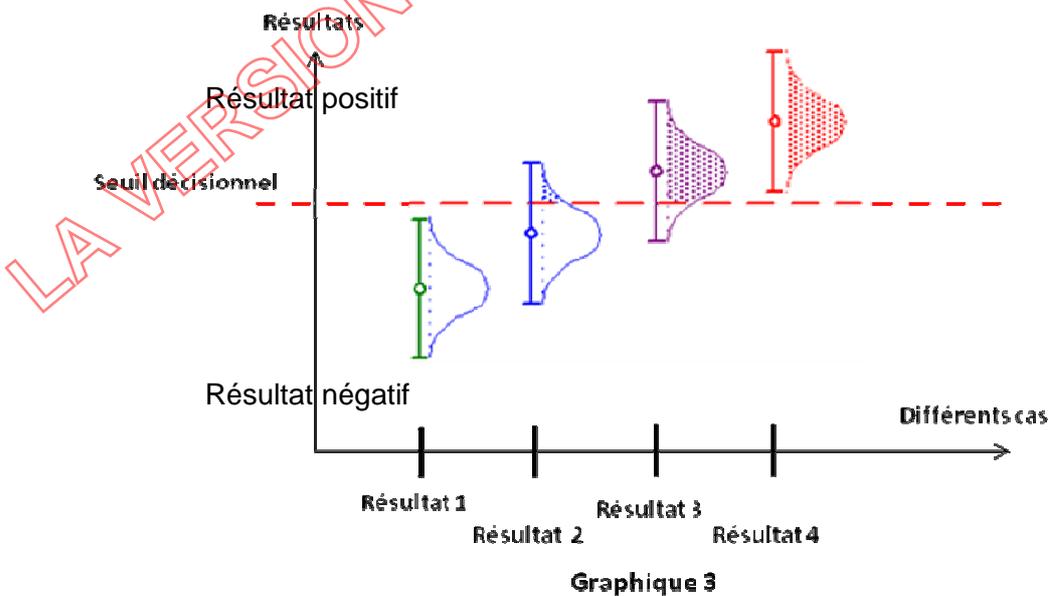
Que peut-on dire des deux mesures sur le *graphique 1* ?

Mathématiquement, les deux résultats sont différents. Il manque de l'information et notamment sur la dispersion autour des résultats annoncés.

Lorsque l'on indique, avec les résultats, l'intervalle correspondant à l'incertitude de mesure, il est possible de conclure à une différence ou non entre les deux résultats d'analyse.

Sur le *graphique 2*, les intervalles d'incertitude se chevauchent (zone grisée), les deux résultats d'analyse ne sont pas significativement différents.

Cas n°2 : Outil d'aide à la décision



L'incertitude de mesure permet d'appréhender le risque par rapport à un seuil décisionnel (ligne en pointillé sur le *graphique 3* ci-dessus).

Nous avons ici différents cas de figures de positionnement de résultats d'analyse (ronds) associés de leurs incertitudes (barre) par rapport à un seuil. La prise de risque dans la décision médicale avec la simple analyse du résultat dépend de son chevauchement avec le seuil décisionnel. L'évaluation de cette prise de risque est possible grâce à l'incertitude qui permet un calcul de probabilité (calcul d'une partie de l'aire sur la courbe).

Remarques : - pour le résultat 2, le risque de dépassement du seuil décisionnel existe (risque de faux négatifs faible mais réel ; à évaluer avec les signes cliniques et les autres résultats d'analyses).

- pour le résultat 3, l'existence d'une non-atteinte du seuil décisionnel existe (risque de faux positifs faible mais réel ; à évaluer avec les signes cliniques et les autres résultats d'analyses).

Tous ces exemples qui ne sont pas exhaustifs, démontrent que l'incertitude n'est pas un artifice autour du résultat mais un paramètre qui vient compléter ce résultat pour aider à prendre les bonnes décisions.

7 PROCESSUS D'ANALYSE BIOLOGIQUE : DEFINITION ET ANALYSE

Quatre méthodes de quantification de l'incertitude ont été retenues dans ce guide. Des exemples illustrent l'évaluation de l'incertitude dans le chapitre 10.

Il est important, quelle que soit la méthode utilisée, que le laboratoire analyse le processus de mesure en réalisant les deux étapes suivantes :

- définir le mesurande ;
- analyser le processus de mesure.

7.1 Définition du mesurande

Définir le mesurande, c'est à dire ce que l'on veut mesurer dans le contexte de la biologie médicale avec le maximum d'informations ayant un impact sur la mesure (méthode, environnement, matrice,...).

Le tableau ci-dessous reprend des exemples de mesurande.

Prescription	Analyte	Type de grandeur (mesurande)	Matrice	Unité	Commentaire
Glycémie	Glucose	Concentration de glucose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sang total ▪ Plasma 	mmol/L g/L	

Troponine	<ul style="list-style-type: none"> ▪Troponine I ou I ultra-sensible ▪Troponine T 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentration de troponine I ou I ultra-sensible selon la méthode fournisseur ▪ Concentration de troponine T selon la méthode fournisseur 	Plasma ou sérum	µg/L	Chaque fournisseur ayant développé sa propre méthode, les performances et les seuils sont différents
Lipasémie	Lipase	Concentration de l'activité catalytique de la lipase dans des conditions définies	Sérum et plasma	U/L (µmol/min/L) katal	L'activité catalytique varie en fonction des conditions (substrat, temps, température, pH...)
CA 19.9	CA 19.9	Concentration de CA 19.9 selon la nature de l'Ac et l'épitope reconnu	Sérum	mU/L	Selon le fournisseur l'Ac et l'épitope reconnus varient
Créatininémie	Créatinine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentration mesurée par la méthode Jaffé ▪ Concentration mesurée par la méthode Jaffé compensée ▪ Concentration enzymatique ▪GC MS (méthode de référence) 	Sérum ou plasma	µmol/L	Spécificité analytique variable selon la méthode
Triglycéridémie	Glycérol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentration de glycérol après hydrolyse ▪ Concentration de glycérol après hydrolyse et déduction du glycérol existant 	Sérum ou plasma	mmol/L	

Il est nécessaire de ne pas confondre l'analyte et le mesurande. Dans le cas de la glycosurie la définition du mesurande est : "Concentration de glucose urinaire" exprimée en mmol/L ou en g/L, l'analyte étant le glucose.

Notion de raccordement à un étalon international

La traçabilité métrologique est un des concepts les plus importants pour la qualité des analyses. Elle est définie dans le VIM (2.41) [3] : « propriété d'un résultat de mesure selon laquelle ce résultat peut être relié à une référence par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure ».

On notera que les références citées dans la définition peuvent être :

- une unité de mesure, par exemple la mole, unité du Système International d'unités (SI), concentration de glucose dans le sang : 6,44 mmol/L, U = 0,64 mmol/L ;
- une procédure de mesure par exemple une méthode sélectionnée par le JCTLM ;

- un étalon, par exemple pour un dosage de l'HCG Gonadotrophine Chorionique, le 4^{ème} étalon international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 1999, 75/589, 650 unités internationales (UI) par ampoule.

La traçabilité des mesures au SI (raccordement) est utile pour assurer à la fois la confrontation inter-laboratoires des résultats, la comparabilité des résultats sur le long terme et la décision par rapport à un seuil national ou international unique (ex : diabète).

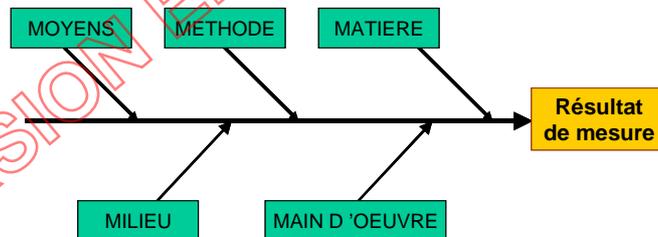
Pour plus d'information consulter la norme NF EN ISO 17511 - Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique - Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle.

7.2 Analyse du processus

L'analyse du processus de mesure (pré-analytique et analytique) permet d'identifier les facteurs d'influence susceptibles d'introduire une variation sur le résultat.

L'incertitude de mesure associée à un résultat est la combinaison d'un certain nombre de composantes ayant une ou des influence(s) sur la valeur trouvée pour un mesurande donné. Il est important avant toute démarche d'évaluation de l'incertitude d'analyser le processus de mesure de façon à identifier « le plus exhaustivement possible » les facteurs d'incertitude. Cette analyse est nécessaire quelle que soit la méthode de calcul envisagée pour évaluer l'incertitude.

Le diagramme des 5 M peut être utilisé pour identifier les principaux facteurs d'incertitude susceptible d'influencer significativement le résultat, y compris ceux dont la quantification se révèle difficile, voire impossible. Il s'agit d'un outil d'aide à l'analyse du processus de mesure qui permet d'examiner le processus à l'aide de 5 éléments (Moyens, Milieu, Méthode, Main d'œuvre, Matière) :



Exemple de facteurs d'influence :

- **Pré-analytique :**
 - Moyens : récipient sous-vide, écoulement libre, seringue, aiguille épicroânienne ;
 - Milieu : types de tubes, condition et durée de transport des échantillons prélevés, conditionnement avant analyse (centrifugation, conservation, ...) ;
 - Méthode de prélèvement : pli du coude, ordre des tubes, durée de mise en place du garrot, ... ;
 - Main d'œuvre : qualification/habilitation des préleveurs internes et externes ;
 - Matière : préparation du patient/qualité de l'échantillon (lipémique, ictérique, hémolysé, médicaments, ...).

- **Analytique :**
 - Moyens : pipette, automate, informatique, ... ;
 - Milieu : conditions ambiantes (température, pression atmosphérique...), conditions de stockage des prélèvements, conditions de stockage des réactifs, ... ;
 - Méthode : mode opératoire de l'analyse, ... ;
 - Main d'œuvre : qualification/habilitation de l'opérateur, ... ;
 - Matière : lots de réactifs, stabilité des échantillons, ...

L'interprétation de l'examen tient compte d'un certain nombre d'informations :

- le résultat de l'analyse associé de son incertitude ;
- la variabilité intra-individuelle ;
- les renseignements cliniques ;
- ...

8 LES DIFFERENTES METHODES D'EVALUATION DE L'INCERTITUDE DE RESULTATS QUANTITATIFS

De nombreuses approches pour la détermination de l'incertitude de mesure ont été proposées, ce guide rapporte quatre méthodes pouvant s'appliquer au domaine de la biologie médicale.

Remarque : il est recommandé d'estimer l'incertitude à plusieurs niveaux de concentrations de la gamme d'utilisation et plus particulièrement aux seuils de décision thérapeutique.

■ **Méthode « GUM »** (méthode de référence reconnue internationalement)

L'approche de référence de l'évaluation des incertitudes « GUM » est décrite dans son chapitre 8 [4]. Elle repose sur l'hypothèse de la connaissance du modèle de mesure physico-chimique décrivant le processus de mesure. Cette approche nécessite d'avoir au préalable identifié les composantes d'incertitude, de les avoir modélisées et quantifiées. Le calcul résulte de méthodes statistiques prenant en compte toutes les composantes. Celles-ci ne sont que très rarement toutes disponibles en biologie médicale.

■ **Méthode « Intra-laboratoire (CIQ + Matériaux de Référence) »**

La *fidélité intermédiaire* et la *justesse* peuvent être calculées à partir des données de la vérification/validation initiale de la méthode.

La *fidélité intermédiaire* peut aussi être établie à partir des données de contrôles internes de qualité (CIQ) qui permettent le calcul d'un coefficient de variation (Cf. SH GTA 04).

La *justesse* peut être établie à partir soit :

- de Matériaux de Référence Certifiés (MRC, matériau accompagné d'un certificat fournissant la valeur de référence et son incertitude associée ainsi que la déclaration de la traçabilité métrologique) ou non certifiés (MR, matériau suffisamment homogène, stable avec une valeur connue) ;

- en comparaison avec une méthode de référence d'incertitude connue. Dans le cas d'une portée de type B, le laboratoire peut établir la justesse à partir d'une comparaison avec par exemple la méthode de référence sélectionnée par le JCTLM (en utilisant une méthode primaire telle que par exemple la spectrométrie de masse avec dilution isotopique) ;
- en comparaison avec les résultats d'autres laboratoires experts utilisant la même méthode. Cette dernière méthode suppose que les laboratoires participants maîtrisent leurs erreurs systématiques.

En biologie médicale les MRC ne sont pas d'usage courant et sont soit utilisés pour le raccordement des étalons commercialisés par les fabricants de DM-DIV (Cf. SH GTA 01 §7.21.1 et SH GTA 04 §9.1.3) soit par des laboratoires qui attribuent des valeurs aux agents d'étalonnage, calibrants, ... (Cf. NF EN ISO 17511 – Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique – Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle).

■ Méthode « CIQ / EEQ »

Cette méthode d'évaluation de l'incertitude repose sur l'exploitation des données internes (CIQ) et des données externes telles que les EEQ ou les CIQ externalisés.

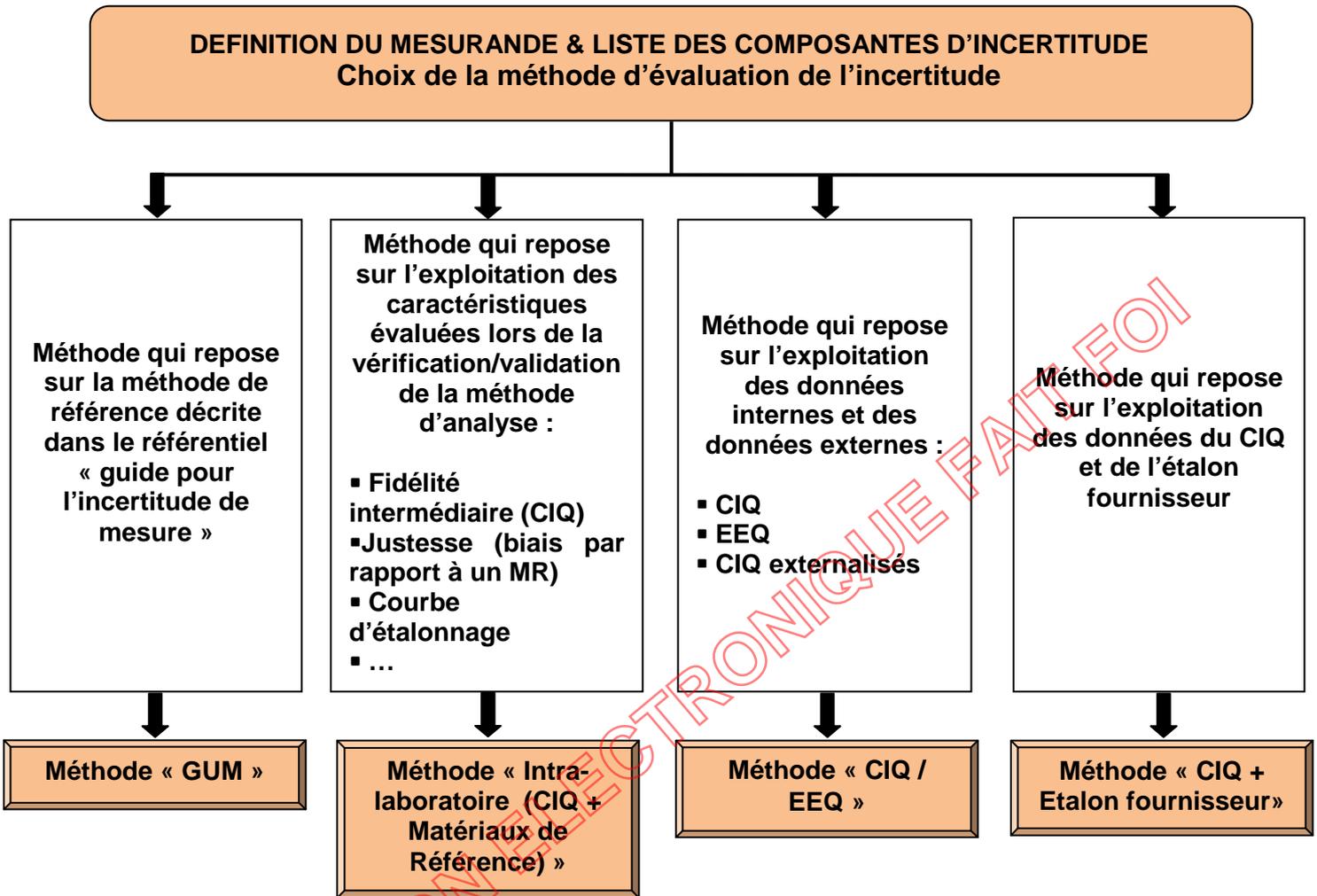
■ Méthode « CIQ + Etalon fournisseur »

Cette méthode propose, après définition correcte du mesurande, d'évaluer l'incertitude de mesure à partir de ces composantes :

- incertitude liée à la méthode, telle qu'utilisée au laboratoire et représentée par une estimation de la fidélité intermédiaire établie à partir des données de CIQ recueillies sur une période suffisamment longue permettant de représenter la variabilité du processus analytique ;
- incertitude liée aux indications fournies avec l'étalon du système analytique (DM-DIV).

Cette méthode proposée en 2004 par l'Australian Association of Clinical Biochemists dans le cadre de l'accréditation obligatoire des LBM australiens, et reconnue en 2007 par leurs instances réglementaires (National Pathology Accreditation Advisory Council), constitue la base des recommandations de la Société française de biologie clinique publiées en 2007.

Le schéma suivant présente les différentes approches d'évaluation de l'incertitude pour la biologie médicale :



Dans ce guide, chacune des quatre méthodes d'évaluation des incertitudes sera exposée ainsi que les avantages et les limites liés à l'application dans le domaine de la biologie médicale. Des exemples illustrent l'évaluation de l'incertitude dans le chapitre 10.

8.1 Méthode « GUM »¹

L'incertitude associée à chacune des grandeurs d'entrée du modèle de mesure physico-chimique est évaluée en appliquant, soit des méthodes de type A (méthodes statistiques), soit des méthodes de type B (autres méthodes). L'incertitude associée au résultat est ensuite évaluée en "propageant" l'incertitude sur chacune des grandeurs d'entrée en appliquant la loi de propagation de l'incertitude. L'incertitude élargie est ensuite calculée en multipliant l'incertitude-type obtenue par un facteur d'élargissement k égal généralement à 2, ce qui correspond à un intervalle de confiance d'environ 95 % si la loi de distribution est normale.

¹ Note : lors des applications numériques tous les termes sont exprimés de façon homogène, soit en valeur relative soit en valeur absolue.

La méthode est décrite théoriquement ci-dessous :

Soit C le mesurande et X_i les différentes grandeurs d'entrée,

$$C = f(X_1, X_2, \dots, X_N)$$

La "loi de propagation de l'incertitude" permet de calculer la variance sur le résultat à l'aide de l'équation suivante :

$$u(C) = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial X_i} \right)^2 u^2(X_i) + 2 \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial X_i} \right) \left(\frac{\partial f}{\partial X_j} \right) u(X_i, X_j)}$$

- $u(C)$: variance composée de y ;
- $\frac{\partial f}{\partial x_i}$: coefficient de sensibilité de y par rapport à x_i ;
- $u^2(x_i)$: variance de x_i ;
- $u(x_i, x_j)$: covariance entre x_i et x_j .

Pour cette approche, il est nécessaire de disposer du modèle physico-chimique. Exemple de modèle physico-chimique appliqué au glucose, selon la méthode glucose-oxydase après calibrage en deux points de l'analyseur :

$$C_g = \left(\left[C_0 + \frac{A_s}{A_{cal}} (C_{cal} - C_0) \right] \times \left(\frac{V1 + V2}{V2} \right) \times f_{matrice} \times f_{dérive} + K_{pre} \right) \text{ mmol / L}$$

- C_g : concentration de glucose dans l'échantillon patient [mmol/L] ;
- C_0 : concentration de glucose d'une solution établissant le point zéro de la courbe de calibrage [mmol/L] ;
- A_s : absorbance corrigée du blanc du spécimen [AU : unité d'absorbance] ;
- A_{cal} : absorbance corrigée des solutions d'étalonnage dans la cuve [AU : unité d'absorbance] ;
- C_{cal} : concentration de glucose dans l'étalon [mmol/L] ;
- $V1$: volume de l'échantillon (μL) ;
- $V2$: volume des réactifs (μL) ;
- $f_{matrice}$: facteur dû à la contribution des effets possibles de matrice ;
- $f_{dérive}$: facteur dû à la contribution d'une dérive permise dans la sensibilité d'instrument ;
- K_{pre} : correction due à la contribution de la phase pré-analytique [mmol/L].

La méthode requiert de modéliser le processus et de quantifier les incertitudes-types liées à chaque facteur d'influence. L'avantage de cette méthode est d'avoir le poids de l'incertitude de chaque facteur d'influence et éventuellement d'avoir des axes d'amélioration. C'est une démarche longue qui ne peut être appliquée systématiquement à tous les mesurandes dans un LBM.

Remarques : ▪ cette méthode peut être un outil d'amélioration continue pour les résultats analytiques en portée de type B ;
 ▪ lorsque cela est possible, il est pertinent d'évaluer l'incertitude par une autre méthode pour confronter les ordres de grandeur.

8.2 Méthode « Intra-laboratoire (CIQ + Matériaux de Référence) »¹

Cette approche utilise les résultats disponibles au sein du laboratoire (fidélité intermédiaire, justesse obtenue avec un Matériau de Référence (MR), courbe d'étalonnage,...) permettant de démontrer son aptitude et de répondre aux besoins exprimés par le laboratoire.

Le guide Cofrac sur la validation des méthodes en biologie médicale (SH GTA 04) cite les principales caractéristiques d'une méthode de mesure.

▪ La **répétabilité** (adaptée à partir du VIM[3]) est la valeur minimale de la fidélité, elle s'évalue par la dispersion (écart-type) de mesures indépendantes obtenues avec des échantillons identiques par un même opérateur utilisant le même équipement et dans un court intervalle de temps (une même série).

Note : c'est la première caractéristique à évaluer, car l'influence des autres facteurs est testée par rapport à la répétabilité (test de comparaison de variance).

▪ La **fidélité intermédiaire** (reproductibilité intra-laboratoire), s'évalue en faisant varier un ou plusieurs facteurs (c'est très souvent le temps et/ou le facteur opérateur et/ou le facteur lié aux lots de réactifs, ...). Elle se quantifie à partir des données du CIQ (contrôle interne de qualité) qui peut s'exprimer par un CV (coefficient de variation) en % que l'on traduit en écart-type à l'aide de la formule ci-dessous :

$$\text{Ecart-type}_{\text{CQI}} = \frac{\text{CV} \times m}{100} = \hat{\sigma}_{\text{fidélité-intermédiaire}}$$

▪ La **justesse** (définie dans le VIM[3]) représente l'étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence. Pour évaluer cette erreur de justesse, il faut une valeur de référence. La valeur de référence peut être matérialisée par :

- un étalon ;
- un Matériau de Référence (MR) ;
- une méthode de référence ;
- des essais inter-laboratoires (essai d'aptitude).
- ...

L'évaluation de l'erreur de justesse (E_{justesse}) se base sur l'estimation d'un écart (biais) obtenu entre la moyenne des résultats de mesure (\bar{x}) et la valeur de référence ($V_{\text{réf}}$).

$$E_{\text{justesse}} = \bar{x} - X_{\text{réf}}$$

¹ Note : lors des applications numériques tous les termes sont exprimés de façon homogène, soit en valeur relative soit en valeur absolue.

L'incertitude due à cette erreur de justesse se quantifie à partir de cet écart et du choix d'une loi uniforme :

$$u_{justesse} = \frac{E_{justesse}}{\sqrt{3}}$$

▪**Courbe d'étalonnage des analyseurs automatiques** : l'étalonnage des analyseurs automatiques est établi par le fournisseur à partir de la relation entre les solutions étalons et les lectures de l'automate sur un domaine défini. La qualité de cette modélisation (courbe d'étalonnage) est parfois décrite par des paramètres dans la fiche technique des fournisseurs. **L'incertitude d'étalonnage** doit se quantifier à partir de **l'incertitude sur l'étalon** à laquelle s'ajoute l'incertitude de la **courbe d'étalonnage** (incertitude de modélisation).

Remarque : le plus souvent la courbe d'étalonnage et les informations associées ne sont pas accessibles à l'utilisateur final.

L'incertitude sur le résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique de toutes les composantes de l'incertitude selon la formule suivante :

$$u(C) = \sqrt{u_{justesse}^2 + u_{modélisation}^2 + u_{étalon}^2 + \sigma_{fidélité_intermédiaire}^2}$$

Cette méthode repose sur l'utilisation de données intra-laboratoires éventuellement accessibles dans le dossier de vérification/validation. Lorsque l'on ne dispose pas de tous les éléments, il est préférable de choisir une autre méthode d'évaluation de l'incertitude de mesure.

8.3 Méthode « CIQ / EEQ »¹

Cette méthode est fondée sur l'exploitation des données de contrôles internes de la qualité et des données d'évaluation externes de la qualité.

Contrôle interne de qualité (CIQ) : réalisé au sein du laboratoire à l'aide d'échantillons de contrôles lors de la mesure d'échantillons biologiques de patients pour vérifier la maîtrise du processus analytique. L'interprétation se fera en fonction de limites de tolérance préétablies.

Contrôle interne de qualité externalisé : CIQ réalisé par plusieurs laboratoires sur un même lot d'échantillons de contrôles confrontés entre eux par établissement des moyennes *généralement mensuel* permettant d'estimer la justesse (biais). **Le CIQ externalisé n'est pas considéré comme un EEQ (SH REF 02).**

Comparaison inter-laboratoires (CIL) : organisation, exécution et évaluation de mesurages ou d'essais de la même entité ou d'entités similaires par deux laboratoires ou plus selon des conditions prédéterminées (ISO/CEI 17043). Le paragraphe 5.6.4 de la norme NF EN ISO 15189 précise : « Le laboratoire doit participer à des comparaisons inter-laboratoires, telles que celles organisées dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité ».

¹ Note : lors des applications numériques tous les termes sont exprimés de façon homogène, soit en valeur relative soit en valeur absolue.

Evaluation externe de qualité (EEQ) : procédure d'évaluation des performances d'un laboratoire par le biais d'une comparaison inter-laboratoires réalisée par un organisateur respectant substantiellement les exigences de l'ISO 43-1 (cf. § 5.6.4) et la réglementation en vigueur à l'aide d'échantillons de contrôle de résultats inconnus.

L'incertitude sur le résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique des composantes de l'incertitude issues du CIQ et de l'EEQ :

$$u(C) = \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(EEQ)}$$

- $u^2(CIQ)$: représente la variance (carré de l'écart-type) de l'ensemble des résultats du contrôle interne de qualité (CIQ) ;
- $u^2(EEQ)$: variance liée à la justesse (biais).

L'utilisation de CIQ externalisés est une alternative à l'évaluation d'une justesse lorsqu'il n'existe pas d'EEQ satisfaisant ou quand l'EEQ n'est pas exploitable :

$$u(C) = \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(CIQ_{\text{externalisé}})}$$

- $u^2(CIQ_{\text{externalisé}})$: variance liée à la justesse.

Les limites du CIQ externalisé :

- moyenne qui lisse le biais ;
- même échantillon utilisé pour les deux termes ;
- valeur cible connue ;
- ...

La fidélité intermédiaire se quantifie par le coefficient de variation issu du CIQ. Le coefficient de variation (CV%) se calcule à partir de l'écart-type et de la moyenne des résultats d'un CIQ :

$$\hat{\sigma}_{\text{fidélité-intermédiaire}} = u(CIQ) = \frac{CV \times m}{100}$$

L'indicateur de variabilité (CV ou écart-type du CIQ) sert à estimer la variabilité du processus analytique. Cette variabilité pour être représentative devra prendre en compte des résultats de CIQ sur une période suffisamment longue.

Le laboratoire utilisera les valeurs de plusieurs EEQ ou les valeurs des CIQ externalisés :

Pour chaque comparaison inter-laboratoires i , on obtient le biais suivant :

$$E_i = (X_{lab} - X_{ref})$$

- X_{lab} : résultat du laboratoire ;
- X_{ref} : valeur assignée de la comparaison ;
- E : écart entre le résultat du laboratoire et la valeur assignée.

Soit n le nombre de comparaisons étudiées, la moyenne de l'écart est :

$$\bar{E} = \frac{\sum_i (x_{lab} - x_{ref})_i}{n}$$

$$\hat{\sigma}_E = \sqrt{\frac{\sum_i (E_i - \bar{E})^2}{n-1}}$$

- $\hat{\sigma}_E$ écart-type des écarts entre le résultat du laboratoire et la valeur assignée.

L'incertitude évaluée à partir des évaluations externes est obtenue à partir de la valeur absolue de l'écart moyen associé de la loi de distribution uniforme (on divise la demi-étendue par racine de 3) et de l'écart-type des écarts précédemment calculé. La formule de calcul est la suivante :

$$u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{|\bar{E}|}{\sqrt{3}}\right)^2 + \hat{\sigma}_E^2}$$

On obtient :

$$u(C) = \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(EEQ)}$$

$$u(C) = \sqrt{\left(\frac{CV \times m}{100}\right)^2 + \left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \hat{\sigma}_E^2}$$

- C : concentration de l'analyte dans l'échantillon patient [mmol/L] ou tout autre mesurande.

Des exemples sont traités au paragraphe 10.

8.4 Méthode « CIQ + Etalon fournisseur »¹

L'incertitude sur le résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique des composantes de l'incertitude relatives aux résultats du CIQ d'une part, et de l'étalon fournisseur d'autre part.

$$u(C) = \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(Etalon_{fournisseur})}$$

L'incertitude de l'étalon est une donnée fournisseur.

9 EXPRESSION DU RESULTAT DE L'ANALYSE

Les valeurs numériques de l'estimation C du mesurande et de son incertitude-type $u(C)$ (ou de son incertitude élargie U) ne doivent pas être données avec un nombre excessif de chiffres significatifs. On retiendra qu'il suffit habituellement de fournir l'incertitude-type ou l'incertitude élargie avec 2 chiffres significatifs différents de 0 à partir de la gauche et que pour le résultat le dernier chiffre à retenir est celui qui a la même position que le deuxième chiffre significatif dans l'expression de l'incertitude (selon GUM[4]).

$$C \pm U \quad (k=2) \text{ unité}$$

Exemple d'arrondi à 2 chiffres significatifs, l'analyse de glycémie d'un patient pourrait s'exprimer de la façon suivante :

$$6,44 \text{ mmol/L} \pm 0,64 \text{ mmol/L (avec } k=2)$$

ou de cette façon,

$$11,2 \text{ mmol/L} \pm 1,3 \text{ mmol/L (avec } k=2)$$

On remarque que dans le premier résultat énoncé, l'incertitude indiquée ne comporte que deux chiffres significatifs et que la valeur du résultat a été arrondie au centième de mmol/L, comme l'incertitude.

Pour une valeur qui s'exprime en pourcentage, par exemple l'hémoglobine glyquée, et pour une incertitude élargie (en valeur relative) de 6%, on pourrait exprimer les résultats de la façon suivante :

HbA _{1c} mesurée	Expression du résultat
5%	5,0 ± 0,3 % (k=2)
7%	7,0 ± 0,4 % (k=2)

¹ Note : lors des applications numériques tous les termes sont exprimés de façon homogène, soit en valeur relative soit en valeur absolue.

10 EXEMPLES D'APPLICATION

L'objectif de ce paragraphe est de présenter les résultats de différentes méthodes de calcul de l'incertitude de mesure.

10.1 Méthode « CIQ / EEQ »

■ Application au dosage de l'acide urique dans le plasma

Résultats des évaluations externes de la qualité pour l'acide urique (2010)							
LOT	Résultat (μmol/L)	Vréf (μmol/L)	Effectif	Ecart-type	E : biais (μmol/L)	Absolute du biais	Biais en %
10B01	392	395	699	19.2	-3	3	-0.8
10B07	257	272	736	9.1	-15	15	-5.5
10B13	491	496	734	19.8	-5	5	-1.0
10B18	187	199	696	10	-12	12	-6.0
10B22	286	302	711	12.7	-16	16	-5.3
10B27	259	271	678	9	-12	12	-4.4
10B30	384	393	737	20.2	-9	9	-2.3
10B36	559	585	739	23.4	-26	26	-4.4
10B40	293	298	740	13.1	-5	5	-1.7
10B80	199	202	704	10.3	-3	3	-1.5

Tableau des résultats observés pour 10 EEQ différents pour le dosage de l'acide urique plasmatique

E (biais) écart entre le résultat du laboratoire et la valeur de référence (Vréf)

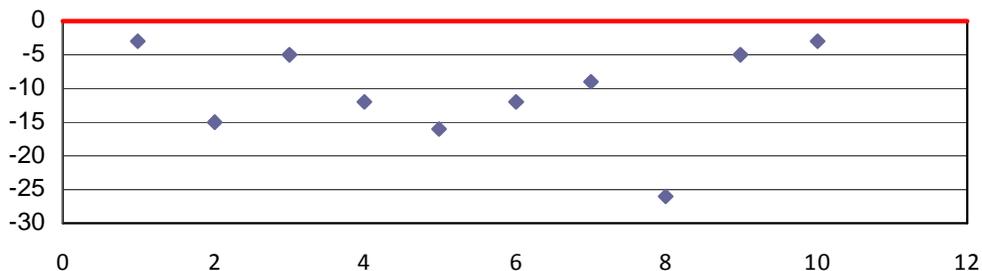
La moyenne de l'écart :

$$\bar{E} = \frac{\sum (x_{\text{lab}} - x_{\text{ref}})_i}{n}$$

L'écart-type de l'écart :

$$\sigma_E = \sqrt{\frac{\sum (E_i - \bar{E})^2}{n-1}}$$

Graphique des écarts pour l'acide urique



Soit 10 le nombre d'EEQ étudiées, le tableau ci-dessous résume les paramètres estimés des écarts des EEQ :

Stat descriptive (µmol/L) des écarts des EEQ	
Moyenne	-10.600
Ecart-type	7.230
Minimum	3.000
Maximum	26.000
Etendue	23.000
Effectif	10

L'incertitude évaluée à partir des évaluations externes est obtenue à partir de la valeur absolue de l'écart moyen associé de la loi de distribution uniforme et de l'écart-type des écarts. La formule de calcul est donc :

$$u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{|E|}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

$$u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{|-10,60|}{\sqrt{3}}\right)^2 + (7,230)^2}$$

Exploitation des CIQ :

Résultats du CIQ (mmol/L)	
CV%	2.6
Ecart-type	6.552
Moyenne	252

L'évaluation de l'incertitude se résume dans le tableau suivant :

Composante de l'incertitude	Source de l'information		u : Incertitude - type (µmol/L)	Incrtitude composée	U (k=2) µmol/L
Incrtitude due à la justesse	Dispersion calculée à partir des CQI	6.552	6.552	11.5173	23
	Ecart-type des EEQ	7.230	7.230		
	Ecart moyen des EEQ	-10.600	6.1199		

■ Application au dosage du cholestérol dans le plasma

Résultats des évaluations externes de la qualité pour le cholestérol							
LOT	Valeur (mmol/L)	Vgénérale (mmol/L)	ngénéral	Etgénéral	Diffgénéral (mmol/L)	Abs(diff)	Biais en %
10B04	3.4	3.22	714	0.097	0.18	0.18	5.6
10B09	5.15	5.12	723	0.14	0.03	0.03	0.6
10B13	6.91	6.76	724	0.195	0.15	0.15	2.2
10B14	6.81	6.74	733	0.17	0.07	0.07	1.0
10B18	3.21	2.95	709	0.116	0.26	0.26	8.8
10B19	8.78	8.56	708	0.257	0.22	0.22	2.6
10B22	5.06	5.08	692	0.146	-0.02	0.02	-0.4
10B24	3.29	3.2	719	0.087	0.09	0.09	2.8
10B33	6.64	6.74	702	0.169	-0.1	0.1	-1.5
10B38	8.78	8.58	690	0.23	0.2	0.2	2.3
10B40	5.17	5.09	689	0.149	0.08	0.08	1.6
10B80	3.15	3.04	714	0.114	0.11	0.11	3.6

Tableau des résultats observés pour 10 EEQ différents pour le dosage du cholestérol plasmatique

E (biais) écart entre le résultat du laboratoire et la valeur de référence (Vréf)

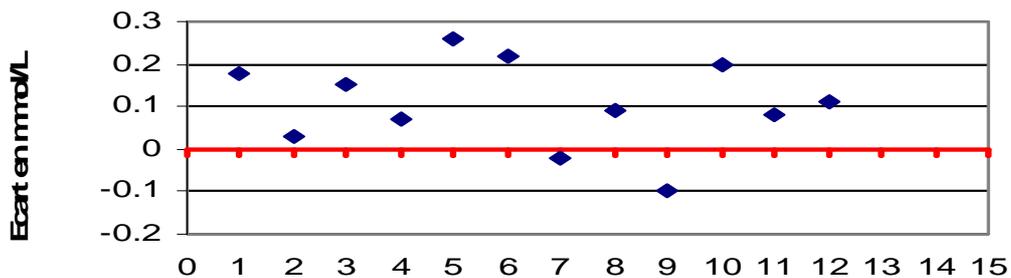
La moyenne de l'écart :

$$\bar{E} = \frac{\sum (X_{\text{lab}} - X_{\text{ref}})_i}{n}$$

L'écart-type de l'écart :

$$\sigma_E = \sqrt{\frac{\sum (E_i - \bar{E})^2}{n-1}}$$

Graphique des écarts pour le cholestérol



Soit 12 le nombre d'EEQ étudiées, le tableau ci-dessous résume les paramètres estimés des écarts des EEQ :

Stat descriptive (mmol/L) des écarts des EEQ	
Moyenne	0.106
Ecart-type	0.104
Minimum	0.020
Maximum	0.260
Etendue	0.240
Effectif	12

L'incertitude évaluée à partir des évaluations externes est obtenue à partir de la valeur absolue de l'écart moyen associé de la loi de distribution uniforme et de l'écart-type des écarts. La formule de calcul est donc :

$$u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{|E|}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

$$u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{0,106}{\sqrt{3}}\right)^2 + (0,104)^2}$$

Exploitation des CIQ :

Résultats du CIQ (mmol/L)	
CV%	3
Ecart-type	0.076
Moyenne	2.52

L'évaluation de l'incertitude se résume dans le tableau suivant :

Composante de l'incertitude	Source de l'information		u : Incertitude - Type (µmol/L)	Incertitude-type composée	U: incertitude élargie (k=2)
Incertitude due à la dispersion intra	Dispersion calculée à partir des CQI	0.076	0.0756	0.142455684	0.28
Incertitude due à la justesse	Moyenne des écarts des EEQ	0.106	0.0611		
Incertitude due à la justesse	Ecart type des EEQ	0.104	0.1041		

10.2 Méthode « CIQ + Etalon Fournisseur »

	Niveaux CONTRÔLE		σ laboratoire		Uétalon	Urésultat (k=2)	
	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 1	Niveau 2		Niveau 1	Niveau 2
Na (mmol/l)	119	145	1,8640	2,1330		3,728	4,266
K (mmol/l)	3,4	6,4	0,0665	0,0862		0,133	0,172
Cl (mmol/l)	80	114	1,4940	1,6830		2,988	3,366
ALAT (U/l)							
ALAT (U/l)	45	131	1,1430	2,2610	0,970	2,998	4,921
ASAT (U/l)	46	155	1,2770	3,3260	0,605	2,826	6,761
CPK (U/l)	154	476	3,3660	7,0580	1,320	7,231	14,361
LDH (U/l)	168	298	3,5470	4,2540	0,815	7,279	8,663
GGT (U/l)	44	197	1,3720	4,1440	0,625	3,015	8,382
PAL (U/l)	75	215	1,9930	3,7120	0,700	4,225	7,555
AMYLASE (U/l)	80	194	1,6980	2,8470	0,820	3,771	5,925
LIPASE (U/l)	55	85	1,7480	2,9730	0,550	3,665	6,047
Ca (mmol/l)							
Ca (mmol/l)	2,13	3,46	0,0503	0,0577	0,009	0,102	0,117
Mg (mmol/l)	0,81	1,47	0,0152	0,0204	0,010	0,036	0,045
P (mmol/l)	1,3	2,1	0,0284	0,0271	0,007	0,058	0,056
CO2 (mmol/l)	18		0,5837		0,138	1,200	
Cholestérol (mmol/l)	2,52	4,53	0,0766	0,1212	0,021	0,159	0,246
HDL-Cholestérol (mmol/l)	1,21	0,68	0,0288	0,0207		0,058	
Glucose (mmol/l)	5,22	13,6	0,1232	0,2705	0,045	0,262	0,548
Triglycérides (mmol/l)	1,09	2	0,0220	0,0297	0,003	0,044	0,060
Acide urique (μmol/l)	252	590	6,5960	13,3200	1,150	13,391	26,739
Bilirubine totale (μmol/l)	17,4	61,3	0,6635	1,7830	0,990	2,384	4,079
Fer (μmol/l)	20,7	44,3	0,8058	0,9692	0,195	1,658	1,977
Créatinine (μmol/l)	104	350	4,9090	3,3820	2,550	11,064	8,471
Protidémie (g/l)	64	46	1,2120	0,7653	0,319	2,507	1,658
Urée (mmol/l)	6,9	24	0,1940	0,5217	0,067	0,410	1,052
Albumine (g/l)	49,1	32,1	1,1830	0,9046	0,228	2,410	1,866
CRP (mg/l)	9,4	46,7	0,4911	1,1770		0,982	2,354
Transferrine (g/l)	2,7	4,22	0,0624	0,075	0,127	0,283	0,295

Comparaison des méthodes « CQI / EEQ » et « CIQ + étalon fournisseur » pour le cholestérol :

	Concentration en cholestérol (mmol/L)	U : incertitude élargie k=2 (mmol/l)	Incertitude élargie
« CIQ / EEQ »	2.52	0.28	11.3%
« CIQ + étalon fournisseur »	2.52	0.16	6.3%

11 CONCLUSION

Ce guide a défini les principales méthodes d'évaluation de l'incertitude de mesure qui permettent de répondre à l'exigence du paragraphe §5.6.2 de la norme NF EN ISO 15189.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que :

- c'est l'aptitude du laboratoire à évaluer de façon réaliste l'incertitude de mesure des résultats qui sera appréciée. Le résultat de l'incertitude en lui-même n'est pas évalué par rapport à un critère de conformité et ne peut donc pas être comparé aux indicateurs issus de la littérature tels que Ricos, Valtec, ... ;
- les composantes de l'évaluation des incertitudes sont à maîtriser, le calcul n'est qu'une résultante de ces composantes ;
- le choix des différentes méthodes n'est pas sans risque et dépend des données disponibles. L'évaluation minimale de l'incertitude n'est pas un critère de sélection de la méthode.

L'incertitude est un outil d'aide à l'interprétation des résultats pour une décision médicale, minorer l'incertitude revient à sous évaluer le risque et à éventuellement différer un diagnostic ou une modification thérapeutique (ajustement). De même, une surestimation de l'incertitude revient à remettre en cause la pertinence de cette analyse.

LA VERSION ELECTRONIQUE N'EST PAS VALABLE

12 BIBLIOGRAPHIE

Documentation Cofrac

[Document Cofrac SH REF 02](#), "Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale".

[Document Cofrac SH GTA 01](#), "Guide technique d'accréditation en Biologie Médicale".

[Document Cofrac SH GTA 04](#), "Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en Biologie Médicale".

Document Cofrac SH GTA 06, "Les contrôles de qualité en Biologie Médicale" (dans l'attente de sa parution, se référer au document Cofrac LAB GTA 06).

Evaluation des incertitudes de mesure en Biologie Médicale

Approaches to uncertainty evaluation based on proficiency testing schemes in chemical measurements-Accreditation and Quality Assurance, (2008) 13, 361-366- P. Fisicaro, S Amarouche, B. Lalere; G. Labarraque, M. Priel.

Exploiting proficiency testing results, a new alternative to the evaluation of uncertainties : Application in medical biology : dosage of glucose in human plasma- S.Amarouche, M.Priel, J.De Graeve - Workshop on the Impact of Information Technology in Metrology. BIPM-PTB Berlin 2007.

Utiliser les résultats des essais d'aptitude dernière méthode alternative pour l'évaluation des incertitudes – M.Priel, S.Amarouche, J.De Graeve, M.Desenfant- Actes des conférences - Congrès International de métrologie Lille juin 2007 – CD-ROM EDITION – College Français de Métrologie ; 2006.

Estimer l'incertitude, Mesures et Essai. C. Perruchet et M. Priel, 2000, (AFNOR).

Recommandations relatives à l'expression de l'incertitude de mesure des résultats quantitatifs en biologie médicale (Document F), Giroud C. *et al.*, Ann. Biol. Clin. (2007), 65 (2): 185-200.

The guide to expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty : an appraisal. J. KRISTIANSEN. Clinical Chemistry 2003. 1822-1829.

Uncertainty of measurement in quantitative medical testing. G.H. WHITE, I. FARRANCE. AACB Clin Biochem Rev Vol 25, 2004.

Incertainitude de mesure, C. Giroud, J. Arnaud, A. Vassault et les membres du sous-groupe 2 analytique du groupe de travail SFBC « Accréditation des laboratoires de biologie médicale » dans « Recommandations pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale », Ann Biol Cli 2010 ; 68 (Hors série n°1) : 237-246.

Les fournisseurs de DM DIV et la norme NF EN ISO 15189
Position Paper édition mai 2011 ([SFRL](#))

Sites Internet

Cofrac, Comité Français d'Accréditation, www.cofrac.fr

AFNOR, Association Française de Normalisation, www.afnor.fr

BIPM, Bureau International des Poids et Mesures, www.bipm.org

JCTLM, Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, www.bipm.org/en/committees/ic/jctlm/

LNE, Laboratoire National de métrologie et d'essais, www.lne.fr

COMMAR, International database for certified reference, www.eptis.bam.de/en/index/htm

NIST, National Institute of Standards and Technology, www.nist.gov

IRMM, Institute for Reference Materials and Measurement, www.irmm.jrc.be

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI