

Fidélité et Justesse

Essais inter-laboratoires

Objectif : Définir les méthodes pour évaluer l'incertitude de mesure d'un résultat quantitatif.

SANCHEZ Erick - Responsable Assurance Qualité du CTCB

Source : ISO 5725 / I3528 / I5089 / I7025 / I7043
SH REF 02 / SH GTA 14 / LAB GTA 06 / LNE SP2000:27



AVANT-PROPOS



Avant-propos

- Les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 (pour les examens de biologie médicale délocalisés) définissent les exigences concernant la qualité et la compétence pour les laboratoires de biologie médicale (**LBM**).
- La satisfaction des exigences normatives, des dispositions législatives et réglementaires (ex : l'ordonnance n°2010-49) est la condition de l'accréditation. Leur non-respect constitue un écart.

La réglementation rend obligatoire l'accréditation des LBM.

- L'accréditation permet une reconnaissance de la compétence du **LBM** fondée sur une évaluation des pratiques par les pairs (des biologistes) avec le soutien de qualificateurs.
- L'objectif de l'accréditation est de garantir la fiabilité des examens de biologie médicale et la qualité de la prestation médicale offerte par le LBM. Il est également de garantir la fiabilité des techniques qui relèvent de la biologie médicale.

Cet objectif de qualité est établi dans le seul intérêt du patient.



Avant-propos

- Les examens réalisés en LBM sont des **actes médicaux**. Le prescripteur doit pouvoir s'appuyer sur le résultat de l'examen de biologie médicale afin de prendre sa décision clinique .

L'interprétation des résultats est une obligation du biologiste médical.

- Le processus d'analyse se déroule en trois phases :
 - la phase pré-analytique comprend entre autre le prélèvement, la préparation, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé.
 - la phase analytique est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique.
 - la phase post-analytique, pour sa part, comprend la validation, l'interprétation et la communication du résultat au prescripteur et au patient.



INCERTITUDE DE MESURE

Incertitude de mesure - Généralités

- Le résultat d'une analyse ne peut pas être parfait. Ainsi le résultat rendu ne correspond pas à la « valeur vraie ».

La perfection n'est pas de ce monde !

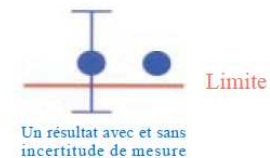
Le prescripteur et le LBM doivent en avoir conscience.



- A chaque étape du processus analyse, des écarts par rapport à la « valeur vraie » apparaissent.
- Le terme incertitude de mesure exprime cet écart à la perfection. Il est nécessaire de la quantifier pour une bonne interprétation d'un résultat notamment lors de la prise de décisions par rapport à des seuils limites.

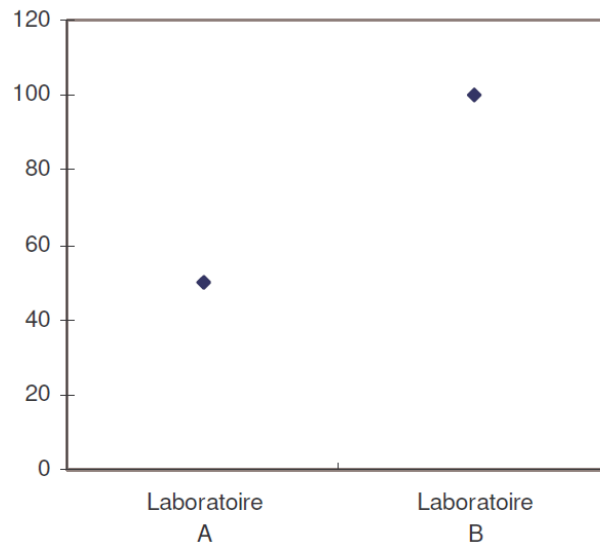
C'est une aide à la décision et cette dernière n'est pas superflue.

L'incertitude et les seuils limites

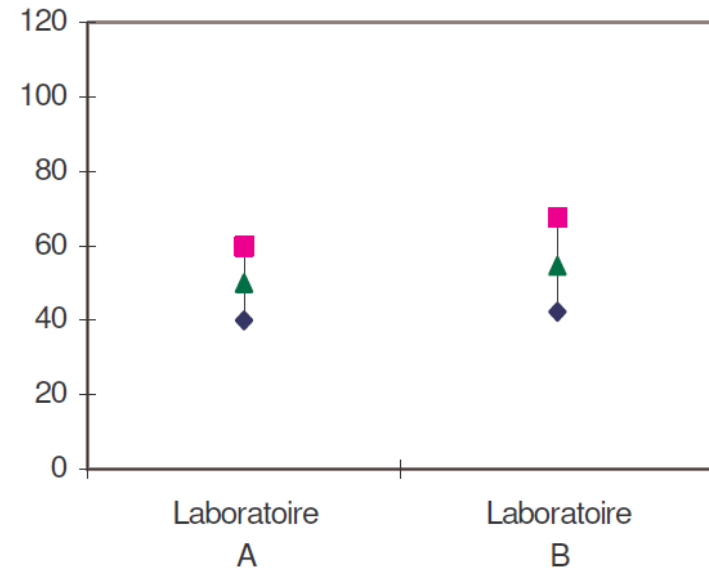


Incertitude de mesure - Cas pratiques n°1

Grandeur X

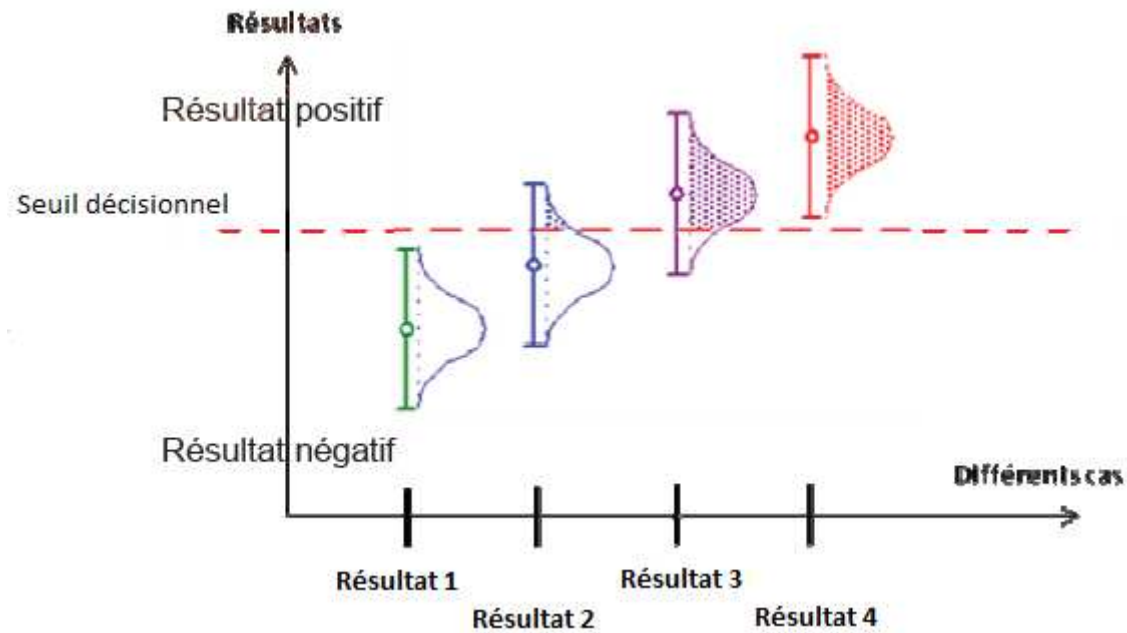


Grandeur X



Que peut-on dire des 2 mesures sur le graphique ?

Incertitude de mesure - Cas pratiques n°2



Que peut-on dire des 4 mesures sur le graphique ?



Incertitude de mesure - Synthèse

- En synthèse, l'incertitude de mesure :
 - est une indication qui ne nuit pas au résultat.
 - est nécessaire pour comparer les résultats obtenus par deux LBM.
 - c'est une partie intégrante de l'expression du résultat de l'analyse.
 - est inhérente à tout processus de mesure qui se trouve entaché d'une erreur.

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



NOTIONS



Notions - Généralités

L'évaluation de l'incertitude de mesure doit prendre en compte :

- les erreurs aléatoires,
- les erreurs systématiques.

Erreur aléatoire

Une erreur est aléatoire lorsque, d'une mesure à l'autre, la valeur obtenue peut être surévaluée ou sous-évaluée par rapport à la valeur réelle.

Exemple : la mesure du temps avec un chronomètre. L'erreur vient du temps de réaction de l'expérimentateur au démarrage et à l'arrêt du chronomètre. Comme ce temps de réaction n'est pas toujours le même, la valeur mesurée peut être surévaluée ou sous-évaluée.

La multiplication des mesures va atténuer l'erreur aléatoire.

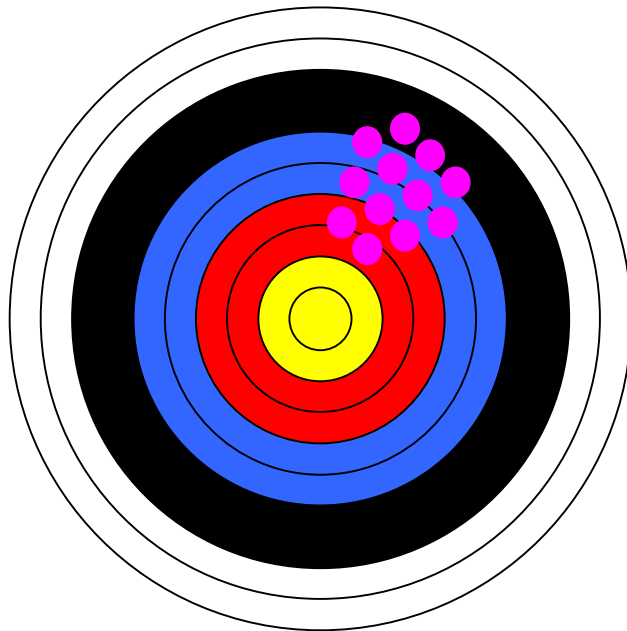
Erreur systématique

Une erreur est systématique lorsqu'elle contribue à toujours surévaluer (ou toujours sous-évaluer) la valeur réelle.

Exemple 1 : Une règle dont il manque le premier centimètre. Toutes les mesures seraient surévaluées.

Exemple II : Si une balance indique déjà quelques grammes lorsque le plateau n'est pas chargé. Toutes les mesures seraient surévaluées.

Notions - Fidélité



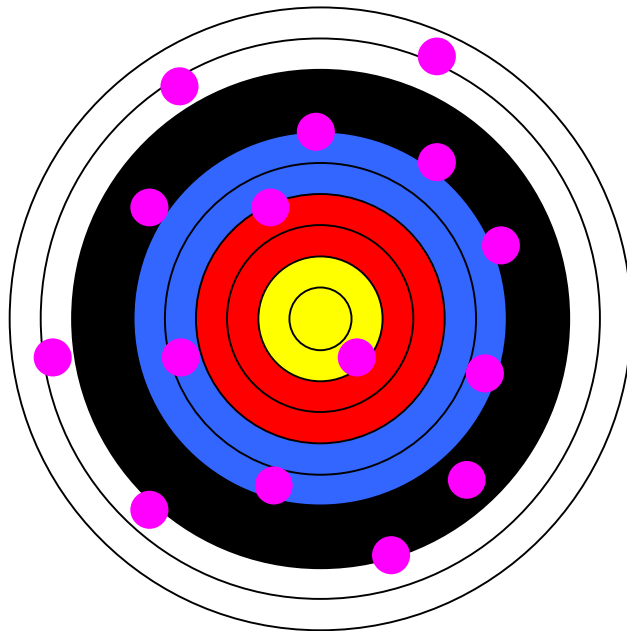
Etroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées (Guide ISO/CEI 99).

Il est nécessaire de considérer la fidélité car les analyses exécutées sur des matériaux dans des conditions similaires ne donnent pas des résultats identiques. Ceci est attribué aux **erreurs aléatoires** inévitables, (on ne peut pas tout contrôler).

Cette **variabilité** doit être prise en compte et elle est généralement exprimée sous forme d'écart-type, de variance ou de coefficient de variation.

Notions - Justesse

Etroitesse de l'accord entre la MOYENNE d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence (Guide ISO/CEI 99).



La détermination de la **justesse** d'une méthode de mesure est possible quand une **valeur vraie** est disponible pour la propriété mesurée.

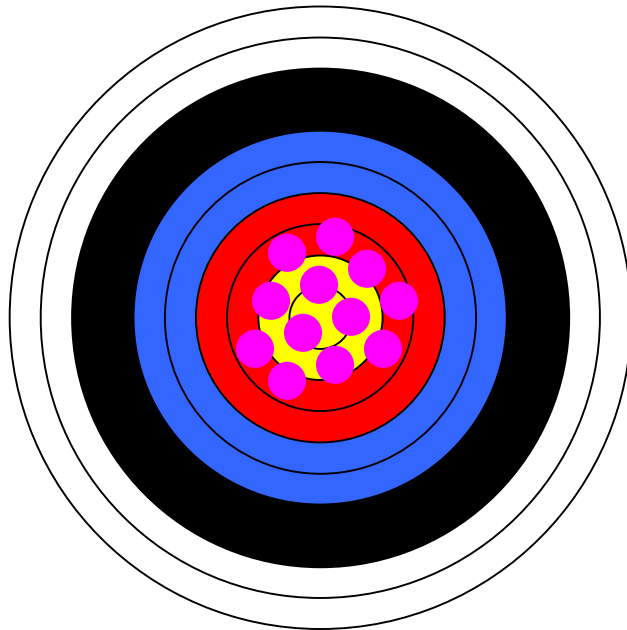
Dans certains domaines d'activités les méthodes de mesure ne dispose pas de valeur vraie d'où l'intérêt des essais inter-laboratoires. On obtiendra une **valeur de référence acceptée** pour la propriété mesurée.

La justesse peut être calculée en comparant la valeur de référence avec la **moyenne** des résultats donnés d'une méthode de mesure.

La justesse est normalement exprimée en terme de **biais** : moyenne de la méthode - valeur de référence.

Notions - Exactitude

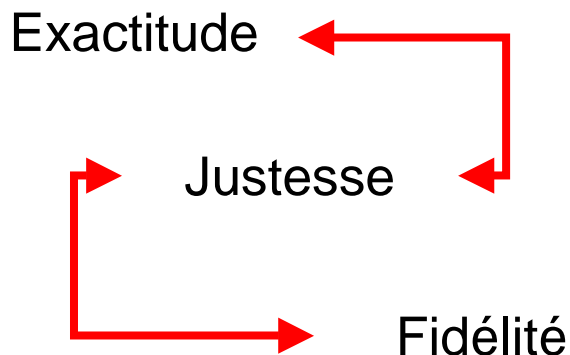
Etroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande (Guide ISO/CEI 99).



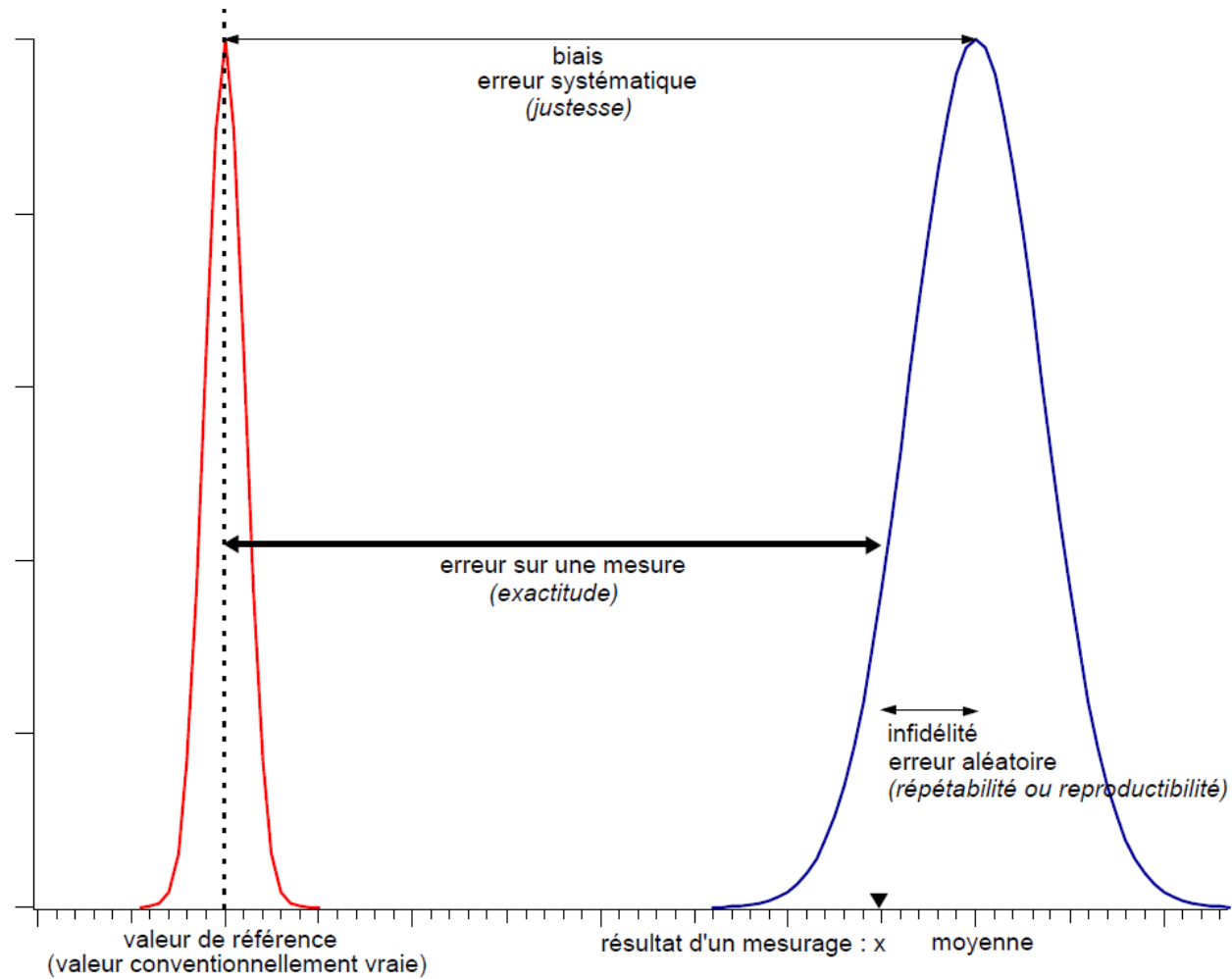
L'**exactitude** peut être déterminée à partir d'une série de mesures, donnée par des laboratoires participants et réceptionnée par des organismes d'intercomparaison.

Cette **expérience interlaboratoire** est appelée **expérience d'exactitude**.

L'exactitude correspond à la somme de l'**erreur systématique (Justesse)** et l'**erreur aléatoire (Fidélité)**.



Notions - Synthèse





ÉTAT DES LIEUX



Etat des lieux

L'évaluation de l'incertitude de mesure est **une exigence normative** des différents référentiels :

- NF EN ISO/CEI 17025, (chapitre 5.4.6.2)

« *Les laboratoires d'essais doivent aussi posséder et appliquer des procédures pour estimer l'incertitude de mesure.* »

- NF EN ISO 15189 (chapitre 5.6.2)

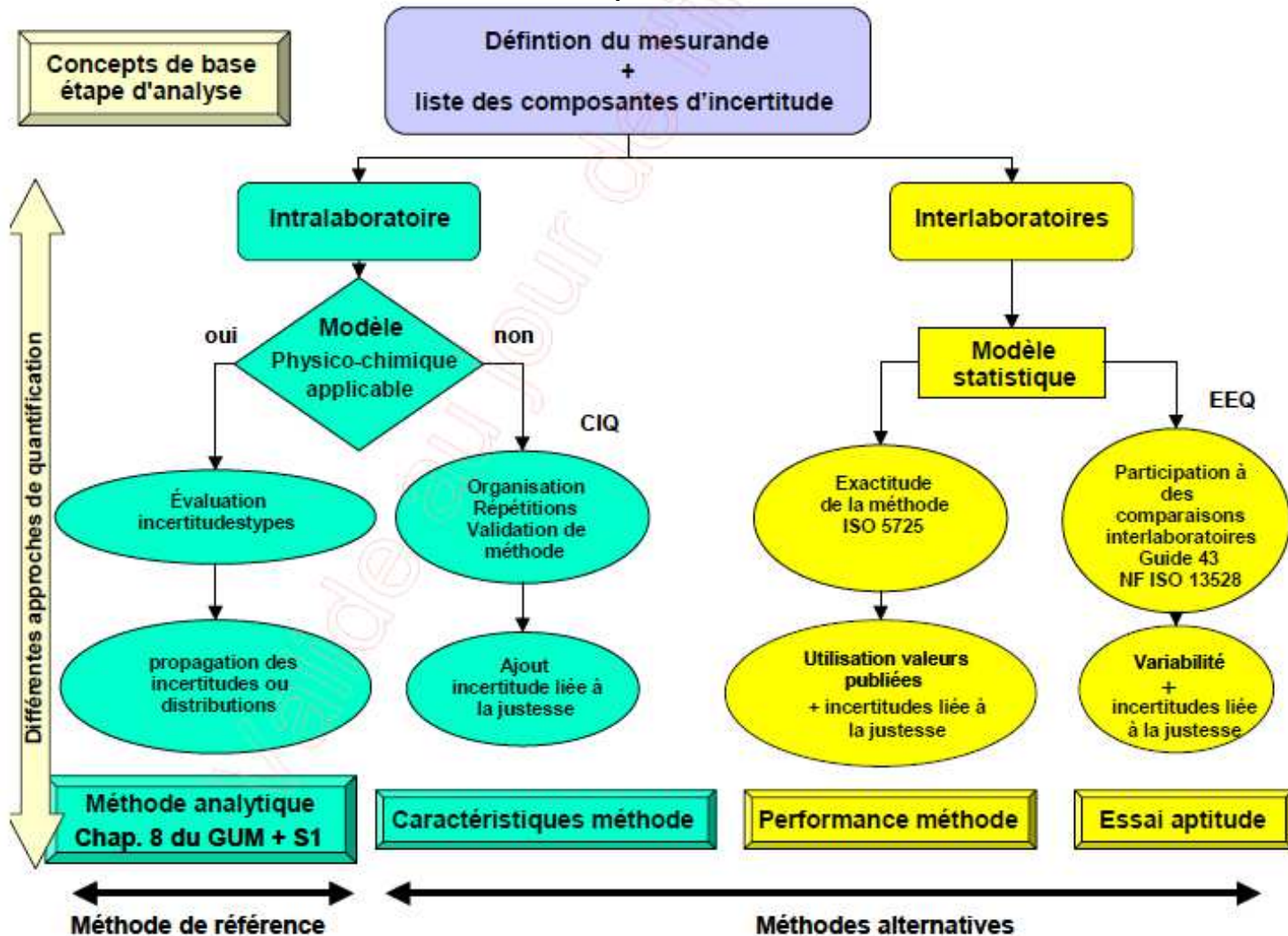
« *Le laboratoire doit déterminer l'incertitude des résultats, dans le cas où cela est pertinent et possible.* »

Il existe différentes méthodes pour évaluer l'incertitude de mesure.

Mais peu importe la méthode choisie, elle **DOIT** identifier et prendre en compte les facteurs ayant une influence sur le résultat final.

Etat des lieux

Différentes méthodes sont utilisables pour évaluer l'incertitude des résultats d'analyse :





Etat des lieux

- Il est important de positionner les différentes méthodes d'évaluation des incertitudes de mesures. Pour cela, on considère que le **GUM** est la **méthode de référence**, et on présentera trois méthodes alternatives.
- Il est nécessaire de faire la distinction entre les méthodes d'évaluation des incertitudes :
 - **approches intralaboratoire** : le laboratoire est seul et va utiliser ses propres données pour évaluer l'incertitude de ses résultats,
 - **approche interlaboratoire** : un travail collaboratif entre plusieurs laboratoires, en mettant en commun leurs données afin d'évaluer l'incertitude.



Etat des lieux

L'approche intralaboratoire se subdivise de la manière suivante :

- Approche analytique

Procédure proposée dans le GUM.

L'expression de l'incertitude repose sur l'écriture d'un modèle physique puis l'application de la loi de propagation des incertitudes ou de la propagation des distributions.

- Approche « caractéristiques de la méthode »

Elle consiste à composer les incertitudes estimées à partir des caractéristiques de la méthode : répétabilité, linéarité, robustesse, contamination ...

Utilisation des données de validation de la méthode.



Etat des lieux

L'approche interlaboratoire se subdivise de la manière suivante :

- Approche « performance de la méthode » (ISO 5725 et FD ISO/TS 21748)
Il s'agit d'utiliser les valeurs de fidélité (répétabilité / reproductibilité) d'une méthode publiées à l'issue d'une comparaison interlaboratoire, où tous les laboratoires mettent en œuvre la même méthode.
Elle est utilisée dans le cas où des méthodes sont normalisées et qu'elle contient des résultats d'une comparaison interlaboratoire. Dans ce cas-là, le laboratoire déterminera l'incertitude de sa méthode en comparant ses résultats à ceux publiés dans la norme.
- Approche « essais d'aptitude » (NF ISO 17043 et NF ISO 13528)
Cette approche consiste à utiliser les résultats d'intercomparisons pour déterminer la performance d'un laboratoire.
Ce dernier doit "simplement" réaliser une mesure avec un échantillon de référence.
Un organisme se charge de toute la logistique pour que la comparaison interlaboratoire se déroule dans les mêmes conditions pour les différents laboratoires.



Etat des lieux

Cette approche interlaboratoire est intéressante à plus d'un titre :

- Elle conduit à une évaluation plus réaliste de l'incertitude, et est le reflet de pratiques courantes. Elle est applicable à bien d'autres domaines que la biologie médicale.
- L'évaluation menée par cette approche peut conduire à une incertitude plus élevée que celle évaluée avec une méthode de référence (GUM). L'approche étant plus « **globales** » l'ensemble des facteurs est généralement pris en considération, ce qui conduit à une estimation de l'incertitude plus élevée.



Etat des lieux

Justification de l'utilisation de l'approche interlaboratoire ? (1)

- Les normes autorisent le recours à des méthodes alternatives d'évaluation des incertitudes des résultats.
- L'examen des textes le montre très clairement ; par exemple au niveau de la norme NF EN ISO/CEI 17025, (chapitre 5.9) :
« *Dans certains cas, la nature de la méthode d'essai exclut un calcul rigoureux, métrologiquement et statistiquement valable, de l'incertitude de mesure. Dans de tels cas, le laboratoire doit au moins tenter d'identifier toutes les composantes de l'incertitude et faire une estimation raisonnable, tout en assurant que la manière de rendre compte ne donne pas une impression erronée de l'incertitude. Une estimation raisonnable doit se baser sur une connaissance **de la performance de la méthode et sur le domaine de mesure et faire appel à l'expérience acquise et aux données de validation antérieures.** »*



Etat des lieux

Justification de l'utilisation de l'approche interlaboratoire ? (2)

Pour mettre en place cette approche, on doit s'appuyer sur des données existantes :

- des données de validation de méthode,
- ou des données issues de contrôle interne de la dispersion.

La détermination de telles données est **une exigence normative** :

- NF EN ISO/CEI 17025, (chapitre 5.9)
« *Le laboratoire doit disposer de procédures de maîtrise de la qualité pour surveiller la validité des essais et des étalonnages entrepris. Les données résultantes doivent être enregistrées de telle sorte que les tendances sont détectables et, lorsque cela est faisable, des techniques statistiques doivent être appliquées à l'examen des résultats.* »
- NF EN ISO 15189 (chapitre 5.6.2)
« *Le laboratoire doit concevoir des systèmes de contrôle interne de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue.* »

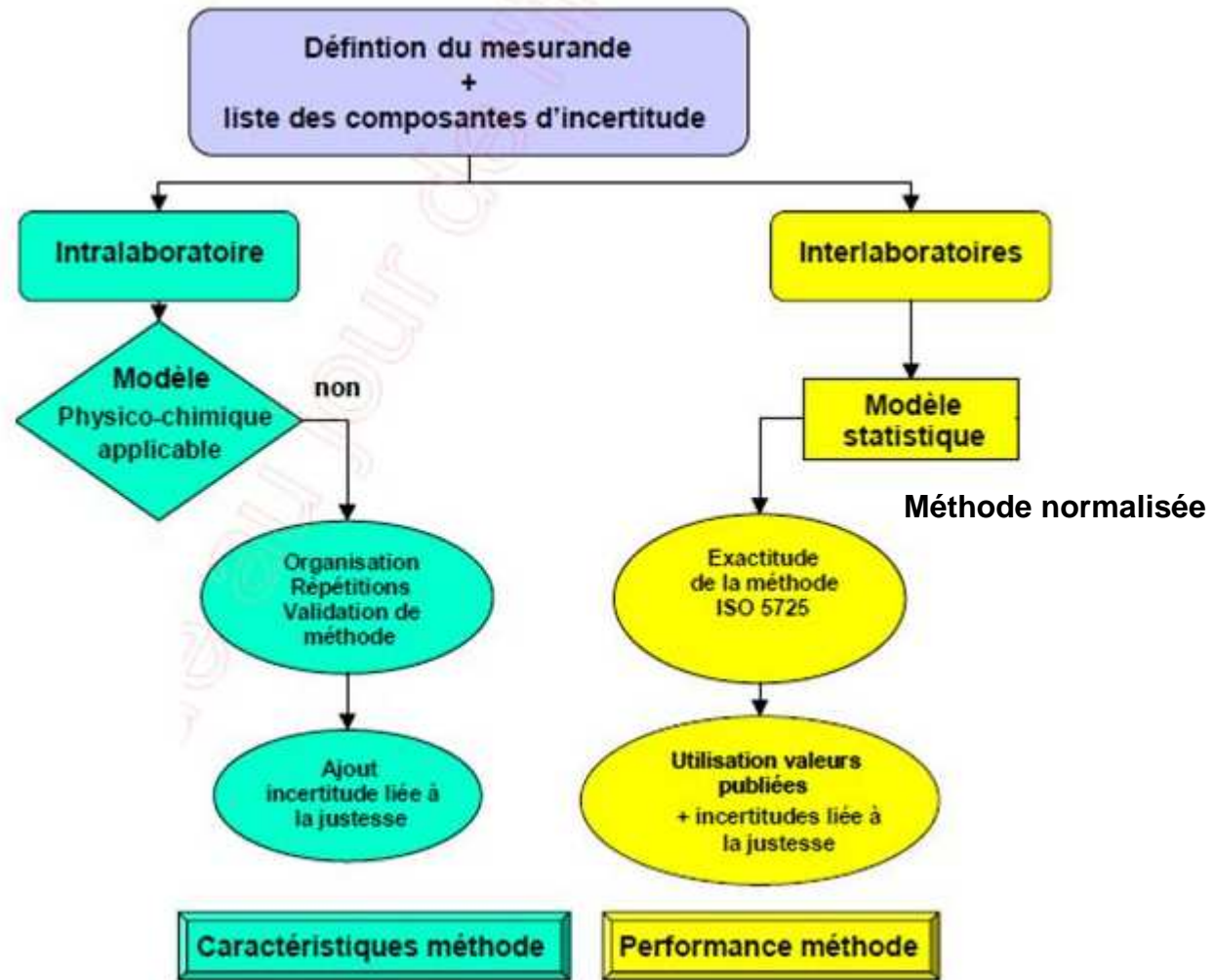
Le concept est de combiner des données internes (intralaboratoires) à des données externes (interlaboratoires) d'où une estimation de l'incertitude plus élevée (réel = fidélité + justesse).



PERFORMANCE DE LA METHODE

- EXERCICE 3 (SUJET PROJET LICENCE PRO. QSE)

Performance méthode



Fidélité \longrightarrow Exactitude \longleftarrow Justesse

Performance méthode

RAPPEL : Il s'agit d'utiliser les valeurs de fidélité (répétabilité / reproductibilité) d'une méthode publiée à l'issue d'une comparaison interlaboratoire, où tous les laboratoires mettent en œuvre la même méthode.

Elle est utilisée dans le cas où des méthodes sont normalisées et qu'elle contient des résultats d'une comparaison interlaboratoire. Dans ce cas-là, le laboratoire déterminera l'incertitude de sa méthode en comparant ses résultats à ceux publiés dans la norme.

Modèle de base : $x = m + B + e$

- x : représente le mesurande
- m : moyenne générale
- B : variable quantifiant la variabilité de reproductibilité (s_L), entre laboratoires
- e : variable quantifiant la variabilité de répétabilité (s_r)

Pour réaliser la comparaison interlaboratoire, p laboratoires sont concernés + notre laboratoire.

Chaque laboratoire effectue n_i observations en condition de répétabilité.

L'objectif est de déterminer l'incertitude composée par la formule : $s^2_R = s^2_r + s^2_L$

Performance méthode

Laboratoire	Observation 1	Observation 2	Observation j	...	Observation n
1	$x_{1,1}$	$x_{1,2}$	$x_{1,j}$		$x_{1,n}$
2	$x_{2,1}$	$x_{2,2}$	$x_{2,j}$		$x_{2,n}$
...					
i	$x_{i,1}$				
p	$x_{p,1}$	$x_{p,2}$	$x_{p,3}$		$x_{p,n}$

Performance méthode

Laboratoire	Observation		Moyenne	...	Variance
1	$x_{1,1} \dots x_{1,n}$		\bar{x}_1		S_1^2
2	$x_{2,1} \dots x_{2,n}$		\bar{x}_2		S_2^2
...					
i	$x_{i,1} \dots x_{i,n}$		\bar{x}_i		S_i^2
p	$x_{p,1} \dots x_{p,n}$		\bar{x}_p		S_p^2

Performance méthode

- Après la réalisation des différents dosages, il est nécessaire de vérifier la présence de valeurs aberrantes :
 - vérification de la dispersion par le test de Cochran,
 - vérification des moyennes par le test de Grubbs.

Test de Cochran : Le test vérifie si une série de variances sont comparables pour différents laboratoires (détermination de la variance pour chaque laboratoire).

$$T = \frac{s_{\max}^2}{\sum_{i=1}^I s_i^2}$$

Règle de décision :

- Si T est supérieur à la valeur de la table C au risque d'erreur 1% le groupe est considéré comme aberrant.
- Si T est supérieur à la valeur de la table C au risque d'erreur 5% le laboratoire est considéré comme suspect.

Performance méthode

Test de Grubbs : Dans le cas où Cochran est positif, il est nécessaire de réaliser le test de Grubbs qui vérifie si une observation est aberrante parmi un ensemble de données (la plus grande et la plus petite aberrante).

On vérifie si la valeur la plus grande et la valeur la plus petite est aberrante, calculer les deux rapports :

$$G_a = \frac{x_{\max} - \bar{x}}{s} \qquad G_b = \frac{\bar{x} - x_{\min}}{s}$$

Règle de décision :

- Si G est supérieur à la valeur de la table G au risque d'erreur 1% le groupe est considéré comme aberrant.
- Si G est supérieur à la valeur de la table G au risque d'erreur 5% le laboratoire est considéré comme suspect.

Performance méthode

Rappel : L'objectif est de déterminer l'incertitude composée par la formule : $s^2_R = s^2_r + s^2_L$

Estimation de la variance de répétabilité : s^2_r

$$s^2_r = \frac{\text{SCE}_r}{N - p}$$

$$\text{SCE}_r = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2$$

Sachant que :

N = nombre de résultats d'essais

p = nombre de laboratoires

Performance méthode

Rappel : L'objectif est de déterminer l'incertitude composée par la formule : $s^2_R = s^2_r + s^2_L$

Estimation de la variance interlaboratoire : s^2_L

$$s^2_L = \frac{(p-1) \left(\frac{SCE_L}{p-1} - s^2_r \right)}{N'}$$

$$SCE_L = \sum_{i=1}^p n_i (\bar{y}_i - \bar{\bar{y}})^2$$

$$N' = N - \frac{\sum_{i=1}^p n_i^2}{N}$$

Sachant que :

N = nombre de résultats d'essais

N' = nombre de mesures corrigées

p = nombre de laboratoires

n_i = nombre d'observations par laboratoire

s²_r = variance de répétabilité

Performance méthode

- Suite aux calculs de $s_r^2 / s_L^2 / s_R^2$, il est possible de déterminer les limites de répétabilité r et de reproductibilité R .
- Pour établir les limites de répétabilité et de reproductibilité, on recherche la différence maximale entre deux mesures pour un risque d'erreur de 5%.
- On calcule ainsi les deux critères de fidélité :

$$r = k \times s_r \times \sqrt{2} \qquad R = k \times s_R \times \sqrt{2}$$

- Répétabilité (**r**) et reproductibilité (**R**) correspondent aux deux extrêmes de la fidélité.
- La dispersion des résultats est minimale en conditions de répétabilité et maximale en conditions de reproductibilité : entre les deux, on parle de fidélité intermédiaire.

- Exercice « Incertitude de mesure - ISO 5725 » -

Performance méthode

- **Utilisation :**

Mesurande = température limite de filtrabilité (Norme NF EN 116)

Valeurs de fidélité publiées dans la norme : $r = 1,9\text{ °C}$ et $R = 4,4\text{ °C}$

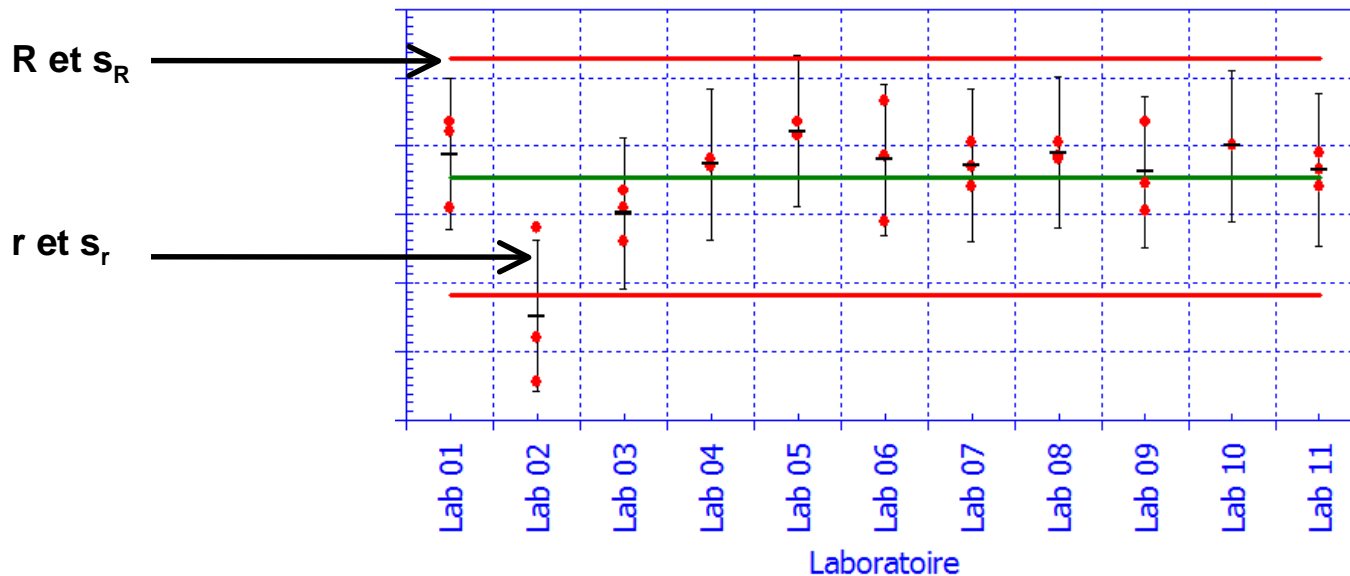
Le laboratoire participe à une comparaison interlaboratoire et il n'est pas rejeté (homogène).

L'incertitude composée de la mesurande est déterminée de la manière suivante :

Incertitude-type = $u(C)$ =

$$\frac{R}{2,83} = \frac{4,4}{2,83} = 1,6\text{ °C}$$

Incertitude élargie = $U = 3,2\text{ °C}$ ($k=2$)

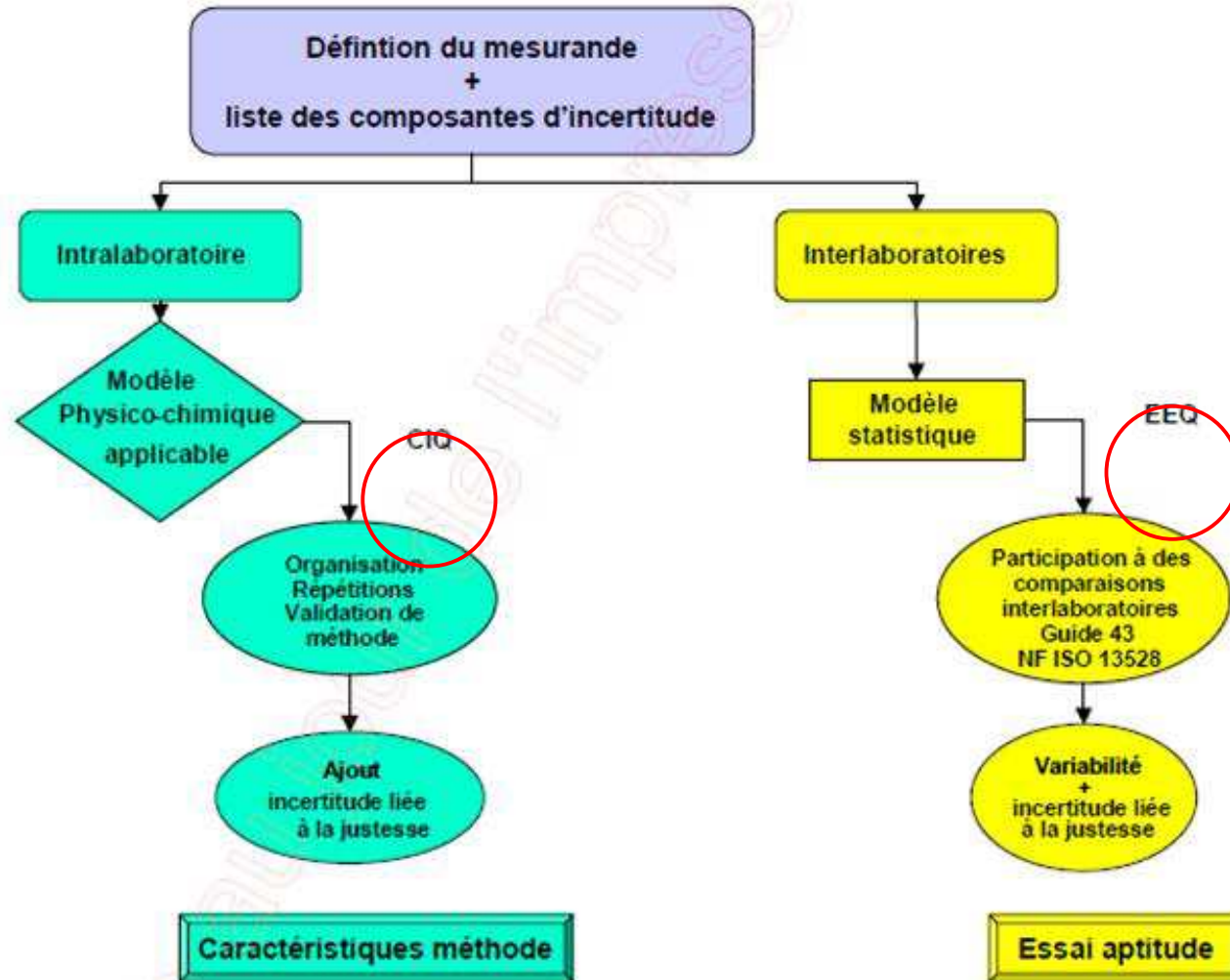




ESSAIS D'APTITUDE

- PRÉSENTATION D'UN ESSAI D'APTITUDE**
- MISE EN APPLICATION D'UN ESSAI D'APTITUDE**

Essais d'aptitude



CIQ : Contrôle Interne de Qualité

EEQ : Evaluation Externe de la Qualité

Fidélité → Exactitude ← Justesse



Essais d'aptitude

- **RAPPEL** : Un organisme se charge de toute la logistique pour que la comparaison interlaboratoire se déroule dans les mêmes conditions pour les différents laboratoires.
- Quelques entités organisatrices d'essais interlaboratoires :
 - BIPEA ; agro-alimentaire, eaux
 - CTCB ; biologie médicale
 - DEQM ; médicament et soins de santé
- La participation à des comparaisons interlaboratoires est **une exigence normative** des différents référentiels : NF EN ISO/CEI 17025 (chapitre 5.9), NF EN ISO 15189 (chapitre 5.6.4) ...
- **Objectif du EEQ** : Contrôler a posteriori la justesse d'une méthode par rapport à un système de comparaison.



Essais d'aptitude

- Les étapes dans l'organisation et la participation à un contrôle externe :
 - choix du matériau de contrôle ;
 - détermination de la fréquence et du nombre de supports de comparaison ;
 - préparation des supports de comparaison ;
 - détermination de la valeur de référence (inconnue de l'utilisateur final) ;
 - essais d'homogénéité des supports de comparaisons ;
 - essais de stabilité des supports de comparaison ;
 - emballage - identification - distribution des supports de comparaisons ;
 - circulation des supports de comparaison ;
 - réception des réponses ;
 - analyse des données (statistique, commentaire ...) ;
 - édition et envoi d'un rapport de campagne de comparaison interlaboratoire ;
 - exploitation du rapport de campagne par les laboratoires.

Le laboratoire doit vérifier que la définition du mesurande est en cohérence avec les échantillons circulant lors de l'essai d'aptitude.



Essais d'aptitude - Exemple CTCB

(support : compte rendu)

- Un laboratoire s'inscrit à une comparaison interlaboratoire en Biochimie proposé par l'association CTCB : **Contrôle Bimensuel d'Exactitude**.
- Ce programme "en aveugle" a pour but de vérifier une fois par semaine l'exactitude des résultats trouvés par rapport à l'ensemble des laboratoires inscrits.
- Il se déroule sur 16 semaines et comprend :
 - 18 flacons de sérums humains lyophilisés à taux variables (2 niveaux),
 - 10 tubes de sérums humains liquides.

Multiplication des matrices et des niveaux (pour différentes raisons).

Essais d'aptitude - Exemple CTCB

- Chaque semaine, le laboratoire va devoir participer au contrôle selon un planning et des conditions prédéterminés par le CTCB : **NF ISO 17043 et NF ISO 13528.**
- Selon la nature des supports d'intercomparaison, le laboratoire pourra doser un nombre défini de paramètres (selon l'échantillon et l'activité du laboratoire) :
 - 51 analyses contrôlées pour les sérums humains lyophilisés,
 - 52 analyses contrôlées pour les sérums humains liquides.
- Processus interne de participation :





Essais d'aptitude - Exemple CTCB

- Méthode de traitement des résultats (1) :

Utilisation de l'algorithme A dit « robuste » de la norme **NF ISO 13528**.

Le traitement par l'algorithme robuste permet de se passer de tests statistiques pour l'élimination des résultats aberrants ou suspects : tous les résultats sont pris en compte.

L'algorithme va calculer, en partant de la médiane et par itérations successives, une valeur moyenne et un écart type : les valeurs extrêmes n'auront aucun impact.

La valeur consensus de référence correspondra à la moyenne des résultats déterminée par l'algorithme A.

Essais d'aptitude - Exemple CTCB

- Méthode de traitement des résultats (2) :

La valeur consensus est estimée en notant \mathbf{x}^* la moyenne robuste recherchée et \mathbf{s}^* l'écart-type robuste recherché.

On initialise l'algorithme en posant $\mathbf{x}^* = \text{médiane}$ des x_i et $\mathbf{s}^* = 1,483 \times \text{médiane des } |x_i - \mathbf{x}^*|$

Les estimations \mathbf{x}^* et \mathbf{s}^* sont recalculées jusqu'à la convergence de l'algorithme :

$$x^* = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p x_i^* \quad s^* = 1,134 \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p (x_i^* - x^*)^2}{p-1}}$$

$$\text{où } x_i^* = \begin{cases} x^* - \delta & \text{si } x_i < x^* - \delta \\ x^* + \delta & \text{si } x_i > x^* + \delta \\ x_i & \text{sinon} \end{cases}, \quad \delta = 1,5s^* \text{ et } p \text{ est le nombre de laboratoires participant.}$$

L'incertitude associée est estimée par : $u_x = 1,25 \times \frac{s^*}{\sqrt{p}}$

Convergence de l'algorithme : (\mathbf{x}^* et \mathbf{s}^* calculés en n) = (\mathbf{x}^* et \mathbf{s}^* calculés en $n - 1$)



Essais d'aptitude - Exemple CTCB

- Suite à sa participation et au traitement des données, le laboratoire va recevoir un compte rendu qui va lui permettre de se situer par rapport à ses confrères et d'évaluer **sa justesse / biais**.
- **Le biais de mesure** d'un laboratoire est estimé par l'écart de son résultat rendu à la valeur consensus.
- Le compte rendu comprend les éléments suivants :
 - les résultats du laboratoire,
 - l'effectif, la moyenne et l'écart type,
 - la position du laboratoire,
 - la représentation graphique.

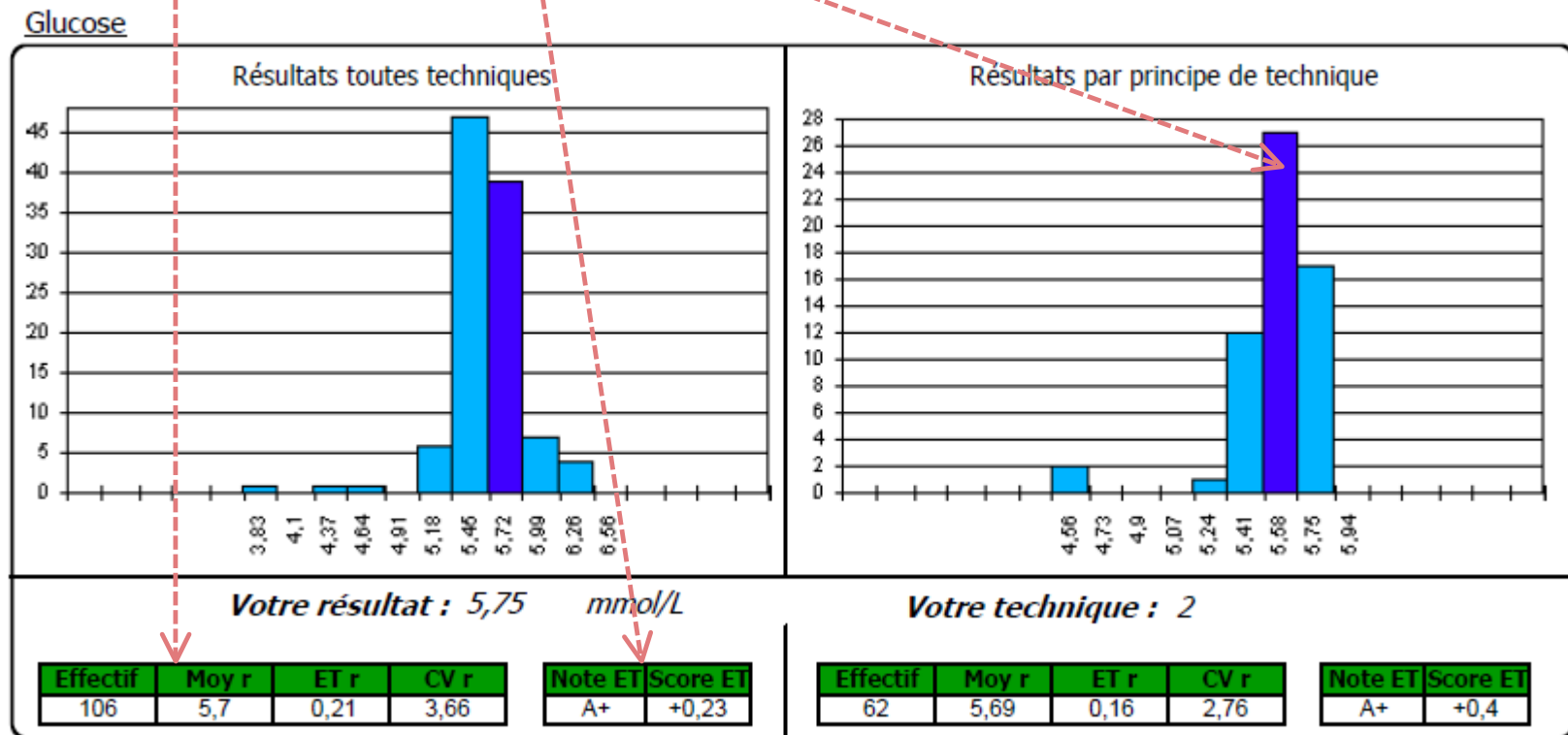
La position du laboratoire peut être transmise (domaine biologie médicale : transmission à l'HAS et l'AFSSAPS, etc ...).

Essais d'aptitude - Exemple CTCB

- Exemple d'un compte rendu (paramètre Glucose) :

Position du résultat du laboratoire (1)

Statistique (2) et système de notation (3)



Essais d'aptitude - Exemple CTCB

Notation en fonction de l'écart type robuste :

Le Z score exprime le nombre « d'écarts types » pour lequel le résultat du laboratoire s'écarte au-dessus ou au-dessous de la moyenne de la population.

$$\text{Z score} = \frac{\text{Résultat du laboratoire} - \text{Moyenne robuste}}{\text{Ecart-type robuste}}$$

Signification :

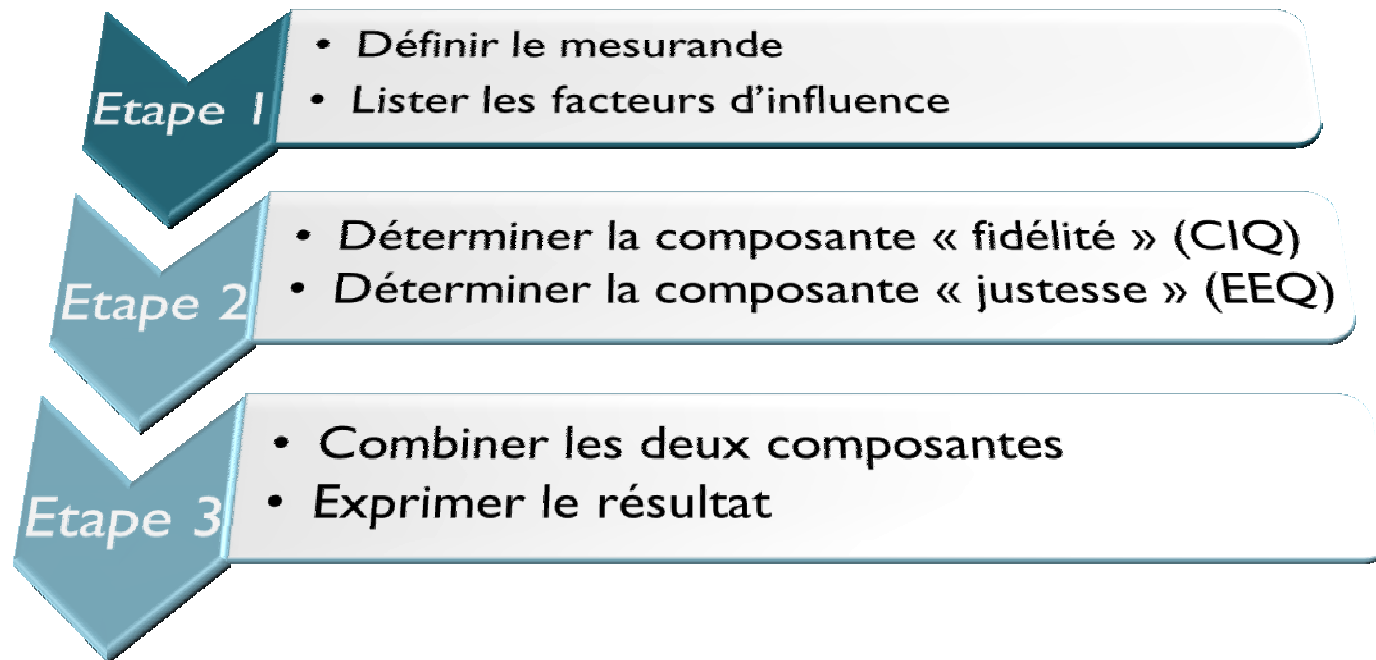
Z score entre [-1 et 1]	parfait accord avec les laboratoires
Z score entre [1 et 2] ou entre [- 1 et - 2] .	en accord avec les laboratoires
Z score entre [2 et 3] ou entre [- 2 et - 3] .	zone d'alerte
Z score < - 3 ou > 3	discordance avec les laboratoires

Le signe positif du Z score signale un laboratoire qui a tendance à majorer son résultat, et inversement le signe négatif signale un laboratoire qui a tendance à minorer son résultat.

Note : Le calcul des Z scores permet de déterminer quelles sont les valeurs aberrantes ou suspectes.

Essais d'aptitude - Exemple CTCB

Quantification de l'incertitude de mesure du laboratoire ?





ETAPE I

Définir le mesurande

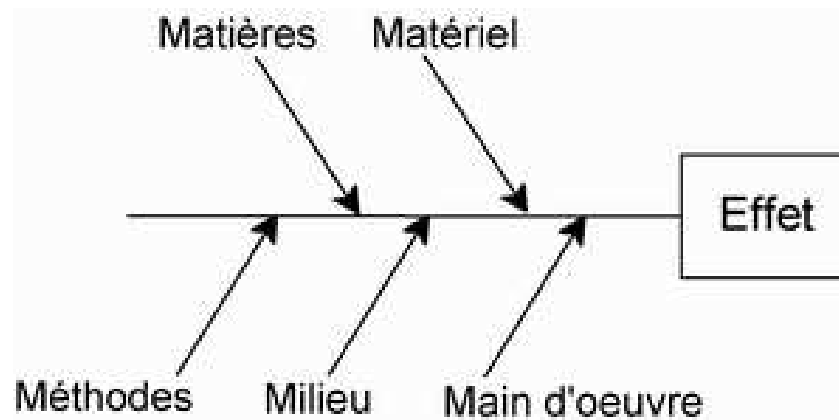
- **Première notion :** définir le mesurande, c'est-à-dire ce que l'on veut mesurer avec le maximum d'informations ayant un impact sur la mesure (méthode, matrice ...)

Prescription	Analyte	Mesurande	Matrice	Unité
Glycémie	Glucose	[] de glucose	- Sang total - Plasma	mmol/L g/L

ATTENTION : Ne pas confondre l'analyte et le mesurande.

Lister les facteurs d'influence

- **Deuxième notion** : définir les composantes d'incertitude en utilisant le diagramme des 5M (en incluant les facteurs dont la quantification est difficile , voire impossible).



En l'absence d'une réflexion, on peut omettre des facteurs influents non négligeables.



ETAPE 2

Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

- **Contrôles Internes de la Qualité (CIQ)** : Procédure réalisée au sein du laboratoire en association avec la mesure de spécimens de patients pour évaluer si un **système analytique (1)** opère correctement en fonction de **limites de tolérances pré-établies (2)**. Les matériaux de contrôle interne de la qualité sont ceux utilisés dans ce cadre.

(1) Système analytique ?



Exemple : Automate d'un laboratoire permettant d'effectuer des analyses biochimiques par échantillon (Calcium, Glucose, Phosphore ...) - - - > **dans le cadre du cours.**

(2) Limites de tolérances pré-établies ?

Elles sont diverses et variées (écart type, limite acceptable ...).

Elles sont un élément essentiel pour aider le laboratoire à exploiter et interpréter leurs résultats.

Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

QUAND INTERVIENT LE CIQ ?

- Il intervient pour maintenir le processus de mesures sous contrôle (**en PERMANENCE pour les systèmes analytiques critiques**).
- Objectifs du CIQ :
 - Contrôle de la calibration. La calibration ne peut être validée que par le passage de CIQ et les analyses ne peuvent être réalisées qu'après cette validation.
 - Contrôle continu de reproductibilité (vérifier que la technique est toujours « Fidèle »).

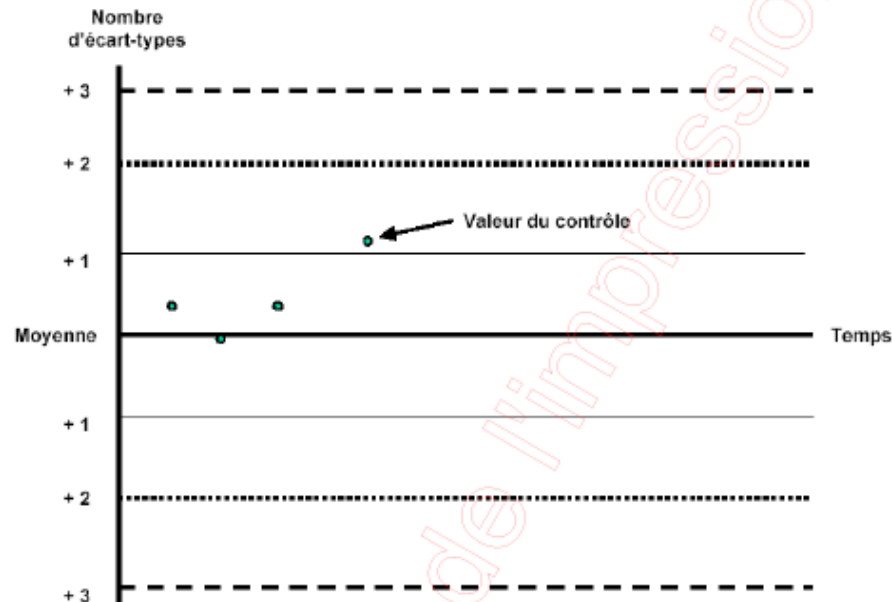


Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

COMMENT FAIRE ?

- Mise en place de carte de contrôle :

Exemple de diagramme de Levey-Jennings,



Détection des variations aléatoires des variations non aléatoires.



Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

- Pour mettre en place une carte de contrôle, nous avons besoin de déterminer une moyenne (m) :
 - Utiliser un matériau de contrôle (commerciaux ou fabrication interne),
 - Passer une trentaine de fois sur plusieurs jours le matériau de contrôle (après étalonnage - - - > on obtient la moyenne.
- A partir des 30 valeurs ayant servies à calculer la moyenne, nous pouvons déterminer :
 - L'écart type (s),
 - Les limites inférieurs et supérieures de surveillance ($2*s$),
 - Les limites inférieurs et supérieures de contrôle ($3*s$).



Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

- Suite à la création de la carte de contrôle, il est nécessaire de vérifier la variabilité du processus analytique.
- Pour vérifier, il est nécessaire de définir et d'appliquer des règles afin d'être capable de détecter, « voire » d'anticiper, une dérive du processus.
- Exemple de règles (Westgard *et al.*, 1981) :
 - 1 valeur éloignée de plus de 2*s (alerte « surveillance »),
 - 1 valeur éloignée de plus de 3*s (alerte « hors contrôle »),
 - 2 valeurs consécutives éloignées de plus de 2*s du même côté de la moyenne,
 - 2 valeurs consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4*s,
 - 4 valeurs consécutives éloignées de plus d'1*s du même côté de la moyenne,
 - 10 valeurs consécutives situées du même côté de la moyenne.

- Exemple d'application « Carte de contrôle » (Westgard) -



Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

- **REGLES D'OR !!!**

- Matériau de contrôle :
 - Composition similaire ou identique à la matrice de l'échantillon patient,
 - Homogénéité et stabilité de l'échantillon,
 - Les échantillons servant à a calibration ne sont pas des échantillons de contrôles,
 - Concentrations des analytes adaptées aux valeurs d'intérêt clinique.
- Définir une périodicité de passage du CIQ (fréquence de calibration, maintenance, longueur des séries, recommandations des fournisseurs ...).
- Définir les règles de réévaluation de la moyenne (m) et de l'écart-type (s) (changement de lot, d'automate, de méthode ...).
- Ne pas utiliser la valeur fournisseur pour déterminer la moyenne.
- Ne pas utiliser les écart-types ou tolérances fournisseurs.

Déterminer la composante « fidélité » (CIQ)

Fidélité : La « fidélité » se quantifie à partir des données du CIQ (idéalement en condition de reproductibilité) qui peut s'exprimer par le **coefficient de variation** en % que l'on traduit en écart-type pour obtenir la composante « fidélité » à l'aide de la formule ci-dessous :

$$\text{fidélité} = CV = \frac{s}{m} \times 100$$

$$\text{composante fidélité} = u(CIQ) = \frac{CV \times m}{100} = s$$



Déterminer la composante « justesse » (EEQ)

- **Evaluation Externe de la Qualité (EEQ)** : Procédure d'évaluation des performances d'un laboratoire par le biais d'une comparaison interlaboratoire réalisée par un organisateur respectant substantiellement les exigences de l'ISO 17043 et la réglementation en vigueur à l'aide d'échantillons de contrôle de résultats inconnus.
- La justesse est déterminée par la différence entre la moyenne des résultats du laboratoire et une **valeur de référence**.
- Il est difficile d'obtenir une valeur de référence d'où l'utilité de participer à des comparaisons interlaboratoires.
- L'organisateur d'EEQ a la responsabilité de déterminer la valeur de référence et elle est obtenue
 - À partir de matériau de référence, méthode de référence (*exemple* : LNE ...),
 - À partir des résultats de la comparaison interlaboratoire.

Déterminer la composante « justesse » (EEQ)

Justesse : La mesure de la justesse est généralement exprimée en termes de biais. Lors de chaque contrôle comparaison interlaboratoire, le laboratoire doit calculer le biais pour l'ensemble des paramètres :

$$E_i = (x_{\text{lab}} - x_{\text{ref}})_i$$

- x_{lab} : résultat du laboratoire
 - x_{ref} : valeur assignée de la comparaison
 - E_i : écart entre le résultat du laboratoire et la valeur assignée
 - avec $i = 1, 2 \dots n$, avec n étant le nombre de comparaisons étudiées.
- Suite aux calculs des différents E_i , il sera nécessaire d'en faire la moyenne.
 - A partir des données obtenues, il faudra détecter les valeurs aberrantes (test de Grubbs ...) mais avant de les éliminer une investigation aboutie devra être réalisée.

Déterminer la composante « justesse » (EEQ)

- Suite au calcul de la « justesse », il est possible d'en déterminer sa composante notée $u(\text{EEQ})$. Pour cela, il est nécessaire de faire les calculs suivants :

$$\text{moyenne de l'écart} = \bar{E} = \frac{\sum_i (X_{\text{lab}} - X_{\text{ref}})_i}{n}$$

$$\text{écart-type de l'écart} = \hat{\sigma}_E = \sqrt{\frac{\sum_i (E_i - \bar{E})^2}{n-1}}$$

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



ETAPE 3

Combiner les deux composantes

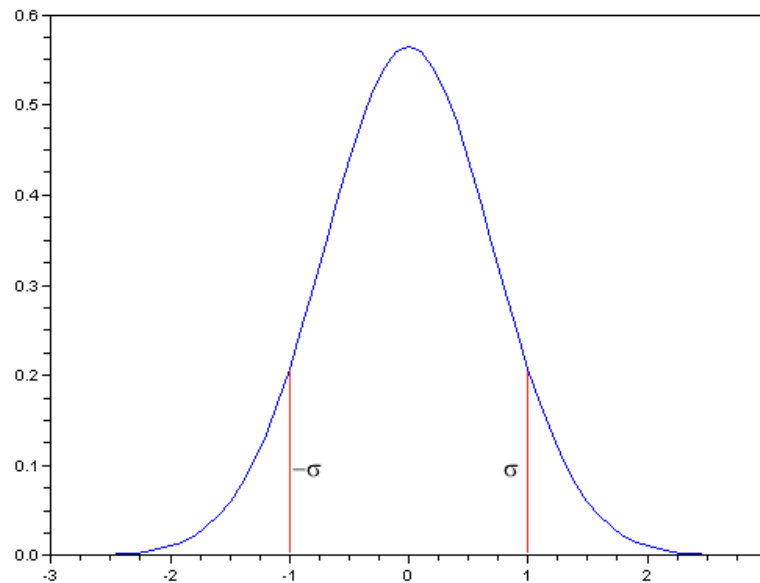
- L'incertitude est évaluée en composant les deux incertitudes évaluées dans les diapositives précédentes, à savoir :
 - **$u(\text{CIQ})$**
 - **$u(\text{EEQ})$**
- On peut donc calculer l'incertitude finale :

$$\text{incertitude-type} = u(\text{C}) = \sqrt{[u^2(\text{CIQ}) + u^2(\text{EEQ})]}$$

Combiner les deux composantes

- L'incertitude calculée devra être multipliée par un facteur d'élargissement ($k=2$ pour un intervalle de confiance d'au moins 95 %) :

$$\text{incertitude élargie} = U = 2 * u(C)$$





Exprimer le résultat

- Pour exprimer un résultat d'une analyse, il est nécessaire de respecter quelques règles :
 - Ne pas donner un résultat avec un nombre excessif de chiffres significatifs,
 - Lorsque le 0 est le premier chiffre (donc placé à gauche), il n'est pas significatif,
 - Lorsque le 0 est le dernier chiffre (donc placé à droite), il est significatif,
 - Fournir l'incertitude-type ou l'incertitude élargie avec 2 chiffres significatifs,
 - Pour le résultat, le dernier chiffre à retenir est celui qui à la même position que le deuxième chiffre significatif de l'incertitude.

Exprimer le résultat

- Expression « Absolu » :

6,44 ± 0,64 mmol/L (avec k=2)

11,2 ± 1,3 mmol/L (avec k=2)

- Expression « Relatif » :

6,44 mmol/L ± 9.94 % (avec k=2)

11,2 mmol/L ± 11,61 % (avec k=2)

- Exemple d'application « Incertitude de mesure - ISO 13528 » -