

Université Pierre et Marie Curie  
Paris 6

**MÉMOIRE  
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE  
« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE  
DE BIOLOGIE MÉDICALE »**

**CRITERES ET OUTILS POUR LA VERIFICATION DE  
METHODES (PORTEE A)  
APPLICATION AU COBAS 6000**

LESAGE LUDRIC  
2010

Directeur du mémoire :

Dr VAUBOURDOLLE MICHEL

### **NOTE AU LECTEUR**

Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité et Guide de bonne pratique des analyses de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné.

**AUTEUR :**

LESAGE LUDRIC

Responsable assurance qualité LBM LA SCALA(75)

**DIRECTEUR DE MEMOIRE :**

Dr VAUBOURDOLLE MICHEL

Biologiste des hôpitaux

Hôpital Saint Antoine, PARIS

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à **Monsieur VAUBOURDOLLE Michel**, Biologiste des Hôpitaux de Paris, de m'avoir fait l'honneur d'être le Directeur de ce mémoire, et de m'avoir prodigué ses précieux conseils pendant sa rédaction.

Un remerciement particulier pour sa disponibilité à **Monsieur PARGADE Vincent**, Biologiste au Laboratoire de Biologie Médicale LA SCALA (Paris 14) qui m'a apporté ses connaissances précieuses dans le domaine étudié.

Enfin, je remercie chaleureusement l'ensemble du laboratoire LA SCALA, et en particulier **Madame SARMINI Hala**, **Monsieur SADENFIS Stéphane** pour m'avoir aidé, soutenu et encouragé tout au long de ce travail et du D.U. assurance qualité.

## Table des matières

### Préambule

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Méthodologie.....</b>	<b>2</b>
<b>I. Référentiels.....</b>	<b>2</b>
<b>II. Méthodologie des paramètres à valider.....</b>	<b>2</b>
1) Le Qui ? Le Quoi et le Où ?.....	2
2) Le Quand ? Le Comment ? Le Combien ? Et le pourquoi ?.....	3
<b>Résultats.....</b>	<b>18</b>
<b>I. Test des outils statistiques sur site.....</b>	<b>18</b>
1) Etude de répétabilité.....	18
2) Etude de reproductibilité.....	19
3) Approche de la justesse.....	19
4) Etude de la sensibilité.....	19
5) Contamination inter échantillon.....	20
6) Evaluation de linéarité.....	21
7) Corrélation.....	22
8) Détermination des valeurs de références.....	23
9) Détermination de l'incertitude de mesure.....	23
<b>Discussion.....</b>	<b>24</b>
<b>I. Choix des outils pour les critères de validation de méthode.....</b>	<b>24</b>
1) Répétabilité.....	24
2) Reproductibilité.....	24
3) Justesse.....	24
4) Etude de sensibilité.....	25
5) Contamination inter-échantillon.....	25
6) Linéarité.....	25
7) Corrélation.....	26
8) Détermination des valeurs de références.....	26
9) Incertitude de mesure.....	27
<b>II. Projet de validation préliminaire du module COBAS C501.....</b>	<b>27</b>
<b>III. Suivi des performances en routine.....</b>	<b>27</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>28</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>29</b>
1) Les ouvrages.....	29
2) Référence normative et documentation COFRAC.....	29
3) Articles scientifiques.....	30
<b>Liste des annexes :.....</b>	<b>32</b>

## Préambule

Le laboratoire LA SCALA est un laboratoire de biologie médicale polyvalent. Les différents sites accueillent les patients du lundi au samedi et proposent un service de prélèvements à domicile. Le laboratoire offre également un service de nuit et d'urgence pour les cliniques privées sous contrat.

Depuis plusieurs années, la Qualité a été une de nos préoccupations majeures aussi bien au niveau de la fiabilité des résultats qu'au niveau de l'accueil des patients. C'est dans cette optique que nous avons engagé le laboratoire dans une démarche qualité reconnue aujourd'hui par la qualification BIOQUALITE. La mise en œuvre de ce système de management de la qualité a permis d'optimiser notre gestion du quotidien, notre organisation et d'améliorer la qualité de nos résultats.

Afin de garder la confiance de nos patients, les fidéliser et gagner la confiance de nos nouveaux patients, nous avons décidé, de façon déterminée, d'atteindre et de maintenir le plus haut niveau de Qualité. Pour tenir cet engagement, nous avons défini une politique Qualité multi-sites qui prévoit :

- ✓ De doter le laboratoire d'un système qualité conforme aux exigences des référentiels GBEA et Norme NF EN ISO 15189 et dans le respect des bonnes pratiques professionnelles de laboratoire définies par les sociétés savantes et par la réglementation en vigueur ;
- ✓ De mesurer de manière régulière la qualité de nos services en exploitant les sources d'informations externes (enquêtes de satisfaction, fiches de réclamations) et internes (audits, indicateurs qualités) ;
- ✓ D'informer l'ensemble du personnel de l'avancement de la démarche qualité au travers de ses indicateurs et de réunions d'informations ;
- ✓ D'identifier, de mesurer et de travailler à réduire les non-qualités de nos services en mettant en œuvre des actions liées aux non-conformités ;
- ✓ De mettre en œuvre les moyens techniques (automates, matériel de communication, informatique, dispositifs de prélèvement assurant la sécurité du personnel et des patients), les moyens financiers pour l'entretien et la modernisation des locaux et les moyens humains (Formation du personnel, implication dans la démarche qualité) nécessaires à l'atteinte des objectifs

Cette mission a été confiée à la cellule qualité, représentée par Mr SADENFIS Stéphane (Directeur qualité), Mlle CUPIF Charlotte (Réfèrent qualité pour le service bactériologie) et moi-même (Responsable assurance qualité). Cette cellule dispose de la délégation de la direction, et a autorité pour mettre en œuvre et gérer le système de management de la qualité au laboratoire en vue d'atteindre les objectifs que nous nous sommes fixés. Un réfèrent qualité est nommé sur chacun des sites périphériques pour que l'information qualité soit relayée sur l'ensemble de la structure.

En s'assurant de l'implication de l'ensemble du personnel du laboratoire, nous serons en mesure de répondre aux besoins de nos clients et de leur apporter la satisfaction qu'ils sont en droit attendre.

Le LBM LA SCALA a validé sur site sa qualification Bio-qualité grâce à un audit AFAQ en juin 2010. Celui avait pour but de définir un plan d'action permettant au laboratoire de déposer un dossier d'accréditation COFRAC avant 2012. (Phase 3 Bio Qualité).

Cet audit a permis de dégager trois axes de travail essentiels :

- L'habilitation du personnel
- La métrologie
- La validation des méthodes analytiques utilisées par le laboratoire

Le sujet de mémoire s'inscrit donc pleinement dans la politique qualité du laboratoire et doit-nous permettre d'un part de mieux appréhender cet axe de travail et d'autre part de lancer ce processus.

## Introduction

Le LBM La Scala est un laboratoire multi-sites où l'ensemble des prélèvements réalisés sur les sept sites est traité sur un seul plateau technique. Suite à l'ordonnance du 15 janvier 2010, l'objectif principal du laboratoire est d'obtenir l'accréditation NF EN ISO 15189 avant fin 2013 pour une partie de son activité. Suite à un audit de notre système de management de la qualité par l'association Bio Qualité, une des exigences de cette norme non satisfaite à ce jour, requiert une vérification des méthodes utilisées sur le plateau technique. Il s'agit plus précisément d'une vérification du couple analyseur/réactif dans les conditions environnementales du laboratoire. La norme demande donc au LBM de vérifier que les performances annoncées par le fournisseur sont applicables dans son propre contexte. Cette vérification consiste à étudier différents critères permettant de juger de la qualité du résultat rendu aux patients par le laboratoire. Le LBM LA SCALA souhaite intégrer dans son système de management de la qualité une procédure performante et fiable tout en optimisant les conditions et la fiabilité du processus de validation de méthodes.

En effet, une des premières difficultés est d'incorporer la vérification des performances dans la routine du laboratoire et d'optimiser les besoins humains et financiers. Au laboratoire LA SCALA, la grande majorité des automates est en place depuis plus d'un an. Dans ce contexte, la mise à disposition de l'analyseur et l'adaptation des plannings sont très difficiles.

L'objectif de ce mémoire est donc de proposer un modèle de travail optimisé pour chaque critère de vérification ainsi que des outils adaptés afin d'obtenir la reconnaissance par le COFRAC<sup>1</sup> de la compétence technique de notre laboratoire.

Pour cela, nous avons étudié, pour chaque critère de vérification, les différents protocoles proposés par les divers référentiels existants. Suite à cette étude, nous proposons, pour chaque critère, une procédure de vérification adaptée et nous avons créé un tableur Excel permettant l'enregistrement et l'analyse des données. En gardant à l'esprit qu'en biologie médicale, les tests biologiques réalisés répondent à des questions médicales, nous avons essayé de proposer un périmètre de validation pour chaque analyte dosé par le module C501 du COBAS 6000 de Roche Diagnostics.


---

<sup>1</sup> Comité Français d'Accréditation

## Méthodologie

Les définitions des termes spécifiques au sujet étudié sont présentes dans l'annexe 1

### **I. Référentiels**

La mise en place d'une procédure de validation de méthodes nécessite une étude bibliographique des documents « référence » publiés sur le sujet par les sociétés savantes. La liste donnée dans la bibliographie indique les référentiels qui ont été étudiés pour déterminer la méthodologie des critères de validation d'une méthode analytique. Le symbole  renvoi le lecteur à la bibliographie (Page 29).

### **II. Méthodologie des paramètres à valider**

Pour chaque critère de validation, la méthode QQQCCP a été appliquée.

#### **1) Le Qui ? Le Quoi et le Où ?**

**Qui ?** Lors de la phase préliminaire de réflexion, les intervenants doivent être identifiés. Nous estimons qu'un groupe de travail doit être formé pour chaque système (automate). Ce groupe est composé par le responsable qualité (RAQ) ou son délégué, un biologiste compétant sur le système concerné et le référent de paillasse. Chaque membre de ce groupe a un rôle bien défini :

- **Biologiste :** Diriger l'étude bibliographique. Décider du contenu du dossier de validation et des objectifs de performance de la technique.
- **RAQ :** Etudier les CQE et CQI. Recueillir des données auprès du fournisseur.
- **Référent de paillasse :** Organiser la mise en place des essais nécessaires au recueil des données.

**Quoi ?** Ce groupe de travail aura pour première mission de définir pour chaque analyte concerné, les critères de performance qu'il est nécessaire de vérifier. En effet, c'est grâce à l'étude bibliographique réalisée par le groupe de travail que le contenu du dossier va être défini.

**Où ?** Le laboratoire étant un laboratoire multi-sites avec un seul plateau technique, la vérification des performances analytiques ne concerne que ce dernier.

## 2) Le Quand ? Le Comment ? Le Combien ? Et le pourquoi ?

### a) Etude de répétabilité

**Quand ?** La répétabilité n'est pas imposée par le LAB GTA04 <sup>5</sup> pour les méthodes qualitatives. Néanmoins, il peut être intéressant de réaliser cette évaluation pour des paramètres très sensibles. Le laboratoire jugera la pertinence d'une telle investigation. L'étude de répétabilité est le premier paramètre à être vérifié lorsque débute le processus de validation de la méthode. Celle-ci est réalisée avant le passage en routine du système.

**Comment ?** Pour le LAB GTA 04 <sup>5</sup>, l'essai de répétabilité consiste à effectuer le dosage ou la recherche d'un même échantillon pour la même analyse dans des conditions standardisées : même opérateur, mêmes lots et réactifs, même instrument, même calibrateur. L'objectif est de caractériser la meilleure performance possible, dans des conditions optimales.

En pratique, cet essai est réalisé au cours d'une même série. Il est recommandé par le LAB GTA 04 <sup>5</sup> d'utiliser plusieurs niveaux de concentration ("bas", "moyen", "élevé").

Pour le choix des échantillons, la SFBC <sup>17</sup> et le LAB GTA 04 <sup>5</sup> recommandent d'utiliser les Contrôles de Qualité ou les calibrants du fournisseur. Le nombre de répétats nécessaires varie selon les sources. En effet, les échantillons choisis doivent être analysés 15 fois chacun selon la SFBC <sup>17</sup> et entre 10 à 30 fois selon le LAB GTA 04 <sup>5</sup>. Ils doivent être traités au cours d'une même journée, sur le même automate, avec un même lot pour chaque produit et par le même opérateur. Le LAB GTA 04 <sup>5</sup> indique que le nombre de répétats peut être réduit à cinq pour les techniques manuelles et/ou un réactif très onéreux.

L'exploitation des résultats consiste à calculer la moyenne (m), l'écart-type (s) et le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales de chaque série. L'ensemble des fournisseurs fonctionne avec des tableurs Excel. Le CV est à comparer avec les valeurs proposées soit par le fabricant soit dans le document d'Anne Vassault et Al. <sup>18</sup>.

Pour valider la répétabilité du système, les CV obtenus pour l'ensemble des niveaux choisis doivent être inférieurs aux CV limites prédéfinis. Dans le cas contraire, une étude des causes doit être menée.

**Combien ?** L'étude de la répétabilité nécessite entre 5 et 30 tests. Le nombre de test étant fonction du nombre de niveau de contrôle choisi par le groupe de travail. Pour certains paramètres dont le réactif est très onéreux, le nombre de répétats peut être diminué à 5 par niveau de contrôle choisi.

**Pourquoi ?** La répétabilité est un paramètre qui permet d'apprécier la fidélité du couple automate/réactif. Elle donne un aperçu de la robustesse de l'automate.

### ***b) Etude de reproductibilité***

**Quand ?** Pour le LAB GTA 04<sup>5</sup>, cette étude est obligatoire pour les analyses quantitatives et semi-quantitatives.

**Comment ?** Pour le LAB GTA 04<sup>5</sup>, l'essai de reproductibilité (interne au laboratoire, ou fidélité intermédiaire) consiste à effectuer l'analyse d'un même échantillon pour la même analyse dans des conditions différentes : l'opérateur, les lots de réactifs, les calibrateurs et courbes de calibration peuvent être des données variables, correspondant à une activité normale et quotidienne du laboratoire, pour évaluer la fidélité intermédiaire en routine.

En pratique, le LAB GTA 04<sup>5</sup> conseille la réalisation des essais au cours de séries successives, au maximum 2 par jour, par le passage des échantillons de Contrôle de Qualité Interne (CQI) quotidiens (15 à 30 déterminations minimum, selon les techniques sont nécessaires pour chacun des types d'échantillons). La SFBC<sup>17</sup> préconise quant à elle une reproductibilité sur 5 jours au minimum avec deux répétats par jour. A.Vassault<sup>15</sup> recommande, au moins, 15 séries différentes, chaque spécimen de contrôle en double, réparti l'un en début, l'autre en fin de série.

Le LAB GTA 04<sup>5</sup> fait remarquer que cette évaluation peut être menée après l'installation en routine du système analytique. Les Contrôles de Qualité sont alors analysés chaque jour 1 fois par jour pendant 28 à 30 jours. Les opérateurs, les conditions environnementales et les lots de Contrôles de Qualité (voir la péremption de ces produits) peuvent donc varier.

L'exploitation des résultats consiste à calculer la moyenne (m), l'écart-type (s) et le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales de chaque série. Le CV est à

comparer avec les valeurs proposées soit par le fabricant soit dans le document d'Anne Vassault et al.

Pour conclure sur la reproductibilité, on utilise le même principe que pour la répétabilité. Dans le cas contraire, l'étude de cause doit être orientée vers un problème de calibration, de reconstitution ou de réactif.


**Combien ?** L'étude de reproductibilité nécessite entre 10 et 30 tests selon le protocole mis en place.


**Pourquoi ?** Elle permet, avec la répétabilité d'apprécier la fidélité du couple automate/réactif

### ***c) Approche de la justesse***


**Quand ?** La justesse est évaluée pour une analyse quantitative. Lorsque l'analyse est déjà en routine, le résultat du CQE permet le contrôle périodique de la justesse.

**Comment ?** En biologie médicale, il n'existe pas, à de rares exceptions près, d'échantillons de contrôles raccordés sur le plan métrologique à des étalons internationaux ; il est donc impossible de parler stricto sensu de "valeur vraie" et par là-même de justesse.

En absence d'échantillon certifié, le LAB GTA 04 <sup>5</sup> conseille d'utiliser des échantillons utilisés pour des EEQ réguliers et pour lesquels la valeur cible retenue est la moyenne des résultats cumulés de l'ensemble des utilisateurs de la méthode pour le lot en cours.

Le LAB GTA 04 <sup>5</sup>, recommande (mais pas obligatoirement) d'utiliser des échantillons de différentes origines commerciales (indépendante du couple analyseur/technique). Dans le cas où il n'existe pas d'EEQ régulier, le laboratoire peut donc utiliser ses CQI pour évaluer la justesse de son système. Dans ce cas, la justesse, quantifiée par le biais, est estimée en comparant la moyenne obtenue (m) lors de l'étude de répétabilité et/ou de reproductibilité à la valeur cible attendue, assimilée à la valeur "vraie" (v) de l'échantillon testé (mesurande). Elle est exprimée en pourcentage de la valeur cible, selon le calcul suivant :

$$\text{Biais en \%} = [(m - v) / v] \times 100$$


Pour conclure sur la justesse des résultats donnés par le couple étudié, le biais obtenu est comparé au biais limite fourni par la SFBC <sup>18</sup> publié par A. Vassault et al. dans l'article « Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques ». Si les biais obtenus sont inférieurs au biais limite, la justesse est validée sinon une étude des causes doit être engagée. Une attention particulière doit être portée sur la calibration.

**Combien ?** L'étude de la justesse nécessite au total un multiple de 20 tests. Ce multiple étant fonction du nombre de niveaux de contrôle choisis par le groupe de travail. Pour certains paramètres dont le réactif est très onéreux, l'utilisation des données obtenues par les essais de répétabilité permet de limiter le coût financier de la qualification. En cas de système déjà en routine, la justesse et le biais sont estimés par l'EEQ.

**Pourquoi ?** Cette étude permet de vérifier la justesse des résultats rendus aux patients. Cette étude est d'autant plus pertinente qu'elle concerne une zone de mesure proche du seuil pathologique (Glycémie, BNP, HBA<sub>1</sub>C) ou une zone de valeurs très fréquemment mesurées.

#### *d) Etude de la sensibilité*

##### Détermination de la limite de détection

**Quand ?** Pour le LAB GTA 04 <sup>5</sup>, ce paramètre est évalué pour les méthodes fournissant un résultat final de type quantitatif uniquement. Il est utile de valider la limite de détection d'un couple automate réactif pour des analytes dont la valeur physiologique normale est proche de zéro (Ex : HCG, Troponine, Lithium)

**Comment ?** L'étude de la limite de détection est basée sur l'analyse statistique de la différence de signaux observés pour les blancs et les échantillons. Pour l'estimer, tous les référentiels utilisent formule suivante :

$$\text{Limite de détection} = m + 3S$$

Avec **m** la moyenne des mesures du blanc réactif et **S** l'écart type de mesure

Cette formule sous-entend que la limite de détection dépend du CV obtenu. Etant donné que qu'un CV augmente quand on diminue le nombre de répétât, la détermination de ce nombre semble donc fondamentale. Le LAB GTA 04<sup>5</sup> recommande d'effectuer 30 mesures répétées du blanc dépourvu de la substance à doser (calibrateur zéro, diluant) contre seulement 10 mesures pour la SFBC<sup>17</sup>. Les recommandations de l'IUPAC confirment la méthode choisie par le LAB GTA 04 mais avec un nombre de détermination beaucoup plus faible (Seulement 6)<sup>14</sup>. A.Vassault<sup>15</sup> donne le même nombre de répétât que la LAB GTA 04.

Le résultat obtenu devra être inférieur à la limite basse du domaine de mesure définie pour chaque paramètre par le fabricant.

**Combien ?** Ce paramètre nécessite l'utilisation de 10 tests à 30 tests.

**Pourquoi ?** Ce paramètre permet de définir la borne basse du domaine de mesure. Aucun résultat du laboratoire ne pourra être rendu avec une valeur inférieure à cette limite de détection.

### **Détermination de la limite de quantification**

**Quand ?** Ce paramètre est évalué pour les méthodes fournissant un résultat final de type quantitatif uniquement.

Il semble très judicieux de vérifier sur site ce paramètre uniquement pour les analytes qui, dès de faibles taux, ont un intérêt de diagnostic (Ex : Troponine).

**Comment ?** Pour le LAB GTA 04<sup>5</sup>, le seuil de quantification correspond à « la plus petite valeur exprimée en concentration, rendue avec une confiance acceptable et d'incertitude connue. Il est convenu qu'il s'agit donc de la valeur pour laquelle le CV et/ou l'écart à la valeur théorique est supérieur à une valeur préétablie, fonction du paramètre à doser (exemple: 10 %, dans le cas de la troponine plasmatique). »

Pour cela, le LAB GTA 04<sup>5</sup> préconise de réaliser des dilutions du calibrateur ou de l'échantillon de Contrôle de Qualité Interne le plus bas (différent de 0) avec le diluant, selon le

schéma : 100 + 0 ; 90 + 10 ; ....10 + 90 ; 0 + 100 soit 11 échantillons à mesurer chacun 10 fois dans une série unique.

Pour déterminer le seuil de quantification, on calcule, pour chaque série de mesures des différentes dilutions, l'écart-type (s), le Coefficient de Variation (CV) et l'écart de la moyenne (m) à la valeur théorique. Le CV obtenu pour chaque dilution est comparé à un CV limite prédéfini. La dernière dilution dont le CV est inférieur au CV limite représente le Seuil de détection.

**Combien ?** Contrairement à la limite de détection, la détermination du seuil (ou limite) de quantification est beaucoup plus longue et coûteuse. En effet, cette étude nécessite 110 tests si on respecte les recommandations du LAB GTA 04<sup>5</sup>.

**Pourquoi ?** La détermination du seuil de quantification permet d'évaluer la plus petite valeur rendue par le couple automate/réactif avec une confiance acceptable. Cela permet, pour les analytes dont la détection même à de très faibles taux est essentielle au diagnostic biologique (Exemple de la troponine).

#### ***e) Contamination inter échantillon***

**Quand ?** Pour certains analytes et pour certains types d'échantillons, une étude sur une éventuelle contamination entre échantillons peut être nécessaire. En effet, ce choix doit se faire lors de l'étude préliminaire.

**Comment ?** Pour cette étude, le LAB GTA 04<sup>5</sup> préconise l'utilisation d'un échantillon ayant une concentration élevée en analytes concernés et un avec une concentration faible. L'échantillon élevé est analysé trois fois consécutivement (H1, H2, H3), suivi par trois analyses de l'échantillon bas (B1, B2, B3). La contamination est alors calculée selon la formule suivante :

$$\text{Contamination en \%} = [(B1-B3) / H] \times 100$$

Le protocole d'étude de la contamination d'un spécimen par un autre donné par la SFBC<sup>10</sup> recommande un autre mode opératoire. La séquence (B1-B2-H1-H2) est répétée


cinq fois dans la même série. Le pourcentage de contamination est alors calculé par la formule suivante :

$$Ic\% = [(B1-B2)/(H2-B2)] \times 100$$


Ainsi, en admettant que pour une technique donnée, le pourcentage de contamination est constant au cours du temps, on peut alors calculer l'effet de contamination.

Grâce à cet indice de contamination, on peut calculer l'effet de contamination d'un échantillon E1 sur un échantillon E2 lorsqu'E1 est très supérieur à E2.

$$(E1-E2) \times Ic\% = \text{Effet contaminant à déduire de la valeur de E2.}$$

Pour évaluer une contamination inter-échantillon, un test statistique de comparaison de moyenne peut être réalisé. Dans leur étude A. FERRÉ et col. <sup>12</sup> réalise une étude de la contamination en réalisant le dosage de deux échantillons, un de concentration basse (B) et l'autre de concentration élevée (H) selon la séquence suivante :


**B1B2H1H2 B1B2H1H2 B1B2H1H2 B1B2H1H2 B1B2H1H2**


Les moyennes de B1 et B2 sont calculées et un test de comparaison de moyenne (Student) <sup>2</sup> est réalisé. Le protocole est donné en *annexe 2*




**Combien ?** Pour déterminer la contamination inter-échantillon, 6 tests seront utilisés dans un premier temps. Une étude complémentaire de l'effet contaminant peut être réalisée avec 20 tests supplémentaires.

**Pourquoi ?** L'objectif principal est de prévenir la contamination inter-échantillon en la dépistant puis, dans le cas d'une forte contamination, de décider la mise en place d'actions correctives pour pallier à ce risque. (Ex Séquence de lavage supplémentaire, repasse de l'échantillon...)

### **f) Evaluation de linéarité**


**Quand ?** Cette étude, comme le précise le LAB GTA 04 <sup>5</sup> n'est à réaliser uniquement pour des analytes qui ont une large étendue de mesure. L'étude préliminaire permet donc de valider le bien fondé d'une telle vérification. Cette vérification permet de rappeler les limites (supérieures et inférieures) au-delà desquelles l'extrapolation des résultats est illicite.


**Comment ?** Le LAB GTA 04 <sup>5</sup> propose d'évaluer la linéarité « par dilution d'échantillons de concentration très élevée, les résultats obtenus permettront de vérifier cette linéarité, mais aussi de s'assurer de la nature du diluant nécessaire et/ou recommandé et des pipettes utilisées à cet effet ». L'évaluation de la linéarité et son interprétation ne sont pas développés dans ce référentiel.

Le protocole proposé par la SFBC <sup>17</sup> est plus complet que celui du LAB GTA 04 <sup>5</sup>, notamment l'analyse graphique des données. La SFBC <sup>17</sup> recommande l'utilisation soit des échantillons de contrôle ou de calibration soit l'utilisation d'un échantillon patient. Le protocole proposé est le suivant :

- ✓ Effectuer des dilutions appropriées de la solution primaire choisie en 3 exemplaires de chaque dilution. Les dilutions au nombre de 6 au minimum sont réparties sur l'ensemble du domaine de mesure à explorer.
- ✓ Chaque jour, pendant 3 jours, effectuer l'analyse des 3 exemplaires de chaque dilution.
- ✓ Dans un tableur, reporter pour chaque dilution, la valeur théorique (X).
- ✓ Calculer pour chaque dilution la moyenne et l'écart type des mesures réalisées (Y).
- ✓ Tracer (Y) en fonction de (X).
- ✓ Tracer la droite idéale  $Y=X$  (X étant la valeur théorique).
- ✓ Tracer la droite des moindres carrés.

Les points (haut et bas) qui sont en dehors de l'intervalle de confiance représentent les limites de linéarité. L'inconvénient est que l'on ne valide pas la linéarité dans un domaine de mesure mais on définit plutôt des bornes de linéarité sur un modèle linéaire à CV proportionnel.

Dans son ouvrage « Statistiques médicales et biologiques », Fethi BORSALI <sup>1</sup> propose un test de linéarité. Celui-ci permet de vérifier qu'un nuage de point (x ; y) est reparti suivant


une droite linéaire. Ce test n'est possible que s'il y a des répétitions de valeur  $y$  pour chaque valeur théorique  $x$ . Le protocole de la SFBC <sup>17</sup> peut être appliqué pour obtenir ces valeurs et remplir les conditions énoncées par l'auteur. Le protocole d'étude est le suivant :

- ✓ Chaque jour, pendant 3 jours, effectuer l'analyse des 3 exemplaires de chaque dilution.
- ✓ Dans un tableur, reporter pour chaque dilution, la valeur théorique (X).
- ✓ Calculer pour chaque dilution la moyenne et l'écart type des mesures réalisées (Y).
- ✓ Tracer (Y) en fonction de (X).
- ✓ Grâce au logiciel Excel, tracer la droite de régression et noter la formule de cette droite ( $y = a \cdot x + b$ ).
- ✓ Réaliser un test de Fischer-Snedecor pour la linéarité. Le protocole présenté en *(Annexe 3)*


**Combien ?** L'étude de linéarité dépend du nombre de dilutions et du nombre de mesures réalisées par dilution.

**Pourquoi ?** L'étude de la linéarité permet de s'assurer de la linéarité du système mais également de valider la nature du diluant et la pipette automatique utilisée en routine pour réaliser les dilutions.

### ***g) Corrélation***

**Quand ?** Le LAB GTA 04 <sup>5</sup> indique qu'il est indispensable d'avoir réalisé les vérifications de répétabilité, reproductibilité, justesse, inexactitude et éventuellement de la stabilité, limite de détection et seuil de quantification. Une étude de corrélation doit être réalisée quand :

- Le laboratoire change d'automate et ne souhaite pas de rupture d'antériorité.
- Le laboratoire utilise deux automates en miroir.
- Le laboratoire possède des automates de « backup ».

**Comment ?** Pour comparer deux méthodes, le LAB GTA <sup>5</sup> conseille de choisir au moins une quarantaine d'échantillons de patients qui sont analysés en parallèle avec les systèmes analytiques respectifs. Le délai d'analyses entre les deux techniques doit être le plus court possible, pour limiter toute discordance due à la stabilité des analytes dans l'échantillon. Pour

exploiter au mieux les résultats, la répartition des échantillons biologiques à retenir, en fonction de leur niveau de concentration, devrait être proche de celle proposée par la SFBC.

L'ensemble des résultats est saisi dans un tableur Excel. Une analyse de chaque couple est réalisée immédiatement pour vérifier si la discordance est supérieure aux limites préétablies. Pour chacun des couples ( $X_i$  ;  $Y_i$ ) retenus, on calcule les différences  $X_i - Y_i$  et les rapports  $Y_i / X_i$ . Grâce à ces valeurs, on trace les graphiques suivants :

- $(X_i - Y_i)$  en fonction de  $X_i$
- $(Y_i / X_i)$  en fonction de  $X_i$

L'étude des graphiques permet de valider la corrélation des deux techniques quand les différences sont proches de 0 et les rapports proches de 1, les limites acceptables étant définies à l'avance par le laboratoire. Cette méthode, très intuitive et peu précise ne permet pas ni de quantifier la corrélation ni de la valider avec un risque statistique défini.

Le Protocole VALTEC [17](#) est beaucoup plus précis sur l'interprétation d'une telle investigation que le LAB GTA 04 [5](#). Il recommande, après avoir réalisé les représentations graphiques précédentes, de procéder à une étude de la régression. Parmi les droites de régression proposées par la SFBC [17](#) et qui répondent aux critères fixés (York, Deming, Passing Bablock...), l'utilisation de la droite d'allométrie (ou droite des moindres rectangles) semble être la plus facilement exploitable. Elle est plus couramment utilisée comme le démontre l'étude d'A. FERRÉ [12](#) et col. ou encore dans la procédure de validation d'une technique publiée par A. Vassault [15](#). L'avantage non négligeable de cette méthode est d'être utilisable avec une simple calculatrice ou un tableur Excel.

Les valeurs obtenues par les quarante échantillons analysés permettent le calcul des paramètres de la droite de régression d'allométrie :

$$\text{➤ } y = bx + a$$

$$\text{➤ } a = my_i - (b \cdot mx_i)$$

$$\text{➤ } b = Sy_i / Sx_i$$

*$x$  = variable de mesure de la technique A ;  $y$  = variable de mesure de la technique B  $my_i$  = moyenne des valeurs  $y_i$  ;  $mx_i$  = moyenne des valeurs  $x_i$  ;  $Sy_i$  = écart type des valeurs  $y_i$   $Sx_i$  = écart type des valeurs  $x_i$*

L'interprétation permet d'évaluer la présence ou l'absence de différences significatives entre les résultats de la technique A et ceux de la technique B. Dans le cas théorique où aucune différence n'existe entre les deux techniques, la pente de la droite de régression est égale à 1 et l'ordonnée à l'origine est égale à 0. Si les valeurs de a et b sont éloignées des valeurs cibles, il convient de déterminer la nature des différences constatées Sont-elles systématiques (constante ou proportionnelle) ? Sont-elles aléatoires ? Sont-elles grossières ?

**Combien ?** L'étude de corrélation est assez coûteuse en test, elle demande 50 tests environ par technique.



**Pourquoi ?** Elle permet de valider la corrélation des résultats rendus par les deux techniques.

En cas de grosse différence lors d'un changement d'automate, cette étude permet d'informer les cliniciens du degré de variation afin de relativiser les antécédents du patient.

En cas de grosse différence lors d'utilisation des deux techniques en miroir, cette étude permet d'attribuer un facteur multiplicateur correctif à l'une des deux techniques.

#### ***h) Détermination des valeurs de références***

**Quand ?** Les valeurs de références sont vérifiées le plus souvent par la bibliographie. Si le laboratoire juge utile de le vérifier par le calcul, cette investigation est réalisée après le passage en routine afin d'obtenir les données patients.

**Comment ?** Le LAB GTA 04 <sup>5</sup> préconise le choix d'au moins 100 patients exempts de pathologie concernant l'analyte testé. Une vérification de la répartition de la population choisie est réalisée soit par bibliographie soit par un calcul pas toujours évident. En statistique, comme nous l'indique BORSALI <sup>1</sup> pour être sûr d'avoir une population de type gaussienne, il faut choisir une population très importante. Pour cela, notre logiciel de gestion de laboratoire, permet de faire des requêtes statistiques. Il nous est donc possible d'extraire, après une période d'utilisation en routine de l'automate, un nombre important de valeurs comprises dans un intervalle prédéfini.

Les valeurs obtenues permettent le calcul de la moyenne et de l'écart type. Afin d'évaluer au plus juste l'intervalle de référence, on élimine toutes les valeurs supérieures à

$m+2s$  ou inférieures à  $m-2s$ . On calcule alors la moyenne normalisée et l'écart type normalisé. Les valeurs de références sont données par l'intervalle  $[m_n-2s ; m_n+2s]$ .

**Combien :** Cette étude ne coûte aucun test supplémentaire.

**Pourquoi :** La détermination de l'intervalle de référence permet de réajuster les valeurs normales données par le fournisseur dans l'environnement du laboratoire. (Appareil, réactif, pré analytique...)

### *i) Détermination de l'incertitude de mesure*

**Quand ?** Une évaluation de l'incertitude de mesure est effectuée uniquement lorsque celle-ci est pertinente. Elle est réalisée après la mise en routine du système.

**Comment ?** Dans la bibliographie de la norme 15189<sup>8</sup>, on retrouve le GUM<sup>7</sup> (Guide pour l'incertitude de mesure) et la norme NF ISO 5725<sup>4</sup> sur l'exactitude des résultats et les méthodes de mesures. Ces deux documents présentent deux approches différentes de l'incertitude de mesures. Comme le précise la SFBC<sup>13</sup>, il est très difficile voire impossible d'appliquer le GUM<sup>7</sup> pour évaluer l'incertitude des analyses biologiques. En plus de la norme NF ISO 5725<sup>4</sup>, le document ISO TS 21748 fournit une proposition d'expression de l'incertitude de mesures à partir de la fidélité et de la justesse, deux notions familières aux laboratoires de biologie médicale.

Le LAB GTA 14<sup>6</sup> propose donc une évaluation de l'incertitude selon l'approche de la norme NF ISO 5725<sup>4</sup>. En effet, la caractérisation des paramètres de fidélité et de justesse combinées le cas échéant à celle du matériau de référence, celle de l'étalonnage ainsi que celles propres à chaque méthode permettent de déterminer l'incertitude globale et l'incertitude élargie de la méthode. Selon la SFBC<sup>13</sup>, l'EDMA (Association européenne des fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) propose une approche similaire en rajoutant l'incertitude liée au spécimen biologique. Cependant, la caractérisation de l'incertitude « pré-analytique » et celle due aux variations biologiques inter et intra individuelles semblent très délicates à évaluer. La SFBC<sup>13</sup> recommande d'ailleurs de ne pas en tenir compte dans le calcul de l'incertitude.

La SFBC<sup>13</sup> fait également remarquer, le formidable travail de l'AACB (Australasian association of clinical biochemists). Ces derniers recommandent au laboratoire de bien définir le mesurande, de délimiter son intérêt clinique et les interférences possibles et de déterminer l'incertitude de mesure à partir de la reproductibilité et la répétabilité en y ajoutant l'incertitude de l'étalonnage. Cette méthode semble être très adaptée au laboratoire sachant que la plupart des fournisseurs qui ont signé la chartre SFRL se sont engagés à fournir l'incertitude liée à l'étalonnage. La SFBC<sup>13</sup> à partir de toutes ces données, recommande de suivre les recommandations de l'AACB en y rajoutant l'incertitude due à diverses composantes non prises en compte par les CQI.

Suite à notre étude bibliographique, nous avons choisi de suivre les recommandations de l'AACB et d'appliquer le protocole suivant :

***Remarque :*** *Le LAB GTA 14<sup>6</sup> nous a été d'une grande utilité grâce notamment à ces nombreux exemples d'application.*

#### ❖ **Définir le Mesurande et lister les paramètres d'incertitude**

- Définir le mesurande (grandeur à mesurer, substance à analyser) avec le maximum de précision.
- Définir en fonction des seuils de décision clinique, le(s) niveau(x) de valeurs auxquels on souhaite avoir l'incertitude.
- Analyser le processus de mesure par l'analyse des facteurs d'influence à l'aide, par exemple, de la méthode des 5M : Moyens, Main d'œuvre, Méthode, Milieu, Mesurande.
- Être exhaustif : enregistrer tous les facteurs influents y compris ceux dont la quantification pourra se révéler difficile voire impossible : se servir pour cela du formulaire « Facteurs d'influence pour les incertitudes de mesure » (*Annexe 4*) et simplifier en listant les sources d'incertitudes couvertes par les données de justesse (EEQ) et de fidélité (CIQ).

### ❖ Quantifier la composante de fidélité à l'aide des COI

- Evaluer la reproductibilité interne à l'aide des cartes de contrôle

→ Exploiter au moins une trentaine de valeurs par niveau de concentration, pour un lot de contrôle donné ( $p > 30$ ) sur une période longue

→ Calculer 
$$S_{\text{reproductibilité}} = \sqrt{\frac{1}{p-1} \sum_1^p (x_i - \bar{x})^2}$$

- Évaluer la reproductibilité interne à l'aide des cartes de contrôle pour chaque niveau de concentration  $C_i$

→ Calcul du CV (%) : 
$$CV(\%) = \frac{S_{\text{Reproductibilité}}}{m} \times 100$$

Avec  $S_{\text{Reproductibilité}}$  : Écart-type de reproductibilité interne

$m$  : moyenne des résultats du CIQ


- Calculer le  $u_{\text{fidélité}}$  valable par niveau de concentration :

→ Pour chaque niveau de contrôle (bas, moyen, haut), on aura donc :  $u_{\text{fidélité}} = CV \times C$

### ❖ Quantifier la composante de justesse à l'aide des EEQ

- Pour chaque EEQ et par niveau de concentration, calculer les erreurs de justesse (biais) :

$$\text{Biais} = (X_{\text{obtenu}} - X_{\text{cible}})$$

- Faire un test sur les biais (Ex : Test de Grubbs selon le LAB GTA 14 (p59 et 60) <sup>6</sup> pour chaque niveau de concentration pour détecter les valeurs aberrantes. Attention, éliminer une valeur aberrante ne doit se faire qu'après une étude justifiée et tracée.
- Calculer le  $u_{justesse}$  par niveau de concentration :

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

❖ **Obtenir du fabricant la composante de l'étalonnage**

Contactez le fabricant pour obtenir la valeur de l'incertitude liée à la calibration.

❖ **Combiner les trois composantes d'incertitudes**

- Incertitude-type composée,  $u_c$  pour chaque niveau de concentration de  $C_i$  (bas, moyen, haut) :

$$u_c = \sqrt{u_{justesse}^2 + u_{fidélité}^2 + u_{étalon}^2}$$

❖ **Exprimer le résultat, analyser l'influence de chaque paramètre**

$k$  = coefficient d'élargissement  $k = 2$   $U = k \times u_c$

- Arrondir  $U$  à 2 chiffres significatifs (en majorant).
- La valeur numérique est arrondie de manière à ce qu'elle ait le même nombre de décimales que l'incertitude.

**Combien ?** Cette étude ne coûte aucun test supplémentaire mais nécessite la mise en place d'un management des CQ complet et intelligent.

**Pourquoi ?** La détermination de l'incertitude de mesure permet d'exprimer un résultat d'analyse sous la forme  $XXX \pm U$ , U étant exprimé avec un nombre de chiffres significatifs adéquat. Cependant le paramétrage ne permet pas, pour des paramètres à domaine de mesure étendu, d'exprimer les résultats en fonction des incertitudes de la gamme. De plus, les moyens mis en œuvre ne peuvent permettre d'évaluer l'incertitude de mesure sur plus de un ou deux niveaux.

## Résultats

### I. Test des outils statistiques sur site

#### 1) Etude de répétabilité

La seule variable qui ressort des différentes sources est le nombre de tests à effectuer par échantillon de contrôle. Celui-ci varie de 5 à 30 selon les sources. Pour tester ce critère de performance, nous avons choisi le dosage du glucose plasmatique. Nous avons utilisé un des deux niveaux de contrôle du fournisseur. Celui-ci a été analysé 30 fois le même jour et dans la même série. Les résultats rangés aléatoirement dans un tableau Excel ont permis de calculer Moyenne, Ecart type et CV de répétabilité pour 5, 10, 15, 20, 25 et 30 répétats.

L'étude statistique des données est fournie en (*Annexe 5*)

Pour conclure sur la répétabilité du couple COBAS/Réactif GLU3, il faut comparer les CV obtenus (Voir tableau Annexe 5) avec le CV limite fourni par la SFBC<sup>18</sup> (1.80%). Même si l'ensemble des CV obtenus est inférieur au CV limite fourni, l'étude montre que le CV de répétabilité augmente quand le nombre de répétats diminue. Pour une plus grande précision, il semble donc judicieux de réaliser un nombre de répétats suffisants. (Cette remarque est vraie uniquement sur un système robuste, dans le cas contraire, une étude devra le vérifier).

## 2) Etude de reproductibilité

Pour cette étude, nous avons choisi le dosage du glucose plasmatique et utilisé un des deux niveaux de contrôle du fournisseur. Nous n'avons pas mené de nouveaux dosages, nous avons utilisé les données de notre CQI journalier.

L'étude statistique des résultats donne les résultats présents en *Annexe 6* :

Lors de notre étude, les CV obtenus sont tous inférieurs à celui fourni par la SFBC<sup>18</sup> pour un échantillon de cette concentration soit 2.4%. La reproductibilité du couple varie peu quand on diminue le nombre de répétats.

## 3) Approche de la justesse

Le choix du glucose plasmatique a été fait pour ce paramètre. Au vue des recommandations du LAB GTA 04<sup>5</sup>, nous avons décidé d'utiliser pour cette étude un des deux niveaux de contrôle du fournisseur et un échantillon de CQE. Cette double investigation a pour but d'offrir deux possibilités au laboratoire.

L'étude statistique des résultats donne les résultats suivants (*Voir Annexe 7*) :

	Valeur cible en g/l	Moyenne en g/l	Biais en %
Niveau bas (PNU)	0.919	0.922	0.218
Echantillon n°5 ASQUALAB	0.94	0.943	0.304

Lors de notre étude, les biais obtenus sont très inférieurs à celui fourni par la SFBC<sup>18</sup> pour un échantillon de cette concentration soit 4.4%.

## 4) Etude de la sensibilité

### a) Détermination de la limite de détection

Pour cette étude, le laboratoire a réalisé un dosage de la T4 libre sur le diluant universel du fournisseur. Ce dosage a été réalisé 30 fois comme le recommande le LAB GTA<sup>5</sup> 04 et A.Vassault<sup>15</sup>. Les calculs de Moyenne, Ecart type et Limite de détection ont été réalisés selon le nombre de dosages du diluant universel du fournisseur.

L'étude statistique donne les résultats fournis en *Annexe 8*:

La limite de détection du couple COBAS/Réactif FT4 varie peu quand on diminue le nombre de répétés. Pour le dosage de la T4L, le fournisseur donne une limite de détection à 3 UI/L. On peut donc valider la limite de détection donnée par le fournisseur. La limite de détection nous permet de définir la valeur basse du domaine de mesure.

### **b) Détermination de la limite de quantification**

Pour cette étude, le laboratoire a réalisé un dosage de glucose urinaire sur notre CQE de concentration initiale à 24.2 g/l. Une série de dilutions en cascade a été réalisée. Chaque dilution a été analysée 10 fois. L'étude statistique des résultats donne les résultats suivants (*Voir Annexe 9*) :

Dilution	1*	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Cible	2.42	1.21	0.605	0.3025	0.1505	0.075625	0.037813	0.189063
Moyenne	2.412	1.215	0.607	0.309	0.155	0.08	0.039	0.021
Biais	0.33	0.41	0.33	2.15	1.82	3.64	8.43	11.07

\*Dilution au 1/10<sup>e</sup> de l'échantillon mère

Selon la SFBC<sup>18</sup>, le biais limite pour cette concentration est de 6.7%. Les résultats nous indiquent donc que la limite de détection (Dernière dilution pour laquelle le biais est inférieur au biais limite) pour le glucose plasmatique est de 0.08 g/l soit 0.015 mmol/l. On obtient donc une limite de quantification inférieure au seuil de positivité.

## **5) Contamination inter échantillon**

L'étude a été réalisée sur le dosage du glucose plasmatique. Les deux protocoles (LAB GTA 04<sup>5</sup>, SFBC<sup>17</sup>) ont été réalisés. Les résultats suivants ont été obtenus (*Voir Annexe 10*) :

Contamination	
LAB GTA 04	SFBC
-0.44%	-0.42%

Les deux tests donnent un résultat quasi-identique soit une contamination inférieure à +/- 0.5%, soit pour un échantillon de concentration de 2.42 g/l, soit une contamination d'environ 0.011 g/l. Cette contamination est donc négligeable.

Grâce aux résultats obtenus pour le protocole SFBC<sup>17</sup>, nous avons également réalisé un test statistique de comparaison de moyennes.

Echantillon B1		
n <sub>B1</sub>	m <sub>B1</sub>	S <sub>B1</sub>
5	0.826	0.05

Echantillon B2		
n <sub>B2</sub>	m <sub>B2</sub>	S <sub>B2</sub>
5	0.819	0.06

$$S^2 = \text{Variance supposée commune} = (S_{B1} + S_{B2}) / (n_{B1} + n_{B2} - 2) = 0.01375$$

On obtient  $t = 0.095$

La valeur t donnée par la table pour un d.d.l de «  $n_{B1} + n_{B2} - 2$  » soit 8 et pour un seuil de 5% est 2.3.

**Conclusion :** Comme  $0.095 < 2.3$  alors on peut conclure qu'il n'y a aucune contamination significative.

## 6) Evaluation de linéarité

Les deux protocoles (SFBC<sup>17</sup> et BORSALI<sup>1</sup>) ont été testés sur le dosage de la HCG plasmatique.


### Test de linéarité (BORSALI) (Voir annexe 11)

On pose l'hypothèse Ho : la droite de régression est linéaire

On trouve  $F = 0.64$

Dans la table de Fischer-Snedecor, pour  $\alpha=5\%$ ,  $V_a = 8$  et  $V_b = 80$ , on obtient une valeur de  $F_{80}^8 = 2.01$ .


Comme  $F < F_{80}^8$  on valide l'hypothèse  $H_0$ . La droite de régression est donc linéaire.

Le protocole de la SFBC <sup>17</sup> permet d'obtenir le graphique n°1 présent en *annexe*:

Le graphique montre bien que la bissectrice (droite parfaite) est toujours comprise dans l'intervalle de confiance des valeurs observées. Le problème majeur de cette étude graphique est l'imprécision visuelle pour les valeurs basses et hautes, notamment pour les analytes qui ont un large domaine de mesure. Nous conseillons donc de fractionner celui-ci afin d'étudier la linéarité des valeurs extrêmes. Cette nouvelle étude (Voir graphiques en annexe 12) permet de déterminer les limites de linéarité.

Nous pouvons confirmer que le couple COBAS/HCG II est linéaire sur l'intervalle étudié.

## 7) Corrélation

L'étude de corrélation pour le glucose plasmatique a été effectuée sur nos deux modules COBAS C501. Les lots de réactifs sont différents et les calibrations n'ont pas été réalisées le même jour. Les 40 spécimens ont été choisis selon les recommandations de la SFBC <sup>18</sup>.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Intervalle en g/l	0.27-0.54	0.55-1.08	1.09-1.8	1.9-4,32
% théorique(SFBC)	10	40	30	20
Soit pour n=50	5	20	15	10
Nb d'échantillon réel	4	21	15	10

L'étude statistique de nos mesures (*Annexe 13*) selon la méthode du LAB GTA 04 permet la réalisation de graphiques.

L'étude des graphiques permet de valider la corrélation entre les deux automates. En effet, les différences et les rapports sont respectivement égaux à  $0 \pm 0,1$  et  $1 \pm 0,1$ .

Avec les mêmes résultats, nous avons suivi les recommandations d'A.Vassault et A. Ferré et col. L'exploitation statistique des résultats a été réalisée selon la méthode de calcul de la droite d'allométrie. La pente étant proche de 1 et l'origine proche de 0, nous arrivons à la même conclusion que précédemment avec une corrélation  $r^2 > 99\%$ .

## 8) Détermination des valeurs de références

Nous avons sélectionné 100 patients exempts de pathologie. Leur taux de glucose plasmatique a permis l'obtention des résultats suivants (*Voir annexe 14*) :

MOYENNE	Ecart type	m - 2s	m + 2s
0.91	0.13	0.68	1.13

La population exempte de pathologie fréquentant le laboratoire a donc une glycémie comprise entre 0.68 et 1.13 g/l. Le fabricant donne comme valeurs normales de 0.70 à 1.15 g/l.

## 9) Détermination de l'incertitude de mesure

Pour le calcul de l'incertitude de mesure du glucose plasmatique, nous avons utilisé nos données de CQI et de CQE. Le protocole suivi est celui présenté page 18 à 20. L'étude des facteurs d'influence, la fiche de recueil des données et le document fournisseur nous donnant l'incertitude liée à la calibration sont disponibles en *annexe 15*.

Résultats					
	$U^2_{\text{fidélité}}$	$U^2_{\text{justesse}}$	$U^2_{\text{étalon}}$	$U_c$	U
Niveau 1	0.0011512	0.0000173	0.0003	0.0382	0,08
Niveau 2	0.0006250	0.0002423		0,0340	0,07

L'incertitude élargie la plus forte est donc de 0.08 g/l. Les résultats seront donc rendus sous la forme de Glucose sanguin = x,xx +/- 0.08

## Discussion

### **I. Choix des outils pour les critères de validation de méthode**

#### **1) Répétabilité**

La seule discordance qui a été mise en évidence lors de l'analyse des référentiels est le nombre de répétats nécessaires qu'il faut réaliser dans une même série. Notre étude sur le terrain nous a montré que le CV de répétabilité varie en fonction de ce nombre. Plus celui-ci est faible, plus le CV de répétabilité se rapproche du CV limite fourni par la SFBC<sup>18</sup>. En conséquence, il est conseillé de réaliser au moins 20 répétats mais le laboratoire pourra adapter ce nombre en fonction de la cadence de l'automate, du temps imparti à l'étude et du coût réactif.

#### **2) Reproductibilité**

Une fois encore, la seule discordance mise en évidence lors de notre étude est le nombre de mesures nécessaires. Contrairement à la répétabilité, le CV de reproductibilité varie très peu en fonction du nombre de mesures réalisées. La remarque du LAB GTA 04<sup>5</sup>, qui indique que la reproductibilité peut être réalisée après la mise en routine, est non négligeable pour minimiser la durée et le coût de la validation de méthodes. Il paraît donc judicieux de mettre en place une reproductibilité sur 5 répétats lors de la validation initiale afin de valider temporairement celle-ci puis d'utiliser, sur une plus longue période, les mesures du CQI après la mise en routine.

#### **3) Justesse**

Notre seule interrogation portait sur la nature de l'échantillon qu'il sera judicieux de choisir pour l'étude. En effet le LAB GTA 04<sup>5</sup> indique qu'il est préférable, mais pas obligatoire, d'utiliser des échantillons non liés commercialement au fournisseur. Nous avons donc testé un CQI et un CQE. La détermination de la justesse du couple COBAS/Réactif GLU3 donne les mêmes résultats pour les deux échantillons. Le laboratoire peut donc choisir l'un ou l'autre selon leur disponibilité.

## 4) Etude de sensibilité

### a) Limite de détection

La seule variable des protocoles proposés par les différentes sources porte sur le nombre de dosages successif du blanc réactif. Notre étude montre une variation négligeable de la limite de détection. Comme toute étude statistique, plus le nombre d'essais est grand, plus on se rapproche de la valeur vraie, il est conseillé de réaliser au moins 20 répétats mais le laboratoire pourra adapter ce nombre en fonction de la cadence de l'automate, du temps imparti à l'étude et du coût réactif.

### b) Seuil de détection

La plus grande difficulté consiste à déterminer le biais limite auquel seront comparés les biais obtenus pour chaque dilution. Si pour certains paramètres, la SFBC<sup>18</sup> ou le RIQOS<sup>20</sup> propose une valeur limite, beaucoup d'analytes dosés par le laboratoire ne sont pas concernés. Dans ce cas, un biais de 10% est choisi par défaut.

## 5) Contamination inter-échantillon

Trois protocoles ont été testés dans notre étude, la plus pertinente semble être le test statistique de Student qui valide ou non l'influence d'un échantillon élevé sur un échantillon plus faible par comparaison de moyenne. Les deux autres protocoles permettent, quant à eux, de quantifier la contamination et de prendre des mesures de repasse obligatoire par exemple.

Nous conseillons donc de réaliser un « Dépistage de la contamination » par comparaison de moyenne et, en cas de rejet de l'hypothèse posée lors du test de Student, de réaliser une étude approfondie du pourcentage de contamination par le protocole de la SFBC<sup>10</sup> qui reprend la même séquence de dosage.

## 6) Linéarité

Les recommandations du LAB GTA 04<sup>5</sup> nous ont semblé insuffisantes pour bien appréhender l'étude de la linéarité. Notre étude bibliographique nous a permis de comparer deux

autres méthodes, une statistique (Test de linéarité) et l'autre par analyse graphique (SFBC<sup>17</sup>).

Le protocole pour l'obtention des données étant le même, il semble donc judicieux, dans un premier temps, d'opter pour une validation statistique par le test de linéarité. En cas de rejet de l'hypothèse posée, une étude graphique devra permettre de définir l'intervalle du domaine de mesure où la linéarité est respectée. Cette étude devra permettre également d'identifier les causes potentielles (Exemple : nature du diluant non adaptée, pipette de précision défailante, dilution modifiant trop l'équilibre du milieu biologique...)

## 7) Corrélation

Pour une étude de corrélation fiable, le pré-requis essentiel est de réaliser l'investigation sur une population de patients dont les résultats respectent une distribution dite « Gaussienne ». Pour se faire, le document de la SFBC<sup>17</sup> est d'une utilité primordiale. Pour les analytes ne figurant pas dans leur liste, un test statistique doit obligatoirement valider cette distribution.

L'analyse graphique des différences et des rapports donne une vue d'ensemble de la population. Elle permet avant tout d'identifier les valeurs aberrantes et d'avoir une vue globale du domaine de mesure. Dans un cas comme le nôtre où la corrélation par analyse graphique ne fait aucun doute, celle-ci peut être validée. Par contre, une étude statistique, par la droite d'allométrie, devrait permettre de valider ou non une corrélation moins évidente graphiquement. Le plus délicat est de définir une limite acceptable d'écart entre les deux techniques. A partir de quelle pente doit-on réfuter une corrélation ? Pour répondre à cette question, une étude sur l'incertitude peut être menée.

## 8) Détermination des valeurs de références

La détermination des valeurs de références ne présente pas de difficulté. Par contre, même si le protocole donné par le LAB GTA 04<sup>5</sup> conseille une population d'au moins 100 patients, il est conseillé, pour que celle-ci soit représentative, d'avoir mille voire deux individus pour cette étude. Le laboratoire, privilégiera donc l'utilisation du module STAT d'HEXALIS afin d'extraire un maximum d'individus et d'évaluer au plus proche les valeurs de références. Pour les paramètres peu réalisés par le laboratoire, le nombre de 100 individus sera bien sûr utilisé.

## 9) Incertitude de mesure

L'étude préliminaire selon la méthode des 5M est une étape primordiale dans la détermination de l'incertitude. Elle permet d'avoir une réflexion globale sur l'ensemble du processus menant au résultat final (Pré-analytique, analytique et post-analytique). Grâce à cette investigation et une analyse des CQE et CQI, nous pouvons estimer l'incertitude de mesure qui affecte le résultat rendu par le laboratoire et ainsi faciliter l'interprétation clinique.

## II. Projet de validation préliminaire du module COBAS C501

Grâce à notre étude, nous avons pu définir pour chaque analyte dosé par le COBAS C501, le contenu du dossier de validation, la méthode utilisée pour chaque critère et le nombre de répétats nécessaires. Les tableaux sont présents en annexe 16

## III. Suivi des performances en routine

La validation initiale des méthodes permet, à un instant t, d'apprécier dans notre environnement la qualité du couple automate/réactif. La population utilisatrice du laboratoire peut elle aussi être modifiée. Comme tout système, il est amené à évoluer dans le temps. Il est donc primordial de suivre cette évolution. Pour cela, le COFRAC a émis des recommandations dans le LAB GTA 04<sup>5</sup>.

Pour une analyse quantitative, il est recommandé, grâce au CQI et CQE de suivre la fidélité intermédiaire, la justesse et la vérification des valeurs de référence. Le tableau suivant donne le résultat de notre réflexion sur le suivi des performances en routine.

Critères de validation	Répétabilité	Reproductibilité.	Justesse	Sensibilité	Contamination	Linéarité	Corrélation	Valeur de référence	Incertitude de mesures
A faire	X	O	O	X	X	X	O	O	Si besoin
Méthode	X	Suivi des CQE	Suivi des CQI	X	X	X	STAT	LAB GTA	AACB
Fréquence	X	Mensuelle	Mensuelle	X	X	X	Annuelle	Annuelle	Annuelle
Nb de test	X	Aucun	Aucun	X	X	X	40	HEXALIS	Aucun

## Conclusion

**Qui ?** Il est primordial d'identifier, dès le début du protocole, l'identité de tous les interlocuteurs et de tous les acteurs internes et externes du processus de validation des méthodes analytiques, afin d'établir le rôle et la responsabilité de chacun.

**Quoi ?** Cette étude a permis de montrer l'importance de l'étude bibliographique. La définition, pour chaque analyte, du contenu du dossier de validation est une étape qu'il ne faut pas négliger.

**Où ?** Le laboratoire LA SCALA est organisé en plateau technique, l'ensemble des échantillons sont traités au même endroit.

**Quand ?** L'étude préliminaire permet d'évaluer le temps imparti au processus. La planification doit être en adéquation avec l'activité du laboratoire.




**Comment ?** Grâce à ce mémoire, nous avons pu choisir des outils adéquats pour chaque critère de validation et créer des outils d'enregistrement et de traitement de données. Une procédure va être intégrée au système de management de la qualité.

**Combien ?** Il est important d'évaluer au plus juste le coût humain et matériel de la validation de méthodes. Pour cela, il est nécessaire de prévoir et quantifier les quantités de réactifs, les échantillons de contrôle, les calibrateurs, les godets ainsi que le temps nécessaire pour le personnel technique du LABM.






**Pourquoi ?** L'accréditation NF EN ISO 15189 est une obligation pour les LABM. Dans ce contexte, la validation du système analytique est nécessaire, non seulement pour les analyses de Biochimie, mais aussi pour l'ensemble des activités du LABM. Le processus devra être mis en place rapidement par le laboratoire. Ce mémoire, basé essentiellement sur la validation des méthodes quantitatives, pourra être appliqué sans trop de problèmes aux techniques qualitatives et semi-quantitatives.


# Bibliographie

## 1) Les ouvrages








- <sup>1</sup> Borsali F. (2010). Statistiques médicales et biologiques. Paris : Ellipses ; Collection L1 Santé.
- <sup>2</sup> Schwartz D, Lazar P, Papoz L. (1985). Statistique médicale et biologique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion.
- <sup>3</sup> Schwartz D. (1993) Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Paris : Médecine-Sciences Flammarion.





## 2) Référence normative et documentation COFRAC

- <sup>4</sup> Application de la statistique – Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure – Parties 1-6. NF ISO 5725 : Décembre 1994 et rectificatifs techniques (AFNOR).
- <sup>5</sup> Guide de validation des méthodes en biologie médicale. Document LAB GTA 04 Révision 00 – Juin 2004. *Cofrac*. Section Laboratoires.
- <sup>6</sup> Guide d'évaluation des incertitudes de mesures des analyses de biologie médicale. Document LAB GTA 14 Révision 00 – Novembre 2006. *Cofrac* Section Laboratoires.
- <sup>7</sup> Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM). NF ENV 13005 : Août 1999 (AFNOR)
- <sup>8</sup> Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. NF EN ISO 15189 : Octobre 2003 (AFNOR)

- <sup>9</sup> Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. NF EN ISO/CEI 17025 : Mai 2000 (AFNOR)

### 3) Articles scientifiques

- <sup>10</sup> Naudin C., Vassault A. et Truchaud A., et les membres de la commission Instrumentation du Comité Scientifique Section de Standardisation. Protocole d'étude de la contamination dans les analyseurs biochimiques, *I.S.B.*, 1984, 10, n°6.
- <sup>11</sup> Capolaghi B., Vassault A., Grafmeyer D., Yvert J.P. Le protocole Valtec : évolution du concept et du contenu. Valtec 97. *Ann. Biol. Clin.*, vol.55, n°2, Mars - Avril 1997 : 167-173.
- <sup>12</sup> Ferré A., Morin D., Le Botereff C., Lefrançois A., Don A., Truchaud A. Performances analytiques du réactif STA-Liatest D-DI sur STA compact et STA-R pour le dosage des D-Dimères. *Spectra Biologie* n°160, Juin-juillet 2007.
- <sup>13</sup> Giroud C., Dumontet M., Vassault A., Braconnier F., Féraud G., Groupe de travail SFBC « Assurance Qualité et métrologie ». Recommandations relatives à l'expression de l'incertitude de mesure des résultats quantitatifs en biologie médicale. *Ann. Biol. Clin.*, vol.65, n°2, Mars-Avril 2007 : 185-200.
- <sup>14</sup> Thompson M., Ellison S.L.R., Wood R., Harmonized Guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. *Pure Appl. Chem.*, Vol. 74, No. 5, pp. 835–855, 2002.
- <sup>15</sup> Vassault A. Procédure de validation d'une technique *SPECTRA BIOLOGIE*, vol.16, n°90, Novembre 1997 : 43-50.
- <sup>16</sup> Vassault A. Définition des critères de qualité d'une méthode d'analyse, Décembre 2006.

- <sup>17</sup> Vassault A., Grafmeyer D., Naudin C., *et al.* et les membres de la commission Validation de techniques de la SFBC. Protocole de validation de techniques (document B, stade 3). *Ann. Biol. Clin.* 1986, 44 : 686-745.
- <sup>18</sup> Vassault A. *et al.* Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann. Biol. Clin.*, vol.57, n°6, Novembre – Décembre 1999 : 685-695.
- <sup>19</sup> Vassault A., Grafmeyer D., Naudin C., *et al.* et les membres de la commission Validation de techniques de la SFBC. Dictionnaire des termes à l'usage de la validation de techniques (glossaire). (Document A, stade 3). *Ann. Biol. Clin.* 1986, 44: 679-685.
- <sup>20</sup> Ricos C., Alvarez V., Cava F., Garcia-Lario J.V., Hernandez A., Jimenez C.V., Mininchela J., Perich C., Simon M. The following values are provided as a service to Bio-Rad Customers and are based upon desirable performance. *J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500.

## **Liste des annexes :**

1. Glossaire
2. Protocole du test de comparaison de moyenne. Table de t
3. Protocole du test de linéarité. Table de Fischer-Snedecor pour  $\alpha = 0.05$
4. Formulaire d'enregistrement des facteurs d'incertitude de mesure
5. Etude de répétabilité
6. Etude de reproductibilité
7. Etude de la justesse
8. Etude de la limite de détection
9. Etude du seuil de quantification
10. Contamination inter-échantillon
11. Test de la linéarité par interprétation graphique
12. Test de la linéarité statistique
13. Etude de corrélation
14. Détermination des valeurs de références
15. Etude de l'incertitude

# Annexe 1

## Glossaire

Les définitions sont issues du guide de validation des méthodes en biologie médicale (LAB GTA 04) et du protocole de validation de techniques de la SFBC.

- **Allométrie (Droite d')** : Droite unique de régression telle que la somme des produits, des distances de chaque point parallèlement à l'axe des X, d'une part, et à l'axe des Y, d'autre part soit minimale (Voir régression).
- **Analyte** : Composant, substance, matériau à mesurer dans un milieu éventuellement complexe.
- **Biais** : Différence numérique (+ ou -) entre la meilleure estimation d'une valeur et la valeur vraie. Comme cette dernière est généralement inconnue, le biais désigne habituellement la différence entre la meilleure estimation d'une valeur et la valeur obtenue avec une technique de référence ou une technique de validation.
- **Blanc réactif** : Il correspond au signal imputable au(x) réactif(s) utilisé(s) lors d'un dosage ou d'une mesure d'activité catalytique. L'échantillon est remplacé par un égal volume d'un solvant approprié.
- **Calibrateur** : Matériau de concentration déterminée en analyte, soit par pesée, soit par titrage, dont le milieu et les propriétés sont imparfaitement connus. Il peut représenter des propriétés physicochimiques nécessitées par une technique.
- **Coefficient de corrélation** : Quotient de la covariance de deux caractères par le produit de leur écart type. Il exprime la relation éventuelle entre deux variables réputées indépendantes. Sa valeur doit être testée par rapport à zéro en fonction d'un risque  $\alpha$  choisi. Il est habituellement sans intérêt dans les comparaisons de techniques.
- **Coefficient de variation (CV)** : C'est l'écart type exprimé en pourcentage de la moyenne.

$$CV = (\text{écart type} / \text{moyenne}) \times 100$$

- **Contrôle (Spécimen de):** Echantillon contenant l'analyte à étudier en solution dans un milieu aussi proche que possible de celui des échantillons de patients utilisés. Il peut au départ se présenter sous forme congelée, lyophilisée ou d'emblée liquide. La concentration de l'analyte est généralement connue avec une précision déterminée.
- **Critère de performance :** Paramètre caractérisant la procédure analytique (linéarité, fidélité, justesse, ...)
- **Domaine d'analyse :** Intervalle de concentration (ou autres quantités) d'un analyte pour lequel la technique est applicable sans modification. Son évaluation nécessite l'établissement des limites de linéarité et éventuellement de la limite de détection de la technique. (= Domaine de mesure, gamme de mesure).
- **Ecart type :** Paramètre statistique permettant de décrire la dispersion d'une série de mesures autour de la moyenne. C'est la racine carrée de la variance.
- **Echantillon :** Un ou plusieurs individus prélevés dans une population et destinée à fournir une information sur la population. Ce terme peut être source d'ambiguïté car au laboratoire on appelle souvent « Echantillon » la quantité de liquide biologique (sang, urine...) prélevé sur un sujet. Il est préférable dans ce cas de parler de spécimen.
- **Etat de l'art, (Performance de l') :** Il désigne la qualité des méthodes analytiques actuellement disponibles. Celle-ci est habituellement estimée à partir d'enquêtes inter laboratoires.
- **Exactitude :** L'exactitude ou justesse d'une méthode représente la qualité de l'accord entre l'estimation d'une quantité mesurable et la meilleure estimation de la valeur vraie en dehors des erreurs aléatoires.
- **Fidélité :** Aptitude d'un instrument de mesure à donner des indications très voisines lors de l'application répétée du même mesurande dans les mêmes conditions de mesure.

- **Imprécision** : C'est l'inverse de la précision estimée par l'écart type ou le coefficient de variation des résultats d'une série de mesures de répétabilité ou de reproductibilité.
- **Intervalle de confiance** : Intervalle de valeurs qui va contenir le paramètre de population avec une probabilité choisie.
- **Limite de détection** : Plus petite quantité ou concentration qui peut être distinguée avec une probabilité connue d'un blanc de réaction réalisé dans les mêmes conditions. Elle est égale à  $k$  fois l'écart type de précision mesuré sur le blanc réactif ( $k$  est calculé en fonction des risques  $\alpha$  et  $\beta$ ,  $\alpha$  étant le risque de considérer une grandeur comme différente de zéro alors qu'elle est nulle,  $\beta$  celui de considérer une grandeur comme nulle alors qu'elle n'est pas nulle.)
- **Linéarité** : Limite de validité à une probabilité donnée de la relation linéaire des valeurs théoriques aux valeurs observées. Elles sont établies à partir de dilution du produit à mesurer dans une matrice adaptée ou à partir de solution primaire.
- **Mesurande** : Valeur que l'on veut mesurer.
- **Moyenne** : Quotient de la somme des observations par leur nombre. Sauf indication contraire, le terme « moyenne » désigne la valeur arithmétique.
- **Niveau de détection** : Valeur en deçà ou au-delà de laquelle une décision doit être prise (investigations supplémentaires, action thérapeutique, etc.).
- **Population** : Ensemble (fini ou infini) d'éléments ou d'individus, défini de façon très précise.
- **Précision** : Qualité de l'accord, dans une zone définie de valeurs à mesurer entre des mesures répétées effectuées sur un même échantillon, dans des conditions déterminées. La précision est également appelée fidélité. Elle n'a pas de valeur numérique.

- **Régression linéaire** : Calcul de l'équation de la relation linéaire qui lie deux grandeurs  $x$  et  $y$ . Il existe plusieurs modalités de calcul reposant sur la méthode des moindres carrés. On recherche la droite telle que la somme des distances des points à la droite soit minimale. Les diverses modalités se distinguent par l'évaluation des « distances ».
 
$$y = bx + a$$
- **Régression orthogonale (droite de)** : Droite unique de régression telle que la somme des carrés des distances de chaque point à la droite, calculées perpendiculairement à cette droite, soit minimale. La droite de régression correspond à  $\sum d^2$  minimale.
- **Répétabilité** : Expression quantitative de la précision lorsque le même opérateur applique la technique sur le même spécimen, dans le même laboratoire, avec les mêmes appareils et les mêmes réactifs au cours de la même série d'analyses.
- **Reproductibilité** : Expression quantitative de la précision lorsque la technique est réalisée dans diverses conditions qui doivent être définies. La reproductibilité intra-laboratoire est calculée dans un même laboratoire, à partir des résultats des aliquotes d'un même spécimen distribué aux hasards dans les séries d'analyses de spécimens de patients soit « dans la journée », soit « jour après jour », soit en fonction des séries pendant plusieurs jours consécutifs.
- **Technique de référence** : Technique reconnue au niveau international dont l'exactitude a été évaluée par rapport à une technique définitive ou à défaut, après une étude complète et détaillée. Le principe, les réactifs, les appareils, le protocole opératoire et les calculs sont exactement décrits.
- **Validation** : C'est l'ensemble des procédures à mettre en œuvre pour s'assurer qu'une technique présente la fiabilité requise pour répondre aux exigences de qualité dans l'état de l'art.
- **Variance** : Paramètre statistique chiffrant la dispersion des individus autour de la moyenne. C'est la somme des carrés des écarts à la moyenne de  $n$  observations divisée par le nombre de degrés de liberté. L'écart type est la racine carrée de la variance.

# Annexe 2

LBM LA SCALA

### Protocole:

Pour réaliser un test de comparaison de moyenne, il faut déterminer la valeur de  $t$  :

$$t = \frac{m_{B1} - m_{B2}}{\sqrt{\frac{S^2}{n_{B1}} + \frac{S^2}{n_{B2}}}}$$

Avec

$$S^2 = \frac{\sum_{B1} (x_{B1} - m_{B1})^2 + \sum_{B2} (x_{B2} - m_{B2})^2}{(n_{B1} - 1) + (n_{B2} - 1)}$$

$S^2$  étant une estimation commune des variances des deux populations

$m_{B1}$  = moyenne des échantillons B1

$m_{B2}$  = moyenne des échantillons B2

$n_{B1}$  = nombre d'échantillons B1

$n_{B2}$  = nombre d'échantillons B2

La valeur de  $t$  obtenu est comparée avec celle donnée par la table pour un d.d.l de «  $n_{B1} + n_{B2} - 2$  » et pour un seuil de 5%.

Si le  $t$  obtenu est inférieur à celui de la table alors toute contamination peut-être exclue.

TABLE D *t* distribution critical values

df	Upper tail probability <i>p</i>											
	.25	.20	.15	.10	.05	.025	.02	.01	.005	.0025	.001	.0005
1	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.71	15.89	31.82	63.66	127.3	318.3	636.6
2	0.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	4.849	6.965	9.925	14.09	22.33	31.60
3	0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	3.482	4.541	5.841	7.453	10.21	12.92
4	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	2.999	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	2.757	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	2.612	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.517	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.449	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.398	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.359	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587
11	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.328	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	0.695	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.303	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.282	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.264	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.249	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.235	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.224	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.214	2.552	2.878	3.197	3.611	3.922
19	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.205	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.197	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850
21	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.189	2.518	2.831	3.135	3.527	3.819
22	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.183	2.508	2.819	3.119	3.505	3.792
23	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.177	2.500	2.807	3.104	3.485	3.768
24	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.172	2.492	2.797	3.091	3.467	3.745
25	0.684	0.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.167	2.485	2.787	3.078	3.450	3.725
26	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.162	2.479	2.779	3.067	3.435	3.707
27	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.158	2.473	2.771	3.057	3.421	3.690
28	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.154	2.467	2.763	3.047	3.408	3.674
29	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.150	2.462	2.756	3.038	3.396	3.659
30	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.147	2.457	2.750	3.030	3.385	3.646
40	0.681	0.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.123	2.423	2.704	2.971	3.307	3.551
50	0.679	0.849	1.047	1.299	1.676	2.009	2.109	2.403	2.678	2.937	3.261	3.496
60	0.679	0.848	1.045	1.296	1.671	2.000	2.099	2.390	2.660	2.915	3.232	3.460
80	0.678	0.846	1.043	1.292	1.664	1.990	2.088	2.374	2.639	2.887	3.195	3.416
100	0.677	0.845	1.042	1.290	1.660	1.984	2.081	2.364	2.626	2.871	3.174	3.390
1000	0.675	0.842	1.037	1.282	1.646	1.962	2.056	2.330	2.581	2.813	3.098	3.300
<i>z</i> *	0.674	0.841	1.036	1.282	1.645	1.960	2.054	2.326	2.576	2.807	3.091	3.291
	50%	60%	70%	80%	90%	95%	96%	98%	99%	99.5%	99.8%	99.9%
	Confidence level <i>C</i>											

# Annexe 3

LBM LA SCALA

**Protocole :**

On pose l'hypothèse  $H_0$  : « La droite de régression est linéaire dans le domaine de mesure étudiée »

On calcule F avec les formules suivantes :

$$F = \frac{S_L^2}{S_B^2}$$

Avec

Variance de linéarité

$$S_L^2 = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (x_i - y_i)^2}{k-2}$$

Variance résiduelle

$$S_B^2 = \frac{\sum_{i=1}^k n_i \cdot \sigma_i^2}{n-k}$$

Avec

$x_i$  : Valeur théorique

$y_i$  : Valeur obtenue

$\sigma_i^2$  : Ecart type

$n_i$  : Nombre de répétats

$k$  : Nombre de dilutions

Grâce à la table de Fischer-Snedecor on détermine  $F_{Vb}^{Va}$  avec  $Va = k - 2$  et  $Vb = n - k$  et pour un risque  $\alpha = 5\%$ .

On compare la valeur de F ainsi calculée avec la valeur de  $F_{Vb}^{Va}$  de la table

Si  $F > F_{Vb}^{Va}$  alors on rejette  $H_0$  et on conclut que la régression n'est pas linéaire alors que si  $F < F_{Vb}^{Va}$  alors on ne rejette pas  $H_0$  et on conclut que la droite de régression est linéaire sur l'ensemble du domaine de mesures observé.

## TABLE de FISHER-SNEDECOR ( $\alpha = 5\%$ )

La table donne la valeur  $x$  telle que  $P(F \geq x) = 0,05$  en fonction des nombres de degrés de liberté  $\nu_A$  et  $\nu_B$ .

$\nu_B \backslash \nu_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,446	199,499	215,707	224,583	230,160	233,988	236,767	238,884	240,543
2	18,513	19,000	19,164	19,247	19,296	19,329	19,353	19,371	19,385
3	10,128	9,552	9,277	9,117	9,013	8,941	8,887	8,845	8,812
4	7,709	6,944	6,591	6,388	6,256	6,163	6,094	6,041	5,999
5	6,608	5,786	5,409	5,192	5,050	4,950	4,876	4,818	4,772
6	5,987	5,143	4,757	4,534	4,387	4,284	4,207	4,147	4,099
7	5,591	4,737	4,347	4,120	3,972	3,866	3,787	3,726	3,677
8	5,318	4,459	4,066	3,838	3,688	3,581	3,500	3,438	3,388
9	5,117	4,256	3,863	3,633	3,482	3,374	3,293	3,230	3,179
10	4,965	4,103	3,708	3,478	3,326	3,217	3,135	3,072	3,020
11	4,844	3,982	3,587	3,357	3,204	3,095	3,012	2,948	2,896
12	4,747	3,885	3,490	3,259	3,106	2,996	2,913	2,849	2,796
13	4,667	3,806	3,411	3,179	3,025	2,915	2,832	2,767	2,714
14	4,600	3,739	3,344	3,112	2,958	2,848	2,764	2,699	2,646
15	4,543	3,682	3,287	3,056	2,901	2,790	2,707	2,641	2,588
16	4,494	3,634	3,239	3,007	2,852	2,741	2,657	2,591	2,538
17	4,451	3,592	3,197	2,965	2,810	2,699	2,614	2,548	2,494
18	4,414	3,555	3,160	2,928	2,773	2,661	2,577	2,510	2,456
19	4,381	3,522	3,127	2,895	2,740	2,628	2,544	2,477	2,423
20	4,351	3,493	3,098	2,866	2,711	2,599	2,514	2,447	2,393
21	4,325	3,467	3,072	2,840	2,685	2,573	2,488	2,420	2,366
22	4,301	3,443	3,049	2,817	2,661	2,549	2,464	2,397	2,342
23	4,279	3,422	3,028	2,796	2,640	2,528	2,442	2,375	2,320
24	4,260	3,403	3,009	2,776	2,621	2,508	2,423	2,355	2,300
25	4,242	3,385	2,991	2,759	2,603	2,490	2,405	2,337	2,282
26	4,225	3,369	2,975	2,743	2,587	2,474	2,388	2,321	2,265
27	4,210	3,354	2,960	2,728	2,572	2,459	2,373	2,305	2,250
28	4,196	3,340	2,947	2,714	2,558	2,445	2,359	2,291	2,236
29	4,183	3,328	2,934	2,701	2,545	2,432	2,346	2,278	2,223
30	4,171	3,316	2,922	2,690	2,534	2,421	2,334	2,266	2,211
40	4,085	3,232	2,839	2,606	2,449	2,336	2,249	2,180	2,124
60	4,001	3,150	2,758	2,525	2,368	2,254	2,167	2,097	2,040
120	3,920	3,072	2,680	2,447	2,290	2,175	2,087	2,016	1,959
$\infty$	3,842	2,997	2,606	2,373	2,215	2,099	2,011	1,939	1,881

# Annexe 4

LBM LA SCALA

## Facteurs d'influence pour les incertitudes de mesures

<b>Secteur technique</b>	
<b>Analyse</b>	
<b>Réactif et références</b>	
<b>Automate</b>	
<b>Date de l'analyse des facteurs d'influence</b>	

L'analyse des facteurs d'influence pour les incertitudes de mesure est réalisée avec la méthode des 5 M

<b>Pré analytique</b>	<b>Facteurs d'influence</b>	<b>Couverts par EEQ et/ou CQI</b>
Main d'œuvre		
Méthode de prélèvement		
Milieu		
Matériel		
Matière		
<b>Analytique</b>	<b>Facteurs d'influence</b>	<b>Couverts par EEQ et/ou CQI</b>
Main d'œuvre		
Méthode de pipetage		
Milieu		
Matériel		
Matière		

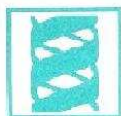
<b>Post analytique</b>	<b>Facteurs d'influence</b>	<b>Couverts par EEQ et/ou CQI</b>
Main d'œuvre		
Méthode		
Milieu		
Matériel		
Matière		

# Annexe 5

## Etude de la répétabilité du glucose plasmatique sur COBAS C501 ROCHE DIAGNOSTIC

Nombre de répétats du niveau bas (PNU)	Valeur cible en g/l	Moyenne en g/l	Ecart type	CV de répétabilité en %
30	0.856	0.835	0.009	1.078
25	0.856	0.835	0.009	1.100
20	0.856	0.834	0.009	1.127
15	0.856	0.835	0.010	1.187
10	0.856	0.835	0.012	1.411
5	0.856	0.832	0.013	1.567

Tableau 1. Analyse statistique de la répétabilité en fonction du nombre de répétats

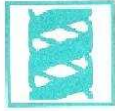


## ETUDE DE LA REPETABILITE

Date : 17/08/2010  
 Automate étudié : COBAS 1  
 Réactif étudié : GLUC3  
 Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,013	0,832	1,567

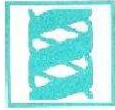


**ETUDE DE LA REPETABILITE**

Date : 17/08/2010  
 Automate étudié : COBAS 1  
 Réactif étudié : GLUC3  
 Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6		0,84	
7		0,84	
8		0,82	
9		0,84	
10		0,85	
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

	Etude statistique		
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,012	0,835	1,411



## ETUDE DE LA REPETABILITE

Date : 17/08/2010  
Automate étudié : COBAS 1  
Réactif étudié : GLUC3  
Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6		0,84	
7		0,84	
8		0,82	
9		0,84	
10		0,85	
11		0,83	
12		0,84	
13		0,83	
14		0,83	
15		0,84	
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,010	0,835	1,187

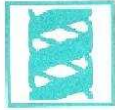


**ETUDE DE LA REPETABILITE**

Date : 17/08/2010  
 Automate étudié : COBAS 1  
 Réactif étudié : GLUC3  
 Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
<b>Echantillon test n°</b>		<b>Niveau 1</b>	
		<b>Résultat</b>	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6		0,84	
7		0,84	
8		0,82	
9		0,84	
10		0,85	
11		0,83	
12		0,84	
13		0,83	
14		0,83	
15		0,84	
16		0,83	
17		0,84	
18		0,82	
19		0,84	
20		0,83	
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,009	0,834	1,127

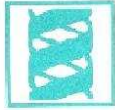


## ETUDE DE LA REPETABILITE

Date : 17/08/2010  
Automate étudié : COBAS 1  
Réactif étudié : GLUC3  
Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6		0,84	
7		0,84	
8		0,82	
9		0,84	
10		0,85	
11		0,83	
12		0,84	
13		0,83	
14		0,83	
15		0,84	
16		0,83	
17		0,84	
18		0,82	
19		0,84	
20		0,83	
21		0,84	
22		0,83	
23		0,83	
24		0,85	
25		0,84	
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,009	0,835	1,100



## ETUDE DE LA REPETABILITE

Date : 17/08/2010  
Automate étudié : COBAS 1  
Réactif étudié : GLUC3  
Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLY	g/l	PNU	0,86
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1		0,82	
2		0,83	
3		0,82	
4		0,84	
5		0,85	
6		0,84	
7		0,84	
8		0,82	
9		0,84	
10		0,85	
11		0,83	
12		0,84	
13		0,83	
14		0,83	
15		0,84	
16		0,83	
17		0,84	
18		0,82	
19		0,84	
20		0,83	
21		0,84	
22		0,83	
23		0,83	
24		0,85	
25		0,84	
26		0,83	
27		0,84	
28		0,83	
29		0,83	
30		0,85	

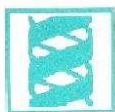
Etude statistique			
	SD	MOYENNE	CV %
Niveau 1	0,009	0,835	1,078

# Annexe 6

## Etude de reproductibilité du glucose plasmatique sur COBAS C501 ROCHE

Nombre de répétats du niveau bas (PNU)	Valeur cible en g/l	Moyenne en g/l	Ecart type	CV de répétabilité en %
30	0.919	0.921	0.012	1.31
25	0.919	0.920	0.012	1.31
20	0.919	0.921	0.011	1.24
15	0.919	0.919	0.012	1.26
10	0.919	0.918	0.013	1.43
5	0.919	0.920	0.012	1.33

*Tableau 2. Etude statistique de la reproductibilité en fonction du nombre de répétats*



ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

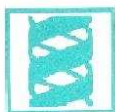
Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°	Niveau 1		
	Résultat		
1	0,91		
2	0,92		
3	0,92		
4	0,91		
5	0,94		
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,33	



ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

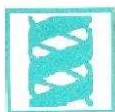
Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1			0,91
2			0,92
3			0,92
4			0,91
5			0,94
6			0,92
7			0,92
8			0,89
9			0,92
10			0,93
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,43	



ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

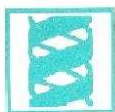
Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°		Niveau 1	
		Résultat	
1			0,91
2			0,92
3			0,92
4			0,91
5			0,94
6			0,92
7			0,92
8			0,89
9			0,92
10			0,93
11			0,92
12			0,92
13			0,93
14			0,91
15			0,93
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,26	



## ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

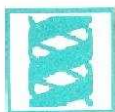
Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°	Niveau 1		
	Résultat		
1			0,91
2			0,92
3			0,92
4			0,91
5			0,94
6			0,92
7			0,92
8			0,89
9			0,92
10			0,93
11			0,92
12			0,92
13			0,93
14			0,91
15			0,93
16			0,93
17			0,91
18			0,92
19			0,94
20			0,92
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,24	



## ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

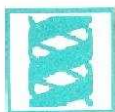
Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°	Niveau 1		
	Résultat		
1			0,91
2			0,92
3			0,92
4			0,91
5			0,94
6			0,92
7			0,92
8			0,89
9			0,92
10			0,93
11			0,92
12			0,92
13			0,93
14			0,91
15			0,93
16			0,93
17			0,91
18			0,92
19			0,94
20			0,92
21			0,92
22			0,89
23			0,92
24			0,93
25			0,92
26			
27			
28			
29			
30			

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,31	



ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE

Date : Du 01/07/2010 au 21/07/2010

Automate étudié : COBAS 1

Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Réactif étudié : GLUC3

Nature de l'échantillon : Sérum

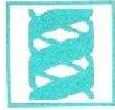
Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919
Echantillon test n°	Niveau 1		
	Résultat		
1			0,91
2			0,92
3			0,92
4			0,91
5			0,94
6			0,92
7			0,92
8			0,89
9			0,92
10			0,93
11			0,92
12			0,92
13			0,93
14			0,91
15			0,93
16			0,93
17			0,91
18			0,92
19			0,94
20			0,92
21			0,92
22			0,89
23			0,92
24			0,93
25			0,92
26			0,92
27			0,93
28			0,91
29			0,93
30			0,94

Etude statistique			
SD	MOYENNE	CV %	CV % limite acceptable
0,01	0,92	1,31	

# Annexe 7

**Etude de la justesse du glucose plasmatique sur COBAS C501 de ROCHE**

LBM LA SALLA



## ETUDE DE LA JUSTESSE

Date : 15/08/2010

Automate étudié : COBAS 1

Réactif étudié : GLU3

Analyse étudiée: Glucose plasmatique

Nature de l'échantillon :

Nom du dosage/Abréviation	Unité	Nom du contrôle	Cible	Nom du contrôle	Cible
GLU	g/l	PNU	0,919	Asqua 5	0,94
Echantillon test n°	Niveau 1		Niveau 2		
	Résultat		Résultat		
1		0,91		0,95	
2		0,92		0,96	
3		0,92		0,94	
4		0,92		0,93	
5		0,91		0,92	
6		0,94		0,94	
7		0,95		0,95	
8		0,92		0,96	
9		0,92		0,95	
10		0,89		0,94	
11		0,92		0,96	
12		0,93		0,93	
13		0,92		0,94	
14		0,92		0,94	
15		0,93		0,93	
16		0,91		0,94	
17		0,93		0,95	
18		0,93		0,95	
19		0,91		0,96	
20		0,92		0,92	

	Etude statistique		
	MOYENNE	Biais %	Biais % limite
PNU	0,92	0,22	4,40
ASQUA 5	0,94	0,32	4,40

# Annexe 8

## Étude de la limite de détection de la T4 libre sur COBAS E601 de ROCHE

Nb de répétats	SD	MOYENNE	Limite de détection
30	0.07	2.71	2.92
25	0.07	2.71	2.92
20	0.07	2.70	2.93
15	0.05	2.72	2.87
10	0.05	2.72	2.88
5	0.04	2.73	2.81



## ETUDE DE LA LIMITE DE DETECTION

Date :

Automate étudié :

Analyse étudiée :

Réactif étudié :

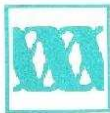
Nature de l'échantillon :

Nom du dosage/abréviation	Nature de l'échantillon	Unité
glu	diluant	
Echantillon test n°		Résultat
1		2,74
2		2,74
3		2,66
4		2,76
5		2,73
6		2,61
7		2,72
8		2,71
9		2,73
10		2,81
11		2,74
12		2,66
13		2,74
14		2,76
15		2,75
16		2,69
17		2,65
18		2,45
19		2,7
20		2,71
21		2,61
22		2,72
23		2,71
24		2,73
25		2,81
26		2,74
27		2,66
28		2,74
29		2,76
30		2,75

Etude statistique		
SD	MOYENNE	Limite de détection
0,07	2,71	2,92

# Annexe 9

**Etude du seuil de quantification du glucose plasmatique sur COBAS C601**



**ETUDE DU SEUIL DE QUANTIFICATION**

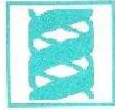
Date :  
 Automate étudié :  
 Réactif étudié :  
 Nature de l'échantillon :

Analyse étudiée :

Nom du dosage/abréviation	Lot échantillon	Unité	Dilution													
			1	0,5	0,25	0,125	0,0625	0,031	0,0156	0,0078						
GLU		g/l	2,42	1,21	0,605	0,3025	0,15125	0,0756	0,03782	0,01891						
Echantillon test n°			Résultat													
	1		2,41	1,22	0,6	0,31	0,15	0,08	0,04	0,02						
	2		2,43	1,24	0,63	0,32	0,16	0,08	0,04	0,02						
	3		2,42	1,24	0,61	0,3	0,15	0,08	0,04	0,02						
	4		2,39	1,22	0,61	0,31	0,15	0,08	0,04	0,02						
	5		2,43	1,21	0,6	0,31	0,15	0,08	0,04	0,02						
	6		2,42	1,22	0,62	0,31	0,15	0,07	0,04	0,02						
	7		2,43	1,2	0,6	0,31	0,16	0,08	0,05	0,02						
	8		2,42	1,2	0,6	0,31	0,15	0,08	0,04	0,02						
	9		2,39	1,21	0,61	0,31	0,17	0,08	0,04	0,03						
	10		2,38	1,19	0,59	0,3	0,15	0,07	0,04	0,02						
Moyenne			2,41	1,22	0,61	0,31	0,15	0,08	0,04	0,02	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Ecart type			0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CV			0,78	1,36	1,91	1,84	4,54	7,71	15,06	7,71	15,06	7,71	15,06	7,71	15,06	7,71
Biais			-0,33	0,41	0,33	2,15	1,82	3,14	8,40	11,07	8,40	11,07	8,40	11,07	8,40	11,07

# Annexe 10

LBM LA SCALA



## ETUDE DE LA CONTAMINATION INTER-ECHANTILLON

Date :

Automate étudié :

Analyse étudiée :

Réactif étudié :

Nature de l'échantillon :

Echantillon élevé						
Mesure n°	Résultat 1	Résultat 2	Résultat 3	Résultat 4	Résultat 5	Moyenne
H1	2,24	2,23	2,24	2,25	2,23	2,24
H2	2,27	2,26	2,27	2,26	2,27	2,27
H3	2,27	2,25	2,26	2,26	2,24	2,26
					<b>Moyenne</b>	2,25

Echantillon bas						
Mesure n°	Résultat 1	Résultat 2	Résultat 3	Résultat 4	Résultat 5	Moyenne
B1	0,82	0,81	0,82	0,83	0,82	0,82
B2	0,83	0,83	0,82	0,83	0,82	0,826
B3	0,83	0,82	0,82	0,83	0,82	0,824

Contamination LAB GTA 04
<b>-0,44</b>

Contamination SFBC
<b>-0,42</b>

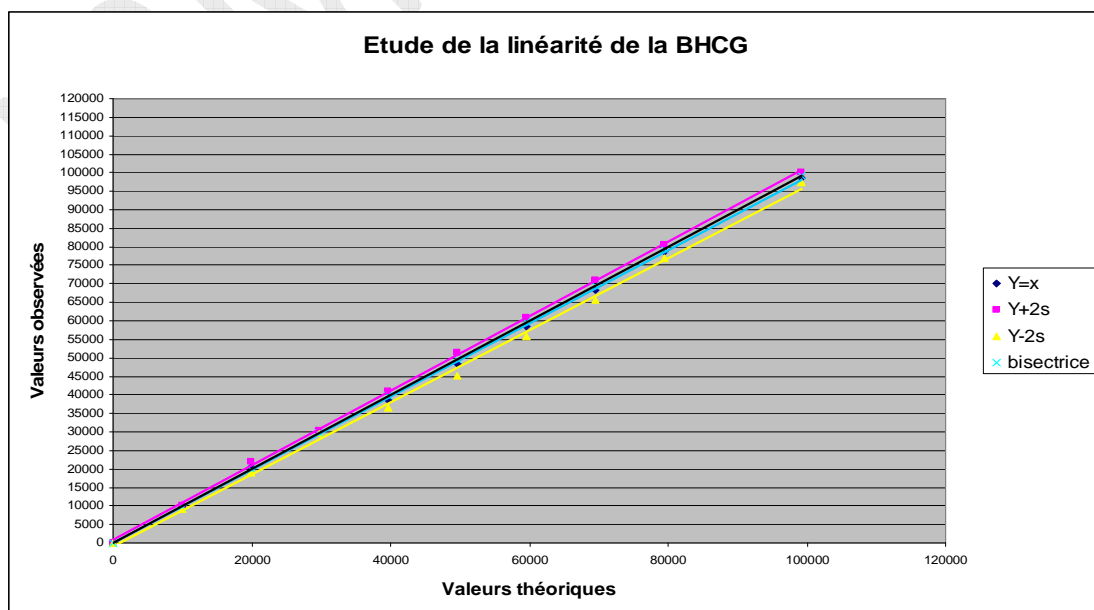
# Annexe 11

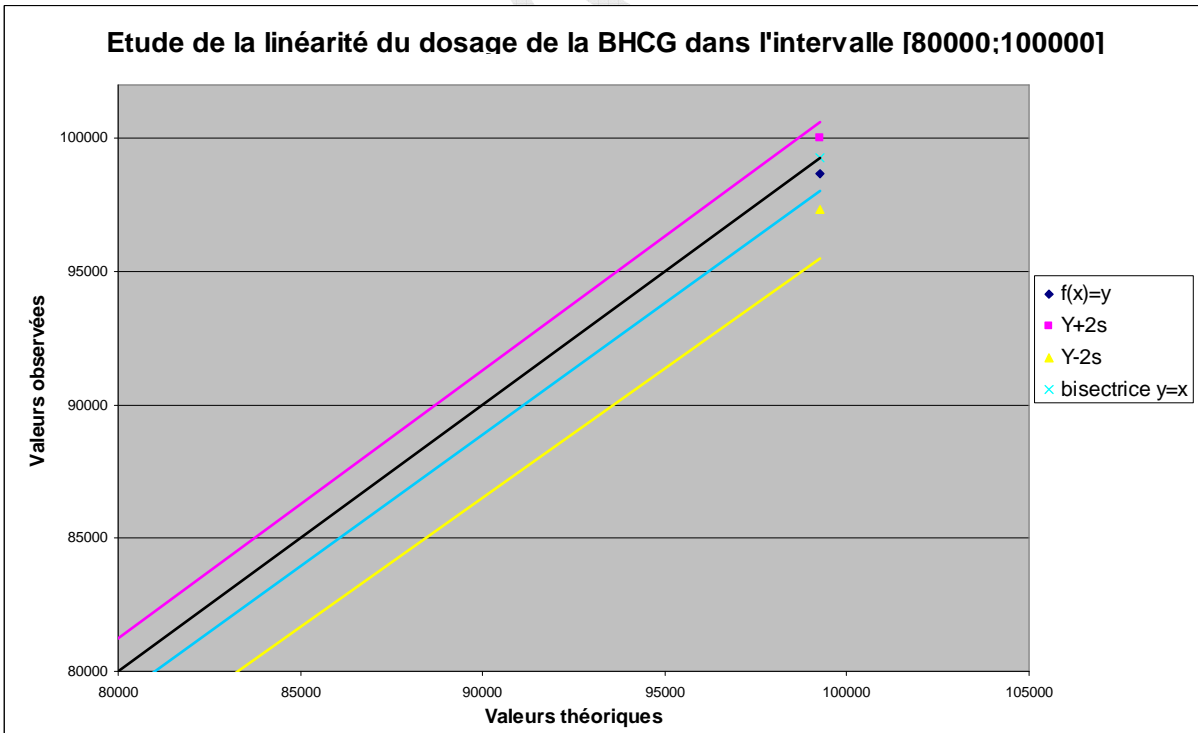
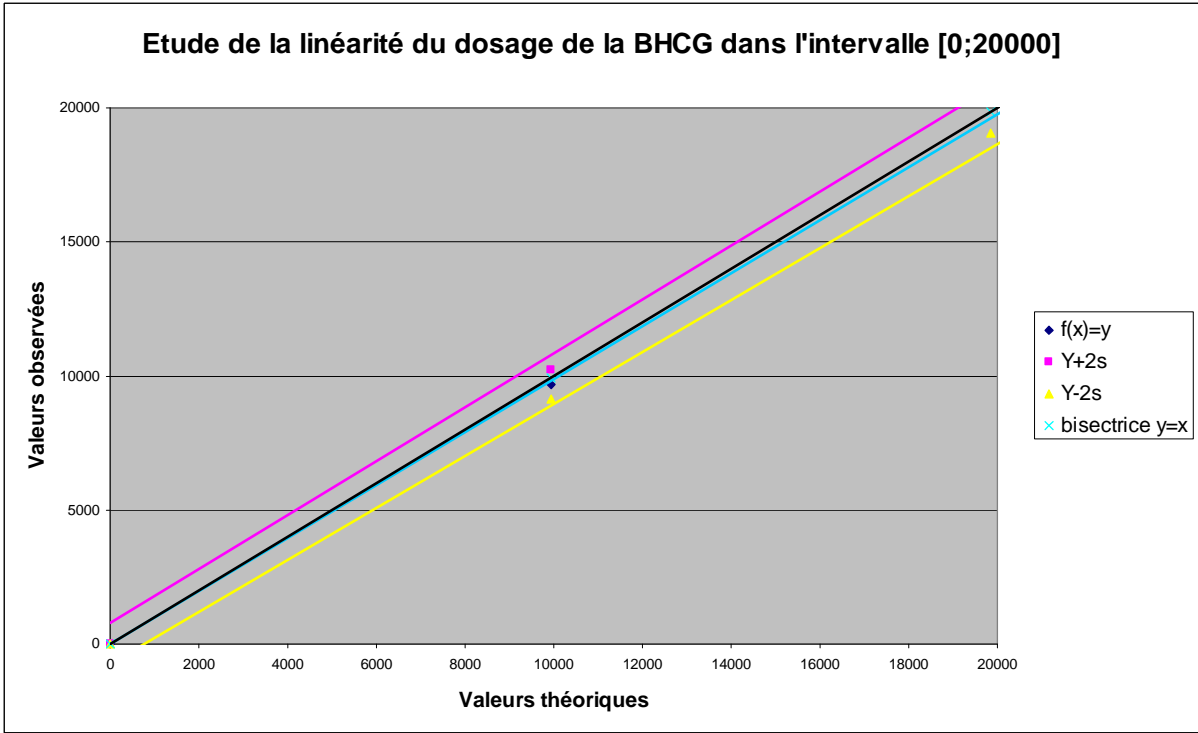
## Données du test de linéarité

N° échantillon	$x_i$	$y_i$	$n_i(x_i - y_i)^2$	$n_i \cdot \sigma^2$
1	0	-2	29	0
2	9673	9655	2846	977202
3	20522	19313	13161730	13734040
4	29920	28971	8102240	352800
5	38648	38629	3369	20167600
6	48323	48287	11741	48530952
7	58390	57944	1789144	29953800
8	68243	67602	3702369	2783260
9	78663	77260	17719631	14002632
10	96080	96576	39848911	8544978

# Annexe 12

## Analyse de la linéarité du dosage de la HCG plasmatique par étude graphique





# Annexe 13

LBM LA SCALA



## ETUDE DE LA CORRELATION

Date :

Automate étudié :

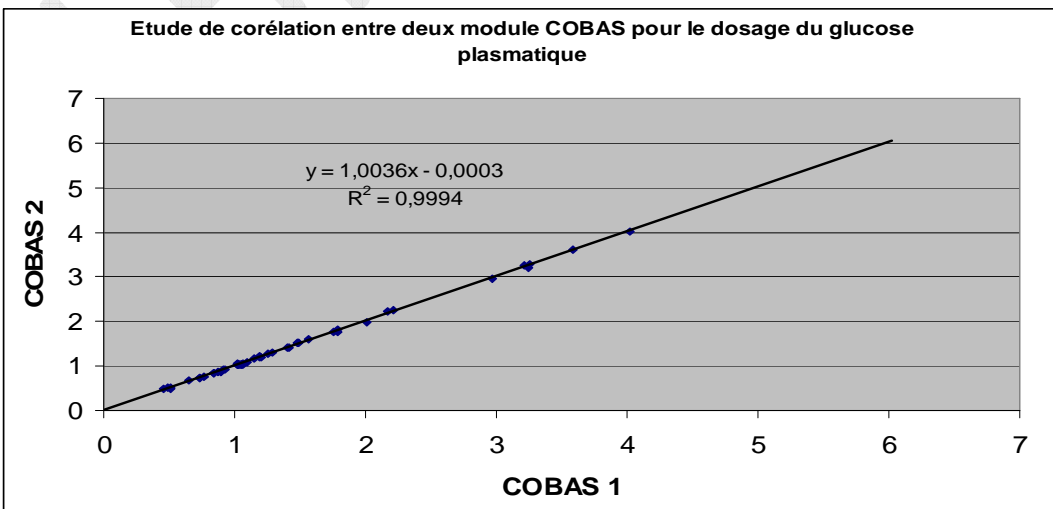
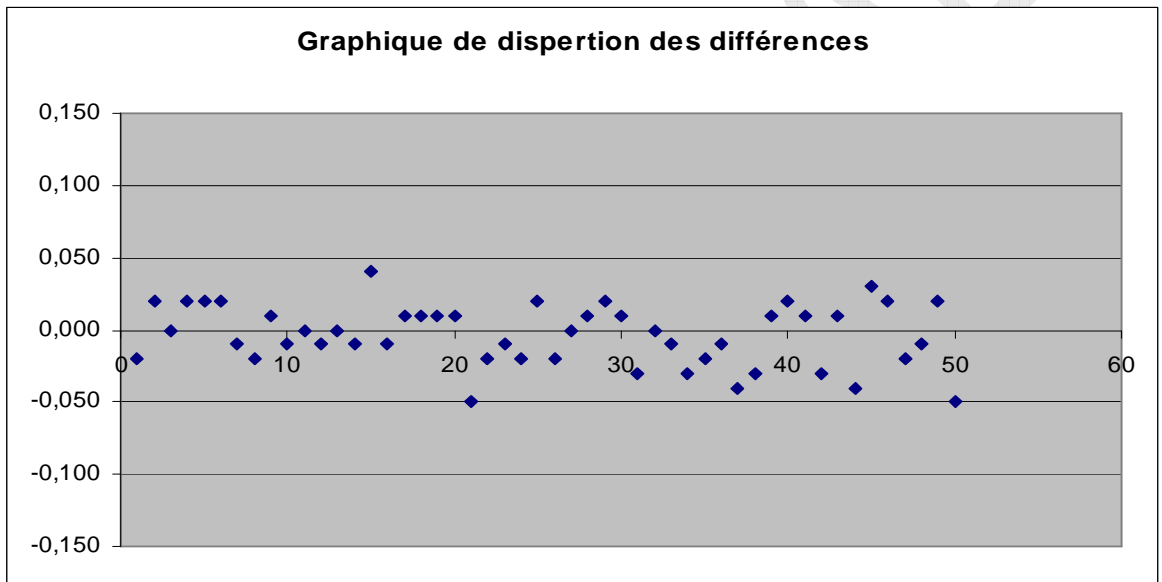
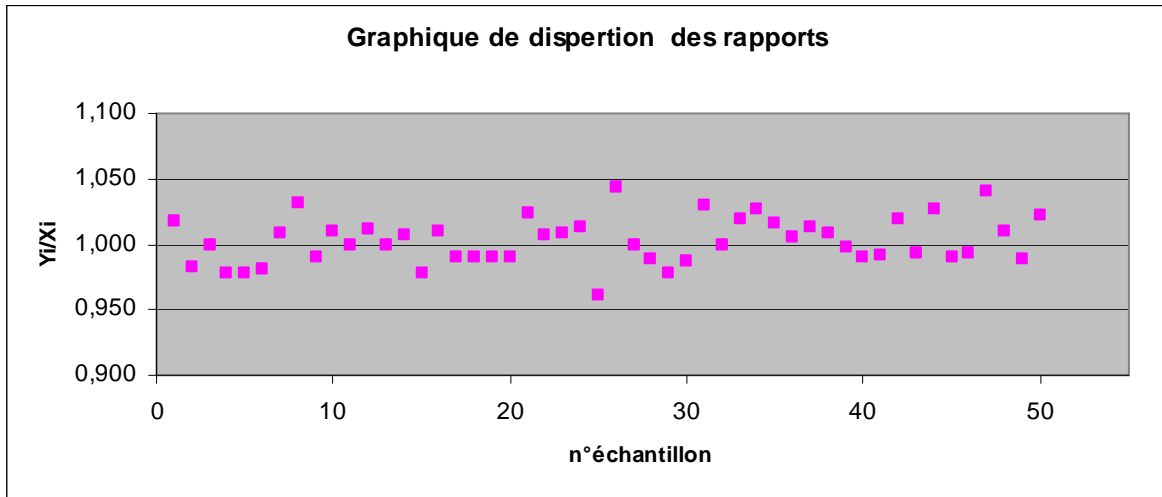
Réactif étudié :

Nature de l'échantillon :

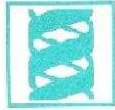
Analyse étudiée :

Nom du dosage/	Lot échantillon	Unité	Mesurande

Echantillon n°	Résultat automate ou réactif 1	Résultat automate ou réactif 2	Xi-Yi	Yi/Xi
	(xi)	(yi)		
1	1,19	1,21	0,020	1,017
2	1,1	1,08	0,020	0,982
3	0,84	0,84	0,000	1,000
4	0,93	0,91	0,020	0,978
5	0,89	0,87	0,020	0,978
6	1,06	1,04	0,020	0,981
7	1,29	1,3	0,010	1,008
8	0,65	0,67	0,020	1,031
9	1,05	1,04	0,010	0,990
10	1,02	1,03	0,010	1,010
11	0,73	0,73	0,000	1,000
12	0,91	0,92	0,010	1,011
13	0,73	0,73	0,000	1,000
14	1,4	1,41	0,010	1,007
15	1,79	1,81	0,020	1,011
16	1,02	1,03	0,010	1,010
17	1,03	1,02	0,010	0,990
18	1,04	1,03	0,010	0,990
19	1,05	1,04	0,010	0,990
20	1,06	1,05	0,010	0,991
21	2,17	2,22	0,050	1,023
22	3,25	3,27	0,020	1,006
23	1,19	1,2	0,010	1,008
24	1,49	1,51	0,020	1,013
25	0,51	0,49	0,020	0,961
26	0,46	0,48	0,020	1,043
27	1,03	1,03	0,000	1,000
28	0,87	0,86	0,010	0,989
29	0,89	0,87	0,020	0,978
30	0,77	0,76	0,010	0,987
31	1,02	1,05	0,030	1,029
32	0,84	0,84	0,000	1,000
33	0,51	0,52	0,010	1,020
34	1,15	1,18	0,030	1,026
35	1,26	1,28	0,020	1,016
36	1,75	1,76	0,010	1,006
37	3,21	3,26	0,040	1,012
38	3,58	3,61	0,030	1,008
39	4,02	4,01	0,010	0,998
40	2,01	1,99	0,020	0,990
41	1,2	1,19	0,010	0,992
42	1,56	1,59	0,030	1,019
43	1,42	1,41	0,010	0,993
44	1,48	1,52	0,040	1,027
45	3,24	3,21	0,030	0,991
46	2,97	2,95	0,020	0,993
47	0,49	0,51	0,020	1,041
48	1,02	1,03	0,010	1,010
49	1,79	1,77	0,020	0,989
50	2,21	2,26	0,050	1,023



# Annexe 14



## DETERMINATION DES VALEURS DE REFERENCE

Date :

Automate étudié :

Analyse étudiée :

Réactif étudié :

Nature de l'échantillon :

Classe étudiée (Homme/femme ; Age ):

n	Résultat	n	Résultat	n	Résultat	n	Résultat	n	Résultat
1	0,84	21	1,02	41	0,89	61	0,88	81	0,93
2	0,73	22	1,10	42	0,79	62	0,93	82	0,92
3	0,73	23	0,84	43	0,85	63	1,04	83	0,75
4	0,92	24	0,93	44	1,01	64	0,92	84	0,87
5	0,75	25	0,89	45	0,84	65	0,79	85	1,06
6	0,87	26	1,06	46	0,75	66	1,05	86	0,69
7	0,91	27	0,69	47	0,87	67	0,86	87	1,05
8	1,04	28	1,05	48	0,97	68	0,91	88	0,73
9	1,03	29	1,02	49	0,90	69	0,81	89	0,91
10	1,08	30	0,73	50	0,93	70	0,98	90	0,76
11	1,04	31	0,91	51	0,81	71	0,94	91	0,99
12	0,74	32	0,73	52	0,94	72	1,04	92	0,81
13	0,97	33	0,92	53	0,94	73	1,00	93	1,08
14	0,84	34	0,83	54	0,81	74	0,85	94	0,98
15	0,98	35	0,76	55	0,72	75	0,96	95	0,83
16	1,10	36	0,99	56	0,86	76	0,93	96	0,85
17	0,83	37	0,81	57	1,03	77	1,02	97	0,89
18	0,94	38	1,09	58	1,03	78	0,90	98	0,93
19	0,82	39	1,08	59	0,96	79	1,02	99	0,77
20	0,74	40	1,08	60	0,72	80	0,78	100	0,97

Etude statistique			
MOYENNE	Ecart type	m - 2s	m + 2s
0,90	0,11	0,68	1,13

# Annexe 15

LBM LA SCALA

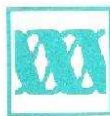
## Facteurs d'influence pour les incertitudes de mesures

<b>Secteur technique</b>	Biochimie
<b>Analyse</b>	Glucose plasmatique
<b>Réactif et références</b>	GLU3C réf :
<b>Automate</b>	COBAS C501 Roche diagnostic
<b>Date de l'analyse des facteurs d'influence</b>	20/08/2010

L'analyse des facteurs d'influence pour les incertitudes de mesure est réalisée avec la méthode des 5M

Pré analytique	Facteurs d'influence	Couverts par EEQ et/ou CQI
Main d'œuvre	Préleveur	Non
Méthode de prélèvement	/	
Milieu	Transport des tubes centrifugé ou non	Non
Matériel	Nature du tube (Fluoré/Oxalate/Sec)	Non
Matière	Caractéristique de l'échantillon (Ictère, Hémolyse....)	Non
Analytique	Facteurs d'influence	Couverts par EEQ et/ou CQI
Main d'œuvre	Technicien	Oui
Méthode de pipetage	Robustesse de l'automate	Oui
Milieu	T°plateau technique, Conservation des réactifs.	Oui
Matériel	/	/
Matière	Plasma ou sérum	non

Post analytique	Facteurs d'influence	Couverts par EEQ et/ou CQI
Main d'œuvre	/	/
Méthode	Arrondis, nombre de chiffre significatif	Oui
Milieu	/	/
Matériel	Système informatique	Oui
Matière	/	/



**INCERTITUDE DE MESURE**

Date : 25/08/2010  
 Automate étudié : COBAS 1  
 Réactif étudié : GLU3C  
 Analyse étudiée : Glucose sanguin

	Données du CQE			Donnée du CQI		
	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
a	Effectif du groupe de pairs	117	117			
b	Nombre de valeur obtenue par le laboratoire	1	1	126	111	
c	Nombre de valeur obtenue par l'ensemble du groupe de pairs	117	117			
d	Moyenne obtenue	0,52	2,67	0,919	2,392	
e	Valeur trouvée par le laboratoire	0,53	2,64	0,919	2,392	
f	Biais max relatif (e-f)	0,01	-0,03			
g	CV %	0,05000	0,02500	0,03692	0,01045	
h	Ecart type	0,026129	0,066674	0,097	0,025	

Donnée du fournisseur	
U <sub>étalon</sub>	0,017
U <sub>réétalon</sub>	0,0003

	Résultats					
	U <sub>fittilité</sub>	U <sub>fittilité</sub> <sup>2</sup>	U <sub>justesse</sub>	U <sub>justesse</sub> <sup>2</sup>	Uc	U
Niveau 1	0,0339295	0,0011512	0,0042	0,0000173	0,0382	0,06
Niveau 2	0,0250000	0,0006250	-0,0156	0,0002423	0,0340	0,07
Niveau 3						



# TRACEABILITY and UNCERTAINTY

Roche/Hitachi - C.f.a.s.

Cat. No. 10 759 350 190

Roche Diagnostics GmbH, Centralized Diagnostics Operations  
Quality Operations Penzberg

December 2008

Routine Method Roche/Hitachi Systems	Reference Method	Reference Material	Selected Measurement Procedure	Calibrator Value	Uncertainty <sup>1</sup>	Unit
<b>GGT</b> γ-Glutamyltransferase liquid stand. IFCC <sup>5</sup>	Original formulation IFCC <sup>5</sup> (2002), manual measurement			104 1.74	0.787 0.0128	U/L µkat/L
<b>GLDH</b> Glutamate dehydrogenase opt. (DGKC)			Roche reagent, manual measurement	21.9 0.386	0.370 0.00818	U/L µkat/L
<b>GLU</b> Glucose HK 66P-DH / GOD-PAP	ID-MS <sup>4</sup>			193 10.7	1.83 0.0905	mg/dL mmol/L
<b>HBDH</b> α-Hydroxybutyrate dehydrogenase opt. (DGKC)			Roche reagent, manual measurement	261 4.36	2.45 0.0409	U/L µkat/L
<b>LAC</b> L-Lactate enzymatic colorimetric test, liquid		Primary reference material (weighed in purified material)		27.0 3.00	0.188 0.0209	mg/dL mmol/L
<b>LDH</b> Lactate dehydrogenase IFCC <sup>5</sup> liquid	Original formulation IFCC <sup>5</sup> (2002), manual measurement			24.7 4.12	1.83 0.0272	U/L µkat/L
<b>LDH</b> Lactate dehydrogenase opt. (DGKC)			Roche reagent, manual measurement	48.7 8.30	3.73 0.0623	U/L µkat/L
<b>LIP</b> Lipase enzymatic colorimetric test			Roche reagent, manual measurement	84.8 1.58	1.10 0.0184	U/L µkat/L
<b>Mg</b> Magnesium xylyl/ blue method	Atomic absorption			1.20 2.92	0.0176 0.0428	mmol/L mg/dL

Hitachi\_C f a s \_Ver 7.doc

Page 4 of 6

# Annexe 16

LBM LA SCALA

Analytes		Répétabilité	Reproductibilité.	Justesse	Sensibilité	Contamination	Linéarité	Corrélation	Valeur de référence	Incertitude de mesures
Amylase	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	X	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	X	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	20	X	40	X	NC
ALAT	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	20	X	40	HEXALIS	NC
Apo A	A faire ?	O	O	O	X	O	X	X	X	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	X	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	20	X	X	X	NC
Apo B	A faire ?	O	O	O	X	O	X	X	X	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	X	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	X	X	NC
ASAT	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Acide urique	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
Bil T	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O (adulte)	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Bil D	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O(Adulte)	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
Calcium	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	Nb de test	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Cholestérol	A faire ?	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	Méthode	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB

	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
CPK	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
CO <sub>2</sub>	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
Créatinine	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
CRP	<b>A faire ?</b>	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	Test t	STAT	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	>100	X	>60	40	HEXALIS	NC
Ferritine	<b>A faire ?</b>	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	Test t	STAT	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	>100	X	>60	40	HEXALIS	NC
Fer	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
GGT	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Glucose	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Haptoglobine	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	X	X	O	X	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	X	X	Allometrie	X	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	X	NC
HDL	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	X	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	X	AACB

	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	X	NC
IgA	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	X	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	X	40	NC
IgG	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	X	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	X	40	NC
IgM	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	X	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	X	40	NC
LDH	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
Lipase	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	100	NC
Lithium	<b>A faire ?</b>	O	O	O	O	O	X	X	X	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	Test t	X	X	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	>100	X	X	X	X	NC
Mg	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	X	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	X	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	X	100	NC
PAL	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Protides	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Triglycérides	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC

Urée	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
NA	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
K	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC
Cl	<b>A faire ?</b>	O	O	O	X	O	X	O	O	O
	<b>Méthode</b>	LAB GTA	LAB GTA	LAB GTA	X	Test t	X	Allometrie	LAB GTA	AACB
	<b>Nb de test</b>	20 CQI	5 + CQE	20 CQI	X	X	X	40	HEXALIS	NC

## **Résumé**

L'objectif principal des laboratoires de biologie médicale (LBM) est d'obtenir l'accréditation NF EN ISO 15189 pour une partie de son activité avant fin 2013. Une des exigences de cette norme non satisfaite à ce jour dans la plupart des LBM, requiert une vérification des méthodes utilisées par le laboratoire. Il s'agit plus précisément d'une vérification du couple analyseur/réactif dans les conditions environnementales du laboratoire.

Pour aider les LBM, le comité français d'accréditation (COFRAC) a mis à disposition un guide de validation des méthodes en biologie médicale (LAB GTA 04). Ce guide donne, pour chaque critère de vérification, un protocole expérimental.

Le but de ce mémoire est de comparer les protocoles du LAB GTA 04 avec d'autres référentiels déjà existants afin de mieux appréhender ce processus de vérification. Pour cela, nous avons utilisé la méthode « QQQCCP », pour étudier chaque critère de vérification. Suite à cette étude, nous proposons, pour chaque investigation, une procédure de vérification adaptée et optimisée.

En gardant à l'esprit qu'en biologie médicale, les tests biologiques réalisés répondent à des questions médicales, nous avons essayé de proposer un périmètre de validation pour chaque analyte dosé par le module C501 du COBAS 6000 de Roche Diagnostics.