

---

---

**Analyse de biomarqueurs  
moléculaires — Détermination des  
caractéristiques de performance des  
méthodes de mesure qualitatives et  
validation des méthodes**

*Molecular biomarker analysis — Determination of the performance characteristics of qualitative measurement methods and validation of methods*  
iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 16393:2019](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-db2cc40bcfbc/iso-ts-16393-2019)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-db2cc40bcfbc/iso-ts-16393-2019>



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

ISO/TS 16393:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-db2cc40bcfbc/iso-ts-16393-2019>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2019

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  
Fax: +41 22 749 09 47  
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 Caractérisation d'une méthode qualitative par une expérience de validation</b> .....	<b>3</b>
4.1 Critères de validation d'une méthode de mesure normalisée.....	3
4.2 Performances d'une expérience de validation.....	3
4.3 Nature des matériaux d'essai.....	4
4.4 Exigences relatives aux répliqués d'échantillons d'essai.....	4
4.5 Robustesse (résistance).....	5
4.6 Applicabilité.....	5
4.7 Sélectivité.....	6
4.8 Plan expérimental d'une étude interlaboratoires.....	6
4.8.1 Laboratoires participants.....	6
4.8.2 Nombre de laboratoires.....	6
4.8.3 Nombre de niveaux.....	6
4.8.4 Nombre de répliqués par niveau et par laboratoire.....	7
4.9 Expérience de validation dans des conditions intermédiaires.....	7
4.10 Expression des résultats d'une expérience de validation.....	8
4.10.1 Généralités.....	8
4.10.2 Représentation graphique des données.....	10
4.11 Calcul de l'intervalle de confiance pour la moyenne générale, de l'intervalle de confiance et de l'intervalle de fluctuation.....	12
4.12 Calcul de l'intervalle de fluctuation pour les POD de chaque laboratoire.....	13
<b>5 Modèle statistique pour les résultats d'essai</b> .....	<b>13</b>
5.1 Généralités.....	13
5.2 Modèle de base.....	13
5.3 Contraintes dans le modèle.....	14
5.4 Moyenne générale, $m$ .....	14
5.5 Paramètres de variance.....	14
5.6 Relation entre le modèle qualitatif et le modèle quantitatif.....	15
5.7 Détermination d'une limite de détection.....	15
<b>Annexe A (informative) Estimation de la moyenne et de la variance</b> .....	<b>16</b>
<b>Annexe B (informative) Modèle d'intervalle de Wilson modifié</b> .....	<b>18</b>
<b>Annexe C (informative) Maximum de vraisemblance de profil fondé sur le modèle probit</b> .....	<b>20</b>
<b>Annexe D (informative) Estimation par maximum de vraisemblance fondée sur une distribution bêta-binomiale</b> .....	<b>22</b>
<b>Annexe E (informative) Essai des modèles par simulation</b> .....	<b>24</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>28</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 34, *Produits alimentaires*, sous-comité SC 16, *Méthodes horizontales pour l'analyse moléculaire de biomarqueurs*.

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 méthodes d'analyse (binaire) qualitative (par exemple appliquées aux essais de criblage) destinées à l'analyse d'aliments ou de produits alimentaires (y compris des graines de culture vivrière) en vue de démontrer la présence/l'absence d'un mesurande donné dans un échantillon apportent des preuves objectives de leur adéquation à l'usage prévu. Une méthode d'essai validée est toujours privilégiée par rapport à une autre qui n'a pas fait l'objet d'études visant à déterminer son exactitude et sa fiabilité pour un objectif spécifié. Ces méthodes qui produisent un résultat binaire (oui/non, positif/négatif, etc.) sont dites «qualitatives» ou «binaires».

À l'instar des méthodes quantitatives, les performances des méthodes qualitatives doivent être caractérisées eu égard à la concentration du mesurande. Cependant, seules deux conditions sont indiquées dans le résultat: soit le mesurande est détecté (résultat positif) soit il ne l'est pas (résultat négatif). Bien que des lignes directrices reconnues à l'échelle internationale (par exemple ISO 5725-2, Références [7] et [16]) aient été établies au fil des ans pour harmoniser la validation des méthodes d'analyse quantitatives, aucun consensus n'existe pour le moment entre les parties prenantes sur la mise en œuvre pratique de la détermination des critères de performance pour la validation des méthodes qualitatives destinées aux aliments et aux produits alimentaires.

Certaines approches conceptuelles de validation des méthodes qualitatives tendaient à se concentrer sur des paramètres tels que la sensibilité, la sélectivité, le taux de faux positifs ou de faux négatifs, en fonction de la détection/non-détection du mesurande dans l'échantillon d'essai. Cette approche était limitée car elle s'appuyait sur l'hypothèse que la méthode fournissait une réponse prévisible à la présence d'un mesurande à une concentration non nulle. Mais dans la pratique, une concentration non nulle peut entraîner une probabilité variable d'obtention d'un résultat positif lors de l'essai. Une approche considérant la concentration du mesurande comme une variable continue associée à un niveau de confiance raisonnable et/ou préalablement déterminé, dans une matrice définie, à l'aide d'une méthode d'analyse spécifique permet de mieux prédire la réponse de mesure qu'une variable binaire, nulle ou non nulle.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-462c466c1d18-iso-ts-16393-2019>

Le présent document décrit l'évaluation de la probabilité de détection (POD). Cette approche permet de comparer les probabilités en fonction des concentrations, mais aussi de représenter dans un graphique simple les données de validation sous forme de courbe modélisant la POD selon la concentration, accompagnée de barres représentant les écarts-types pour la valeur moyenne de la POD. Cette approche exprime la POD comme une variable dépendant de la concentration; l'objectif de la validation est de caractériser la courbe de probabilité de réponse en fonction de la masse ou de la concentration du mesurande.

Un certain nombre de modèles ont été décrits dans la littérature pour les calculs des intervalles de confiance de la POD et des intervalles de confiance des plages de concentration prévisionnelles en cas de résultat positif ou négatif (voir par exemple les Références [4], [8], [9], [11], [17], [19] et [20]). Tandis que les méthodes qualitatives sont souvent évaluées à 50 %, elles sont utilisées à près de 100 % ou à des niveaux où la taille de l'échantillon est ajustée afin de toujours obtenir un résultat positif ou négatif clair. La présente spécification est donc le fruit d'une discussion approfondie sur l'amélioration possible des modèles de caractérisation des méthodes qualitatives, notamment axés sur la caractérisation des méthodes en cas de POD proches de 0 % et de 100 %. Les caractéristiques de performance comprennent:

- a) la POD moyenne entre laboratoires (LPOD);
- b) l'intervalle de confiance de la LPOD, c'est-à-dire l'estimation de l'intervalle de la POD moyenne;
- c) l'intervalle de fluctuation pour de futures observations des POD propres à différents laboratoires.

Une méthode statistique avancée permet à l'utilisateur de calculer les intervalles de confiance et/ou de fluctuation pour les concentrations auxquelles l'utilisateur pourrait s'attendre à des résultats positifs ou négatifs. Cette tâche se révèle particulièrement délicate lorsque la POD est proche de 0 % ou de 100 %.

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

ISO/TS 16393:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-db2cc40bcfbc/iso-ts-16393-2019>

# Analyse de biomarqueurs moléculaires — Détermination des caractéristiques de performance des méthodes de mesure qualitatives et validation des méthodes

## 1 Domaine d'application

Le présent document spécifie des méthodes qui produisent un résultat binaire et sont utilisées afin de déterminer la présence de biomarqueurs moléculaires dans les aliments ou les produits alimentaires (y compris les graines des cultures vivrières). Ces méthodes sont généralement appliquées lorsque le mesurande est censé être présent en très petites quantités et à des concentrations proches de la limite de détection (LOD).

Les méthodes sont validées en termes de probabilité de détection (POD) et de fidélité de la POD. Elles ne reposent ni sur le concept de résultats faux positifs/négatifs, ni sur le concept de LOD. Il est toutefois possible de déduire la fidélité de la LOD classique.

Le présent document décrit l'étendue de la validation des méthodes. Les annexes fournissent différents modèles statistiques qui peuvent être pris en compte en fonction de la méthode d'analyse, de la structure des données et de l'expérience statistique.

Le présent document ne s'applique pas aux méthodes quantitatives utilisées pour prendre une décision de détection en comparant la valeur d'une réponse à une valeur limite déterminée à l'aide d'une méthode quantitative, validée à partir de statistiques quantitatives sur les réponses. Le présent document ne s'applique pas non plus aux méthodes d'analyse en microbiologie, sur l'amidon, sur les huiles essentielles ou aux méthodes quantitatives.

**ITeH STANDARD PREVIEW**  
(standards.iteh.ai)  
ISO/TS 16393:2019  
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/cd9dae4b-6308-4ceb-afc8-db2cc40bcfbc/iso-ts-16393-2019>

## 2 Références normatives

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 5725-1:1994, *Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure — Partie 1: Principes généraux et définitions*

ISO 5725-2:1994, *Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure — Partie 2: Méthode de base pour la détermination de la répétabilité et de la reproductibilité d'une méthode de mesure normalisée*

## 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

#### résultat binaire

résultat d'une *méthode* (3.6) d'analyse qui ne peut donner que deux résultats possibles

**3.2**  
**coefficient de corrélation intraclasse**  
**CCI**

mesure de la fiabilité de mesurages (entre laboratoires)

Note 1 à l'article: Le coefficient représente la concordance entre au moins deux résultats mesurés sur des échantillons identiques.

**3.3**  
**individu d'essai identique**

échantillon qui est préparé et peut être supposé identique pour les besoins souhaités de mesurage du mesurande (et peut être supposé identique pour les besoins souhaités)

[SOURCE: ISO 3534-2:2006, 1.2.34, modifiée — «de mesurage du mesurande (et peut être supposé identique pour les besoins souhaités)» a été ajouté et la Note 1 à l'article a été supprimée.]

**3.4**  
**limite de confiance inférieure**  
**LCI**

$\hat{\mu}_L$   
valeur inférieure d'un intervalle contenant la valeur vraie du mesurande avec une probabilité spécifiée

Note 1 à l'article: Le symbole de la LCI est extrait de la Référence [5].

**3.5**  
**probabilité de détection moyenne entre laboratoires**  
**LPOD**

$P_{\alpha\lambda}$   
probabilité d'obtenir un résultat d'analyse positif à partir d'une *méthode qualitative* (3.9) pour une matrice donnée à une concentration donnée dans plusieurs laboratoires

Note 1 à l'article: Tout au long du présent document, lorsqu'il est utilisé dans des formules mathématiques,  $P_{\alpha\lambda}$  fait référence à l'estimateur du paramètre de *probabilité de détection (POD)* (3.8) entre les laboratoires.

Note 2 à l'article: Le symbole de la LPOD est celui de la POD accompagné de la lettre grecque  $\lambda$  (lambda) en minuscule pour indiquer l'échelle étendue à plusieurs laboratoires.

**3.6**  
**méthode**

mode opératoire incluant la préparation de l'échantillon, l'essai et l'interprétation des données

**3.7**  
**échantillon naturel**

échantillon qui contient le mesurande en vertu de ses caractéristiques inhérentes et non par ajout intentionnel

**3.8**  
**probabilité de détection**  
**POD**

$P_{\alpha}$   
probabilité d'obtenir un résultat d'analyse positif à partir d'une *méthode qualitative* (3.9) pour une matrice donnée à une concentration donnée dans un seul laboratoire

Note 1 à l'article: Tout au long du présent document, lorsqu'il est utilisé dans des formules mathématiques,  $P_{\alpha}$  fait référence à l'estimation du paramètre de probabilité de détection.

Note 2 à l'article: Le symbole pour la POD utilise l'initiale du terme «probabilité» (P) associée à la première lettre du mot grec αντίληψη («détection»).

**3.9****méthode qualitative**

*méthode* (3.6) d'analyse à deux résultats possibles

Note 1 à l'article: Les termes «méthode qualitative» et «méthode binaire» sont synonymes.

**3.10****réplicat d'échantillon d'essai**

échantillon prélevé sur un échantillon global de sorte que les répliqués d'échantillons d'essai soient les plus identiques possible afin d'obtenir des *individus d'essai identiques* (3.3)

**3.11****expérience de validation**

détermination des paramètres de performance d'une *méthode* (3.6) à partir d'une série de résultats d'essai transmis par un seul ou, en général, un certain nombre de laboratoires participants

**3.12****limite de confiance supérieure****LCS**
 $\hat{\mu}_U$ 

valeur supérieure d'un intervalle contenant la valeur vraie du mesurande avec une probabilité spécifiée

Note 1 à l'article: Le symbole de la LCS est extrait de la Référence [5].

**4 Caractérisation d'une méthode qualitative par une expérience de validation****4.1 Critères de validation d'une méthode de mesure normalisée**

Il convient de prendre en compte les critères suivants lors de la validation d'une méthode d'analyse qualitative:

- applicabilité;
- robustesse;
- sélectivité;
- POD relative à la concentration du mesurande.

Tous les mesurages doivent être réalisés conformément à une méthode normalisée s'appuyant sur un document écrit qui décrit en détail la façon dont le mesurage doit être effectué, y compris l'applicabilité et la sélectivité de la méthode. Il doit également inclure des informations fondées sur les essais de robustesse de la méthode établie au niveau d'un seul laboratoire lors de l'élaboration de la méthode. La méthode normalisée peut être modifiée à la suite d'expériences visant à déterminer la fidélité intermédiaire et/ou les résultats d'essai(s) comparatif(s) interlaboratoires.

**4.2 Performances d'une expérience de validation**

Les estimations des paramètres de performance établies à partir d'une expérience de validation ne sont valables que pour les essais effectués conformément à la méthode de mesure normalisée. Une expérience de validation peut être considérée comme un essai pratique de l'adéquation de la méthode de mesure normalisée. L'un des principaux objectifs de la normalisation est de normaliser la manière dont les méthodes sont caractérisées et d'éliminer, dans la mesure du possible, les différences entre les utilisateurs (laboratoires). Les données fournies par une expérience de validation révèlent avec quelle efficacité cet objectif est atteint. Des différences marquées entre laboratoires indiquent souvent que la méthode de mesure peut être améliorée.

D'un point de vue pratique, il est important et souhaitable d'exécuter un certain nombre d'étapes avant de procéder à l'expérience de validation, notamment: a) un mesurage de plusieurs répliqués par un

même opérateur afin de déterminer des matériaux d'essai adaptés qui couvriront les niveaux de POD souhaités, suivi b) d'une expérience de validation à petite échelle pour s'assurer que les instructions de l'expérience sont claires et suffisantes et que les matériaux d'essai sont adaptés à l'ensemble de l'expérience de validation.

### 4.3 Nature des matériaux d'essai

La validation de méthodes qualitatives nécessite l'utilisation de matériaux aux résultats positifs (POD faible et élevée) et négatifs (le plus proche possible d'une POD nulle) connus. Des difficultés particulières surviennent lorsqu'un matériau biologique est soumis à essai et que le matériau de référence (MRC traçable jusqu'aux unités SI) peut être difficile à trouver. Dans le cadre de certaines méthodes biomoléculaires, les échantillons naturels peuvent être la seule source de matériaux en vue d'une validation. La préparation et l'origine de chaque matériau doivent être documentées. Dans la mesure du possible, une méthode quantitative peut être utilisée pour confirmer la concentration du mesurande.

### 4.4 Exigences relatives aux répliquats d'échantillons d'essai

Lors d'une expérience de validation, un certain nombre de répliquats d'échantillons d'essai d'un matériau spécifique ou d'échantillons issus d'un produit spécifique sont généralement envoyés d'un point central à un certain nombre de laboratoires. La définition des conditions de répétabilité stipule que les mesures dans ces laboratoires doivent être effectuées sur des individus d'essai identiques fait référence au moment où ces essais sont réellement effectués.

L'homogénéité des matériaux d'essai, dans l'idéal, évaluée avant de préparer les répliquats d'échantillons de laboratoire qui sont ensuite envoyés aux laboratoires, ou en soumettant à essai un nombre donné de répliquats d'échantillons d'essai si une méthode adaptée est disponible. De plus, les répliquats d'échantillons d'essai doivent être des individus d'essai identiques (conformément à la définition fournie dans l'ISO 5725-1) lors de leur expédition aux laboratoires et ils doivent être stables et rester identiques pendant le transport et au cours des différentes périodes qui peuvent s'écouler avant que les mesurages ne soient réellement effectués.

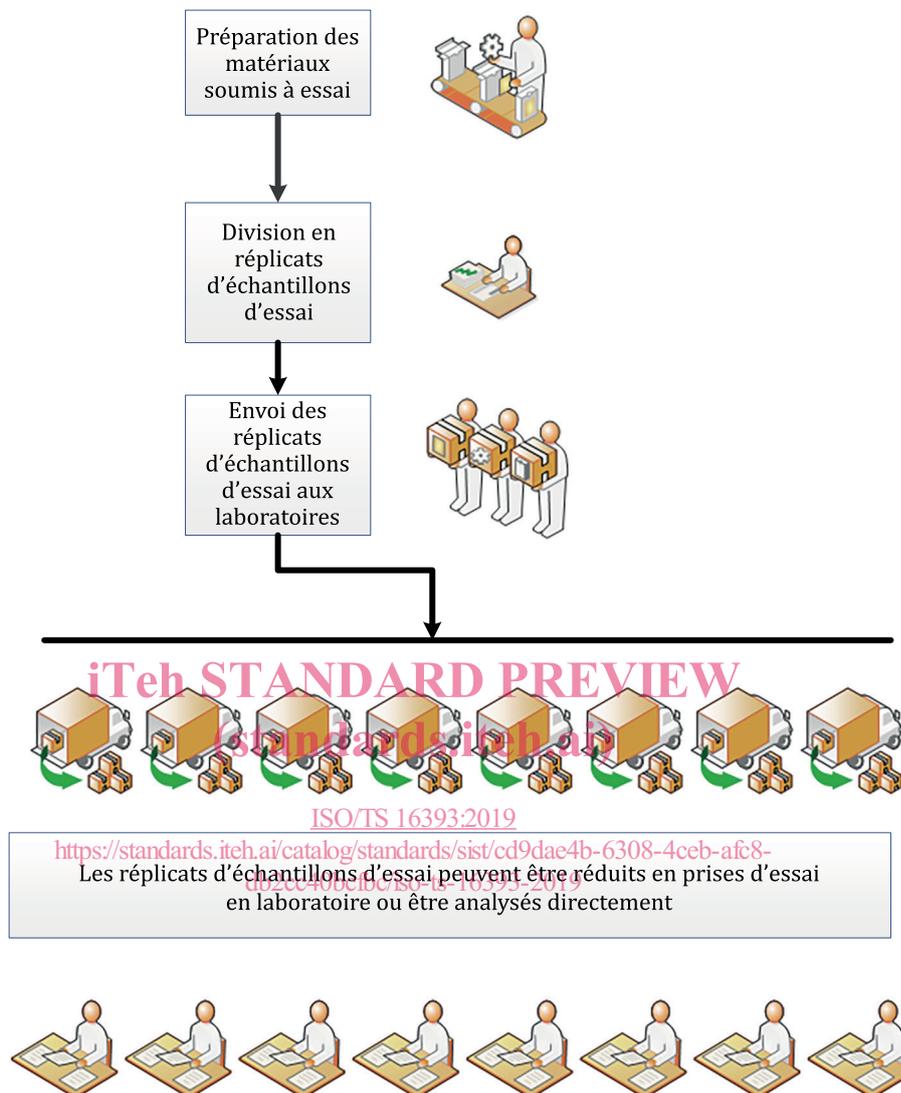
NOTE 1 Les termes «identique» et «individus d'essai identiques» ne sont pas identiques à «prises d'essai identiques» (voir ISO 5725-2:1994, Article 5). Il subsistera toujours un certain niveau de variation entre les répliquats d'échantillons d'essai (c'est-à-dire les matériaux envoyés) et cette variation fait partie intégrante de la répétabilité de la méthode d'essai. La variabilité des prises d'essai dépend de la concentration, de la taille de la prise d'essai et de l'homogénéité de la matrice. Lors de la préparation des répliquats d'échantillons d'essai en vue d'une étude comparative, il convient de tenir compte du concept d'individus d'essai identiques afin que chaque échantillon d'essai ait une probabilité égale de produire un résultat d'essai positif. En d'autres termes, tous les laboratoires doivent recevoir des individus d'essai globalement identiques. Les prises d'essai présentent toujours un certain niveau de variation, ce qui constitue une partie inhérente de la variation de mesure.

NOTE 2 Le nombre de répliquats d'échantillons permettant d'obtenir une bonne estimation (à un niveau de confiance de 95 %) de la LPOD pour une couverture bilatérale est de 12 par niveau pour un intervalle de LPOD allant de 25 % à 75 % lorsque 8 laboratoires participent à l'étude (voir [Tableau E.2](#)). Si l'étude compte davantage de participants, le nombre de répliquats d'échantillons peut être revu à la baisse en consultation avec un statisticien. Cependant, il peut se révéler difficile de préparer un plus grand nombre de répliquats nécessaires pour obtenir des estimations idéales de la LPOD à des concentrations de mesurande faibles et élevées dans le cadre d'un essai interlaboratoires.

Il convient que les conditions soient représentatives de l'utilisation de la méthode en laboratoire. En cas de distribution d'un matériau intermédiaire, tel qu'un échantillon broyé ou un extrait, cette information doit être clairement indiquée lors de la présentation des résultats. Par ailleurs, il doit être montré que les matériaux intermédiaires sont stables dans les conditions d'expédition.

NOTE 3 Bien qu'il soit préférable que les répliquats d'échantillons d'essai fournis à diverses concentrations soient composés de matériaux non transformés (comme des graines ou des grains entiers) afin de contrôler l'intégralité de la méthode, de l'échantillon au résultat, cette solution se révèle peu pratique dans la plupart des cas. Par conséquent, il vaut mieux broyer le matériau et distribuer une poudre type pouvant être obtenue dans des conditions types.

Les matériaux soumis à essai sont préparés et divisés en échantillons pour essai avant que ces répliqués ne soient expédiés aux laboratoires participants. Les répliqués d'échantillons d'essai peuvent être réduits en prises d'essai en laboratoire ou être analysés directement. La relation est indiquée à la [Figure 1](#).



**Figure 1 — Relation entre les matériaux soumis à essai, les répliqués d'échantillons d'essai et les prises d'essai**

#### 4.5 Robustesse (résistance)

Le concepteur de la méthode est censé évaluer la robustesse de la méthode face à de petites variations liées aux conditions d'analyse et aux influences externes, ainsi qu'identifier les variables susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur les performances de la méthode. Il convient d'inclure des variables critiques dans la méthode de mesure normalisée (par exemple en incluant une plage de température acceptable).

#### 4.6 Applicabilité

Il convient que l'utilisateur soit en mesure de déterminer si la méthode est appropriée à l'application envisagée (adéquation à l'usage prévu) et si certaines limites restreindront son utilisation. L'applicabilité correspond aux analytes, matrices et concentrations pour lesquels une méthode d'analyse peut se révéler satisfaisante. Une déclaration d'applicabilité doit, par conséquent, être fournie par le concepteur de la méthode. Il convient que cette déclaration contienne une liste du ou des analyte(s) ou du ou des

mesurande(s) connu(s) pouvant être déterminé(s) par la méthode, ainsi que la forme sous laquelle le ou les analyte(s) peu(ven)t être déterminé(e), comme la spéciation, total/disponible, la ou les matrice(s) d'échantillon au sein de laquelle ou desquelles le(s) analyte(s) peuvent être déterminé(s). Outre l'indication de la plage de performance satisfaisante pour chaque facteur, la déclaration d'applicabilité peut comprendre des avertissements concernant des interférences connues provenant d'autres analytes ou l'inapplicabilité à certaines matrices ou situations. Par exemple, il convient aussi de spécifier toute concentration pouvant entraîner une POD réduite à des concentrations supérieures à celle attendue, certaines méthodes (telles que celles dépendant d'anticorps) pouvant donner un résultat négatif à des concentrations très élevées de mesurande (l'effet crochet).

NOTE L'applicabilité en dehors du secteur agroalimentaire peut être désignée par «domaine d'application».

#### 4.7 Sélectivité

La détermination de la sélectivité est une étude menée par un seul laboratoire visant à démontrer qu'une méthode ne détecte pas des mesurandes non ciblés, entraînant un résultat positif erroné en raison de similitudes chimiques ou structurelles.

Il convient de montrer que la méthode donne un résultat positif pour les mesurandes allégués. Il y a lieu de soumettre à essai chaque mesurande inclus dans les essais de sélectivité à la concentration cible appropriée.

#### 4.8 Plan expérimental d'une étude interlaboratoires

##### 4.8.1 Laboratoires participants

Dans l'idéal, il est recommandé de sélectionner aléatoirement les laboratoires parmi tous les utilisateurs potentiels de la méthode. Il convient que les laboratoires participant à toute étude de validation de méthodes qualitatives disposent de l'expérience et de la formation nécessaires à la réalisation du type de méthode soumise à essai. Cependant, il convient que les laboratoires participants ne soient pas exclusivement composés des laboratoires ayant engrangé une expérience particulière au cours du processus de normalisation de la méthode. Il est également recommandé qu'ils ne soient pas (exclusivement) constitués de laboratoires de référence spécialisés afin de démontrer l'exactitude avec laquelle la méthode peut fonctionner dans des mains expertes.

Il est possible d'estimer la POD aux concentrations de mesurande applicables, sous réserve qu'un nombre adéquat de répliqués d'échantillons d'essai soient analysés à un nombre adapté de concentrations et pour un nombre suffisant de laboratoires. Il y a lieu de choisir le nombre de répliqués par laboratoire, ainsi que le nombre de laboratoires en tenant compte de l'effet de l'envergure de l'expérience de validation sur la taille des intervalles de confiance qui sera obtenue.

##### 4.8.2 Nombre de laboratoires

La participation d'un grand nombre de laboratoires à l'étude vise à élargir le sous-ensemble d'utilisateurs potentiels de la méthode, permettant de produire des données pour l'étude. Le recours à un grand nombre de laboratoires permet de réduire l'erreur de sous-échantillonnage, ainsi que le biais des estimations obtenues dans le cadre de l'étude. En outre, la participation d'un grand nombre de laboratoires facilite la détection d'un effet de laboratoire sur les données dès lors qu'il est significatif. Le nombre minimal absolu de laboratoires participants et inclus dans l'analyse statistique finale de l'étude est de huit.

##### 4.8.3 Nombre de niveaux

Il est recommandé que le nombre minimal de niveaux de concentration à étudier soit de cinq.

Il convient que l'expérience permette de vérifier que la méthode est sensible à la concentration, de sorte que de faibles niveaux de concentration produisent une POD faible et qu'un niveau élevé entraîne une