

---

---

**Dispositifs médicaux de diagnostic  
in vitro — Exigences relatives  
aux protocoles d’harmonisation  
internationaux établissant la  
traçabilité métrologique des  
valeurs affectées aux étalons et aux  
échantillons humains**

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

*In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international  
harmonisation protocols establishing metrological traceability of  
values assigned to calibrators and human samples*

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6b49bca2-3d1a-4c5b-b3f0-  
e53d5ec5001e/iso-21151-2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6b49bca2-3d1a-4c5b-b3f0-e53d5ec5001e/iso-21151-2020)



## iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

ISO 21151:2020

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6b49bca2-3d1a-4c5b-b3f0-e53d5ec5001e/iso-21151-2020>



### DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2020

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office

Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8

CH-1214 Vernier, Genève

Tél.: +41 22 749 01 11

E-mail: [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)

Web: [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## Sommaire

Page

<b>Avant-propos</b> .....	<b>iv</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Références normatives</b> .....	<b>1</b>
<b>3 Termes et définitions</b> .....	<b>1</b>
<b>4 Termes abrégés et symboles</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Exigences relatives aux protocoles d'harmonisation</b> .....	<b>3</b>
5.1 Description du mesurande.....	3
5.2 Spécifications pour la concordance entre les résultats provenant de différents DMDIV.....	4
5.3 Inclusion ou exclusion de DMDIV.....	4
5.4 Matériaux de référence d'harmonisation exigés pour un protocole d'harmonisation.....	4
5.5 Mesure des valeurs des matériaux de référence d'harmonisation par les participants à un protocole d'harmonisation.....	6
5.6 Attribution d'une valeur unique à chaque matériau de référence d'harmonisation utilisé dans le protocole d'harmonisation.....	6
5.7 Modification de la hiérarchie d'étalonnage pour chaque DMDIV utilisant des matériaux de référence d'harmonisation afin d'obtenir des résultats harmonisés pour des échantillons d'origine humaine mesurés à l'aide de différents DMDIV.....	6
5.8 Attribution des valeurs aux dispositifs de vérification de l'étalonnage.....	9
5.9 Efficacité du protocole d'harmonisation.....	9
5.10 Maintien de l'efficacité du protocole d'harmonisation dans le temps.....	9
5.11 Harmonisation de DMDIV qui ne faisaient pas partie du groupe initial.....	10
<b>6 Informations relatives à la traçabilité métrologique à fournir dans les instructions d'utilisation</b> .....	<b>10</b>
<b>Annexe A (informative) Exemple pratique d'un protocole d'harmonisation</b> .....	<b>11</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>21</b>

## Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier, de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir [www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives)).

L'attention est attirée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir [www.iso.org/brevets](http://www.iso.org/brevets)).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir [www.iso.org/avant-propos](http://www.iso.org/avant-propos).

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 212, *Laboratoires d'analyses de biologie médicale et systèmes de diagnostic in vitro*.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse [www.iso.org/fr/members.html](http://www.iso.org/fr/members.html).

## Introduction

Il convient que les résultats d'un mesurande dans un échantillon d'origine humaine soient numériquement équivalents, dans des limites cliniquement significatives, dans différents laboratoires utilisant différents dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Les recommandations en matière de pratique clinique pour le diagnostic et la thérapeutique qui utilisent des limites de décision pour interpréter les résultats de laboratoire ne peuvent être appliquées correctement que si les résultats sont équivalents quel que soit le DMDIV utilisé. La biologie médicale a adopté le principe de traçabilité métrologique de l'étalonnage des DMDIV par rapport à des références de niveau supérieur comme base pour obtenir des résultats équivalents pour un même mesurande, indépendamment du DMDIV, du lieu ou du moment de réalisation des mesures.

L'ISO 17511:2020 décrit 6 hiérarchies d'étalonnage des systèmes de mesure de référence (mentionnées sous forme de cas de 5.2 à 5.7 de l'ISO 17511:2020) qui respectent l'exigence de traçabilité métrologique d'un étalonnage par rapport à des références de niveau supérieur. La traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux étalons des DMDIV particuliers pour des mesurandes décrits dans les cas 5.2, 5.3 et 5.4 est fondée sur la disponibilité d'une procédure de mesure de référence. Le cas 5.5 inclut des mesurandes pour lesquels un matériau de référence certifié ou un étalon international conventionnel établi à partir d'un protocole d'attribution consensuel de valeur est disponible, mais pour lesquels il n'existe pas de procédure de mesure de référence. Les cas 5.6 et 5.7 comprennent des mesurandes pour lesquels aucune procédure de mesure de référence ni aucun matériau de référence certifié ni étalon international conventionnel n'est disponible. Dans le cas 5.6, la standardisation est basée sur un protocole consensuel d'harmonisation. Les exigences relatives à ce protocole d'harmonisation sont décrites dans le présent document. Le cas 5.7 inclut des mesurandes qui ne sont pas traités dans les schémas de traçabilité des précédentes catégories. Pour ces mesurandes, la traçabilité métrologique concerne l'étalon choisi par le fabricant d'un DMDIV, mais il n'y a pas de traçabilité à une référence commune. Dans le cas 6, les résultats obtenus à l'aide de différents DMDIV peuvent être différents et ne pas être comparables entre eux ni aux limites de décision recommandées pour la prise de décision médicale.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6b49bca2-3d1a-4c5b-b3f0-507e90190206/iso-21151-2020>

Les références de niveau supérieur pour les mesurandes présentés dans le cas 5.6 se révèlent difficiles à mettre en œuvre d'un point de vue technique, ce qui requiert une approche de standardisation fondée sur un protocole susceptible de garantir l'équivalence des résultats entre au moins deux DMDIV. La recherche de processus adaptés pour une harmonisation dans le cas des mesurandes de la catégorie 5.6 constitue la base des exigences du présent document<sup>[5][11]</sup>. La standardisation des résultats reposant sur un protocole d'harmonisation assure la traçabilité métrologique des étalons de DMDIV particuliers par rapport à ce protocole. Un protocole d'harmonisation est élaboré et géré par un organisme international pour garantir l'équivalence des résultats pour différents DMDIV et ainsi respecter les exigences relatives à l'utilisation des résultats dans les décisions médicales.

L'[Annexe A](#) fournit un exemple pratique qui illustre les principes d'un protocole d'harmonisation et une approche possible de leur mise en œuvre. D'autres approches sont également envisageables et seront probablement développées pour des mesurandes et des DMDIV particuliers.

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 21151:2020

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6b49bca2-3d1a-4c5b-b3f0-e53d5ec5001e/iso-21151-2020>

# Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Exigences relatives aux protocoles d'harmonisation internationaux établissant la traçabilité métrologique des valeurs affectées aux étalons et aux échantillons humains

## 1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences relatives à un protocole mis en œuvre par un organisme international pour obtenir des résultats équivalents entre au moins deux DMDIV pour un même mesurande en l'absence de procédures de mesure de référence et de matériaux de référence certifiés ou d'étalons internationaux conventionnels adaptés à l'usage prévu. Dans ce cas, le protocole d'harmonisation définit le niveau de traçabilité métrologique le plus élevé pour le mesurande donné.

Le présent document peut être appliqué lorsque des matériaux de référence certifiés ou des étalons internationaux conventionnels existent, mais qu'ils ne sont pas adaptés à l'usage prévu, car ils ne sont pas, par exemple, commutables avec des échantillons d'origine humaine.

NOTE Le présent document se rapporte à un cas de traçabilité de valeurs mesurées et attribuées, décrit en 5.6 de l'ISO 17511:2020.

ITeH STANDARD PREVIEW

## 2 Références normatives (standards.iteh.ai)

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 17511:2020, *Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Exigences pour l'établissement d'une traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux étalons, aux matériaux de contrôle de la justesse et aux échantillons humains*

## 3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>

### 3.1

#### aliquote

quantité connue de matériau homogène, prélevée avec une erreur d'échantillonnage supposée négligeable

[SOURCE: ISO 11074:2015]

### 3.2

#### dispositif de vérification de l'étalonnage

dispositif fourni par un fabricant pour être utilisé avec un DMDIV déterminé pour confirmer que l'étalonnage effectué à l'aide des étalons prévus pour être utilisés avec ce DMDIV est satisfaisant

### 3.3 harmonisation harmonisé(e)

obtention de valeurs mesurées équivalentes (dans des limites cliniquement significatives) pour des échantillons d'origine humaine analysés pour un mesurande donné par au moins deux DMDIV en appliquant un protocole consensuel international correspondant aux hiérarchies d'étalonnage définies, en l'absence de matériaux de référence ou de procédures de mesure de référence de niveau supérieur

Note 1 à l'article: L'harmonisation correspond à l'un des modèles de hiérarchie d'étalonnage décrits dans l'ISO 17511:2020 pour obtenir des valeurs métrologiquement traçables pour des échantillons d'origine humaine.

Note 2 à l'article: L'harmonisation est un cas particulier de standardisation non traçable par rapport au SI, lorsque l'étalonnage d'au moins deux DMDIV est traçable à un protocole d'harmonisation internationale qui définit le niveau de traçabilité métrologique le plus élevé pour un mesurande donné, mais sans traçabilité au SI.

Note 3 à l'article: Le terme « harmonisé(e) » désigne que l'état d'harmonisation (équivalence entre différentes valeurs) est atteint pour au moins deux DMDIV.

### 3.4 matériau de référence d'harmonisation

matériau de référence utilisé comme étalon dans le cadre d'un protocole d'harmonisation (3.3) internationale

Note 1 à l'article: Les spécifications relatives à ces matériaux font partie du protocole d'harmonisation.

### 3.5 protocole d'harmonisation internationale protocole d'harmonisation

processus de standardisation mis en œuvre par un organisme international pour atteindre une équivalence des valeurs mesurées par au moins deux DMDIV destinés à l'analyse du même mesurande, dans le cas où il n'existe pas de procédures de mesure de référence de niveau supérieur, de matériaux de référence certifiés ou d'étalons internationaux conventionnels adaptés à l'usage prévu

Note 1 à l'article: Un protocole d'harmonisation peut être utilisé pour harmoniser des valeurs mesurées pour un mesurande donné dans le cas où il n'existe pas d'autre système de référence de niveau supérieur adapté à l'usage prévu.

Note 2 à l'article: Un protocole d'harmonisation définit le niveau de traçabilité métrologique le plus élevé pour un mesurande donné.

### 3.6 standardisation standardisé(e)

obtention de valeurs mesurées équivalentes (dans des limites cliniquement significatives) pour des échantillons d'origine humaine analysés pour un mesurande donné avec au moins deux DMDIV, où chaque DMDIV « standardisé » est étalonné selon une hiérarchie définie par rapport à des références de niveau supérieur (matériaux et/ou procédures de mesure)

Note 1 à l'article: La standardisation d'un DMDIV s'obtient de préférence en mettant en œuvre un système d'étalonnage traçable par rapport à des références de niveau supérieur, et au SI dans l'idéal.

Note 2 à l'article: Toutes les approches de standardisation ne permettent pas de garantir la traçabilité des valeurs mesurées finales au SI, mais peuvent être les meilleurs moyens disponibles pour obtenir des résultats équivalents lors de l'analyse d'échantillons d'origine humaine à l'aide de différents DMDIV. Il convient de remplacer ces approches de standardisation lorsqu'une autre approche assurant la traçabilité au SI devient disponible.

Note 3 à l'article: Le terme « standardisé(e) » signifie que l'état de standardisation des résultats pour des échantillons d'origine humaine mesurés est atteint pour au moins deux DMDIV.



## 4 Termes abrégés et symboles

- CV            coefficient de variation
- DMDIV        dispositif médical de diagnostic *in vitro*
- SI            *système international*

## 5 Exigences relatives aux protocoles d'harmonisation

La [Figure 1](#) présente un organigramme des principales étapes d'un protocole d'harmonisation tel que décrit dans le présent document. Les paragraphes suivants fournissent les exigences détaillées et les éléments à prendre en compte pour mettre en œuvre un protocole d'harmonisation. L'élaboration et la mise en œuvre d'un protocole d'harmonisation impliquent la collaboration d'un ou de plusieurs organismes d'harmonisation, des fabricants de DMDIV et des autorités réglementaires.

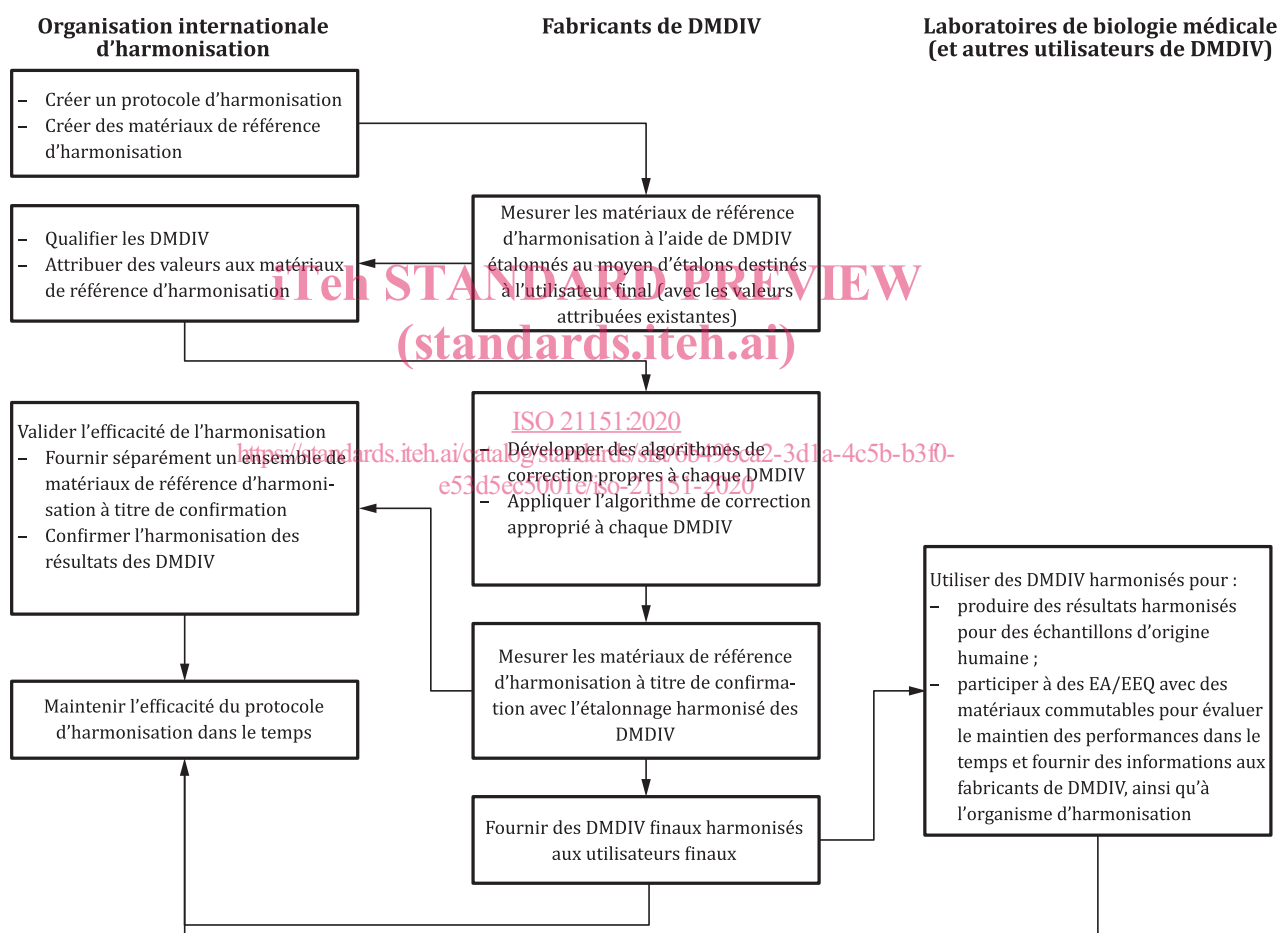


Figure 1 — Organigramme des étapes d'un protocole d'harmonisation

### 5.1 Description du mesurande

Le mesurande doit être défini comme décrit en 4.2 de l'ISO 17511:2020.

## 5.2 Spécifications pour la concordance entre les résultats provenant de différents DMDIV

**5.2.1** Des spécifications pour la concordance entre les résultats provenant de différents DMDIV doivent être a priori définies en s'appuyant sur les données de l'interprétation clinique des décisions médicales fondées sur ces résultats.

**5.2.2** Des spécifications pour la concordance doivent être définies pour différents niveaux de concentration du mesurande, s'il y a lieu.

NOTE Les spécifications établissent les critères permettant de déterminer si le protocole d'harmonisation garantit des résultats équivalents<sup>[12][13]</sup>.

## 5.3 Inclusion ou exclusion de DMDIV

**5.3.1** Des critères d'inclusion ou d'exclusion d'un DMDIV du protocole d'harmonisation doivent être établis.

**5.3.2** Des critères doivent spécifier les caractéristiques de performance suivantes: fidélité; récupération proportionnelle du mesurande d'un ensemble d'échantillons contenant des proportions connues du mesurande dans les limites de l'intervalle de mesure; sélectivité pour le mesurande démontrée, par exemple, par des relations de proportionnalité et de linéarité pour des valeurs mesurées à l'aide de différents DMDIV pour un panel d'échantillons provenant de sujets humains dont les concentrations sont susceptibles de couvrir l'essentiel du domaine de mesure; et d'autres caractéristiques de performance utiles selon le cas.

**5.3.2.1** Il convient que les critères soient susceptibles de montrer comment les résultats d'un DMDIV peuvent influencer une décision médicale.

**5.3.2.2** Il convient que la décision de rejeter un DMDIV en raison d'un défaut de sélectivité apparente soit étudiée avec soin. Un DMDIV semblant générer des valeurs aberrantes par rapport aux résultats d'autres DMDIV censés mesurer le même mesurande peut avoir une meilleure pertinence en termes de décisions médicales. Dans ce cas, il convient de s'interroger à nouveau sur la définition du mesurande et la grandeur effectivement mesurée.

**5.3.2.3** Les performances analytiques de certains DMDIV peuvent être inappropriées et nécessiter une action corrective avant d'envisager leur inclusion à un protocole d'harmonisation. Par exemple, la sélectivité ou la fidélité d'un DMDIV pourraient nécessiter d'être améliorées avant son inclusion dans un protocole d'harmonisation.

## 5.4 Matériaux de référence d'harmonisation exigés pour un protocole d'harmonisation

**5.4.1** Les matériaux requis pour un protocole d'harmonisation et sa pérennité doivent être spécifiés.

**5.4.1.1** Ces matériaux peuvent être constitués d'un panel d'échantillons d'origine humaine dont la durée de stabilité et la quantité sont limitées. Les matériaux peuvent être disponibles uniquement pendant une durée limitée pour la réalisation du protocole d'harmonisation.

**5.4.1.2** D'autres types de matériaux peuvent être composés de mélanges d'échantillons d'origine humaine, d'échantillons d'origine humaine ou de mélanges d'échantillons surchargés avec le mesurande ou d'autres préparations contenant le mesurande qui ne respectent pas les exigences relatives aux matériaux de référence certifiés ou aux étalons internationaux conventionnels. En cas d'utilisation de ce type de matériaux, il convient qu'ils soient similaires autant que possible (matrice adaptée) aux types d'échantillons destinés à être mesurés par les DMDIV destinés à l'utilisateur final. (Voir [5.4.9](#) concernant les exigences de commutabilité relatives aux matériaux de référence d'harmonisation).

**5.4.2** Le nombre et les valeurs quantitatives des matériaux de référence d'harmonisation doivent être adaptés aux limites de l'intervalle de mesure des DMDIV, si besoin pour la mise en œuvre du protocole d'harmonisation.

**5.4.3** La préparation des matériaux doit être décrite de manière suffisamment détaillée afin de pouvoir préparer des lots de remplacement possédant des caractéristiques similaires.

**5.4.4** En cas d'utilisation d'échantillons d'origine humaine ou de matériaux dérivés, la description doit fournir les caractéristiques et les critères utilisés pour les sélectionner. Ces caractéristiques et critères doivent inclure le choix de la population à partir de laquelle les donneurs sont sélectionnés, les conditions relatives à leur état de santé physiologique ou pathologique et les exigences relatives au prélèvement des échantillons auxquelles les donneurs doivent se conformer.

**5.4.5** Les procédures de prélèvement, de traitement, de stockage et de transport des matériaux utilisés dans le cadre d'un protocole d'harmonisation doivent être décrites.

**5.4.6** La source et la pureté de tout composant ajouté (mesurande, substance similaire au mesurande ou stabilisants, par exemple) doivent être indiquées.

**5.4.7** Les conditions de stabilité doivent être établies et garanties pendant la durée d'utilisation prévue des matériaux. L'influence de toute procédure de stabilisation et de stockage doit être validée pour sa conformité à l'usage prévu.

NOTE 1 La congélation et la décongélation peuvent altérer la grandeur ou la matrice des échantillons d'origine humaine destinés à être mesurés.

NOTE 2 La stabilité des matériaux de référence d'harmonisation au cours du transport et du stockage dans les locaux de l'utilisateur doit également être prise en compte.

**5.4.8** Les procédures utilisées pour préparer les matériaux et leurs aliquotes doivent être conçues pour garantir une probabilité élevée d'homogénéité. Une déclaration concernant les procédures à suivre pour garantir l'homogénéité des aliquotes de matériaux doit être fournie.

NOTE La validation de l'homogénéité par échantillonnage d'aliquotes peut se révéler peu pratique à mettre en œuvre pour des matériaux tels que des aliquotes d'échantillons provenant de sujets humains pris individuellement en raison des quantités disponibles limitées. Les procédures utilisées pour préparer les matériaux et leurs aliquotes peuvent être conçues pour garantir une probabilité élevée d'homogénéité en les mélangeant, par exemple, avec une grande quantité de sérum au cours du processus d'aliquotage.

**5.4.9** Une déclaration de commutabilité des matériaux vis-à-vis des échantillons d'origine humaine doit être fournie. Une évaluation de la commutabilité doit être effectuée s'il y a lieu<sup>[14]</sup>.

**5.4.9.1** La validation de la commutabilité peut ne pas être nécessaire, par exemple, en cas d'utilisation d'un panel d'échantillons d'origine humaine pris individuellement. Cependant, il convient de prendre en compte l'influence potentielle de toute méthode de stabilisation sur la commutabilité. Il convient également de tenir compte de l'influence éventuelle de substances spécifique à chaque échantillon, par exemple des substances interférentes, car ces influences peuvent remettre en question la capacité d'un ou de plusieurs échantillons individuels à être utilisés comme matériaux de référence d'harmonisation. Il convient d'inclure des critères d'exclusion des résultats obtenus à partir de ce type d'échantillons.

**5.4.9.2** La validation de la commutabilité peut être effectuée pour un lot de matériaux différent si lesdits matériaux sont disponibles en quantité limitée, auquel cas la commutabilité d'un lot ultérieur peut être réputée acceptable. Cette présomption implique un contrôle approprié du processus de production afin de garantir la conformité aux spécifications du lot dont la commutabilité a été validée. Diverses caractéristiques des matériaux peuvent varier en fonction des lots ou subir des modifications au cours du stockage des matériaux, ce qui représente des conditions dans lesquelles une réévaluation de la commutabilité peut être appropriée.