

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

LIMITES DE DÉCISION POUR LA QUANTIFICATION CONFIRMATOIRE DE SUBSTANCES À SEUIL

Introduction

Le présent Document technique doit être appliqué à la détermination quantitative d'une substance à seuil dans un *échantillon* en portant une attention particulière aux limites de décision (LD) qui doivent être appliquées afin de déterminer si le résultat est un *résultat d'analyse anormal*. Il décrit également comment se servir de l'incertitude de mesure (IM) pour établir de telles LD.

La mesure d'une substance à seuil dans un *échantillon* devra être rapportée comme un *résultat d'analyse anormal* quand la valeur (exprimée en tant que concentration, rapport ou score de valeurs mesurées analytiquement) excède, avec un niveau de confiance suffisant (95%), la valeur de seuil (S) pour cette *substance interdite* (ou rapport ou combinaison de substances ou de *marqueurs*) telle que définie par l'AMA.

Le présent document énonce les conditions pour les points suivants :

1. valeurs maximales d'IM ;
2. calcul de la LD pour les substances à seuil ;
3. rapports.

Des orientations supplémentaires figurent à l'Annexe 1, notamment :

- comment estimer l'IM ;
- élaboration et validation des méthodes ;
- vérification de l'IM par un laboratoire.

1. Niveaux maximaux d'incertitude de mesure

L'incertitude standard combinée maximale acceptable ($U_{c \text{ Max}}$) représente l'exigence minimale à laquelle un laboratoire doit se conformer pour l'incertitude de la mesure, estimée à des niveaux proches de la valeur de seuil, lorsque l'on rapporte un résultat établissant une substance à seuil. Les valeurs d' $U_{c \text{ Max}}$ sont fixées de façon à ce qu'un laboratoire puisse raisonnablement s'attendre à les respecter quand il emploie des procédures de confirmation pour la détermination de substances à seuil.

Dans la plupart des cas, $U_{c \text{ Max}}$ est fixée sur la base des résultats combinés des participants aux épreuves pertinentes du Système d'évaluation externe de la qualité. Dans les cas où une nouvelle substance à seuil est ajoutée à la *liste des interdictions* avant que des données de performance du Système d'évaluation externe de la qualité ne soient disponibles, d'autres approches peuvent être utilisées pour fixer l' $U_{c \text{ Max}}$ pertinente. Dans ce cas, la valeur fixée pour $U_{c \text{ Max}}$ doit être évaluée et approuvée par le Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG). Quand des données provenant d'épreuves subséquentes du Système d'évaluation externe de la qualité deviennent disponibles, l' $U_{c \text{ Max}}$ peut être révisée afin de refléter la performance analytique réelle des laboratoires.

Les résultats d'épreuves du Système d'évaluation externe de la qualité de l'AMA indiquent que ces exigences minimales sont conservatrices. Quand les valeurs cibles sont fixées, les degrés de liberté associés aux données d'IM sont présumés larges.

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

Pour chaque procédure de confirmation de substances à seuil, les laboratoires doivent avoir une incertitude standard combinée (u_c) associée à un résultat à un niveau proche de la valeur \underline{S} n'excédant pas la valeur $u_{c\ Max}$ indiquée au tableau 1, qui est surtout déterminée en utilisant l'estimation de la reproductibilité de la méthode, calculée à partir des données du Système d'évaluation externe de la qualité de l'AMA. Comme indiqué plus haut, ces valeurs $u_{c\ Max}$ sont considérées comme conservatrices. Des valeurs u_c inférieures peuvent être rapportées par les laboratoires. L'Annexe 1 décrit différentes approches pour obtenir des estimations adéquates de l' u_c associée aux résultats d'une procédure de mesure donnée.

Tableau 1

<u>Substance à seuil</u>	<u>Seuil (S)</u>	<u>Incertitude standard combinée max. ($u_{c\ Max}$) à S</u>		<u>Limite de décision (LD)^a</u>
		<u>Absolue^b</u>	<u>Relative (%)</u>	
Carboxy-THC ^f	150 ng/mL ^h	15 ng/mL	10	180 ng/mL
Salbutamol ^d	1,0 µg/mL ^h	0,10 µg/mL	10	1,2 µg/mL
Formotérol ^d	40 ng/mL ^h	6,0 ng/mL	15	50 ng/mL
Glycérol ^c	4,3 mg/mL	0,65 mg/mL	15	5,4 mg/mL ^c
Morphine ⁱ	1,0 µg/mL ⁱ	0,15 µg/mL	15	1,3 µg/mL
Cathine ^{e, g}	5,0 µg/mL	0,50 µg/mL	10	6.0 µg/mL
Ephédrine ^e	10 µg/mL	0,50 µg/mL	5	11 µg/mL
Méthyléphédrine ^e	10 µg/mL	0,50 µg/mL	5	11 µg/mL
Pseudoéphédrine ^e	150 µg/mL	7.5 µg/mL	5	170 µg/mL
Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ^c	5,0 IU/L ^{j, k}	1,0 IU/L ^k	20	5,0 IU/L ^{c, j, k}
	2,0 IU/L ^{j, l}	0,4 IU/L ^l	20	2,0 IU/L ^{c, j, l}

a. La LD rapportée correspond à \underline{S} plus une bande de garde g de $1,645 \cdot u_{c\ Max}$, arrondie au chiffre supérieur avec 2 chiffres significatifs. La bande de garde correspond à une IM élargie correspondant à un intervalle de couverture de $> 95\%$ ($U_{95\%}$) pour un résultat à la concentration de seuil sur la base d'une distribution unilatérale normale.

b. $u_{c\ Max}$ est exprimée à 2 chiffres significatifs.

c. Pour les substances à seuil endogènes (par ex. glycérol, hCG), quand la gravité spécifique (GS) de l'échantillon est supérieure à 1,020, une bande de garde ajustée g_{adj} doit être ajoutée au seuil ajusté en fonction de la GS (S_{aj}) pour déterminer la LD pour un résultat d'analyse individuel (LD_{aj}).

L'ajustement de la GS au \underline{S} doit être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$(1) \quad S_{aj} = \frac{(GS_{\text{échantillon}} - 1)}{(1,020 - 1)} \cdot S$$

La LD_{aj} ajustée correspondante serait donc:

$$(2) \quad LD_{aj} = S_{aj} + g_{aj} = S_{aj} + 1,645 \cdot u_{c\ Max}(S_{aj})$$

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

où $u_{c_Max}(S_{aj})$ est l' u_{c_Max} absolue à S_{aj} , calculée comme $u_{c_Max}(S_{aj}) = u_{c_Max}(\%) \cdot S_{aj}$.

Cette formule pour LD_{aj} peut alors être simplifiée comme suit:

$$(3) \quad LD_{aj} = \frac{(GS_{\text{échantillon}} - 1)}{(1,020 - 1)} \cdot LD$$

La LD_{aj} doit être tronquée à 2 chiffres significatifs et être exprimée sans arrondissement à la décimale supérieure (par ex. une LD_{aj} de 3,116 doit être exprimée comme 3,1).

- d. Si cette substance à seuil exogène est détectée conjointement avec un diurétique ou un autre agent masquant interdit (d'après la *liste des interdictions*), la confirmation de la substance à seuil ne nécessite que l'identification du composé et non sa quantification¹. Dans de tels cas, tant la substance à seuil exogène que le diurétique ou l'agent masquant seront confirmés et rapportés par le laboratoire comme un *résultat d'analyse anormal* (le bêta-2 agoniste, qui est interdit en tout temps, c'est-à-dire aussi bien *en compétition que hors compétition*, doit être rapporté comme un *résultat d'analyse anormal* s'il est identifié **à n'importe quelle concentration**, conformément au TD IDCR [1] en vigueur).
- e. Si cette substance à seuil exogène est détectée conjointement avec un diurétique ou un autre agent masquant interdit (selon la *liste des interdictions*), la confirmation de la substance à seuil ne nécessite que l'identification du composé et non sa quantification¹. Dans de tels cas, le diurétique ou l'agent masquant doit être confirmé et rapporté par le laboratoire comme un *résultat d'analyse anormal*. Le stimulant, qui est uniquement interdit *en compétition*, doit être rapporté comme un *résultat d'analyse anormal* s'il est identifié, conformément au TD IDCR [1] en vigueur, **à une concentration estimée supérieure à la limite de rapport de 50 ng/mL** (50% du NMPR) établie pour les stimulants dans le TDMRPL [2].
- f. Acide 11-nor- Δ^9 -tétrahydrocannabinol-9-carboxylique.
- g. Le laboratoire doit rapporter la cathine comme *résultat d'analyse anormal* lorsqu'elle est détectée à une concentration urinaire supérieure à la LD. Néanmoins, quand la pseudoéphédrine est également détectée dans l'*échantillon* à des concentrations inférieures à la LD, la concentration estimée de pseudoéphédrine doit également être rapportée et un commentaire doit être fait dans le rapport d'analyse pour indiquer s'il est possible que la présence de cathine soit due à l'administration de pseudoéphédrine. La question de savoir si la présence de cathine constitue une violation aux règles antidopage sera tranchée durant le processus de gestion des résultats.
- h. La concentration seuil est basée sur la somme des concentrations du composé glucuroconjugué (exprimée en concentration équivalente de sa forme libre) et de sa forme libre.
- i. La morphine à une concentration urinaire supérieure à la LD doit être rapportée comme un *résultat d'analyse anormal*. Néanmoins, le cas échéant, un commentaire doit être fait dans le rapport d'analyse pour indiquer s'il est possible que la présence de morphine soit due à l'administration d'une substance autorisée telle que la codéine. La question de savoir si cette constatation constitue une violation des règles antidopage doit être tranchée durant le processus de gestion des résultats.
- j. Pour les substances à seuil endogènes ou pour lesquelles la valeur S a été établie sur la base de statistiques d'une population de référence, le S de la population incorpore déjà l'incertitude des mesures. C'est pourquoi le S constitue la LD.
- k. Applicable lorsque des immunodosages sont utilisés pour la quantification de la hCG intacte.
- l. Applicable lorsque la méthode CL-SM/SM est utilisée pour la quantification de la hCG hétérodimérique.

Des instructions spécifiques concernant la mesure et le rapport des résultats de la hCG sont fournies dans le document technique de l'AMA sur le rapport et la gestion des résultats de hCG et de LH urinaires chez les *sportifs* de sexe masculin [3].

¹ Dans les cas où un diurétique ou un agent masquant est détecté dans l'*échantillon*, la co-présence d'une substance à seuil exogène doit être considérée comme un *résultat d'analyse anormal* (indépendamment de l'existence ou non d'une AUT approuvée pour le diurétique ou l'agent masquant), sauf s'il existe une AUT approuvée pour la substance à seuil exogène elle-même.

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

Nota bene : l'hormone de croissance humaine (hGH) est également définie comme une substance à seuil. Pour l'application des immunodosages différentiels de la hGH et/ou la méthode des biomarqueurs de la hGH, les valeurs applicables de $u_{c\ Max}$ et les LD correspondantes sont spécifiées dans le document technique applicable [4] ou dans les Lignes directrices pour les laboratoires [5].

Le Standard international pour les laboratoires (SIL) [6] exige que les résultats quantitatifs des procédures de confirmation soient basés sur la moyenne de trois déterminations indépendantes. L'écart-type relatif qui en découle (ETR, %) doit être cohérent avec les données de validation. L'incertitude de mesure de la procédure du laboratoire pour la mesure doit assurer une décision de non-conformité pour résultat d'analyse anormal dans les cas où la moyenne des données obtenues est supérieure à la LD correspondante figurant au tableau 1.

2. Calcul de limites de décision pour les substances à seuil

Quand un S a été établi pour une substance interdite, la LD est la valeur du résultat pour cette substance interdite dans un échantillon donné, obtenue par une procédure de mesure validée, valeur au-dessus de laquelle on peut décider que S a été excédé avec une confiance statistique d'au moins 95%, et donc qu'un résultat d'analyse anormal est justifié. Cela est illustré à la figure 1.

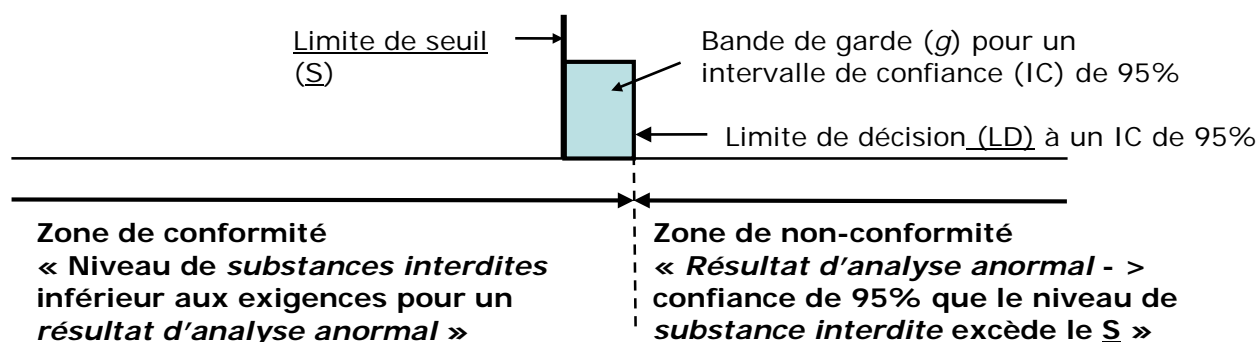


Figure 1 : Emploi de la bande de garde (g) pour établir une LD par rapport à une limite de seuil et pour différencier entre les zones de conformité et de non-conformité.

La valeur LD doit être calculée comme étant la somme de la valeur S et de la bande de garde (g), où g est calculée sur la base de la valeur pertinente (en unités/mL) maximale acceptable pour l'AMA de l'incertitude standard combinée ($u_{c\ Max}$) indiquée dans le tableau 1, avec un facteur de couverture k de 1,645 (intervalle de couverture de 95%, distribution normale unilatérale).

$$(4) \quad \underline{LD} = \underline{S} + g$$

$$(5) \quad g = k \cdot u_{c\ Max}, \text{ avec } k = 1,645$$

$$\text{Résultat d'analyse anormal} > \underline{LD}$$

Quand une valeur déterminée dans un échantillon est supérieure à la valeur S, mais inférieure à la LD, le laboratoire doit rapporter ce résultat comme « négatif » et inclure une recommandation (par ex. dans la section opinion du rapport d'analyse) visant à ce que l'autorité de gestion des résultats tienne compte de ce résultat dans sa future planification de contrôles « enquêtes et collecte de renseignements ». Ce

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

résultat ne constituera pas un *résultat d'analyse anormal*, quelle que soit la valeur de l'IM que le laboratoire rapporte pour le résultat.

Nota bene : La règle concernant la décision de conformité qui est applicable aux analyses utilisées pour la quantification des substances à seuil endogènes, pour lesquelles le S a été établi sur la base de statistiques obtenues pour une population de référence (par ex. hCG, immunodosages différentiels pour l'hCG et méthode des biomarqueurs pour la détection de l'hGH), ne nécessite pas l'inclusion d'une bande de garde puisque l'IM a déjà été incorporée dans la valeur de S.

3. Rapports

3.1 Rapport d'analyse

La concentration d'une substance à seuil dans un *échantillon* doit être rapportée dans *ADAMS* (et/ou dans le rapport d'analyse du laboratoire) comme valeur moyenne de déterminations en triplicata, arrondie **vers le bas** (tronquée) avec le même nombre de décimales que la LD applicable, afin d'évaluer la conformité avec la LD et comme base pour rapporter un *résultat d'analyse anormal*.

[Par exemple, une présence de formatérol à 52,7 ng/mL doit être rapportée comme « 52 ng/mL » ; un résultat de cathine à 7,57 µg/mL doit être rapporté comme « 7,5µg/mL » ; un résultat d'éphédrine à 12,2 µg/mL doit être indiqué comme « 12 µg/mL » ; un résultat de pseudoéphédrine à 173,7 µg/mL doit être indiqué comme « 173 µg/mL » ; un résultat de morphine à 1,35 µg/mL doit être rapporté comme « 1,3 µg/mL » et une concentration de hCG de 7,38 IU/L doit être rapportée comme « 7,3 IU/L ».

Les exigences minimales pour rapporter un *résultat d'analyse anormal* pour une substance à seuil sont les suivantes :

- le résultat (attribué et rapporté conformément aux indications ci-dessus) ;
- une déclaration que le résultat excède (>) la LD applicable ; et
- l' u_c (%) relative associée à un résultat à des niveaux proches de la valeur de S telle que déterminée durant la validation de la méthode de procédure de confirmation.

Il suffit de fournir les informations précisées ci-dessus afin de répondre aux exigences de l'AMA pour rapporter un *résultat d'analyse anormal* pour une substance à seuil.

[Exemple de rapport pour le rapport d'analyse :

La concentration de la '*substance interdite A*' dans l'*échantillon*, obtenue par la procédure de confirmation et déclarée conforme aux règles de rapport du TD2017DL de l'AMA, est de X (unités). Cela excède la LD (après ajustement pour la GS, le cas échéant) pour A de Y (unités). L'incertitude standard combinée relative (u_c %) estimée par le laboratoire pour un résultat au seuil Z (après ajustement pour la GS, le cas échéant) [unités], est 'b' (%), qui n'excède pas l' $u_{c\ Max}$ relative ('c', %) spécifiée dans le TD2017DL de l'AMA.

Ce résultat répond aux exigences du TD2017DL de l'AMA pour un *résultat d'analyse anormal* en raison de la présence de A dans l'*échantillon* à une concentration supérieure au seuil (après ajustement pour la GS, le cas échéant) de Z (unités)].

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

3.2 Documentation du laboratoire

La source d'informations pour une décision relative à un *résultat d'analyse anormal* est le résultat de mesure déterminé par le laboratoire à l'aide de sa procédure de confirmation. Cette information doit être incluse dans la documentation du laboratoire. Le rapport du résultat avec l'IM élargie associée à l'aide d'un facteur de couverture (k) de 2 est une pratique courante. Cela fournit une IM élargie ($U_{95\%}$) pour le résultat équivalant à l'intervalle de couverture de 95% pour la valeur de la substance à seuil dans l'échantillon sur la base d'une distribution bilatérale normale.

La documentation du laboratoire doit comprendre les informations suivantes :

- Si un ajustement pour la GS est nécessaire, la GS de l'échantillon, le seuil ajusté et la LD ajustée doivent être fournis ;
- Une déclaration stipulant que l' u_c (%) relative pour les résultats au seuil n'excède pas l' $u_{c\ Max}$ (%) relative maximale admissible du tableau 1 du TD2017DL ou le document technique ou les Lignes directrices applicable(s) ;
- Le résultat de laboratoire pour la substance à seuil dans l'échantillon (unités), tel que déterminé et sans troncature conformément au TD2017DL, avec l' u_c associée au résultat. En règle générale, cela est fourni en rapportant l' $U_{95\%}$ (unités ²) déterminée par le laboratoire sur la base d'un intervalle de couverture de 95% bilatéral ($k = 2$) et exprimé comme $x \pm U_{95\%}$.

[Exemple de rapport pour la documentation pour un résultat d'analyse anormal :

la concentration de la substance interdite A dans l'échantillon, obtenue par la procédure de confirmation et déclarée conforme aux règles de rapport du TD2017DL de l'AMA, est de X (unités). Cela excède la LD (après ajustement pour la GS, le cas échéant) pour A de Y (unités). L'incertitude standard relative combinée (u_c %) estimée par le laboratoire pour un résultat au seuil Z (après ajustement pour la GS, le cas échéant) [unités], est de 'b' (%), qui n'excède pas l' $u_{c\ Max}$ relative ('c', %) spécifiée dans le TD2017DL de l'AMA.

Ce résultat répond aux exigences du TD2017DL de l'AMA pour un *résultat d'analyse anormal* pour la présence de A dans l'échantillon à une concentration supérieure au seuil (après ajustement pour la GS, le cas échéant) de Z (unités)].

Le résultat de laboratoire pour A incluant l'incertitude élargie associée $U_{95\%}$ équivalant à l'intervalle de couverture de 95% bilatéral ($k = 2$) est de 'd ± e' (unités)].

3.3 Exemples d'interprétation

3.3.1 L'éphédrine est détectée dans un échantillon à une concentration de 12,2 µg/mL par une procédure de mesure où l' u_c relative est de 3,6% pour un résultat au seuil de 10 µg/mL. L'incertitude standard u_c du résultat observé, correspondant à une u_c relative de 3,6%, est de 0,44 µg/mL.

Ce résultat constitue un *résultat d'analyse anormal* puisque la concentration d'éphédrine dans l'échantillon, attribuée conformément aux règles de rapport établies à la section 3.1 ci-dessus, est de 12 µg/mL et excède donc la LD pertinente pour l'éphédrine de 11 µg/mL. De tels cas peuvent être rapportés de la manière suivante :

² Exprimé à 2 chiffres significatifs

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

[Rapport d'analyse :

La concentration d'éphédrine dans l'*échantillon*, obtenue par la procédure de confirmation et déclarée conforme aux règles de rapport du TD2017DL de l'AMA, est de 12 µg/mL. Cela excède la LD pertinente pour l'éphédrine de 11 µg/mL. L'incertitude standard combinée relative (u_c %) estimée par le laboratoire pour un résultat au seuil (10 µg/mL) est de 3,6 %. Ce résultat répond aux exigences du TD2017DL de l'AMA pour un *résultat d'analyse anormal* pour la présence d'éphédrine dans l'*échantillon* à une concentration supérieure à 10 µg/mL].

[Documentation du laboratoire :

La concentration d'éphédrine dans l'*échantillon*, obtenue par la procédure de confirmation et déclarée conforme aux règles de rapport du TD2017DL de l'AMA, est de 12 µg/mL. Cela excède la LD pertinente pour l'éphédrine de 11 µg/mL. L'incertitude standard combinée relative (u_c %) estimée par le laboratoire pour un résultat au seuil (10 µg/mL) est de 3,6 %.

L' u_c relative (3,6%) n'excède pas l' $u_{c\ Max}$ relative (5 %) spécifiée dans le TD2017DL pour les concentrations d'éphédrine au seuil.

Le résultat pour l'éphédrine incluant l'incertitude élargie associée $U_{95\%}$ équivalant à l'intervalle de couverture de 95% bilatéral ($k = 2$) est de $12,2 \pm 0,88$ µg/mL.

Ce résultat répond aux exigences du TD2017DL de l'AMA pour un *résultat d'analyse anormal* pour la présence d'éphédrine dans l'*échantillon* à une concentration supérieure à 10 µg/mL].

3.3.2 La morphine est détectée dans un *échantillon* à une concentration de 1,38 µg/mL à l'aide d'une procédure de mesure où l' u_c relative est de 14% pour un résultat au seuil de 1,0 µg/mL. L'incertitude standard u_c du résultat observé, correspondant à une u_c relative de 14%, est de 0,19 µg/mL.

Ce résultat ne constitue pas un *résultat d'analyse anormal*, puisque la concentration de morphine dans l'*échantillon*, attribuée conformément aux règles de rapport établies à la section 3.1 ci-dessus, est de 1,3 µg/mL et n'excède donc pas la LD pertinente pour la morphine de 1,3 µg/mL. Puisque la concentration de morphine est supérieure à la valeur S, mais ne dépasse pas la LD, le laboratoire doit rapporter ce résultat comme « négatif » et inclure une recommandation (par ex. dans la section opinion du rapport d'analyse) pour que l'autorité de gestion des résultats tienne compte de ce résultat dans sa future planification d'analyses « enquêtes et collecte de renseignements ».

Nota bene : Si le résultat d'une *substance interdite* dans un *échantillon* dépasse de peu la LD, l'incertitude élargie $U_{95\%}$ ($k = 2$) pour le résultat du laboratoire peut s'étendre en dessous de la LD. Il est important de relever que cela ne doit pas invalider un *résultat d'analyse anormal*. La comparaison statistique appropriée de la valeur du laboratoire avec le S (et non la LD) à l'aide d'un facteur de couverture à distribution unilatérale ($k = 1,645$) lorsque l'incertitude standard du résultat est prise en considération, montre que le résultat est cohérent, avec un niveau de confiance supérieur à 95%, avec une quantité de la *substance interdite* dans l'*échantillon* qui dépasse la valeur S.

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

ANNEXE 1

1. Estimation de l'incertitude de mesure (IM)

L'International Vocabulary of Metrology (ISO/IEC Guide 99:2007) [7] définit formellement l'IM comme un paramètre caractérisant la dispersion des valeurs quantitatives attribuées à un mesurande.

En termes plus simples, l'incertitude de mesure standard combinée IM d'un résultat [$u_c(y)$] équivaut à une estimation de l'écart-type (ET) associé au résultat (y) obtenu pour l'*échantillon* analysé. La multiplication de $u_c(y)$ par un facteur de couverture (k) donne l'IM élargie (U) associé au résultat (y). Pour un *échantillon* donné, la combinaison du résultat (y) et de son U associée donne un intervalle de couverture dans lequel on s'attend à trouver la valeur véritable pour l'*échantillon*, au niveau de couverture indiqué. Pour la plupart des applications des analyses de dopage, une *valeur de U* correspondant à un intervalle de couverture de 95% représente l'exigence minimale pour rapporter des résultats.

Pour être accrédités selon l'ISO/IEC 17025 [8] et être conformes au SIL [6], les laboratoires doivent évaluer l'IM associée avec leurs résultats et rapporter l'incertitude le cas échéant. La norme ISO/IEC 17025 recommande d'estimer l'IM par une approche cohérente avec les principes décrits dans le ISO/IEC Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) [9].

Les exigences minimales applicables à toute approche pour estimer l'IM pour des résultats d'analyse quantitatifs sont les suivantes:

- une évaluation complète de l'incertitude prenant en compte toutes les sources pertinentes d'erreur de mesure ;
- les incertitudes dues à des effets aléatoires et systématiques doivent être traitées de la même façon, c'est-à-dire exprimées et combinées en tant que variances des distributions de probabilité associées ;
- l'évaluation de l'incertitude effectuée par analyse statistique de résultats de mesure (type A) et celle effectuée par d'autres techniques, basées sur d'autres données ou éléments d'information (type B), sont reconnues comme étant aussi valable l'une que l'autre ; et
- les incertitudes associées aux résultats finaux doivent être exprimées soit en tant qu'ET (incertitude standard, u_c) soit en tant que multiple d'ET (incertitude élargie, U) à l'aide d'un facteur numérique spécifié (facteur de couverture).

Les exemples cités dans le GUM se concentrent sur une méthode, appelée ailleurs approche « analytique », « de modélisation » ou « ascendante » (« bottom-up »), pour l'évaluation de l'incertitude. Les principes de base du GUM permettent aussi des approches plus globales pour estimer les sources d'IM, approches que l'on appelle généralement « descendantes » (« top-down ») ou « empiriques », et qui exploitent des données provenant d'études de validation de méthode intra-ou inter-laboratoires, de contrôles internes de qualité ou de résultats du Système d'évaluation externe de la qualité. Ces approches sont toutes susceptibles d'être conformes aux principes du

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

GUM, à condition que les exigences minimales indiquées ci-dessus soient envisagées de façon adéquate (mais pas nécessairement de façon exhaustive) et que l'estimation de l'IM obtenue soit appropriée pour le but de la mesure. Diverses références sont disponibles qui contiennent des exemples détaillés des deux approches « ascendante » (« bottom-up ») et « descendante » (« top-down ») pour l'estimation de l'IM [10, 11].

Quatre approches séparées, applicables à l'estimation de l'incertitude de mesure standard combinée $u_c(y)$ associée à un résultat individuel (y), sont décrites en détail ci-après. Elles utilisent, respectivement :

- A. une modélisation basée sur les principes décrits dans le GUM ;
- B. des données de validation de méthode intra-laboratoire combinées avec des données de contrôle de qualité ;
- C. des données provenant d'essais collaboratifs ;
- D. des données provenant du Système d'évaluation externe de la qualité.

Il n'est pas obligatoire que la stratégie mise en œuvre pour estimer l'incertitude suive exclusivement un modèle, et dans la pratique, on peut combiner des données obtenues par deux ou plus de deux approches différentes.

Toutes ces approches sont conformes au GUM et sont considérées comme acceptables. Un laboratoire peut mettre en œuvre n'importe laquelle de ces approches pour estimer l'IM associée à ses résultats de mesures, à condition que l'estimation du laboratoire n'excède pas les IM maximales acceptables (cibles) associées à la détermination de substances à seuil spécifiques qui ont été établies par l'AMA. Ces IM maximales acceptables sont des estimations conservatrices basées sur les données de performance du Système d'évaluation externe de la qualité.

A. Approche par modélisation

Dans ce cas, le laboratoire développe une équation de mesure ou un modèle dans lequel le résultat (y) est une fonction de paramètres d'entrée indépendants $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ qui, tous, influencent les résultats de la mesure.

Si le modèle mathématique est une combinaison d'opérations d'addition/soustraction et de multiplication/division, une combinaison quadratique appropriée est utilisée pour calculer l' $u_c(y)$. Cette approche s'appelle aussi approche « ascendante » (« bottom-up ») ou « GUM ».

Si l'équation est de la forme :

$$y = x_1 \pm x_2 \dots \pm x_n$$

l' $u_c(y)$ associée au résultat est :

$$u_c(y) = \sqrt{u(x_1)^2 + u(x_2)^2 \dots + u(x_n)^2}$$

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

Si l'équation est de la forme :

$$y = x_1 * x_2 * x_3 \dots * x_n \text{ OR } y = \frac{x_1}{x_2 * x_3 \dots * x_n}$$

l' $u_c(y)$ associée au résultat est donnée par :

$$u_c(y) = y * \sqrt{\left(\frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2 + \left(\frac{u(x_3)}{x_3}\right)^2 \dots + \left(\frac{u(x_n)}{x_n}\right)^2}$$

Nota bene: le budget d'incertitude déduit par cette approche indique la grandeur relative des diverses sources d'incertitude, mais on risque de ne pas remarquer un facteur qui pourrait contribuer à l'estimation globale de l'IM et l'affecter d'une façon importante. Toutefois, c'est une démarche utile pour trouver les sources majeures d'incertitude dans une procédure analytique et pour voir où concentrer les efforts afin de réduire l'IM globale des résultats obtenus par la méthode.

B. Approche basée sur les données intra-laboratoires

Cette approche présume que la méthode a été validée au sein du laboratoire, y compris avec une estimation de la reproductibilité au sein du laboratoire (également appelée précision intermédiaire ou imprécision). Elle est basée sur un modèle de mesure à trois composantes :

$$y = m + B + e$$

Le résultat (y) est la somme dans des conditions de reproductibilité de la moyenne (m) de la méthode de mesure, d'une estimation du biais de la méthode (B) et de la contribution d'erreurs aléatoires (e), et l' $u_c(y)$ associée au résultat est donnée par :

$$u_c(y) = \sqrt{u(m)^2 + u(B)^2 + u(e)^2}$$

L'estimation de la reproductibilité au sein du laboratoire ou de la précision intermédiaire des résultats, normalement obtenue à partir de résultats de contrôles internes de qualité et de données de validation de la méthode, peut être exprimée en tant qu'écart-type (s_w). Cela donne une estimation adéquate de la contribution à l'incertitude des termes $u(m)$ et $u(e)$ et des composantes « visibles en interne » du biais (B_{Int}).

$$(s_w \cong \sqrt{u(m)^2 + u(e)^2 + u(B_{Int})^2})$$

Si (y) est le résultat d'une seule analyse, l'équation pour calculer l'incertitude standard associée au résultat se simplifie pour donner :

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

$$u_c(y) = \sqrt{s_w^2 + u(B_{Ext})^2}$$

où B_{Ext} est une estimation du biais qui n'a pas été pris en compte par les études intra-laboratoires.

(y) est la moyenne des analyses de n parties aliquotes :

$$u_c(y) = \sqrt{\frac{s_w^2}{n} + u(B_{Ext})^2}$$

Nota bene : quand cette approche est mise en œuvre d'une façon appropriée, tout comme les autres approches empiriques, elle est aussi valable que l'approche par modélisation et devrait fournir une estimation conservatrice, mais pragmatique, de l'IM.

C. Approche des données de performance de la méthode inter-laboratoires

Quand un laboratoire a participé à une comparaison inter-laboratoires pour tester une méthode standard ou a démontré une mise en œuvre appropriée d'une méthode publiée et validée par une telle approche, l'ET inter-laboratoires de la méthode (s_R) calculé à partir des résultats de la comparaison peut être utilisé pour estimer l'incertitude standard combinée d'un résultat individuel obtenu par la méthode :

$$u_c(y) = \frac{s_R}{\sqrt{n}} \quad (y \text{ est la moyenne de l'analyse de } n \text{ parties aliquotes})$$

Cette approche est applicable, en pratique, seulement quand une étude de validation comprend une comparaison multicentre inter-laboratoires effectuée en suivant un protocole expérimental défini à l'avance.

Nota bene : les principales sources de variabilité peuvent être évaluées par des comparaisons inter-laboratoires et peuvent fournir des estimations de l'écart-type de répétabilité (s_r), de reproductibilité (s_R) et de biais (b) de la méthode (par rapport à une valeur de référence connue). La reproductibilité peut servir d'estimation de l'incertitude standard combinée (u_c) associée à un résultat de mesure individuel obtenu par cette méthode.

D. Approche basée sur le Système d'évaluation externe de la qualité

Les données tirées de la participation régulière à un Système d'évaluation externe de la qualité permettent, dans certains cas, de calculer une caractéristique de la performance de l'ensemble des méthodes mises en œuvre par les participants qui peut servir, en l'absence de comparaison inter-laboratoires correctement constituée, d'estimation conservatrice de la reproductibilité (s_R) de la méthode employée par un laboratoire individuel. C'est surtout dans ce dernier sens que le terme s_R est employé dans le présent document. Cette estimation est valable seulement si :

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

- les valeurs rapportées par les participants à l'épreuve du Système d'évaluation externe de la qualité (après exclusion des valeurs aberrantes) sont comprises dans une distribution de Gauss normale ;
- la répétabilité intra-laboratoire (s_r) pour la méthode est faible par rapport à la variation des résultats des participants ;
- les contributions à l'incertitude de la part de l'instabilité ou de l'hétérogénéité de l'échantillon du Système d'évaluation externe de la qualité sont négligeables ;
- les matrices utilisées correspondent de près à celles rencontrées dans les conditions d'analyse de routine (autrement dit, des matrices « représentatives » sont utilisées pour préparer les matériels du Système d'évaluation externe de la qualité).

Dans ce cas, l'ET des résultats des participants après avoir exclu les valeurs aberrantes peut servir d'estimation de l' u_c associée avec un résultat obtenu par la méthode. Cette valeur peut alors être appliquée de la façon décrite pour l'estimation du s_R dans la section 1.C ci-dessus.

Nota bene : comme il est noté dans la section 1.C, l'estimation de la reproductibilité (s_R) peut servir d'estimation conservatrice de l'IM standard combinée associée avec un résultat ($s_R \approx u_c$). De plus, un laboratoire peut, grâce à sa participation au Système d'évaluation externe de la qualité de l'AMA, vérifier et démontrer la validité de l'approche qu'il choisit pour évaluer l'incertitude (voir Section 3).

2. ÉLABORATION ET VALIDATION DE MÉTHODES

Les laboratoires doivent mettre en œuvre une procédure validée qui, lorsque l'IM à un niveau de couverture de 95% (calculée à la valeur S) est pris en compte, assure un *résultat d'analyse anormal* ou *atypique* quand la valeur moyenne mesurée excède la LD.

Au cours du développement de la méthode, avant de la valider, un laboratoire devrait considérer tous les aspects de la procédure et identifier les caractéristiques de performance critiques qui doivent être optimisées pour assurer que l'incertitude d'un résultat obtenu par la méthode respecte les critères énoncés par l'AMA.

La validation est essentielle pour l'application d'une procédure analytique et pour l'accréditation du laboratoire selon la norme ISO/IEC 17025 (2005). Les caractéristiques de performance établies au cours du processus de validation peuvent servir de base pour estimer l'IM associée avec les résultats obtenus par la méthode.

Des descriptions plus détaillées des principes généraux concernant la validation des méthodes sont disponibles dans divers guides [12-15] et ne seront pas décrites en détail. Les caractéristiques indiquées ci-après (tableau 2, colonne 1) sont présentées comme exemple des plages minimales extraites des données de validation qui devraient être prises en compte au cours de tout processus de validation de méthode pour estimer l'incertitude standard combinée. Le besoin d'entreprendre une estimation de l'IM en mettant en œuvre l'approche composante-par-composante de l'ISO n'est pas nécessaire si les autres types de données sont disponibles et utilisées pour

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

estimer l'incertitude. Puisque les méthodes employées doivent être validées, l'approche préconisée est la suivante.

Caractéristique de la méthode	- Source des données
Calibration	<ul style="list-style-type: none"> - De 50% à au moins 200% de la concentration \underline{S} dans l'urine (au moins 5 points de calibration sur la gamme linéaire étudiée et l'analyse d'au moins quatre parties aliquotes par point de calibration sont recommandés) ; - 2 solutions-mères préparées individuellement et 2 séries de dilutions à partir de chacune ; - Régression par la méthode des moindres carrés de la réponse en fonction de la concentration pour calculer le coefficient de régression de la méthode sur cette plage.
Répétabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 10 répétitions d'un ou de plusieurs échantillon(s) appropriés de MRC/CQ ou d'urine/sang (sérum, plasma) « dopés » à une concentration/un ratio/un score à la valeur \underline{S} ou proche de celle-ci. Les solutions doivent être analysées par le même opérateur et le même équipement, dans le même <u>laboratoire</u> sur une période brève. L'ET des résultats est la <u>répétabilité</u> de la méthode (s_r) à cette concentration.
<u>Précision intermédiaire</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 10 solutions d'essai préparées individuellement, de préférence à partir d'urine/sang (sérum, plasma) témoin, ou un ou plusieurs échantillons de MRC ou de CQ à une concentration/un ratio/un score proche de la valeur \underline{S}. Analysés dans le même <u>laboratoire</u> à des jours différents, (si possible) par des opérateurs et des équipements différents. L'ET des résultats est l'estimation de la <u>précision intermédiaire</u> (s_w) pour la méthode à cette concentration.
Taux de récupération	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer la différence ou le biais de la méthode (Δ_i) entre la valeur mesurée moyenne pour les résultats obtenus en analysant un échantillon pertinent de MRC, CQ ou matrice dopée et les valeurs de référence pour ces échantillons. - Si des informations provenant de n déterminations séparées du biais sont disponibles, calculer la valeur moyenne quadratique du biais (RMS_{bias}). - Si la RMS_{bias} sert à estimer l'<u>IM</u> standard des résultats obtenus par la méthode, une contribution due à l'incertitude associée aux valeurs de référence utilisées pour établir le biais de la méthode doit également être comprise.
Robustesse	<ul style="list-style-type: none"> - Le cas échéant, estimer l'influence de paramètres (surtout les variations de matrice) qui sont difficiles à étudier au cours d'études de validation de base.

Dans les cas où l'on considère que le processus de validation de la méthode a pris en compte les effets de tous les paramètres pertinents, une estimation adéquate de $u_c(y)$ pour un résultat individuel (y) peut normalement être obtenue par combinaison

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

quadratique de la valeur de la précision intermédiaire (s_w) et l'estimation de l'incertitude du biais.

Incertitude combinée	$u_c = \sqrt{s_w^2 + RMS_{bias}^2}$
Incertitude élargie	$U_{95\%} = k \times u_c \text{ (k=2)}^*$

* L'AMA a déterminé que l'emploi d'un facteur de couverture de $k=2$ (pour une distribution bilatérale) qui établit une incertitude élargie U associée avec un résultat (y) à un niveau de couverture d'environ 95% est approprié pour les contrôles de dopage.

Si la procédure est appelée à être employée sur une large plage de concentration, ce qui n'est typiquement pas le cas pour les analyses de dopage, l'incertitude des résultats obtenus par la méthode devrait être déterminée à trois niveaux de concentration (bas, moyen et haut). Pour les larges plages de concentration, il n'est pas inhabituel de trouver que les incertitudes relatives pour les résultats individuels décroissent à mesure que la concentration de l'analyte dans l'échantillon augmente ; toutefois, pour évaluer une violation des règles antidopage, il suffit de se concentrer sur l'incertitude associée avec la performance de la méthode à la concentration de seuil.

Après avoir établi l'incertitude élargie U associée aux résultats obtenus par sa méthode, un laboratoire doit régulièrement (c'est-à-dire pour chaque analyse d'une substance à seuil) analyser un échantillon témoin à une concentration égale à la concentration du seuil ou proche de celle-ci (contenant de préférence l'analyte considéré à la valeur S ou proche de celle-ci, si possible) et enregistrer les valeurs obtenues, de préférence sur un diagramme de contrôle¹⁰ montrant les limites d'acceptabilité basées sur les données de validation, afin d'assurer la validité des valeurs obtenues et de suivre les tendances.

Un exemple du processus, tel qu'il est appliqué à une analyse pour l'environnement, a été publié [9] et illustre la manière de se servir de la combinaison de la validation intra-laboratoire, des données de contrôle de qualité et d'une estimation du biais obtenue à partir d'une participation régulière à un Système d'évaluation externe de la qualité pour estimer l'IM associée avec des résultats à des concentrations définies.

3. VÉRIFICATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE

Pour certains ratios ou certains scores (obtenus à partir des concentrations mesurées par exemple pour deux analytes), une approche similaire à celle décrite ci-dessus est applicable, mais il faut prendre en compte les incertitudes combinées des valeurs obtenues pour les deux analytes dans le calcul de l'incertitude élargie, U .

Quelle que soit l'approche utilisée par un laboratoire pour estimer l'IM pour les résultats qu'il obtient par une certaine procédure analytique, il est important de valider cette estimation de l'IM et de suivre sa véracité en continu. Cela peut se faire par comparaison régulière avec un échantillon témoin approprié, de préférence un matériel de référence certifié (MRC), si possible, et/ou par évaluation de la

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TD2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

performance de la méthode sur la base de données du Système d'évaluation externe de la qualité.

L'IM estimée par un laboratoire pour une certaine procédure d'analyse peut aussi être vérifiée par comparaison avec les données générées par un Système d'évaluation externe de la qualité approprié en se servant de E_n .

$$E_n = \frac{x - x_a}{\sqrt{U(x)^2 + U(x_a)^2}}$$

où x_a est la valeur fixée pour l'épreuve du Système d'évaluation externe de la qualité, x et le résultat du laboratoire, et $U(x_a)$ et $U(x)$ sont les incertitudes élargies respectivement associées avec chaque résultat. On considère que quand $|E_n|$ est :

- proche de un (1) : l'IM est estimée correctement à condition qu'elle soit inférieure à l'IM maximale acceptable exigée par l'AMA ;
- inférieure à un (1) d'une façon répétée : l'IM est probablement surestimée. Cela pourrait demeurer acceptable à condition que l'IM rapportée soit inférieure à l'IM cible (incertitude maximale permise). Néanmoins, l'IM pour cette procédure analytique en particulier devrait être réévaluée ;
- supérieure à un (1) d'une façon répétée : l'IM est probablement sous-estimée et dans ce cas, la raison pour laquelle la valeur E_n est élevée devrait être réévaluée. Si nécessaire, des mesures devraient être prises pour réévaluer l'IM.

Chaque fois qu'il y a un changement dans la procédure analytique (étape d'extraction, conditions de dérivation, étalon interne, etc.), il est nécessaire de revalider la procédure et de réévaluer l'IM des résultats obtenus par la procédure modifiée.

Il est nécessaire de vérifier que la procédure analytique demeure adéquate (par ex. de vérifier que l'IM estimée par le laboratoire pour une certaine procédure analytique est inférieure à l'IM maximale acceptable indiquée au tableau 1 ci-dessus).

4. RÉFÉRENCES

1. Document technique TDIDCR de l'AMA : critères minimum applicables à la confirmation par chromatographie et spectrométrie de masse de l'identité des analytes à des fins de contrôle du dopage.
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>
2. Document technique TDMRPL de l'AMA : niveaux minimaux de performance requis pour la détection et l'identification des substances sans seuil.
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>
3. Document technique TDCG/LH de l'AMA : Reporting and Management of urinary hCG and LH findings in male *Athletes* (version actuelle).
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>
4. Document technique TDGH de l'AMA (version actuelle) : immunodosages différentiels des isoformes de l'hormone de croissance humaine (hGH) destinés aux analyses de contrôle du dopage.

Document technique de l'AMA – TD2017DL-FR

Document n° :	TR2017DL-FR	Version n°	2.0
Rédaction :	Groupe d'experts Laboratoires de l'AMA (LabEG)	Approuvé par :	Comité exécutif de l'AMA
Date :	17 mai 2017	Date d'entrée en vigueur :	1 ^{er} septembre 2017

<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>

5. Lignes directrices de l'AMA sur la méthode des biomarqueurs du dopage avec l'hormone de croissance (hGH) (version actuelle).
<https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/science-et-medecine/laboratoires>
6. Code mondial anti-dopage Standard international pour les laboratoires.
<https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories>
7. ISO/IEC Guide 99:2007. International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM) (2007).
<http://www.bipm.org/en/publications/guides/>
8. ISO/IEC 17025:2005. General Requirements for the competence of testing and calibration laboratories (2005).
http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=39883
9. ISO/IEC Guide 98-3:2008. Evaluation of Measurement Data – Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM) (2008).
<http://www.bipm.org/en/publications/guides/>
10. Eurolab Technical Report No. 1/2007. Measurement Uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation (2007).
<http://www.eurolab.org/documents/1-2007.pdf>
11. NORDTEST Technical Report 537. Handbook for calculation of measurement uncertainty in Environmental Laboratories (2004).
<http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/item/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-3.html>
12. Eurachem Guide. The Fitness for Purpose of Analytical Methods (2014).
<https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/mv>
13. ISO 21748: 2010. Guide to the Use of Repeatability, Reproducibility and Trueness Estimates in Measurement Uncertainty Estimation. ISO, Genève (2010).
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:21748:ed-1:v1:en>
14. EURACHEM/CITAC Guide CG4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Troisième édition, SLR Ellison et A Williams (éd.) (2012).
<https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/quam>
15. EURACHEM/CITAC Guide. Use of Uncertainty Information in Compliance Assessment. Première édition, SLR Ellison et A Williams (éd.) (2007).
<https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/uncertcompliance>