

# Gestion de la métrologie dans un laboratoire de biologie médicale

Comment adapter la métrologie aux LBM ?

**E**n l'état des textes officiels, les laboratoires de biologie médicale doivent être accrédités à la norme NF EN ISO 15189.

Une norme qui au-delà de l'aspect qualité, met en avant les exigences métrologiques. Ces dernières ont donc emmené les laboratoires de biologie à formaliser leurs besoins. La nécessité d'une métrologie adaptée à chaque laboratoire est devenue un fait incontournable. Car à la clef, il y a l'assurance d'une meilleure qualité et fiabilité des résultats annoncés. Comment procéder pour obtenir une métrologie adaptée à la biologie ? Vous trouverez dans ce dossier des retours d'expériences de divers acteurs du domaine.

## 1 / L'évaluation de la métrologie adaptée au LBM

Parce que les examens de biologie médicale reposent sur des mesures, il est nécessaire de garantir leur fiabilité. La fiabilité des examens repose notamment sur l'étalonnage des équipements susceptibles d'affecter directement ou indirectement la qualité des résultats. Lorsque cela est pertinent et possible, l'étalonnage doit garantir le raccordement de ces équipements au Système International d'unités (SI).

### Contexte normatif et international

Dans le domaine de la biologie médicale, les organismes sont accrédités selon la norme ISO 15189 : 2012 qui spécifie les exigences de compétence et de qualité propres aux laboratoires de biologie médicale (LBM). Elle décrit en particulier les exigences relatives à l'étalonnage des équipements et à la traçabilité métrologique. Une traçabilité dont l'objectif est de garantir la comparabilité des résultats de mesure quel que soit le lieu où les mesures sont effectuées. Ainsi, il est attendu du LBM qu'il dispose d'une procédure documentée pour l'étalonnage de l'équipement susceptible d'affecter directement ou indirectement les résultats d'examens en :

- tenant compte des conditions d'utilisation et des instructions du fabricant ;
- enregistrant la traçabilité métrologique du matériau d'étalonnage et l'étalonnage traçable de l'élément du matériel ;
- vérifiant l'exactitude de mesure requise et le fonctionnement du système de mesure à différents stades ;
- enregistrant l'état et la date d'étalonnage ;
- s'assurant que, si l'étalonnage donne lieu à un certain nombre de facteurs de correction, les facteurs précédents sont correctement mis à jour ;
- prévoyant des sauvegardes afin d'éviter les réglages ou les falsifications susceptibles d'invalider les résultats d'analyse.

La traçabilité métrologique doit porter sur un matériau ou une procédure de référence jusqu'à un matériau de référence de qualité supérieure.

Deux situations particulières sont prévues par la norme. La première concerne les systèmes d'analyses pour lesquels la documentation de la traçabilité de l'étalonnage peut être fournie par le fabricant, par exemple dans la notice d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV). Dans ce cas de figure, les systèmes d'analyses sont marqués CE au titre de la directive 98/79/CE abrogée par le règlement européen 2017/746. Une telle documentation est jugée acceptable tant que le système d'analyses du fabricant et les modes d'étalonnage sont utilisés sans modification. La deuxième intervient lorsque l'étalonnage de l'équipement s'avère impossible ou non pertinent. La norme demande alors à ce que d'autres moyens de prouver la fiabilité des résultats soient appliqués, tels que :

- l'utilisation de matériaux de référence certifiés ;
- l'examen ou étalonnage réalisé selon une autre procédure ;
- l'emploi de normes ou de méthodes clairement établies, spécifiées, caractérisées et ayant fait l'objet d'un accord entre les parties concernées ;
- l'utilisation d'étalons consensuels décrits et caractérisés ;
- ou bien encore à la participation à un programme de comparaisons interlaboratoires, en tant que comparaison à une référence commune.

En complément des exigences normatives, et afin de garantir la confiance dans les résultats des laboratoires accrédités, l'*International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC)* est amené à élaborer des politiques et des guides pour aider à l'harmonisation des modalités d'accréditation. La traçabilité des résultats de mesures faisant partie des sujets nécessitant une position harmonisée, ILAC a développé une politique spécifique appelée ILAC P10 : 2013, qui a été reprise dans le document du Cofrac SH REF 02 « *exigences pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189* ». Cette politique tient compte du fait que le concept de traçabilité métrologique est encore en développement, notamment dans le domaine médical. En outre, le document SH REF 02 du Cofrac précise les exigences vis-à-vis des LBM. Il est attendu du LBM qu'il identifie si ses équipements employés dans le cadre des processus pré-, per- et post-analytiques sont « critiques », c'est-à-dire susceptibles d'affecter les

## Une reconnaissance internationale

Chaque organisme d'accréditation signataire d'un accord pour une activité reconnaît une même valeur aux certificats émis par les organismes qu'il accrédite et à ceux émis par les organismes accrédités par un autre organisme d'accréditation signataire de l'accord de reconnaissance pour l'activité en question.

Les accords au niveau européen relèvent d'EA (*European co-operation for Accreditation*). Les accords au niveau international pour les activités d'essais, d'étalonnage et d'exams relèvent d'ILAC (*International Laboratory Accreditation Cooperation*).

Dans le cadre des accords de reconnaissance d'EA et d'ILAC, le Cofrac, au même titre que l'ensemble des organismes d'accréditation signataires, est régulièrement évalué par ses pairs selon la norme ISO/CEI 17011, complétée des documents spécifiques d'EA et d'ILAC, tels que la politique ILAC P10.

résultats d'exams de biologie médicale. Il identifie les grandeurs mesurées correspondantes (masse, volume, température) ainsi que les exigences métrologiques spécifiées (tolérances et plages d'utilisation) et décide des types de raccordements nécessaires pour assurer la traçabilité des résultats de mesure selon un programme d'étalonnage. Cette stratégie inclut également la périodicité des étalonnages, en fonction d'une analyse bénéfice/risque - définie selon l'utilisation de l'équipement, de sa dérive, du coût, etc. - sachant que des contrôles intermédiaires sont mis en œuvre si besoin.

Si la contribution d'un équipement ne participe pas de façon significative aux résultats de mesures - cette contribution pouvant se voir via un calcul d'incertitude - alors le LBM doit en fournir les preuves et ainsi justifier de l'adaptation de la périodicité d'étalonnage.

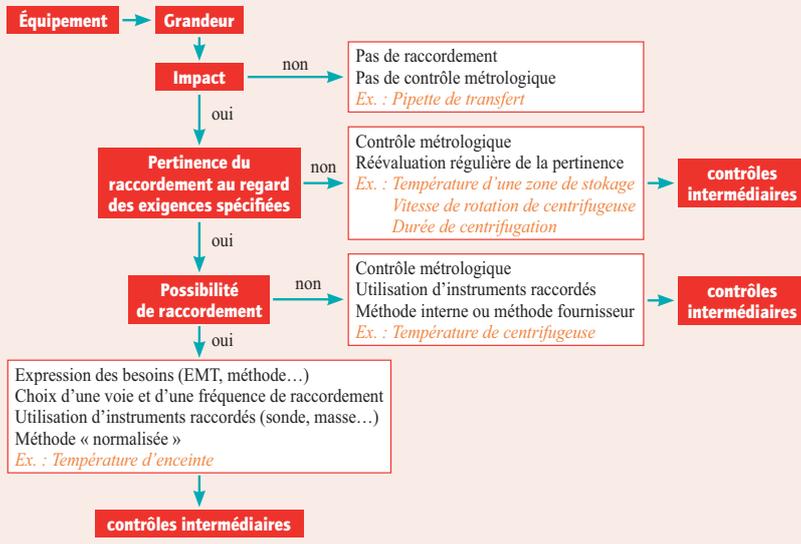
L'exploitation périodique des données métrologiques - issues des confirmations métrologiques, des contrôles métrologiques, des changements intervenant au LBM, etc. - permet une dynamique d'ajustement continu de la stratégie décidée au regard des besoins réels. Elle constitue un vrai point fort qui s'inscrit dans une démarche d'évolution raisonnée de la fonction métrologique. À cet égard, la périodicité d'étalonnage peut être une variable d'ajustement.

Le document SH REF 02 précise également le cas particulier d'une intervention sur un équipement modifiant l'exactitude de la mesure, comme une opération de maintenance, de nettoyage, de réparation éventuelle ou même d'échange de matériel. Dans ce cas, le LBM met en œuvre une procédure pour connaître le statut métrologique de l'équipement avant cette modification, par exemple par la réalisation d'un contrôle métrologique, et apprécie sa dérive éventuelle depuis le dernier raccordement métrologique.

## L'évaluation de la fonction métrologie

Lors des évaluations d'accréditation, les évaluateurs apprécient l'efficacité de la fonction métrologie mise en place par le LBM, afin de garantir la qualité et la fiabilité des résultats d'examen. Elle s'attache à évaluer la cohérence et la pertinence de la stratégie décidée par le LBM dans le cadre du pilotage de sa fonction métrologie, au regard de son domaine de spécialisation. Cette stratégie vise à adapter la métrologie au plus près des besoins du LBM.

### La démarche attendue de la part du LBM : exemple de méthodologie pour définir sa stratégie



© Cofrac

### Les principales voies de raccordement et items sur lesquels l'équipe d'évaluation porte son attention

Raccordement en externe suivant une prestation accréditée	Raccordement en interne au LBM	Raccordement par un service interne à l'ES
Choix et évaluation du fournisseur par le LBM Besoins définis (EMT, plage d'utilisation, méthode, lieu de prestation...) et communiqués au prestataire Réalisation de la prestation Rapport portant le logotype d'un accrédite signataire des accords de reconnaissance d'Ea ou d'ILAC	Compétence technique : formation, habilitation, maintien de compétences Moyens matériels : instrument de raccordement au SI, conditions environnementales, logiciels... Moyens logistiques : normes/procédures/modes opératoires/enregistrements... Besoins définis (EMT, plage d'utilisation, méthode...) Réalisation de l'étalonnage Rapport émis par le LBM	Compétence technique : formation, habilitation, maintien de compétences Moyens matériels : instrument de raccordement au SI, conditions environnementales, logiciels... Moyens logistiques : normes/procédures/modes opératoires/enregistrements... Système de management de la qualité fondé sur la norme ISO/CEI 17025 Besoins définis par le LBM (EMT, plage d'utilisation, méthode, lieu de prestation...) et communiqués au service Réalisation de la prestation Rapport émis par le service
Exploitation du rapport ✓ Confirmation métrologique et déclaration d'aptitude		

© Cofrac

La « métrologie » est par conséquent bien plus large qu'une simple opération technique de raccordement et repose sur un ensemble d'éléments examinés par l'équipe d'évaluation :

- Le LBM dispose-t-il de compétences adaptées et prouvées, par exemple par des formations et des qualifications reconnues au LBM par une habilitation ?
- Comment le LBM a-t-il décidé de la stratégie métrologique à mettre en œuvre et quels sont les éléments qui fondent cette stratégie ?
- Les moyens matériels permettant de mettre en œuvre les décisions du LBM sont-ils disponibles ?
- Les choix du LBM sont-ils formalisés et pérennisés en termes de méthodes (procédures, modes opératoires, ) et la traçabilité dans le temps de l'application de ces choix au travers d'enregistrements est elle effective ?

L'évaluation de la fonction métrologie dans le LBM est réalisée de façon complémentaire par l'évaluateur qualitatif et le ou les évaluateurs techniques. L'évaluateur technique oriente son investigation sur la pertinence de la stratégie au regard des besoins dans le domaine technique évalué tandis que l'évaluateur qualitatif se focalise davantage sur la mise en œuvre de cette stratégie.

L'opération d'étalonnage et de vérification de l'adéquation de l'équipement aux exigences métrologiques spécifiées constitue la « confirmation métrologique ». Même si force est de constater que les démarches métrologiques mises en œuvre par les LBM sont de plus en plus abouties et adaptées aux examens de biologie médicale, la définition de l'impact d'une grandeur et de la pertinence du raccordement reste un exercice difficile qui doit être objectivé à travers un raisonnement scientifique étayé : recommandations de sociétés savantes, de l'état de l'art, appliquées aux pratiques du laboratoire.

### Retour d'expérience : l'évaluation de la métrologie en LBM vue par les évaluateurs

Olivier ERNY et David BAILLOUX, respectivement biologiste médical évaluateur technique et évaluateur qualitatif, nous font partager leur retour d'expérience. Ils détaillent leur démarche d'évaluation de la métrologie en LBM.

### L'appréciation des besoins métrologiques du LBM

#### » Comment recenser les grandeurs du LBM ?

À partir de la liste des équipements du LBM, l'évaluateur technique repère, parmi les grandeurs qui caractérisent les équipements utilisés dans son champ d'évaluation, celles susceptibles d'avoir un impact sur les résultats d'examens.

Selon les LBM, il peut s'agir d'équipements en lien avec :

- le stockage des échantillons et des réactifs (enceinte à température ambiante, réfrigérée ou congelée, ...)
- la phase de préparation des échantillons (centrifugeuses, etc.) ;
- tout ou partie de la phase analytique (pipettes, étuves, ...).

À titre d'exemple, en bactériologie, l'étuve fait l'objet d'une attention particulière compte-tenu de l'impact de la température d'incubation sur la qualité des résultats.

### » Comment évaluer la justification de l'impact des grandeurs ?

L'impact est généralement établi à partir de sources diverses, telles que :

- les recommandations des fournisseurs, par exemple sur les modalités de reconstitution d'un réactif, la température ou la durée d'incubation ;
- l'état de l'art, à savoir les données scientifiques sur la stabilité d'un mesurande type ACTH en biochimie, le facteur V en hémostase ou le gonocoque en bactériologie notamment ;
- les spécificités organisationnelles du LBM, dont les dispositions en matière de stockage intermédiaire des spécimens sur des sites ou de leur stockage post analytique en vue d'un redosage ;
- les recommandations des sociétés savantes comme GFHT, SFM, etc.

L'absence d'impact est également basée sur des critères objectifs tels que la conservation des échantillons dans un réfrigérateur à des fins autres qu'un redosage (identitovigilance par exemple) ou l'usage de pipettes de transfert pour lesquels la précision volumétrique n'a pas d'importance.

Les évaluateurs examinent comment le LBM recense ses exigences et les tient à jour. Au regard des dispositions et de leur application, ils concluent sur l'efficacité de la maîtrise des bases documentaires sur lesquelles le LBM fonde ses exigences métrologiques.

### » Comment évaluer le choix des plages d'utilisation et des tolérances ?

Les évaluateurs s'enquêtent de la manière dont le LBM s'assure du recueil, de l'appropriation et de la revue efficace des données afin de définir ses besoins.

Un exemple en bactériologie : le QUAMIC indique une température de  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  pour la température des étuves sèches destinées à l'incubation des géloses dans le cadre des ECBU.

## L'appréciation de la façon dont le LBM démontre que les besoins sont satisfaits

L'équipe d'évaluation entreprend une investigation adaptée et ouverte afin de comprendre la démarche qui a mené le LBM à une stratégie spécifique de gestion métrologique. Le contexte d'utilisation de

l'équipement est une donnée importante à prendre en compte dans l'évaluation.

Si l'on reprend l'exemple de l'étuve utilisée pour l'incubation des géloses (*cf.* exigences ci-dessus), la maîtrise de la température se traduit par la démonstration que les variations de températures sont suffisamment négligeables pour ne pas avoir d'impact sur l'incubation. La date de mise en service de l'étuve, son entretien, le volume utile par rapport au volume total et l'exploitation des données métrologiques antérieures sont, entre autres, des éléments contextuels à prendre en compte pour déterminer si la stratégie est appropriée.

### » Comment évaluer la pertinence du raccordement au SI ?

Le LBM peut s'appuyer sur les différentes normes explicitant les modes opératoires et les performances attendues pour effectuer les raccordements.

Toutefois, l'application par défaut de ces normes ne répond pas toujours à la spécificité de l'activité des LBM. Les critères de performance peuvent notamment être trop stricts par rapport aux besoins liés à l'utilisation de l'équipement. Si le LBM choisit de ne pas suivre ces critères normatifs, l'évaluateur technique examine la justification des critères retenus par rapport aux besoins. C'est le cas en particulier du LBM qui, pour le raccordement de ses pipettes, s'appuie sur des recommandations du fournisseur pour démontrer que les performances normatives sont inadéquates et trop contraignantes.

Dans le cas de notre étuve, pour assurer le raccordement de la température sur l'ensemble du volume utile, il est reconnu qu'une cartographie adaptée est nécessaire. Le LBM peut se référer à la norme FD X 15-140 qui constitue une pratique reconnue. S'il s'en éloigne, il justifie alors que sa pratique est plus appropriée.

### » Comment évaluer les modalités du raccordement ?

Plusieurs situations peuvent se présenter (*cf.* schéma sur les principales voies de raccordement) :

- Si le LBM fait appel à un prestataire accrédité, ce fournisseur est réputé compétent. Le périmètre de son accréditation fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre de l'évaluation des fournisseurs du LBM (prestations accréditées sur site ou pas, types de raccordements réalisés sous accréditation, ).
- Si les prestations sont réalisées au sein du LBM, les compétences du personnel qui intervient dans le processus de métrologie, les locaux, les modes opératoires et les équipements sont examinés par l'équipe d'évaluation.
- Si le LBM fait appel à un service interne à l'organisation, l'évaluation porte sur ces mêmes items, mais également sur les relations entre le LBM et ce service, qui peuvent être matérialisées sous la forme d'une convention. Les limites de responsabilités de chaque entité sont souvent les points sensibles à l'origine de situations à risques.

### L'accréditation et le Cofrac

Organisme à but non lucratif créée en 1994, le Comité français d'accréditation – Cofrac – est l'instance nationale d'accréditation mandatée par les pouvoirs publics. Il accrédite des organismes dans tous les domaines.

Démarche volontaire ou réglementaire, l'accréditation consiste à évaluer et reconnaître la compétence technique ainsi que l'impartialité des organismes, au regard d'exigences spécifiées.

Grâce à l'expertise de plus de 175 collaborateurs et d'un réseau de plus de 1 600 évaluateurs et experts techniques, le Cofrac poursuit son développement et renforce en permanence ses équipes pour assurer un meilleur service à ses clients.

Le Cofrac est signataire d'accords multilatéraux, faisant bénéficier l'accréditation française d'une reconnaissance dans plus de 80 pays.

## Gestion de la métrologie dans un laboratoire de biologie médicale

## » Comment évaluer la fréquence de raccordement ?

Là encore, il n'y a pas d'idée préconçue : dans le cas de notre étuve, un LBM qui prévoit de réaliser systématiquement une cartographie tous les 5 ans ne répond pas automatiquement à l'exigence.

Le rythme est dicté par le besoin de chaque LBM et tient compte :

- de l'activité, un raccordement tous les ans pouvant être justifié car ce rythme correspond à un nombre déterminé d'examens ;
- de l'absence de dérive objectivée par des relevés de températures réguliers ;
- d'événements particuliers prévus (maintenances) ou imprévus (dérèglages).

## » Comment évaluer la maîtrise de la dérive ?

Le contrôle de l'absence de dérive relève du même principe que la fidélité intermédiaire réalisée avec les contrôles internes de qualité dans le cadre d'une analyse quantitative de biologie médicale.

Le contrôle de température est-il fait en un ou plusieurs points dans l'étuve ? Comment la/les position(s) a/ont-elle(s) été choisie(s) et pourquoi ? Chaque situation est singulière. Elle prend en compte notamment le compte rendu de la cartographie ou encore le contenu de l'étuve.

À titre d'exemple, un contrôle réalisé en 2 points augmente la sensibilité de détection d'une dérive. Mais ce surcoût n'est pas forcément justifié dans une étuve neuve dont la cartographie est réalisée fréquemment.

En l'absence de référence établie, l'évaluation peut s'appuyer sur la démarche d'évaluation des risques entreprise par le LBM. Avec quel instrument est réalisé le contrôle de température ? Une sonde raccordée, un thermomètre mini-maxi, etc. L'instrument de mesure est adapté lorsque le rapport entre l'ordre de grandeur de la mesure et l'amplitude à mesurer est pertinent et que son exactitude est vérifiée.

**Exemples de maîtrise de la dérive : un instrument de mesure adapté**

**Exemple 1** : Dans l'étuve, le LBM utilise une sonde raccordée selon un protocole reconnu. Le biais est de 0,1°C, l'incertitude de mesure élargie  $\pm 0,04^\circ\text{C}$ .

Dans ce cas, il peut justifier qu'il néglige la prise en compte de l'incertitude dans son interprétation des limites de contrôle car la tolérance de 4°C ( $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ) est 100 fois supérieure à l'exactitude du thermomètre (l'approximation ne peut pas avoir d'impact dans ce cas). Attention, cet exemple n'est valide que si le laboratoire applique le biais de son enceinte.

**Exemple 2** : Dans la même étuve, le LBM utilise une sonde, dont le biais est de 0,3°C et l'incertitude de mesure élargie est estimée à  $\pm 1,3^\circ\text{C}$ , soit un tiers de la tolérance de cette enceinte ( $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ).

Cette situation peut être acceptable dans la mesure où l'incertitude du thermomètre (biais + incertitude de mesure élargie) est prise en compte dans le moyen de surveiller les spécifications.

Par ailleurs, l'utilisation de l'équipement dicte la fréquence d'enregistrement des contrôles. En effet, si une étuve vide (back-up, étuve

d'usage intermittent dans la journée) n'a pas besoin d'être contrôlée en continu, *a contrario* une étuve utilisée en permanence doit être contrôlée selon une fréquence adaptée.

**Exemples de maîtrise de la dérive : la fréquence des contrôles adaptée**

**Exemple 1** : Un LBM qui utilise un enregistrement uniquement des températures minimales et maximales devra réinitialiser l'enregistrement à chaque fois qu'il ouvre la porte de son étuve.

**Exemple 2** : Dans le cas d'un LBM qui dispose d'un enregistrement de température discontinu, le délai entre deux prises de mesures doit être en lien avec la durée d'incubation, une fréquence trop faible ne permettant pas de s'assurer de la bonne température pendant une incubation courte.

À l'issue des échanges autour de ces différentes questions, l'équipe d'évaluation peut conclure sur l'efficacité globale de la fonction métrologie dans le LBM. Le retour d'expérience montre qu'une métrologie raisonnée et raisonnable permet de répondre aux besoins des LBM et, en conséquence, aux exigences d'accréditation.

Les évaluateurs s'attachent à comprendre la situation du LBM, à évaluer les risques auxquels celui-ci est exposé et la manière dont il maîtrise ces risques. La démarche adoptée par les LBM doit donc être en cohérence avec leurs besoins. La stratégie mise en œuvre doit être suivie en continu, et au besoin réadaptée/réajustée à la faveur des événements rencontrés par le LBM (nouveaux examens, nouveaux automates, réorganisation touchant les équipements, ...).

Si les laboratoires maîtrisent de mieux en mieux ce volet nécessaire à la maîtrise de leurs équipements, certains font le choix de raccordements très stricts par défaut. Ces choix, outre le fort investissement financier et humain qu'ils impliquent, ne sont pas systématiquement nécessaires, voire sont surdimensionnés, au regard de l'utilisation des dits équipements. Le rôle des sociétés savantes est primordial dans ce cadre. Leurs recommandations, telles que la définition de l'impact sur le résultat ou les tolérances acceptables, facilitent les démarches et les choix des LBM, et participent à leur harmonisation ainsi qu'à celle des évaluateurs.

De façon analogue à ce qui a pu être mis en place en termes de stratégie de passage des contrôles internes, les laboratoires doivent s'interroger sur les risques que comportent leurs pratiques pour les maîtriser au mieux. En s'appuyant sur les compétences et connaissances acquises, ils pourront mettre en place des stratégies de déploiement de cette fonction métrologie cohérentes avec les équipements utilisés et les besoins définis. ■

**RÉFÉRENCES**

- NF EN ISO 15189 « Laboratoires de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence », décembre 2012.
- Document Cofrac SH REF 02 « Exigences pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 », révision 05 juillet 2016.
- Document Cofrac SH CTA 01 « Guide technique d'accréditation en biologie médicale », révision 01, avril 2015.
- Brochure Cofrac « Ce qu'il faut savoir pour choisir sa prestation d'étalonnage », octobre 2017.
- www.cofrac.fr