



# Justesse et qualité en salle blanche

validations des résultats et  
maîtrise de la qualité des  
analyses

R. Losno, Professeur Université Paris7 Denis Diderot, Laboratoire LISA  
[remi.losno@univ-paris-diderot.fr](mailto:remi.losno@univ-paris-diderot.fr)

# Affichage d'une valeur

- But d'une analyse:
  - En théorie: trouver la valeur vraie ( $\mu$ )
  - En pratique: dispersion des résultats due aux sources de variations

$$X_i = \mu + \varepsilon$$

Pour les traces,  $\varepsilon$  peut être du à la contamination et  $\mu$  être la différence de deux termes:  $\mu = \mu_1 - \mu_2$

# Apport des méthodes statistiques

- **Quelle est la valeur qu'on prend pour estimer la valeur vraie?**

*Détermination de la valeur la plus probable*

**Calcul de valeur centrale**

- **Quelle est la qualité de l'estimation?**
  - **Ecart type et variance**

# Valeur de dispersion

- Comme toutes les distributions ne suivent pas la loi normale, au lieu d'utiliser l'estimation ponctuelle de l'erreur comme étant la variance, on est obligé d'utiliser la notion d'intervalle de confiance...
- Risque d'erreur que la valeur estimée est différente de valeur vraie
- Pour quantifier ce risque: Intervalle de confiance autour de la moyenne
  - % de chance de ne pas trouver la valeur vraie dans intervalle de confiance =  $\alpha$
  - $(1 - \alpha)$  = niveau de confiance de l'intervalle

# Valeur de dispersion

- On définit l'intervalle de confiance à partir de la loi de Student (densité de probabilité)

$$\bar{X} - t_{(1-\alpha)/2}^x \sigma_{\bar{X}} \leq \mu \leq \bar{X} + t_{(1-\alpha)/2}^x \sigma_{\bar{X}}$$

intervalle de confiance	5 mesures	10 mesures	20 mesures	> 100 mesures
50 %	0.92	0.88	0.86	0.84
90 %	1.48	1.37	1.06	1.29
95 %	2.57	2.22	1.72	1.2
99 %	4.03	3.17	2.53	2.6

# Valeur de dispersion

- En pratique, l'évaluation de la dispersion statistique se fait par des mesures de :
  - **répétabilité** : caractérise la dispersion intralaboratoire sur une même série d'essais
  - **reproductibilité** : caractérise la dispersion intralaboratoires dans des conditions de travail différentes (changement d'opérateurs) ou interlaboratoires pour un même protocole d'analyse

# Pour les traces

- Difficultés de transport des échantillons
  - La reproductibilité est difficilement quantifiable
- Contaminations extérieures à la méthode analytique
  - La répétabilité analytique est entachée par la contamination extérieure à la méthode
- Création d'une méthode analytique étendue au stockage et à la distribution de l'échantillon

# Erreur systématique

- L'erreur systématique comprend des phénomènes comme les erreurs d'échantillonnage, de préparation, d'étalonnage
- Ces problèmes peuvent introduire une dispersion statistique ou bien un décalage des résultats si l'erreur commise est toujours la même.

# Assurer la justesse

## Matériaux de référence

- **MRC : Matériaux de référence certifiés**
- **MRI : Matériaux de référence internes**
- **Solutions étalons de vérification**
- **Ajouts dosés**
  
- **BNM : Bureau Nationale de Métrologie**
- **NIST : National Institute of Standards and Technology (USA)**
- **BCR : Bureau communautaire de référence (Bruxelles)**
- **AIEA : Agence Internationale pour l'Énergie Atomique (Vienne)**
- **NRC CNRC: Bureau de certification canadien**

# Les CRM et les traces

- Conservation de l'échantillon
- Date de péremption
- Manipulations dans la distribution de l'échantillon

Difficultés pour qualifier la justesse

# Etalonnage

Intervalle de confiance

$$a_0 - t_{1-\alpha/2, n} \cdot \sigma_{a_0} \leq a_0 \leq a_0 + t_{1-\alpha/2, n} \cdot \sigma_{a_0}$$

$$a_1 - t_{1-\alpha/2, n} \cdot \sigma_{a_1} \leq a_1 \leq a_1 + t_{1-\alpha/2, n} \cdot \sigma_{a_1}$$

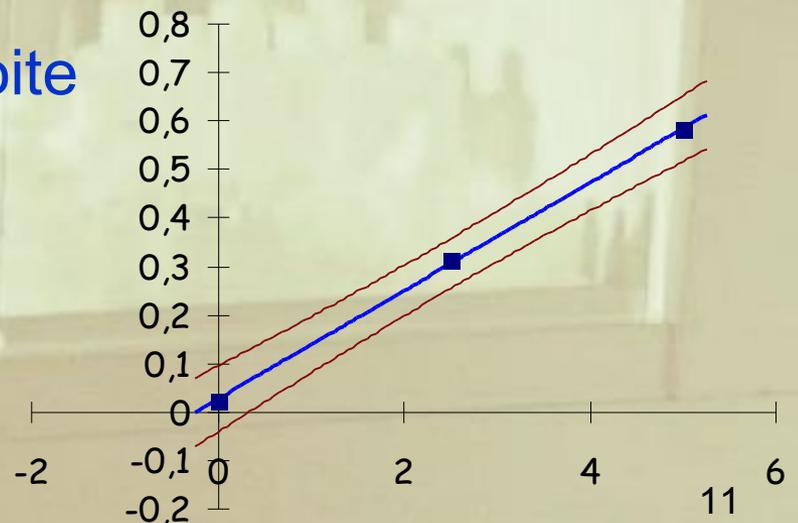
Intervalle de confiance de la droite

prédite :

valeurs supérieures et inférieures:

$$\hat{y}_+ = a_0 + a_1 x + t_{1-\alpha/2} \sigma_{\hat{y}}$$

$$\hat{y}_- = a_0 + a_1 x - t_{1-\alpha/2} \sigma_{\hat{y}}$$



# Régression linéaire

$$Y = a.X + b$$

$$a = Y_{\text{moy}} - b.X_{\text{moy}}$$

$$b = \frac{\sum X_i Y_i - n.X_{\text{moy}}.Y_{\text{moy}}}{\sum X_i^2 - n.X_{\text{moy}}^2}$$

$$r = \frac{\sum (X_i - X_{\text{moy}}).(Y_i - Y_{\text{moy}})}{\sqrt{\sum (X_i - X_{\text{moy}})^2 \cdot \sum (Y_i - Y_{\text{moy}})^2}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (Y_i - a.X_i - b)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2} \cdot \sum (Y_i - Y_{\text{moy}})^2}$$

$$\sigma a^2 = \left( \frac{1}{n} + \frac{X_{\text{moy}}^2}{\sum (X_i - X_{\text{moy}})^2} \right) \cdot \sigma^2 \quad \text{et} \quad \sigma b^2 = \frac{\sigma^2}{\sum (X_i - X_{\text{moy}})^2}$$

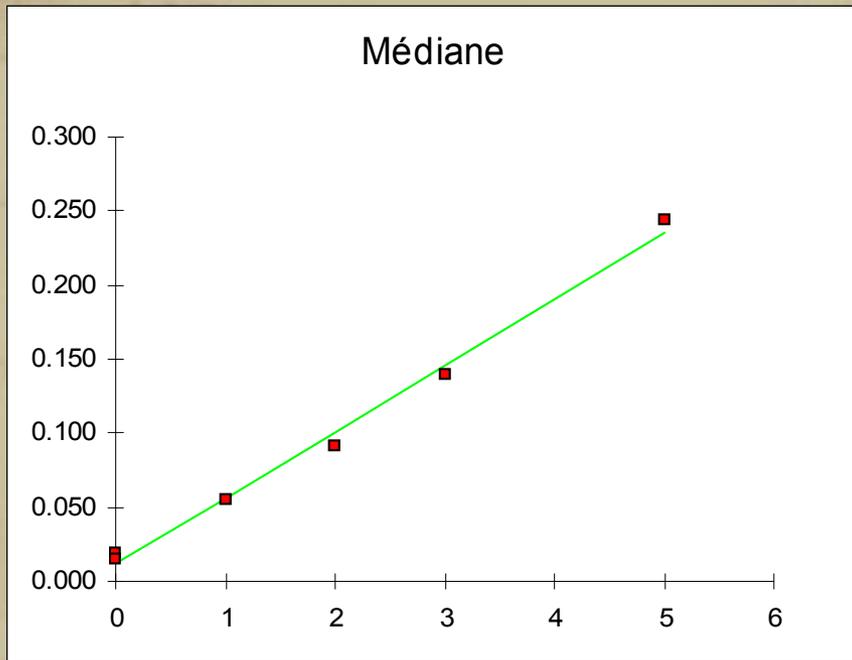
# Traiter les gammes étendues

La grande étendue des gammes d'étalonnage dans les méthodes d'émission fausse les calculs de DL

# Definitions

- Le blanc: échantillon ne contenant pas d'analyte ou échantillon censé ne pas comporter d'analyte.
- Statistique:
  - Dispersion des blancs
  - Évolution des blancs

# Étalonnage



$$Y = a.X + b$$
$$a = Y_{\text{moy}} - b.X_{\text{moy}}$$

$$b = \frac{\sum X_i Y_i - n.X_{\text{moy}}.Y_{\text{moy}}}{\sum X_i^2 - n.X_{\text{moy}}^2}$$

$$X = (Y - b) / a$$

# Les incertitudes

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (Y_i - a.X_i - b)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2} \cdot \sum (Y_i - Y_{\text{moy}})^2}$$

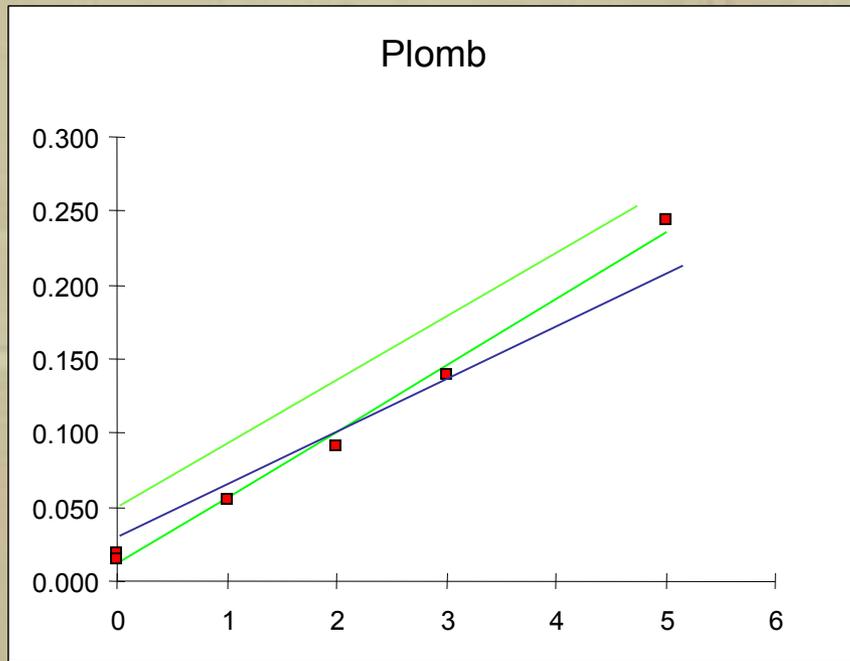
$$\sigma_{a^2} = \left( \frac{1}{n} + \frac{X_{\text{moy}}^2}{\sum (X_i - X_{\text{moy}})^2} \right) \cdot \sigma^2 \quad \text{et} \quad \sigma_{b^2} = \frac{\sigma^2}{\sum (X_i - X_{\text{moy}})^2}$$

$$X = (Y - b) / a$$

$$\Delta X = 1/a (\Delta Y + \Delta b) + X \Delta a/a$$

# La limite de détection

- Incertitude relative  $\geq 100\%$  ou incertitude absolue  $\geq$  Valeur



Grosse variation  
sur  $Y-b$

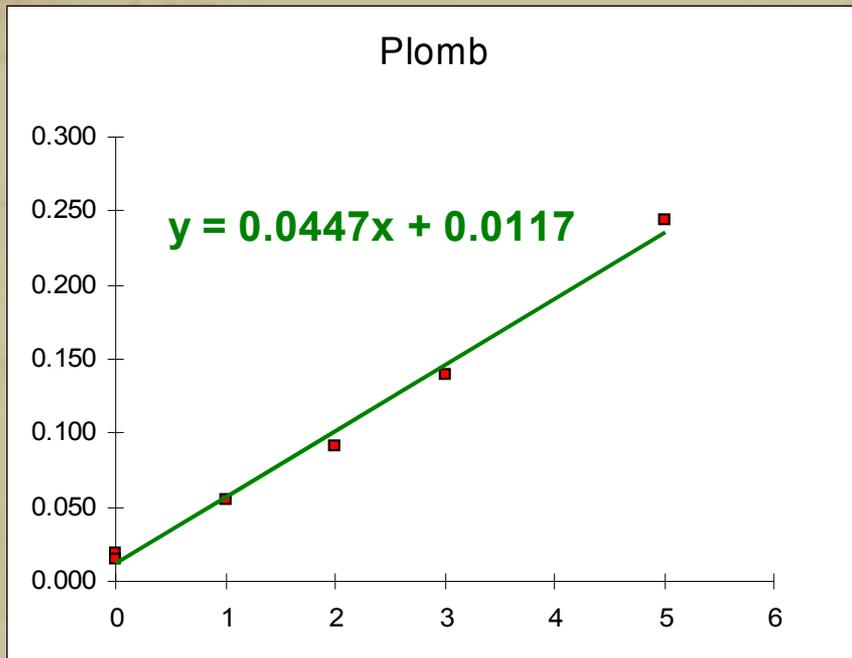
# Quand on est proche de DL

- Dissocier la mesure de la pente et de l'ordonnée à l'origine.
- Mesurer la valeur de l'ordonnée à l'origine et sa variabilité.
- $Y = a X + b'$

# Protocoles de calculs

- Mesurer la pente par régression linéaire
- Mesurer l'ordonnée à l'origine par mesure de blancs.

# Exemple



Médiane de 5 blancs:

$$b' = 0.017 \text{ Abs}$$

Écart type:

$$\sigma_{b'} = 0.002 \text{ Abs}$$

Incertitude (99%):

$$0.002 * 3 / 0.0447 = 0.13 \text{ ppb}$$

$$\Delta X = 1/a (\Delta Y + \Delta b')$$

$$\Delta X = X \Rightarrow X = 2 \Delta b' / a$$

$$\{\text{ou } X = \Delta Y / a\}$$

$$\text{D.L. (99\%)} = 0.26 \text{ ppb}$$

# Les gris

- Quantifier les erreurs et les incertitudes quand on est proche de la DL
- Repérer les pertes d'analyte

# Qualification et validation

- Qualifier appareil, opérateur, méthode.
  - SST (System Sustainability Test).
- Vérifier la conformité en cours d'analyse (QC):
  - CRM (MRC)
  - Etalon "maison"
- Une méthode doit être validée dans sa totalité **y compris le prélèvement.**

# Apport de la salle blanche

- Contrôle de l'environnement: la méthode « étendue » se rapproche de la méthode analytique.
- Contrôle de la distribution (flacons): la méthode « étendue » converge vers la méthode analytique pure.

A photograph of a laboratory or pharmacy setting. In the foreground, there is a counter with several white plastic bottles and containers. Behind the counter, there are shelves with more bottles and a large window. The word "FIN" is overlaid in red text in the center of the image.

FIN