

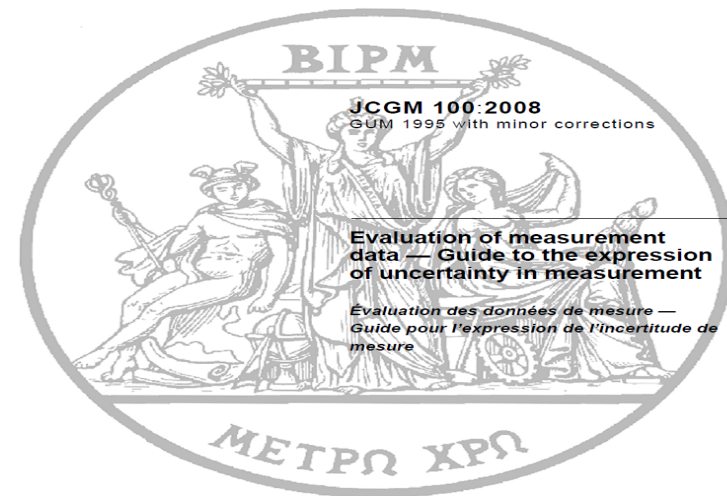


Anne Vassault

# Incertitude de mesure

DU QUALITE – UPMC

22 01 2018



# Définition (VIM)

**2.26 incertitude de mesure** : paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs associées à un **mesurande**, à partir des informations utilisées.

*Note 1 : 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.*

# LES EXIGENCES NORMATIVES (ISO 15189)

## **NF EN ISO 15 189 (2007)**

**5.6.2** *Le laboratoire doit déterminer l'incertitude de mesure des résultats, dans les cas où cela est **pertinent** et **possible**.*

## **NF EN ISO 15 189 (2012)**

### **5.5.1.4 Incertitude de mesure et grandeurs mesurées**

*Le laboratoire doit déterminer l'incertitude de mesure de chaque procédure de mesure dans la phase analytique utilisée pour consigner les grandeurs mesurées sur les échantillons des patients.*

**5.5.3 m)** *les documents relatifs aux procédures analytiques précisent le « principe de la méthode incluant, le cas échéant, l'incertitude de mesure des grandeurs mesurées ».*

## LES ENJEUX

- Tout résultat étant le fruit d'une mesure, il est affecté par des erreurs propres à la méthode.
- Ces variations «analytiques» peuvent être comprises comme significatives d'une variation pathologique et conduire à des décisions cliniques inappropriées.
- Il convient donc de les évaluer et de les utiliser pour interpréter un résultat.
- L'incertitude de mesure permet de définir l'intervalle dans lequel se situe, avec une probabilité donnée (95 % pour une distribution normale), la « valeur supposée vraie » du résultat que l'on communique.
- La détermination de l'incertitude **s'applique seulement aux mesures quantitatives**. Elle ne peut s'appliquer aux méthodes qualitatives en l'absence de données mesurables chiffrées.

## Quand sa détermination est-elle possible et pertinente ?

**Possible** : Si l'on dispose de valeurs quantitatives.

**Pertinente** : Chaque fois qu'elle est utile à l'interprétation et qu'une décision clinique en dépend :

- en fonction d'une valeur seuil, d'un intervalle de référence
- par rapport à une antériorité.

# Quelles sont les principales composantes de l'incertitude de mesure ?

Seules les composantes analytiques sont prises en compte.

**Les composantes pré-analytiques et post-analytiques sont évaluées et maîtrisées par ailleurs.**

- Les différentes sources d'incertitude significatives (hémolyse, lactescence des échantillons biologiques, durée de centrifugation, etc.) doivent être identifiées et rapportées dans le dossier de validation, accompagnées des préconisations retenues (commentaires accompagnant les comptes rendus de résultats, nouveau prélèvement, etc.), mais ne sont pas incluses dans le calcul de l'incertitude.
- Les variations intra/inter-individuelles sont utiles à l'interprétation des résultats mais ne sont pas exploitées pour le calcul de l'incertitude.

# L'incertitude de mesure est liée à :

- l'erreur aléatoire relative au processus analytique, qui peut être évaluée par le calcul de la fidélité avec les échantillons de contrôle : coefficient de variation (CV, en %) du contrôle interne de qualité (CIQ) calculé pendant une période **d'au moins 6 mois**,
- l'erreur relative au **titre attribué à l'étalon**, traduite par la variabilité observée lors de comparaisons inter-laboratoires.

***En résumé,  
les différentes sources d'incertitude sont  
les suivantes :***

- **Nature de la molécule mesurée** (« mesurande ») (ex. : sodium, potentiométrie directe/indirecte) ;
- **Incertitude liée à la méthode de mesure** (fidélité intermédiaire) (ex. : changement de lot de réactif, changement d'opérateur, variabilité liée au volume prélevé, opération de maintenance courante... ) ;
- **Incertitude liée à l'étalonnage** : valeur assignée à l'étalon et incertitude de mesure communiquée par le fournisseur du système utilisé (ex. : changement de lot d'étalon) ;
- **Incertitude résultant d'autres composantes** (ex. : modélisation de la courbe d'étalonnage, changement des modalités de prétraitement ...).

## **LES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'INCERTITUDE DE RESULTATS QUANTITATIFS (COFRAC SH GTA 14)**

**Le guide rapporte quatre méthodes pouvant s'appliquer  
au domaine de la biologie médicale :**

**1- Méthode GUM**

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

**3- Méthode « CIQ + Etalon fournisseur »**

**4- Méthode « CIQ / EEQ »**

## 1- Méthode « GUM » (méthode de référence reconnue internationalement)

- repose sur l'hypothèse de la connaissance du modèle de mesure physico-chimique décrivant le processus de mesure.
- 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.

***Si une erreur systématique est identifiée, elle est corrigée.***

## 2- Méthode « Intra-laboratoire (CIQ + Matériaux de Référence) »

**Fidélité intermédiaire et justesse** 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)
- **La justesse** peut être établie à partir soit :
  - de matériaux de référence certifiés\* ou non
  - 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 définie par le JCTLM
  - 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 DMDIV*

### 3- Méthode « CIQ + Etalon fournisseur »

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

- l'incertitude liée à la méthode, telle qu'utilisée au laboratoire et représentée par une estimation de la fidélité intermédiaire établie sur des **données de CIQ** au long court permettant de couvrir la variabilité du processus analytique ;
- l'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, reconnue en 2007 par leurs instances réglementaires (National Pathology Accreditation Advisory Council), constitue la base des recommandations de la SFBC de Biologie publiée en 2007.*

## 4- 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 (**CIQ/CIL**).

## **EN PRATIQUE : CONDUITE À TENIR pour évaluer l'incertitude des résultats des examens pratiqués. Plusieurs possibilités :**

- 1- Vous disposez de données relatives au CIQ : écart-type calculé chaque mois pendant au moins 6 mois.**
- 2- Vous disposez de données relatives au CIQ couplé à une comparaison inter-laboratoire (CIQ/CIL) : écart-type et biais calculé par rapport à la valeur cible résultant d'une CIL.**
- 3- Vous disposez de données d'évaluation externe de qualité (EEQ) : biais par rapport à la valeur cible résultant d'une évaluation externe de la qualité.**
- 4- Vous disposez seulement des données relatives à la période de vérification/ validation de la méthode : écart-type de fidélité intermédiaire calculé pour une période restreinte et du biais par rapport à un matériel de référence.**
- 5- Vous utilisez un réactif prêt à l'emploi marqué « CE » et vous disposez des données communiquées par le fournisseur relatives au titrage des étalons (incertitude élargie) par rapport à une préparation de référence.**

## Calcul de l'incertitude de mesure à partir des données CIQ/CIL (1)

- **Principe général :**

Cette approche consiste à combiner l'incertitude liée aux variations prises en compte dans le calcul de la fidélité intermédiaire de la méthode et celle relative aux variations observées par rapport à la valeur cible attribuée aux échantillons de contrôle tels qu'ils sont analysés au cours d'un programme de CIQ/CIL.

Cette méthode propose d'évaluer l'incertitude de mesure à partir des composantes suivantes :

- données de fidélité intermédiaire provenant des valeurs du CIQ cumulées au jour le jour : écart-type calculé jour à jour ;
- résultats observés lors des CIL : biais par rapport à la valeur cible et écart-type des variations au cours du temps.

## Calcul de l'incertitude de mesure à partir des données CIQ/CIL (2)

- ***Choix préliminaires***

Il est recommandé de choisir, pour calculer l'incertitude liée à la méthode ( $u_{\text{méthode}}$ ), avec les données de CIQ :

- une période d'un an ou, à défaut, de 6 mois ;
- deux niveaux de concentration différents en fonction des zones de décision médicale.
- Si la méthode est utilisée depuis peu, une évaluation provisoire peut être réalisée pendant une période plus courte avec au moins 30 valeurs pour chacun des échantillons de contrôle et en incluant si possible un facteur de variabilité.

## Calcul de l'incertitude de mesure à partir des données CIQ/CIL (3)

- 1- Calculer la moyenne, l'écart-type, la variance (écart-type<sup>2</sup>), le CV (écart-type/ moyenne x 100).
- 2- Rassembler les valeurs cibles (moyenne des utilisateurs toutes techniques confondues ou moyenne des groupes de pairs).
- 3- Calculer la différence (biais) entre la moyenne du laboratoire observée chaque mois et l'écart-type des biais ( $\sigma_E$ ) pendant la période d'investigation exprimée en valeur absolue.

## Calcul de l'incertitude de mesure à partir des données CIQ/CIL (4)

L'incertitude est calculée en exploitant la formule suivante :

$$u = \sqrt{u(\text{CIQ})^2 + u(\text{CIL})^2} \text{ avec } u(\text{CIQ}) = \frac{(\text{CV} \times M)}{100} = \text{écart-type} \text{ et } u(\text{CIL}) = \sqrt{\left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

$E$  = moyenne des biais exprimés en valeur absolue pendant la période d'investigation.

$\sigma_E$  = écart-type des biais exprimés en valeur absolue pendant la période d'investigation.

$$\text{soit } u = \sqrt{\left(\frac{(\text{CV} \times M)}{100}\right)^2 + \left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

- On calcule la variance  $u^2$  de l'écart-type de fidélité calculé pendant une période de temps suffisamment longue :  $u(\text{CIQ})^2$ .
- On calcule la variance quadratique  $u(\text{CIL})^2$  : variance liée aux variations entre les différents systèmes analytiques en rapportant la moyenne des différences observées (biais) au cours de l'année avec le programme CIQ/CIL concerné, divisée par  $\sqrt{3}$ .

# Exemple : Dosage du PSA sérique

Calcul de l'incertitude, pour un résultat obtenu à 5,8 µg/L :

- le laboratoire utilise un échantillon de contrôle dont la moyenne des valeurs obtenues chaque jour pendant 1 an est de 6,2 µg/L et l'écart-type de 0,15 µg/L (CV : 2,4 %) ;
- moyenne des valeurs observées (biais = différences) des résultats CIL par rapport à la valeur cible : 0,106 µg/L, écart type 0,104 µg/L.

## Calcul de l'incertitude

$$u^2 = 0,15^2 + 0,106/32 + (0,104)^2 = 0,0225 + 0,0036 + 0,0108 = 0,037 = 0,192$$

## Expression des résultats

- Dans la même unité que le résultat.
- Sous forme d'incertitude élargie (2u) : 0,192 x 2 = 0,38 µg/L.
- Un facteur d'élargissement k = 2 est conseillé pour un intervalle de confiance de 95 % environ, pour une loi normale.

**Le résultat du PSA est donc exprimé comme suit : 5,8 +/- 0,38 µg/L.**

$$u = \sqrt{\left(\frac{CV \times M}{100}\right)^2 + \left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

# Calculs

*(Détermination de l'incertitude de mesure. Ann Biol Clin)*

$$u_{\text{résultat}} = \sqrt{Vu^2_{\text{biais}} + u^2_{\text{méthode}} + u^2_{\text{divers}}}$$

CIL

Reproductibilité (labo)  
données CIQ

Si besoin

$$U_{\text{élargie}} = k (u_{\text{résultat}}) \quad \text{avec } k = 2$$

# Incertitude élargie

- *L'incertitude composée* est symbolisée par

«  $u_c$  »

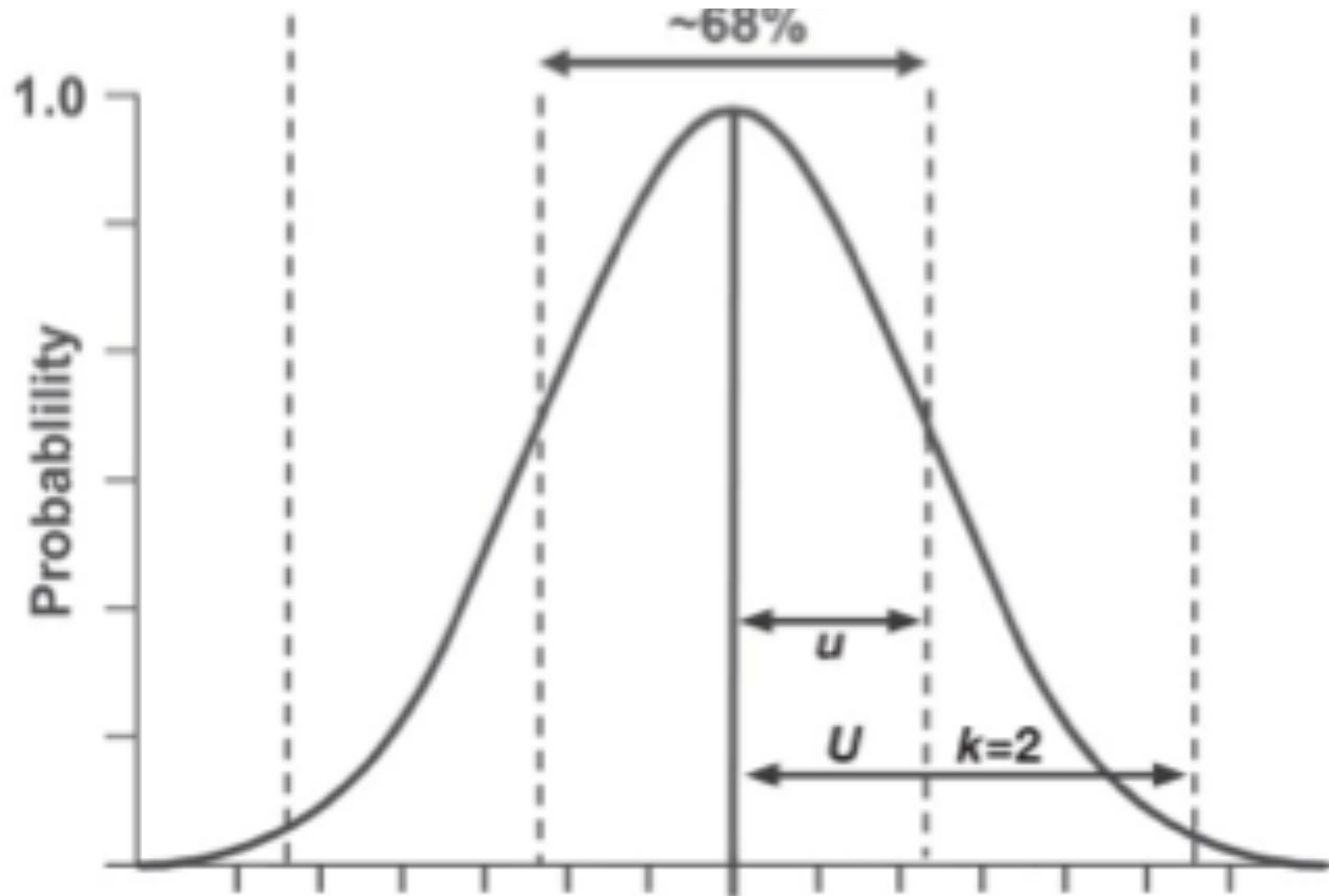
- *L'incertitude élargie* est symbolisée par

«  $U = k$

$(u_c)$  »

$k$  est dit « *facteur d'élargissement* »,  
choisi le plus souvent égal à 2  
(95% de confiance, loi normale)

# Incertitude de mesure



# Calculs

## Approche SFBC

*(Détermination de l'incertitude de mesure. Ann Biol Clin, 2007,65, n°2, 185–200)*

$$u_{\text{résultat}} = \sqrt{v u^2_{\text{étalon}} + u^2_{\text{méthode}} + u^2_{\text{divers}}}$$



$$U_{\text{élargie}} = k (u_{\text{résultat}}) \quad \text{avec } k = 2$$

## Calcul de l'incertitude de mesure (méthode SFBC) cholestérol -1-

- Etalon de travail (calibrateur) fourni par le fabricant est raccordé à l'étalon international NIST 909 S et a une valeur annoncée de 3,40 mmol/L +/- 0,06 mmol/L (k=2)

Le laboratoire utilise 2 échantillons de contrôle : les moyennes des valeurs obtenues chaque jour pendant 1 an sont respectivement de 4,2 et 6,2 mmol/L avec un écart-type de 0,10 et 0,15 mmol/L.

- Quelle est l'incertitude de mesure? Exprimez le résultat pour un patient dont la valeur trouvée est de 5,80 mmol/L.

## Calcul de l'incertitude de mesure (méthode SFBC) cholestérol -2-

$$u_{\text{méthode}} = 0,15 \text{ mmol/l}$$

$$u_{\text{étalonnage}} = 0,03 \text{ mmol/l}$$

$$u^2 = 0,15^2 + 0,03^2 = 0,0234$$

$$u = 0,153 = 0,16$$

incertitude élargie avec  $k=2$  :  $U = 0,32 \text{ mmol/L}$

**5,80 +/- 0,32 mmol/L**

# METHODE CIQ/EEQ

•(proche des valeurs des seuils de décision clinique)

- Méthode d'évaluation repose sur l'exploitation des données internes (CIQ) et externes telles que EEQ ou CIQ externalisés
- Détermination de l'incertitude type composée

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

Composante fidélité intermédiaire

Composante Exactitude/Justesse

- $U^2 (CIQ)$  : représente la variance (carrée de l'écart type) des résultats du CIQ pendant longue période
- $U^2 (EEQ)$  : variance liée à la justesse (biais)

# METHODE CIQ/EEQ

## Objectif :

Déterminer la confiance à accorder à la mesure, notamment aux seuils de décisions cliniques, dans les conditions analytiques décrites.

- Formule :

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

The diagram illustrates the components of the uncertainty formula. The first term,  $\left(\frac{CV \times m}{100}\right)^2$ , is circled in blue and has an arrow pointing to a box labeled  $U^2 (CIQ)$ . The second term,  $\left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2$ , is also circled in blue and has an arrow pointing to a box labeled  $U^2(EEQ)$ . The third term,  $\hat{\sigma}_E^2$ , is not circled and has no arrow pointing to a box.

- Expression de l'incertitude élargie :  $C \pm U$  ( $k=2$ ) unité du SI (U%)
- En unité du SI: valeur cible  $\pm u(C)$  ( $k = 2$ ) en unité du SI

# Exemple en hémostasie : calcul de l'incertitude de mesure du TCA (méthode SH GTA 14 CIQ/EEQ)

Données de l'EEQ :

EEQ	Valeur cible (sec)	Résultat obtenu par le LBM (sec)	BIAIS (sec)
01/2015	51,6	53,2	+ 1,6
03/2014	50,1	50,8	+ 0,7
05/2014	55	55,6	+ 0,6

Données du CIQ

Moyenne du CIQ du laboratoire : 60,6 sec

CV du CIQ : 2,73%

Calculer l'incertitude élargie (k=2) du résultat d'un patient à 53,2 sec

**L'incertitude peut être calculée en exploitant la formule suivante :**

L'incertitude peut être calculée en exploitant la formule suivante :

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

soit en exploitant le biais maximum observé

soit en exploitant la moyenne des biais observés :

$$u = \sqrt{\left(\frac{CV \times M}{100}\right)^2 + \left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \sigma_E^2}$$

$\bar{E}$  = moyenne des biais des EEQ exprimés en valeur absolue pendant la période d'investigation ou écart maximum observé.

$\sigma_E$  = écart-type des biais exprimés en valeur absolue pendant la période d'investigation.

soit en exploitant le biais maximum observé  
soit en exploitant la moyenne des biais observés

# Résultats

CIQ :  $s = 1,65$

EEQ : moyenne des biais (différences par rapport à la valeur cible) : 0,97 sec

écart type des biais : 0,57 sec

Pas de correction du biais dans les résultats rendus

$u$  (CIQ) = 1,65

- En utilisant l'écart max :

$$u \text{ (KEEQ)} = (1,6 / \sqrt{3})^2 = 0,9237$$

$$u_{(c)} = \sqrt{1,65^2 + 0,9237^2} = 1,891$$

$$U = 2 \times 1,891 = 3,78 = 3,8$$

**TCA = 53,2 ± 3,8 sec**

- En utilisant la moyenne des écarts :

$$u \text{ (KEEQ)} = 0,97 / \sqrt{3} = 0,56 \text{ sec}$$

$$u_{(c)} = \sqrt{1,65^2 + 0,56^2 + 0,55^2}$$

$$u_{(c)} = 1,827$$

$$U = 2 \times 1,827 = 3,7 \text{ sec}$$

**TCA = 53,2 ± 3,7 sec**

## COFRAC SH FORM 43 (fibrinogène)

<b>INCERTITUDES (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) :</b>	
<b>Mode de calcul (cf. SH GTA 14) :</b>	<b>Méthode CIQ/EEQ (k=2)</b>
<b>Quantification de l'incertitude (niveau 1 : 1,3 g/L) :</b>	<b>+/- 0.25 g/l</b>
<b>Quantification de l'incertitude (niveau 2 : 2,4 g/l)</b>	<b>+/- 0.11 g/l</b>
<b>Interprétation</b>	<b>Cette information sera communiquée sur demande aux prescripteurs pour interpréter les résultats notamment dans les zones de décision</b>

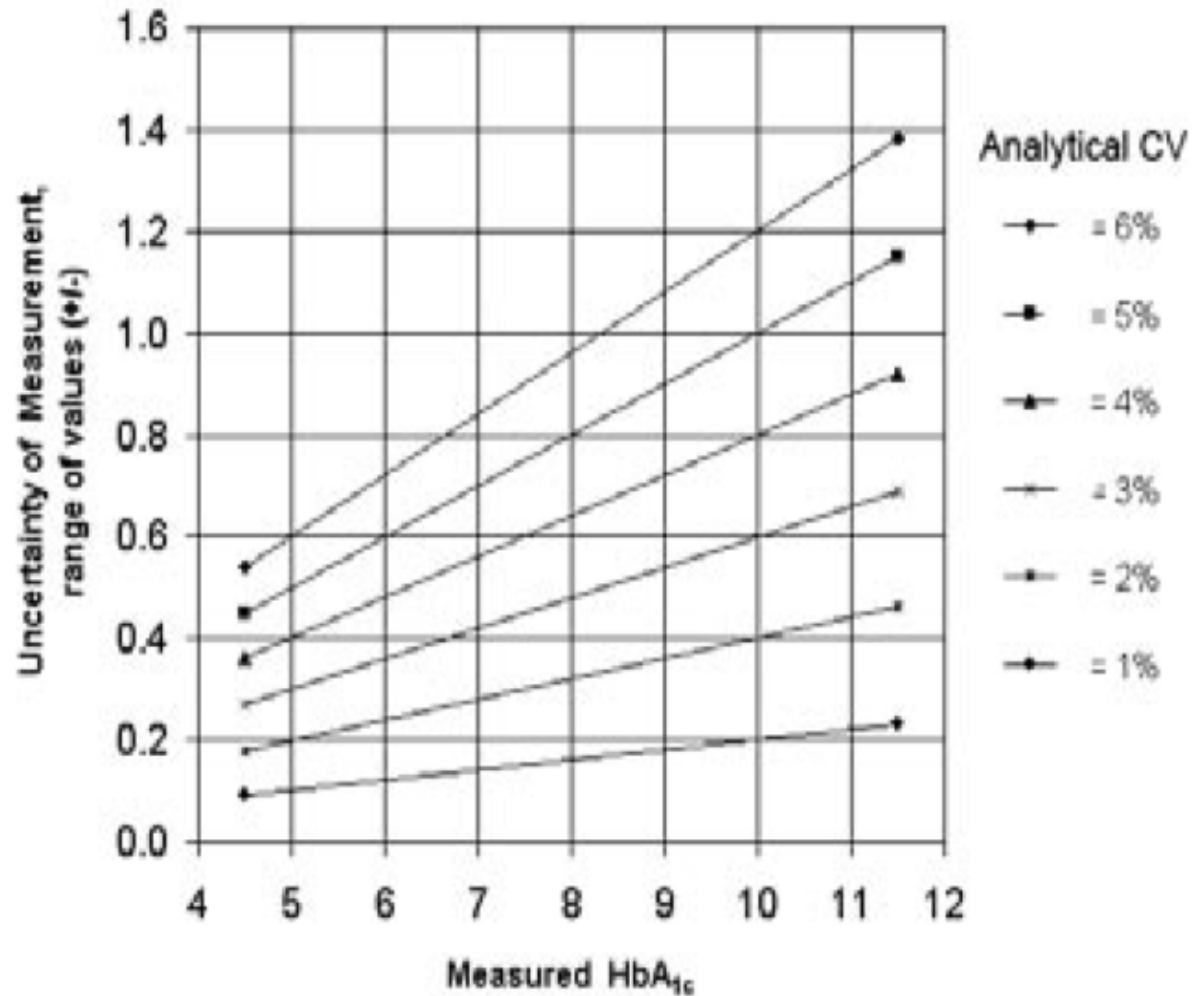
## Evaluation d'un résultat par rapport à une antériorité

(cas où aucune modification n'est intervenue et que l'incertitude sur l'étalonnage est négligeable)

Exemple	Dosage antigène spécifique de la prostate (PSA)
CIQ	
Moyenne CQ1	3 µg/L
ET	0,15 µg/L
CV	5 %
Moyenne CQ2	30 µg/L
ET	1,2
CV	4 %
Différence entre 2 résultats > $\sqrt{2} \times (2 \times ET)$ , soit :	
> $2,8 \times ET$ (en unité) ou > $2,8 \times CV$ (en %)	> $2,8 \times 5 \% = 14 \%$
Résultat R1	3,8 µg/L
Uc 1 (incertitude élargie) : $2 \times ET$	$\pm 0,38 \mu\text{g/L}$ (risque 95 %)
Résultat R2	4,3 µg/L
Uc 2 (incertitude élargie) : $2 \times ET$	$\pm 0,43 \mu\text{g/L}$ (risque 95 %)
Différence observée	$R2 \pm R1 = 4,3 \pm 3,8 = 0,5 \mu\text{g/L}$ soit 13 %
Conclusion	La différence observée n'est pas supérieure aux variations analytiques au risque choisi (95 %)

# HbA1c : Incertitude en fonction du CV

UNCERTAINTY IN HAEMOGLOBIN A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) MEASUREMENT



# COFRAC SH GTA 14

- **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.**

# COFRAC SH GTA 14

**« 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, ... »

# Interprétation de la norme

## En résumé :

- La norme n'exige pas que les résultats soient accompagnés de leur incertitude dans les comptes rendus.
- Le laboratoire aura à définir les cas où il est pertinent et possible de disposer de cette donnée :
  - Lorsqu'il s'agit de résultats quantitatifs
  - Lorsque leur connaissance apporte un élément important à l'interprétation d'un résultat. Par exemple, lorsqu'il existe une **valeur seuil consensuelle** qui entraîne une décision clinique ou thérapeutique ou que le résultat est interprété par rapport à **une antériorité**.
- Par ailleurs, pour déterminer dans ces cas définis, l'incertitude, le laboratoire aura à définir ses composantes les plus importantes à prendre en compte. La plus importante des composantes est relative à la fidélité de la mesure qui prend en compte différents facteurs de variation (changement de manipulateur, variation de l'étalonnage, variation de l'instrument, conditions environnementales...).
- Il existe plusieurs protocoles d'évaluation qui peuvent être utilisés pour ce calcul (SFBC, *Ann Biol Clin* 2007 ; 65 (2) : 185-200, COFRAC LAB GTA 14...)
- Les valeurs de l'incertitude de mesure des résultats sont communiquées aux prescripteurs sur demande.