

LA METROLOGIE PEUT-ELLE ETRE UTILE EN MEDECINE ?

What can metrology do for medicine?

Philippe Charlet, Marie-Lise Miguères, Marc Priel
Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE)
1 rue Gaston Boissier 75724 Paris Cedex 15

Résumé

Prendre des décisions sans informations relève de pratiques révolues. Pour établir des diagnostics, pour prescrire des traitements, le médecin a besoin d'informations. Le Professeur Maurice Tubiana dans son ouvrage « le refus du réel » exprime les difficultés rencontrées pour introduire la mesure et l'observation dans le monde de la santé « *Longtemps, on a pensé que les phénomènes biologiques ou humains se prêtaient mal à la mesure et à l'observation, et qu'il était impossible de les analyser avec les méthodes scientifiques usuelles. Ces blocages psychologiques n'ont pu être franchis que devant les succès remportés dans d'autres disciplines* ».

Si la métrologie peut contribuer au développement de la médecine c'est essentiellement en contribuant à l'amélioration de la qualité des mesures, leur fiabilité et leur justesse. La métrologie avec ses concepts et ses pratiques peut avoir un impact important dans le secteur de la santé. Au cours de cette communication les auteurs examineront quelques pistes :

- Apport des concepts de métrologie dans les analyses de biologie médicale, évaluation des incertitudes de mesure par utilisation des résultats des contrôles qualité internes et externes.
- Développement de matériaux de référence pour les analyses médicales, la création du Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM).
- Développement de méthodes d'étalonnage spécifiques pour les instruments de mesure utilisés en médecine de dépistage, le cas de l'audiométrie à son pur.
- Certification des réactifs en application de la directive européenne sur les diagnostics in vitro

Comme dans bien d'autres secteurs, des démarches qualité sont en cours dans le monde médical, que ce soit avec l'accréditation ANAES des établissements de santé ou avec l'accréditation des Laboratoires de biologie médicale selon les référentiels ISO 17025 ou ISO 15189 et il est certain que les différents acteurs de la métrologie seront prêts à contribuer à cette action

Summary

Taking decisions without being informed belongs to the past. The doctor needs some information to diagnose, prescribe treatments. The professor Maurice Tubiana expresses in its book entitled *Le refus du réel* (« Rejecting the Real ») the difficulties encountered to integrate the measurement and the observation to the health universe : « For a long time, one thought that biological or human phenomena did not lend themselves to the measurement and the observation and that it was impossible to analyse them with common scientific methods. Such mental blocks could only be reached thanks to the success achieved in other fields ».

If the metrology can contribute to the medical development, this will be essentially by contributing to the improvement of the measurements quality, their accuracy and reliability. The metrology with its concepts and practices can have some impact in the health care. During this communication, the authors will examine some tracks:

- Contribution of the concepts of metrology in the analysis of medical biology, assessment of the measurement uncertainties by using the results from the internal and external quality controls.
- Development of the reference materials for the medical analysis, the creation of the Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM).
- Development of the specific calibration methods concerning the measuring instruments used in screening medicine, e.g. pure tone audiometry.
- Certification of the reagents in pursuance of the European directive on in vitro diagnostics.

As in many other sectors, quality approaches are ongoing in the medical sphere, either with the ANAES accreditation of the health care institutions or with the accreditation of medical biology Laboratories, according to the referring ISO 17025 or ISO 15189, where the different participants in metrology will certainly be prepared to contribute to this action.

Quel rôle pour la métrologie en médecine

Si la métrologie peut contribuer au développement de la médecine c'est essentiellement en contribuant à l'amélioration de la qualité des mesures, leur fiabilité et leur justesse.

La métrologie avec ses concepts et ses pratiques peut avoir un impact économique sur les analyses de biologie médicale. En 2001, les dépenses de santé aux Etats-Unis étaient de l'ordre de 1300 milliards de dollars. On estime que 10% à 15% de ces dépenses sont liées aux mesures. Le Washington Post et le Medical Laboratory Observer ont rapporté que 25% à 30% des mesures liées à la santé sont effectuées pour des raisons autres que le diagnostic (répétition d'examen, détection d'erreur...).

A une époque où l'on prévoit la mise en place d'un dossier santé informatisé, la qualité des informations y figurant devient un enjeu majeur pour les professionnels de la santé.

Métrologie dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM)

Les LABM sont à l'origine de très nombreuses données utilisées pour les diagnostics et la définition des traitements. Quels besoins métrologiques va-t-on identifier dans les LABM ? On peut les classer en deux groupes : d'une part tous les besoins liés à l'utilisation d'instruments de laboratoire, et il s'agit alors essentiellement de la mesure de grandeurs physiques, et le deuxième groupe serait constitué des besoins d'étalonnage des automates utilisés pour les analyses.

Une métrologie classique

On va trouver en premier lieu la mesure des températures pour contrôler un grand nombre

d'enceintes thermostatiques dont les utilisations vont de la conservation d'échantillons, de réactifs, jusqu'à la vérification d'enceintes thermostatiques pour les cultures en microbiologie ; dans ce dernier cas, le respect des consignes de température est important et intervient directement dans la qualité du processus analytique. Les méthodes de vérification sont décrites dans la norme NF X 15-140 [1]

La deuxième grandeur que l'on va rencontrer, c'est la mesure des volumes. De très nombreux procédés analytiques font appel à des mesures de volume réalisées au moyen de pipettes. Les volumes considérés couvrent une vaste plage qui s'étend de quelques microlitres à une centaine de millilitres.

Là encore les méthodes et les moyens de vérification existent et sont largement décrits dans la norme NF EN ISO 8655 [2]

D'autres mesures physiques vont également être pratiquées pour vérifier différents équipements : vitesses de rotation pour contrôler les centrifugeuses, mesure de temps pour vérifier les minuteriers, vérification de balances, contrôle de la concentration en CO₂ pour certaines enceintes, mais en général ces mesures ne posent aucun problème de métrologie particulier.

Un nouveau challenge pour les LABM et les laboratoires de métrologie

Le véritable enjeu de la métrologie dans les LABM commence à ce faire jour : comment assurer la traçabilité des analyses aux unités du système international d'unités SI ?

On estime que entre 400 et 700 analytes et grandeurs sont analysés en routine par les LABM.

C'est assez récemment que cette question de la traçabilité métrologique des mesures est apparue, il est devenu évident que l'exigence de traçabilité que l'on connaît dans le domaine des grandeurs physiques devait aussi avoir un intérêt dans les mesures biologiques. En effet, comment comparer les résultats des études menées dans différents pays, comment comparer des prescriptions se fondant sur des analyses sans le recours à des références communes et universelles ? Les retombées pratiques du concept de traçabilité permettront que la grandeur mesurée soit correctement définie et que les résultats transmis aux médecins et aux patients soient suffisamment exacts (justes et fidèles) afin de permettre une interprétation clinique correcte et une comparabilité des analyses à la fois dans le temps, mais également entre différents laboratoires, voire différents pays.

Différentes initiatives ont été prises pour contribuer à apporter une réponse à cette question complexe, nous en citerons deux : la création du JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine) et l'adoption de la Directive Européenne relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro 98/79 du 7 décembre 1998 et transposée dans la réglementation Française par l'ordonnance de transposition 2001-198 du 1^{er} mars 2001 et par le décret d'application (2004-108 du 4 février 2004)

Le Joint Committee for traceability in laboratory medicine (JCTLM)

Ce comité [3] a été créé par les organisations suivantes : le Comité International des Poids et

Mesures (CIPM), International Fédération for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) et International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC). Le JCTLM est constitué de deux groupes de travail visant, d'une part à l'élaboration de deux listes de méthodes de référence et, d'autre part, à l'identification de laboratoires de référence.

Concernant le premier groupe de travail, une première liste élaborée comporte des matériaux de référence (environ 400) et des méthodes de référence (environ 150) pour des entités chimiques et biologiques dont le mesurande peut être clairement défini et dont les valeurs peuvent être traçables aux unités du Système International SI. On trouvera dans cette liste des électrolytes (calcium, potassium sodium), enzymes (amylase, CK, GCT), hormones (cortisol Estradiol-17 β Thyroxine), acide nucléique (Hepatis A virus RNA, Hepatis B virus DNA), drogues (Digoxin / Digitoxin, Theophylline, Cocaine), protéines (albumine, Troponine-I, PSA), métabolites (Cholesterol, Creatine, Glucose). Cette liste permet aux laboratoires d'avoir accès à des matériaux de référence certifiés qui sont disponibles auprès de producteurs reconnus, principalement des laboratoires nationaux de métrologie. Une seconde liste, en phase d'élaboration comporte des analytes dont la traçabilité au SI n'est pas établie, mais qui font l'objet d'un consensus.

Concernant le deuxième groupe de travail, les activités sont moins avancées, elles consistent actuellement à identifier et à sélectionner des laboratoires compétents pour un certain nombre d'analyses correspondant à des mesurandes traçables au SI. Cette sélection sera basée sur le résultat d'intercomparaison entre les laboratoires.

la Directive Européenne relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro 98/79/CE

La Directive Européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro a été publiée au JO CE le 7 décembre 1998 et est entrée en application le 7 juin 2000 [4].

Elle s'applique à tous les réactifs et instruments destinés à être utilisés in vitro dans l'examen d'échantillon provenant du corps humain.

Destinée à participer à la mise en place du marché unique, cette directive définit des exigences techniques dont le respect doit permettre une reconnaissance mutuelle au sein de l'Union Européenne. L'apposition du marquage CE sur les produits par les fabricants indique que le dispositif est conforme aux exigences, lui assurant ainsi une utilisation « sûre et correcte » et la possibilité d'être mis sur le marché européen [5].

Les exigences essentielles de la directive rappellent que les dispositifs doivent atteindre les performances que leur attribuent initialement les fabricants et ceci en s'en tenant aux principes de sécurité. Il est également indiqué que « la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage et de contrôle doit être garantie par des procédures de mesure de référence existantes et/ou des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur ». Les exigences en matière d'exactitude et de précision sont régulièrement soulignées et ceci pendant toute la durée de vie du dispositif.

Afin de satisfaire à ces exigences, la directive indique la possibilité pour les fabricants de se référer aux Normes Harmonisées et à des Spécifications Techniques Communes [6].

Plusieurs Normes Harmonisées portent sur la mesure des quantités dans les échantillons biologiques, quant aux Spécifications Techniques Communes, elles indiquent des critères d'évaluation et précisent les matériaux de référence obligatoires comme certaines préparations internationales de l'OMS.

Enfin, il faut rappeler que les fabricants sont soumis dans certains cas à une certification de leur entreprise par l'intermédiaire d'Organismes Notifiés dûment habilités par les Etats membres. A cette occasion, les sites de fabrication sont audités et les moyens de mesures et d'essais sont vérifiés, tout particulièrement leur calibration et leur raccordement métrologique. Ceci doit permettre d'assurer la bonne maîtrise des moyens de contrôles et de l'environnement de travail sur les sites de production.

Traçabilité des analyses

La norme Européenne NF EN ISO 17511 « Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique - Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle » [7] développe largement les exigences en terme de traçabilité métrologique et vient en appui de la Directive Européenne. L'introduction précise très clairement l'intérêt d'assurer la traçabilité des analyses de biologie médicale

« Pour le mesurage des grandeurs dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale, il est essentiel que la grandeur mesurée soit convenablement définie et que les résultats transmis aux médecins et aux patients soient suffisamment exacts (justes et fidèles) afin de permettre une interprétation clinique correcte et une comparabilité dans le temps et l'espace ».

La problématique de la traçabilité des analyses étant maintenant prise en compte, il apparaît une nouvelle question pour les LABM, comment évaluer, apprécier la qualité des résultats.

Incertitude des résultats d'analyse

Il existe aujourd'hui une tendance lourde dans les laboratoires d'analyse de tous les secteurs depuis les essais physiques, l'agro-alimentaire et les laboratoires d'analyse de biologie médicale, tendance qui conduit les laboratoires à démontrer et prouver la qualité de leurs résultats.

Pour les LABM, on va trouver les textes réglementaires comme le Guide de bonne exécution des analyses (GBEA) applicable depuis le début 2000 [8]. Ce texte est complété par des référentiels internationaux : la norme ISO / CEI 17025 [9], texte bien connu des métrologues et une version de cette norme adaptée pour les LABM : La norme NF EN ISO 15189 « Laboratoires d'analyse de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence » [10]. Ces deux derniers référentiels permettent aux LABM de voir leur compétence reconnue dans une démarche volontaire d'accréditation par le Comité Français d'Accréditation Cofrac.

Pour les Laboratoires des établissements hospitaliers, l'accréditation Cofrac sera prise en considération dans le cadre de l'accréditation de l'établissement par l'ANAES (cf. accord de coopération ANAES-COFRAC du 17 décembre 2004). Ces référentiels d'accréditation et même le GBEA ont une exigence commune, il faut que les LABM évaluent l'incertitude de leurs résultats d'analyse.

L'évaluation des incertitudes des résultats d'analyse est très certainement un point de collaboration et d'échanges intéressants entre biologistes et métrologues. Le concept d'incertitude n'est pas une notion encore largement répandue dans le monde de la santé et il semble utile que les médecins aient une idée relativement précise de la fiabilité des résultats sur lesquels ils fondent leur diagnostic et leurs décisions. Cette préoccupation récente se traduit par l'apparition de quelques publications telle que « Détermination of the measurement uncertainty of the results obtained with in-vitro diagnostic medical device procedure » [11].

L'absence ou plutôt la rareté de valeurs de références traçables au Système International d'unités et de matériaux de référence a conduit les laboratoires à s'organiser en réseau pour comparer leurs résultats afin d'en apprécier la justesse. De plus de nombreuses répétitions sont organisées en interne, sur des témoins,

sur des étalons de contrôle afin d'évaluer les répétibilités.

Il faut donc très certainement partir de cette culture très forte des comparaisons qui sont connues sous les termes d'Évaluations externes de la qualité (CQE ou EEQ) et des évaluations internes de la qualité (CQI) pour évaluer les incertitudes de mesure des différents analytes.

La répétibilité s'évaluant sur la base de répétitions organisées en interne et la justesse pouvant s'apprécier par l'écart entre la valeur moyenne du laboratoire et la moyenne des valeurs obtenues par ses pairs ou par rapport à des valeurs de référence dont on connaît la fiabilité. Le schéma de la figure 1 illustre les différents concepts : répétibilité d'un laboratoire appliquant une méthode (la petite ellipse), reproductibilité de la méthode (la grande ellipse) qui va prendre en compte la variabilité de tous les laboratoires. La justesse de la méthode qui va s'exprimer comme l'écart entre une valeur vraie et la moyenne obtenue par tous les laboratoires. La justesse d'un laboratoire qui va s'exprimer par l'écart entre une valeur vraie et la moyenne du laboratoire.

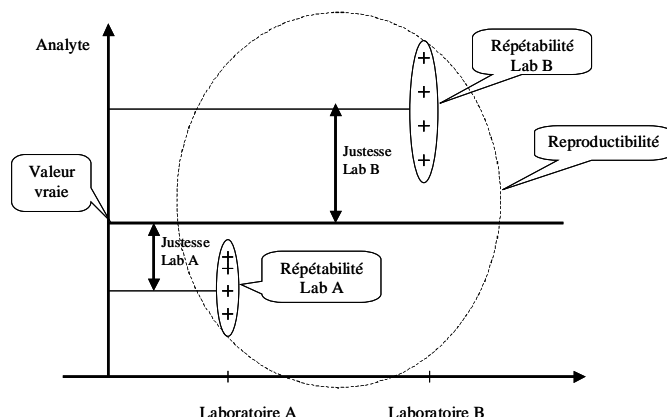


Fig. 1 : Justesse et fidélité des résultats d'analyse

C'est très certainement en utilisant les résultats des essais d'aptitude que l'on pourra évaluer les incertitudes des analyses. Ces essais sont organisés soit au niveau national par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé (AFSSAPS), soit par des groupements de laboratoires tel que le Centre Toulousain de Contrôles en Biologie (CTCB). Des méthodes de traitements statistiques devront être développées notamment en se fondant sur les travaux du comité technique 69 de l'ISO qui a élaboré un projet de norme internationale ISO / DIS 13528 « Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons inter laboratoires », différentes questions restent à traiter : comment calculer la valeur de référence, comment combiner le

biais et la répétabilité sans prendre deux fois en compte les mêmes composantes d'incertitude.

Ensuite il faudra comparer les valeurs d'incertitude obtenues avec les besoins cliniques. Il est évident que les médecins n'ayant pas encore une grande pratique de ce concept d'incertitude, leurs besoins en terme d'incertitude acceptable ne sont pas formalisés. On peut penser que, lorsqu'il y a des seuils cliniques dont le dépassement va déclencher des protocoles thérapeutiques, les incertitudes au niveau de ces seuils doivent être connus. Par exemple dans le dosage du PSA (prostatic specific antigen) il est essentiel de bien maîtriser le résultat de l'analyse autour de 4 ng/ml. D'autres raisonnements peuvent être effectués ; on peut partir des variations biologiques naturelles pour un individu ou entre individus pour déterminer l'incertitude d'analyse qui serait raisonnable, cette approche est décrite dans l'article de C. Ricos [12]. En appliquant cette méthode, on peut examiner le cas du glucose. Le coefficient de variation « intra-individu » est $CV_w = 6,5\%$, le coefficient de variation « inter-individu » est $CV_b = 7,7\%$ ce qui induirait, en utilisant l'algorithme de calcul proposé par Ricos, à une erreur maximale admissible pour les résultats d'analyse de glycémie de 7,9% (3,3% pour la répétabilité et 2,5% pour le biais). D'autres approches peuvent aussi être envisagées en se fondant sur l'état de l'art des techniques analytiques.

Ces différents exemples montrent que biologistes et métrologues ont une longue route à parcourir ensemble pour conforter la qualité des résultats d'analyse.

Instrumentation médicale

De nombreux dispositifs médicaux ayant des fonctions de mesurage sont utilisés dans le cadre d'opération de dépistage, de diagnostic ou dans des protocoles thérapeutiques. Nos collègues du CEA, Laboratoire National Henri Becquerel présenteront au cours de ce Congrès une conférence « la métrologie des rayonnements ionisants au service de la santé : la médecine nucléaire » qui exposera d'autres apports de la métrologie. Nous prendrons un autre exemple dans l'instrumentation médicale. Pour la détection de la perte auditive, on utilise des audiomètres à son pur. Ce sont des équipements qui produisent un son dont la fréquence varie de façon discrète au cours de l'examen de 125 Hz à 8000 Hz ou de 250 à 6000 Hz.

L'examen se pratique en équipant le patient d'écouteurs et sa coopération est importante car il doit signaler aussitôt que le son disparaît ou apparaît. Généralement on commence l'examen par une

épreuve préliminaire : un son de 1000 Hz au niveau de 40 dBHL¹, on réduit par pas de 20 dBHL jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réponse de la part du sujet, puis on augmente par pas de 10 dBHL jusqu'à la réponse du sujet. Ce premier seuil étant déterminé, on va pouvoir pratiquer l'examen en faisant varier de manière plus fine les niveaux (pas de 5 dBHL), pour chaque fréquence on déterminera le seuil d'audition, puis on recommencera pour 1500 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, puis 1000 Hz, 750 Hz, 500 Hz, 250 Hz.

Les figures ci-après illustrent la perte d'audition des individus en fonction de l'âge, on notera que les pertes d'audition pour la femme sont moindres que celle de l'homme.

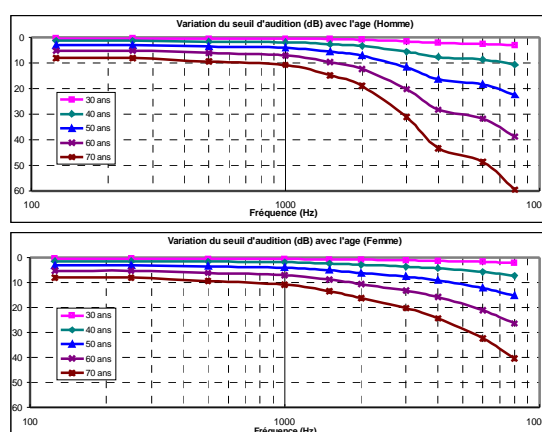


Fig. 2 perte d'audition en fonction de l'âge

Le graphique suivant montre l'évolution de l'audiogramme de personnes qui ont été exposées au bruit. Un décrochement net est visible dans les fréquences aiguës, tout particulièrement à 4000 Hz

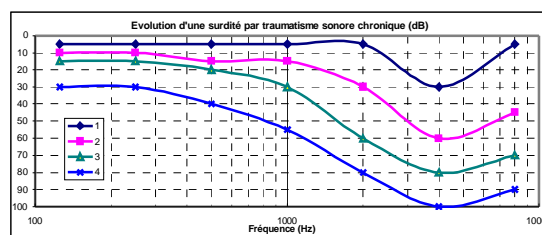


Fig. 3 perte d'audition pour des personnes exposées au bruit

Les résultats de ces examens n'ont de sens que si un étalonnage correct a été effectué [13]. Très schématiquement cela veut dire que l'on s'assure que les niveaux sonores ainsi générés par l'audiomètre sont exacts, les normes internationales définissent une tolérance de ± 3 dB. Pour respecter cette exigence il

¹ HL : Hearing level / Hearing Loss

est nécessaire d'étalonner périodiquement ces instruments à l'aide soit de coupleurs de référence ou bien d'un dispositif appelé « Oreille artificielle », d'autres vérifications doivent également être effectuées : exactitude des fréquences, distorsion harmonique...

Faute d'un étalonnage correct, les conclusions de cet examen seront entachées d'un certain doute qui peut conduire à des interprétations fausses et peut-être à des erreurs de diagnostic.

Cette question de l'étalonnage des audiomètres, induit des travaux pour les métrologues. Puisque l'instrument utilisé pour vérifier les audiomètres est une oreille artificielle, la question qui se pose immédiatement est comment peut-on étalonner une oreille artificielle et relier ainsi sa réponse aux unités du Système International (SI) ? Dans le cadre d'une thèse qui se déroule au LNE et encadrée par le Laboratoire d'Acoustique du Mans (LAM), on développe actuellement une méthode d'étalonnage qui permettra d'assurer la traçabilité des mesures aux unités du SI.

Conclusions

Les auteurs ont souhaité dans cette communication illustrer les collaborations possibles avec le monde de la santé et plus particulièrement de la médecine. Dans toutes les activités, la connaissance et le progrès reposent sur l'utilisation de données et d'informations fiables, les métrologues ont particulièrement développé cette culture en approfondissant les concepts de traçabilité des mesures et de l'évaluation de l'incertitude des résultats. Dans le monde du vivant, de la santé, le recueil des données est plus difficile à cause d'une définition imparfaite des grandeurs mesurées, de leur variation dans le temps. Les approches mettant en œuvre des techniques plus globales se fondant sur des méthodes statistiques ont été développées. Il est certain qu'un enrichissement mutuel sera obtenu par des échanges entre ses deux secteurs.

Références

- [1] NF X 15-140 Enceinte climatique et thermostatique – Caractérisation et vérification
- [2] NF EN ISO 8655-6 Appareils volumétriques à piston Partie 6 : Méthodes gravimétriques pour la détermination de l'erreur de mesure.
- [3] Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, Preamble www.bipm.org
- [4] Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- [5] Décision de la Commission du 7 mai 2002 portant Spécifications Techniques Communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (JOCE du 16/05/2002).
- [6] Liste des normes harmonisées.
WWW.europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach
- [7] NF EN ISO 17511 Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique – Traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux de contrôle, Afnor 2004
- [8] Guide de bonne exécution des analyses, Arrêté du 26 novembre 1999 – JO du 11 décembre 1999
- [9] NF EN ISO / CEI 17025 Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais, Afnor 2000
- [10] NF EN ISO 15189 Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence
- [11] Determination of the measurement uncertainty of the results obtained with *in-vitro* diagnostic device procedure, European Diagnostic Manufacturer Association EDMA www.edma-ivd.be
- [12] Current database on biological variation: pros, cons and progress, C. Ricos, V. Alvarez, F.Cava, J.V. Garcia-Lario, A. Hernandez, C.V Jimenez, J. Minchinela, C. Perich & M. Simon, Analytical Quality Commission from the Spanish Society of Clinical chemistry and Molecular Pathology (SEQC), Spain
- [13] Contrôler l'étalonnage des audiomètres de dépistage. Quand, comment et pourquoi ? C Meyer Bisch, Arch. Mal. Prof., 1993, 54, n°7, 569-575.