
**Cosmétiques — Méthodes analytiques
— Développement d'une approche
globale pour la validation des
méthodes analytiques quantitatives**

*Cosmetics — Analytical methods — Development of a global
approach for validation of quantitative analytical methods*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 22176:2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>



iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO/TS 22176:2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>



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
Fax: +41 22 749 09 47
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	v
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes, définitions et symboles	1
3.1 Termes et définitions.....	1
3.2 Symboles.....	5
4 Principes généraux	6
4.1 Rappel.....	6
4.2 Conditions diverses pour l'estimation de la fidélité.....	6
4.3 Profil d'exactitude.....	7
5 Mode opératoire	9
5.1 Définition de la grandeur mesurée.....	9
5.2 Définition des objectifs.....	9
5.2.1 Choix du domaine de validation.....	9
5.2.2 Choix des limites d'acceptation.....	9
5.3 Sélection des échantillons de validation.....	10
5.3.1 Choix du type de matrice ou des types de matrices.....	10
5.3.2 Méthodes d'établissement des valeurs de référence.....	10
5.4 Plan de caractérisation de la validation.....	10
5.4.1 Organisation.....	10
5.4.2 Choix du nombre de séries, de répétitions et de concentrations pour le plan de caractérisation de la validation.....	11
5.5 Plan d'étalonnage pour les méthodes indirectes.....	12
5.5.1 Organisation.....	12
5.5.2 Choix du nombre de séries, de répétitions et de concentrations pour le plan d'étalonnage.....	12
5.6 Essais.....	13
5.7 Calcul de concentrations inverses prédites pour les méthodes indirectes.....	14
5.7.1 Généralités.....	14
5.7.2 Calcul des modèles d'étalonnage.....	14
5.7.3 Rétro-calcul des concentrations retrouvées par prédiction inverse.....	16
5.8 Calcul des critères de validation par niveau de concentration.....	16
5.8.1 Généralités.....	16
5.8.2 Critères de justesse par série.....	16
5.8.3 Critères de justesse et de fidélité par concentration.....	17
5.8.4 Calcul des intervalles de tolérance.....	18
5.9 Construction du profil d'exactitude.....	19
5.10 Interprétation du profil d'exactitude pour la validation.....	21
5.10.1 Généralités.....	21
5.10.2 Règles de décision.....	21
5.10.3 Définition du domaine de validité.....	23
5.10.4 Choix d'un mode opératoire d'étalonnage pour les analyses courantes.....	23
5.10.5 Influence et importance du pourcentage β	23
5.10.6 Identification des valeurs aberrantes.....	24
6 Maîtrise des résultats en routine	24
Annexe A (normative) Calcul des écarts-types de répétabilité, de fidélité intermédiaire et de reproductibilité	25
Annexe B (normative) Contenu du fichier de validation	28
Annexe C (informative) Paramétrage d'un dosage visant à déterminer le profil d'exactitude dans le cas de la NDELA dans des échantillons cosmétiques	30

Annexe D (informative) Influence de la valeur de β sur l'intervalle de tolérance ($R = 3$ et $s_{IP} = 1$)	40
Annexe E (informative) Contribution au calcul de l'incertitude	41
Bibliographie	42

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 22176:2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>

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).

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).

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 le lien suivant: www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 217, *Cosmétiques*.

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.

Introduction

Le présent document vise à proposer un protocole de caractérisation pour la validation d'une méthode analytique quantitative dans le domaine de la cosmétique et à satisfaire ainsi aux exigences de l'ISO/IEC 17025, c'est-à-dire en se fondant sur les objectifs de performance. Les principes théoriques de cette approche peuvent être consultés dans la Référence [1]. Le présent document est fondé sur la Norme Française NF V 03-110[2].

Les méthodes analytiques destinées à l'analyse de cosmétiques nécessitent d'être validées. La validation a été pendant longtemps envisagée comme un processus consistant à vérifier individuellement plusieurs critères différents, à savoir la sélectivité, la répétabilité, la linéarité, la justesse, etc. L'approche globale, proposée en 2003[1], est fondée sur le concept d'erreur totale et le terme «global» signifie qu'il convient de ne vérifier qu'un seul critère pour valider une méthode: l'accord entre un futur résultat expérimental et la valeur vraie. Cette approche a déjà été appliquée dans les domaines de la pharmacie[1],[9], de l'agrochimie[2], et est conforme aux lignes directrices d'assurance de la qualité telles que les bonnes pratiques de laboratoire ou l'ISO/IEC 17025. Ce processus de validation s'applique généralement aux méthodes déjà mises au point et intègre les évaluations des critères suivants: spécificité/sélectivité, fidélité, justesse, domaine de linéarité, limite de détection/limite de quantification (LD/LQ), stabilité, robustesse.

Le grand nombre de produits cosmétiques et la diversité des matrices représentent un défi pour un laboratoire d'analyses car cela exige d'adapter les méthodes normalisées à chaque type d'échantillons. Des difficultés supplémentaires sont liées aux très faibles concentrations à quantifier, en général de l'ordre du mg/kg (ppm, partie par million) ou du µg/kg (ppb, partie par milliard). Dans ce contexte, des critères tels que l'exactitude et l'incertitude de mesure des résultats analytiques sont de la plus haute importance.

Lorsque la concentration d'une substance est déterminée par un laboratoire d'analyses, il est important d'évaluer l'écart entre la valeur mesurée et la valeur vraie connue. Cette différence représente la justesse de l'analyse. Si des échantillons cosmétiques sont analysés plusieurs fois sous des conditions différentes (laboratoire, appareillage, opérateur), les résultats individuels présenteront une dispersion autour de la valeur moyenne, laquelle représente la fidélité de la mesure. Tout comme pour la mesure individuelle, elle représente une erreur par rapport à la valeur moyenne et une inexactitude par rapport à la valeur de référence (c'est-à-dire la valeur vraie).

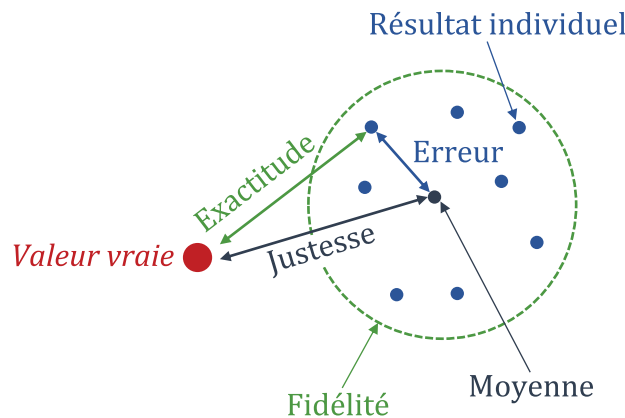


Figure 1 — Représentation des concepts d'exactitude, de fidélité et de justesse

Lorsqu'un laboratoire mesure la concentration d'une substance donnée dans un échantillon de produit cosmétique, la valeur qui est obtenue est donc caractérisée par une exactitude donnée laquelle englobe en même temps la notion de justesse et de fidélité (voir Figure 1). Elle peut également être envisagée comme l'erreur totale. La garantie que l'exactitude d'un résultat est en dessous des limites d'acceptation est donc l'une des manières de démontrer la validité d'une mesure.

Le profil d'exactitude (tracé de l'exactitude en fonction de la concentration), tel qu'il a été développé dans de nombreux domaines [3] à [9], est donc la façon de connaître l'exactitude d'un résultat obtenu avec une méthode donnée appliquée à un type d'échantillon dans l'environnement d'un laboratoire donné.

Pour atteindre ce profil d'exactitude, il est nécessaire de réaliser un dosage spécifique permettant de démontrer la validité de la méthode analytique, ainsi que l'exactitude de la mesure pour une substance donnée. Dans le cadre de cette approche, il est nécessaire de déterminer un intervalle de tolérance [10] dans lequel s'inscrit une proportion donnée (β) de futures valeurs mesurées (en moyenne). Si cet intervalle de tolérance est situé à l'intérieur d'une limite d'acceptation définie a priori, en prenant en compte plusieurs paramètres tels que le type et la concentration d'analyte, le type de matrice, le type d'analyse et les conditions des expériences, dans ce cas, la méthode sera jugée valide, et s'il ne respecte pas cette limite d'acceptation, la méthode sera jugée non valide (voir Figure 2).

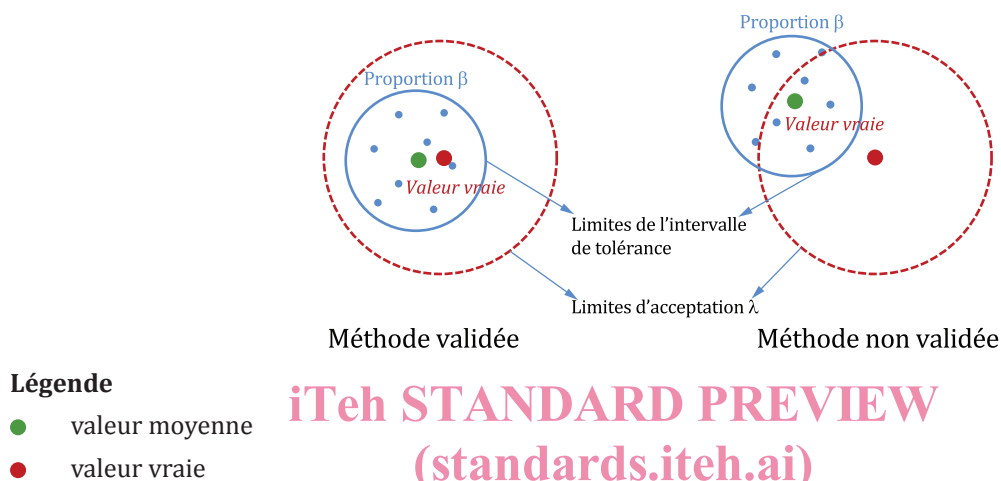


Figure 2 — Représentation du principe de validation
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO/TS 22176:2020

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>

Cosmétiques — Méthodes analytiques — Développement d'une approche globale pour la validation des méthodes analytiques quantitatives

1 Domaine d'application

Le présent document définit une approche globale pour la validation d'une méthode analytique quantitative, fondée sur la construction et l'interprétation d'un profil d'exactitude, et spécifie son mode opératoire de caractérisation.

Ce mode opératoire est notamment applicable pour une validation en interne dans un laboratoire d'essais de cosmétiques, mais son domaine d'application peut être élargi à l'interprétation de données recueillies pour une étude interlaboratoires conçue conformément aux recommandations de l'ISO 5725-1. Il ne s'applique pas aux essais microbiologiques. La présente approche est notamment adaptée à la gestion de la large diversité des matrices utilisées dans les cosmétiques. Le présent document ne s'applique qu'aux méthodes déjà mises au point et totalement finalisées pour lesquelles la sélectivité/la spécificité ont déjà été étudiées et pour lesquelles le domaine d'application de la méthode à valider a déjà été défini, en termes de types de matrice et de concentrations de mesurande (par exemple, analyte).

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/IEC Guide 99:2007, *Vocabulaire international de métrologie — Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM)*

3 Termes, définitions et symboles

3.1 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO/IEC Guide 99 et les 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/>.

3.1.1

mesurage

processus consistant à obtenir expérimentalement une ou plusieurs valeurs que l'on peut raisonnablement attribuer à une grandeur

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.1, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.2

mesurande

grandeur que l'on veut mesurer

Note 1 à l'article: Le terme «analyte», employé en chimie, est un synonyme de mesurande, et est plus couramment utilisé.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.3, modifiée — Les notes à l'article d'origine ont été exclues et une nouvelle note à l'article a été ajoutée.]

3.1.3

justesse de mesure

justesse

étroitesse de l'accord entre la moyenne de valeurs obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées et une valeur de référence

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.14, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.4

fidélité de mesure

fidélité

étroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.15, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.5

condition de répétabilité

condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, le même opérateur, le même système de mesure, les mêmes conditions de fonctionnement et le même lieu, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une courte période de temps

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.20, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.6

répétabilité de mesure

répétabilité

fidélité de mesure selon un ensemble de *conditions de répétabilité* (3.1.5)

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.21]

3.1.7

condition de fidélité intermédiaire

condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, le même lieu et des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une période de temps étendue, mais peuvent comprendre d'autres conditions que l'on fait varier

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.22, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.8

fidélité intermédiaire de mesure

fidélité intermédiaire

fidélité de mesure selon un ensemble de *conditions de fidélité intermédiaire* (3.1.7)

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.23, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>

3.1.9**condition de reproductibilité**

condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent des lieux, des opérateurs et des systèmes de mesure différents, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.24, modifiée — La note à l'article a été exclue.]

3.1.10**reproductibilité de mesure****reproductibilité**

fidélité de mesure selon un ensemble de *conditions de reproductibilité* ([3.1.9](#))

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.25, modifiée — La note à l'article a été exclue.]

3.1.11**exactitude de mesure****exactitude**

étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.13, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.12**vérification**

fourniture de preuves tangibles qu'une entité donnée satisfait à des exigences spécifiées, en prenant en compte l'exactitude de mesure

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.44, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.13**validation**

vérification, où les exigences spécifiées sont adéquates pour un usage déterminé

Note 1 à l'article: Le terme «caractérisation» s'applique à la méthode, tandis que le terme «vérification» s'applique aux résultats. La validation de la méthode consiste donc à vérifier si les résultats sont adéquats pour un usage déterminé.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.45, modifiée — L'exemple a été exclu et une note à l'article a été ajoutée.]

3.1.14**sélectivité**

propriété d'un système de mesure, utilisant une procédure de mesure spécifiée, selon laquelle le système fournit des valeurs mesurées pour un ou plusieurs mesurandes, telles que les valeurs de chaque mesurande sont indépendantes des autres mesurandes ou d'autres grandeurs dans le système de mesure

Note 1 à l'article: L'IUPAC envisage la spécificité comme l'étape finale de sélectivité.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 4.13, modifiée — Les exemples et notes à l'article d'origine ont été exclus. Une nouvelle note à l'article a été ajoutée.]

3.1.15**valeur de référence**

valeur d'une grandeur dont l'incertitude de mesure associée est généralement jugée comme suffisamment faible pour que la valeur puisse servir de base de comparaison pour les valeurs de grandeurs de même nature

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.18, modifiée — Les notes à l'article ont été exclues.]

3.1.16

domaine d'application

<de la méthode> ensemble des types de *matrice* (3.1.22) auxquels la méthode s'applique, en prenant en compte la gamme de concentrations étudiée dans le cadre d'une validation

3.1.17

domaine de validation

ensemble des types de *matrice* (3.1.22) auxquels la méthode et la gamme de concentrations étudiées dans le cadre d'une validation s'appliquent

3.1.18

domaine de validité

ensemble des types de *matrice* (3.1.22) auxquels la méthode et la gamme de concentrations étudiée dans le cadre d'une validation s'appliquent, et pour lesquels de futurs résultats obtenus par la méthode seront jugés valides

3.1.19

méthode quantitative

méthode d'analyse qui détermine la quantité ou la fraction massique d'un analyte en délivrant une valeur numérique exprimée selon les unités adéquates

3.1.20

méthode de référence

méthode d'analyse reconnue par des experts ou utilisée comme référence par accord entre les parties, qui donne, ou est présumée donner, la valeur de référence acceptée du mesurande

3.1.21

méthode alternative

méthode d'analyse utilisée par le laboratoire à la place d'une ou de plusieurs *méthodes de référence* (3.1.20)

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TS 22176:2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c611fe0-7882-4bc4-9989-680ed2f3cc08/iso-ts-22176-2020>

3.1.22

matrice

ensemble de propriétés de l'échantillon et de ses constituants autres que l'analyte

Note 1 à l'article: L'effet matrice reflète l'éventuelle influence que ces propriétés ou constituants peuvent avoir sur la réponse instrumentale. Étant donné que l'effet matrice peut fluctuer selon les différentes étapes d'analyse (par exemple, avant ou après digestion), un type de matrice est défini pour des raisons pratiques comme un groupe de matériaux ou produits connus de l'analyste comme présentant un comportement constant par rapport à la méthode d'analyse utilisée.

3.1.23

série

ensemble de mesurages effectués selon un ensemble de conditions de répétabilité

Note 1 à l'article: Des mesurages effectués le même jour et/ou par le même opérateur sont un exemple de série.

3.1.24

profil d'exactitude

combinaison, présentée sous forme graphique, d'un ou de plusieurs *intervalles de tolérance au niveau β* (3.1.25) calculés à différentes concentrations, et d'un ou de plusieurs *intervalles d'acceptation* (3.1.26)

3.1.25

intervalle de tolérance au niveau β

intervalle de tolérance

intervalle dans lequel s'inscrit, en moyenne, un pourcentage défini, β %, de futures mesures, obtenues conformément à un mode opératoire donné et pour une concentration donnée

Note 1 à l'article: Les limites de l'intervalle sont calculées sur la base d'essais menés aux fins d'une validation.

Note 2 à l'article: Un pourcentage β % de 80 % signifie qu'en moyenne, un résultat sur cinq ne s'inscrira pas dans les limites de l'intervalle à la *limite de quantification* (3.1.29). Voir 5.10.

3.1.26**intervalle d'acceptation**

spécification de la performance exigée pour la méthode, exprimée sous la forme d'un écart acceptable autour de la valeur de référence

Note 1 à l'article: Les limites de l'intervalle sont fixées par le client ou par des exigences réglementaires, parfois en fonction de la concentration. Elles sont exprimées en valeur absolue dans l'unité du mesurande sous la forme $\pm\lambda$ ou sont exprimées en valeur relative sous la forme $(1 \pm \lambda) \times 100$.

3.1.27**linéarité**

<de la méthode> établissement d'une relation linéaire entre les quantités déduites (ou quantifiées) des échantillons et leurs valeurs de référence

Note 1 à l'article: La linéarité de la méthode est différente de la linéarité de la fonction de réponse de l'appareillage de mesure, cette dernière ne caractérise que la réponse instrumentale pendant l'étalonnage et n'est pas essentielle pour une quantification exacte.

3.1.28**échantillon de validation**

échantillon témoin

matériau auquel la valeur de référence peut être attribuée, soit parce qu'il s'agit d'un matériau de référence (certifié ou non certifié), soit parce que la molécule à quantifier a fait l'objet d'un ajout dosé

3.1.29**limite de quantification**

plus faible et/ou plus forte concentrations d'analyte qui peuvent être quantifiées dans les conditions expérimentales de la méthode, correspondant à la plus faible et/ou à la plus forte concentrations du *domaine de validité* ([3.1.18](#))

Note 1 à l'article: Conformément à la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques), la limite de quantification est la plus faible quantité d'analyte qui peut être quantifiée dans un échantillon dans les conditions expérimentales décrites avec un niveau d'exactitude défini.

3.1.30**limite de détection**

valeur mesurée, obtenue par une procédure de mesure donnée, pour laquelle la probabilité de déclarer faussement l'absence d'un constituant dans un matériau est b , étant donnée la probabilité, α , de déclarer faussement sa présence

Note 1 à l'article: La notation b utilisée dans la présente définition implique un risque d'erreur de type II.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 99:2007, 4.18, modifiée — Les notes à l'article d'origine ont été omises et une nouvelle note à l'article a été ajoutée.]

3.2 Symboles

Une série de i mesures (i allant de 1 à I) couvre k concentrations (k allant de 1 à K), pour lesquelles j répétitions ont été réalisées (j allant de 1 à J). Les indices sont notés dans l'ordre suivant: i,j,k . Les variables aléatoires sont notées en lettres majuscules et leurs valeurs en minuscules. Une description des abréviations utilisées dans les formules est donnée dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 — Définition des différentes abréviations utilisées dans les formules

Symbole	Description
x_{ijk}	Valeur de référence attribuée à un échantillon d'étalonnage pour une série i ($1 \leq i \leq I$), une répétition j ($1 \leq j \leq J$) et une concentration k ($1 \leq k \leq K$) ou Valeur de référence attribuée à un échantillon de validation pour une série i , une répétition j et une concentration k .
y_{ijk}	Mesure de la réponse instrumentale ou expérimentale observée pour un échantillon d'étalonnage ou un échantillon de validation pour une série i , une répétition j et une concentration k .
z_{ijk}	Valeur déduite pour un échantillon de validation pour une série i , une répétition j et une concentration k , obtenue soit par prédiction inverse au moyen d'un modèle d'étalonnage, soit par mesurage direct.
b_{ijk}	Biais exprimant l'erreur de justesse pour un échantillon de validation entre la valeur déduite et sa valeur de référence $b_{ijk} = z_{ijk} - x_{ijk}$

4 Principes généraux

4.1 Rappel

Le profil d'exactitude permet de réaliser la validation selon une approche statistique. La [Formule \(1\)](#) est utilisée pour décrire une mesure, z , d'un mesurande, Z , obtenue par un laboratoire:

$$z = m + B + e \quad \text{iTeh STANDARD PREVIEW} \quad (1)$$

où

m est la moyenne générale pour l'échantillon homogène envoyé aux laboratoires;

B est la composante de biais du laboratoire sous des conditions de répétabilité;

e est l'erreur aléatoire survenant dans chaque mesure, sous des conditions de répétabilité.

Dans le cadre d'une étude interlaboratoires, la composante de biais B est due au laboratoire, mais elle peut également être due à une autre source d'incertitude dans le cadre d'une étude intralaboratoire, telle que le jour, l'opérateur, l'appareillage, etc.

Outre les méthodes statistiques de calcul des critères d'exactitude, le présent document donne également des détails sur l'organisation du recueil de données ainsi que les précautions à prendre.

4.2 Conditions diverses pour l'estimation de la fidélité

Conformément à sa définition, la fidélité peut être estimée sous diverses conditions. Dans tous les cas, la fidélité est quantifiée sur la base d'un écart-type, que ce soit pour la répétabilité s_r , la fidélité intermédiaire s_{IP} ou la reproductibilité s_R . Une échelle de complexité peut être établie entre ces différents écarts-types, conformément au nombre de sources d'incertitude. La [Figure 3](#) présente cette graduation, avec en premier les conditions de répétabilité pour lesquelles aucun facteur de variation et/ou aucune composante de variation systématique pour le calcul de l'écart entre répétitions n'est identifié, puis les diverses possibilités pour l'estimation de la fidélité intermédiaire, et enfin, les conditions de reproductibilité pour lesquelles le nombre de sources n'est pas connu.

Afin de simplifier la présentation, la notion de série fait référence à un ensemble de répétitions réalisées sous des conditions de répétabilité: des groupes de séries avec la totalité des mesurages effectués sous les mêmes conditions, par exemple le même jour, par le même opérateur ou sur un court intervalle de temps. Pour certaines méthodes s'appliquant à des échantillons hautement instables dans le temps, il convient que l'effet série choisi soit l'opérateur plutôt que le jour; la série inclura ainsi les répétitions réalisées par le même opérateur:

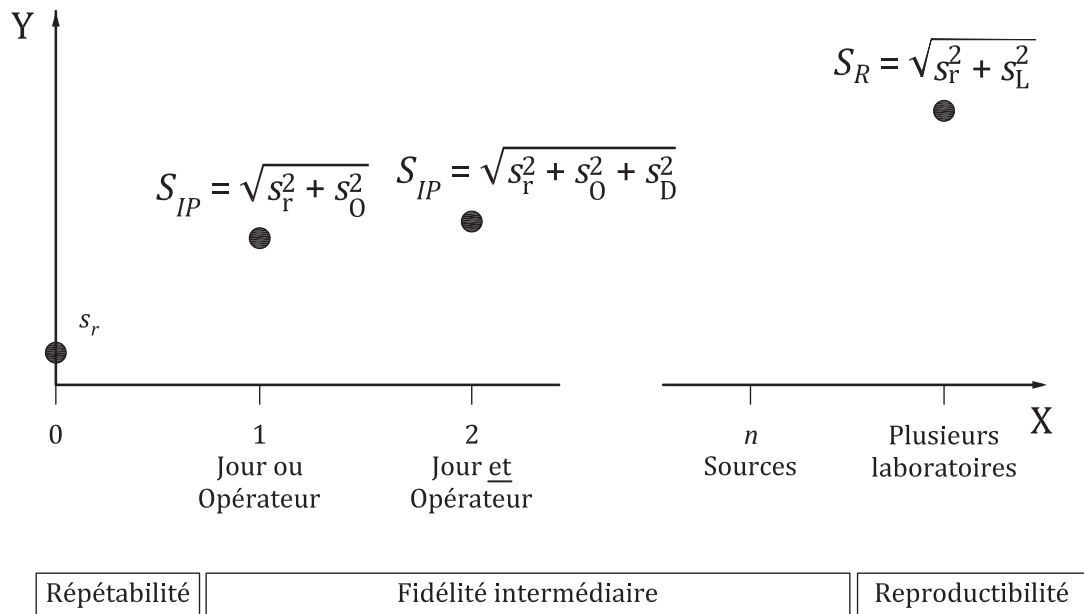


Figure 3 — Diverses estimations de la fidélité d’une méthode conformément aux sources de variation impliquées

Des modèles plus sophistiqués peuvent être employés comme c’est le cas dans l’exemple ci-après, où différents laboratoires, jours, opérateurs et appareillages ont été combinés pour donner quatre séries selon un plan d’expériences multifactoriel comptant trois facteurs.

Série	Laboratoires	Jours	Opérateurs	Appareillages
1	1	Jour 1 (-)	Opérateur 1 (-)	Appareillage 1 (+)
2	1	Jour 2 (+)	Opérateur 1 (-)	Appareillage 2 (-)
3	1	Jour 1 (-)	Opérateur 2 (+)	Appareillage 2 (-)
4	1	Jour 2 (+)	Opérateur 2 (+)	Appareillage 1 (+)

En général, il convient que le choix des sources de variation pour la série de mesure reflète aussi fidèlement que possible les composantes de variabilité qui sont susceptibles d’être rencontrées lors de l’application courante de la méthode à valider.

NOTE Pour atteindre les objectifs décrits dans le présent document, il est essentiel de recueillir des données au moyen de plusieurs séries et de vérifier les sources de variation. Dans le cas contraire, il sera impossible de construire un profil d’exactitude.

4.3 Profil d’exactitude

À partir de l’écart-type de fidélité intermédiaire ou de reproductibilité, calculé conformément aux calculs présentés à l’Annexe A, l’intervalle de tolérance au niveau β peut être obtenu, lequel intègre un pourcentage, β , de futurs résultats.

Tous les calculs sont réalisés séparément pour chaque concentration k , ce qui permet d’obtenir k écarts-types de fidélité, et donc k intervalles de tolérance, qui sont réunis pour construire le profil d’exactitude. La Figure 4 présente un exemple de profil d’exactitude construit à partir de trois concentrations, 0,4 mg/L, 2,0 mg/L et 4,0 mg/L, qui définit le domaine d’application ou domaine de validation de la méthode à valider.

Le profil d’exactitude comprend les éléments graphiques suivants:

- sur l’axe horizontal: les concentrations théoriques (les valeurs de référence de concentration);