

Guide sur la production de matériaux de contrôle qualité à partir d'échantillons produits lors d'un Essai Inter-Laboratoires d'Aptitude

Christophe GENOUEL¹, Stéphanie PRÉVOST², Jean-Marc LAMBERT³, Marie-Pierre CHOTARD-SOUTIF⁴, Thierry GUÉRIN⁵, Vincent HORT⁶, Michel LAURENTIE⁴

Auteur correspondant : christophe.genouel@scl.finances.gouv.fr

¹ Service Commun des Laboratoires, SCL35, Rennes, France

² Oniris, Laberca, Unité Promoteurs de Croissance, Nantes, France

³ Qualyse, laboratoire de Corrèze, unité chimie des aliments, Tulle, France

⁴ Anses, Laboratoire de Fougères, unités ARC & EMAD, Javené, France

⁵ Anses, Direction de la Stratégie et des Programmes, Maisons-Alfort, France

⁶ Anses, Laboratoire de Sécurité des Aliments, unité PBM, Maisons-Alfort, France

Résumé

Production de Matériaux de Contrôle Qualité (MCQ).

Dans le cadre des analyses de contrôle et de surveillance, réalisées par les laboratoires officiels (LO), les laboratoires européens (LRUE) et nationaux de référence (LNR), il est recommandé aux LRUE et LNR de fournir des matériaux de référence (MR). Pour répondre à cette exigence, le principe est de qualifier des ESEA (Entité Soumise à Essai d'Aptitude) non utilisées lors de la réalisation d'un essai d'aptitude. Pour que ces ESEA deviennent des MCQ, l'homogénéité et la stabilité sont vérifiées et une durée de conservation (Dc) est établie après avoir réalisé une analyse statistique. L'approche présentée concerne essentiellement les analyses physico-chimiques quantitatives et peut être adaptée à des analyses quantitatives microbiologiques et des analyses qualitatives.

Les laboratoires de référence (LRUE ou LNR) peuvent alors mettre à disposition un ou des MCQ auprès des laboratoires de leur réseau.

Mots-clés

Matériaux de Contrôle Qualité, essai d'aptitude, stabilité, durée de conservation, analyse statistique,

Abstract

Production of Quality Control Materials (QCM).

As part of control and surveillance analyses carried out by official laboratories (OL), European (EURL) and national reference laboratories (NRL) it is recommended to EURL and NRL to supply reference materials (RM). To meet this requirement, the principle is to qualify unused Proficiency Test (PT) items when carrying out a proficiency test. For these PT items to become quality control materials, homogeneity and stability are checked and a shelf life (Dc) is established after performing a statistical analysis. The approach presented here mainly concerns quantitative physico-chemical analyses, but can also be adapted to quantitative microbiological and qualitative analyses.

Reference laboratories (EURL or NRL) can then make one or more QCMs available to laboratories in their network.

Keywords

Quality control materials, proficiency testing, stability, shelf life, statistical analysis.

Tout est parti d'un constat : il est recommandé aux LRUE et LNR de fournir des matériaux de référence (art 94, 2b et 101, 1f du règlement (UE) 2017/625) aux LO, mais l'accessibilité à ces MR reste actuellement restreinte et se limite à une faible proportion de MR couvrant les couples analyte/matrice d'intérêt. A ces limitations s'ajoute le coût onéreux de ces MR.

Une réflexion a donc été menée pour permettre aux LO de pouvoir disposer d'une plus large liste de MR. Le groupe de travail (GT) inter-instituts chargé de cette mission a réuni des membres des LNR de l'Anses, du SCL et du Laberca et un membre de l'association des experts chimistes des laboratoires départementaux et publics d'analyses (AECLDPA), représentant les LO.

L'approche proposée ici, consiste à produire des ESEA en nombre suffisant pour l'organisation d'un essai d'aptitude d'une part et, d'autre part, pour une distribution auprès des LO, en tant que MCQ pour lequel une durée de conservation Dc aura été définie selon une approche statistique.

Les recommandations présentées dans cet article s'appliquent aux analyses physico-chimiques quantitatives et sous réserve d'ajustement, à des analyses quantitatives microbiologiques et analyses qualitatives.

Le guide sur la production de MCQ à partir d'échantillons produits lors d'un Essai InterLaboratoires d'Aptitude (EILA) est disponible sur les sites de l'Anses, du Laberca et du SCL (Adilva et al. 2024).

Principe

Le LNR organisant l'EILA, selon son expertise dans son domaine, fait le choix des couple(s) analyte(s) / matrice(s), ainsi que des niveaux de concentrations ciblés (cf. §4 du guide Adilva et al. 2024). Après la

préparation d'un matériau, l'ESEA est mise dans son conditionnement final et stockée dans des conditions clairement définies. L'homogénéité est alors vérifiée et une valeur assignée est déterminée. Après vérification de la stabilité et après clôture de l'EILA, les ESEA restants deviendront des MCQ avec Dc qui pourront être envoyés aux LO.

L'évaluation de l'ESEA dans le but de devenir un futur MCQ avec Dc, devra comporter au minimum trois échéances (Figure 1) :

- Les mesures de la première échéance, T_0 , sont effectuées lors du test d'homogénéité par le LNR. Ce test est réalisé après avoir conditionné les ESEA sous leur forme finale et avant de les distribuer aux participants. Le test d'homogénéité se réalise au minimum sur 10 ESEA avec des analyses répétées sur chacune des unités ($n \geq 2$).
- Les mesures de la deuxième échéance, T_{stab} , sont réalisées par le LNR lors du test de stabilité du support d'EILA. Ces analyses sont effectuées juste après la date limite de retour des résultats des participants (généralement comprise entre 1 à 3 mois). Ce test se réalise sur au minimum 3 ESEA et avec des analyses répétées sur chacune des unités ($n \geq 2$).
- Une échéance supplémentaire, T_{sup} , doit être ajoutée afin d'obtenir un troisième point nécessaire à l'application d'un modèle de régression linéaire permettant de définir une Dc. Cette échéance sera réalisée entre T_0 et T_{stab} ou après T_{stab} . Les mesures de cette échéance supplémentaire seront effectuées par le LNR sur au minimum 3 ESEA avec des analyses répétées sur chacune des unités ($n \geq 2$). Une approche alternative consistant à intégrer les résultats des participants (LO) à l'EILA à l'échéance T_{stab} est également envisageable (cf. §5 du guide Adilva et al. 2024).

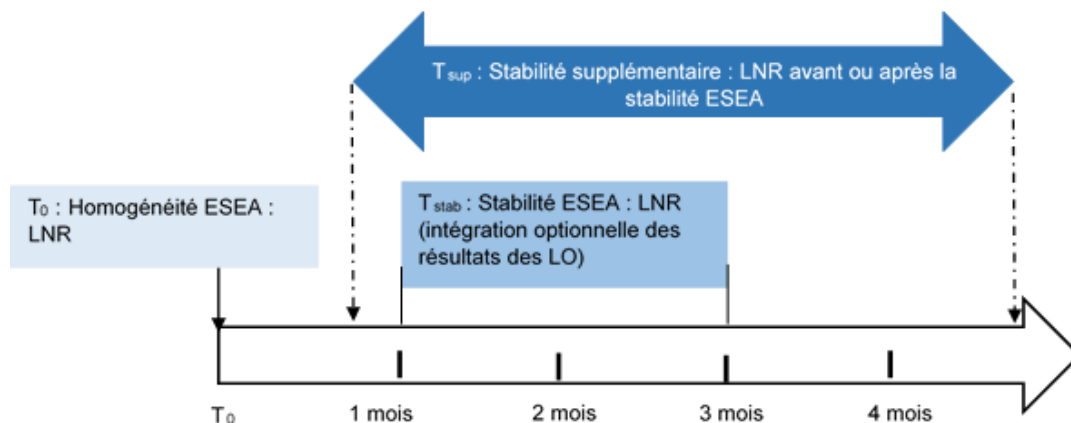


Figure 1 : Calendrier organisationnel des essais d'homogénéité et de stabilité

1 – Obtention des unités de l'ESEA et stockage dans les conditions de l'étude de stabilité (facteur testé)

2 – Prélèvement à chaque pas de temps de l'étude

3 – Mesures à chaque pas de temps de l'étude (conditions de fidélité intermédiaire)

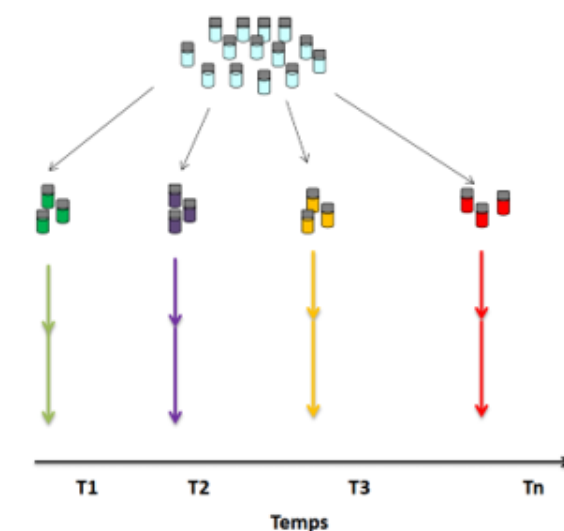


Figure 2. Plan d'expérience chronologique permettant d'évaluer la stabilité d'un matériau soumis à un EILA (cf. lignes directrices Aquaref 2006)

Evaluation de l'homogénéité et de la stabilité de l'ESEA dans le cadre de l'organisation d'un EILA et prédiction d'une Dc

L'organisateur de l'essai d'aptitude doit s'assurer que les ESEA sont suffisamment homogènes et stables tout au long de la campagne. Cette exigence capitale, englobe l'homogénéité intra et inter-unités (cf. §6 du guide Adilva et al. 2024).

La stabilité peut être étudiée selon une approche chronologique ou une approche isochrone :

Une étude de stabilité chronologique permet d'obtenir des résultats de mesure dans des conditions de fidélité intermédiaire. En effet, plusieurs mesures sont relevées à différents points dans le temps (Figure 2).

Une étude de stabilité isochrone permet d'acquérir les résultats dans des conditions de répétabilité (en fin d'étude).

Les avantages et inconvénients de ces deux approches sont décrits dans le guide (Adilva et al. 2024).

Pour évaluer la stabilité et la Dc, le choix d'un modèle de régression linéaire est recommandé. Il s'agit d'une approximation des mécanismes cinétiques de dégradation. Dans le cas où un mécanisme non linéaire est identifié, un modèle

mathématique de dégradation correspondant doit être préféré (p. ex. modèle exponentiel, logarithmique...).

Le modèle de régression linéaire reliant la mesure Y au temps X est défini par l'équation (1) :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$$

Équation 1

où β_0 , est l'ordonnée à l'origine, β_1 la pente et ε la composante d'erreur aléatoire.

Les paramètres du modèle sont estimés par la méthode des moindres carrés ordinaires.

Après ajustement du modèle de régression, il convient de vérifier les hypothèses statistiques sous-jacentes suivantes (Figure 3) :

La normalité de la distribution des résidus via le tracé d'un Q-Q plot (quantile-quantile plot) ou par calcul du coefficient d'aplatissement (kurtosis), d'asymétrie (skewness) de la distribution ou par la mise en œuvre du test d'hypothèse de Shapiro-Wilk.

L'homoscédasticité (homogénéité de la variance) via le calcul des résidus et l'examen de leur représentation graphique (en fonction du temps). Le test statistique de Levène ou d'autres tests statistiques pertinents peuvent également être appliqués.

Dans le cas où ces hypothèses ne seraient pas vérifiées, il est possible de rechercher et d'écarter les données qui seraient jugées atypiques. Cela devra néanmoins être effectué avec une grande prudence et argumenté.

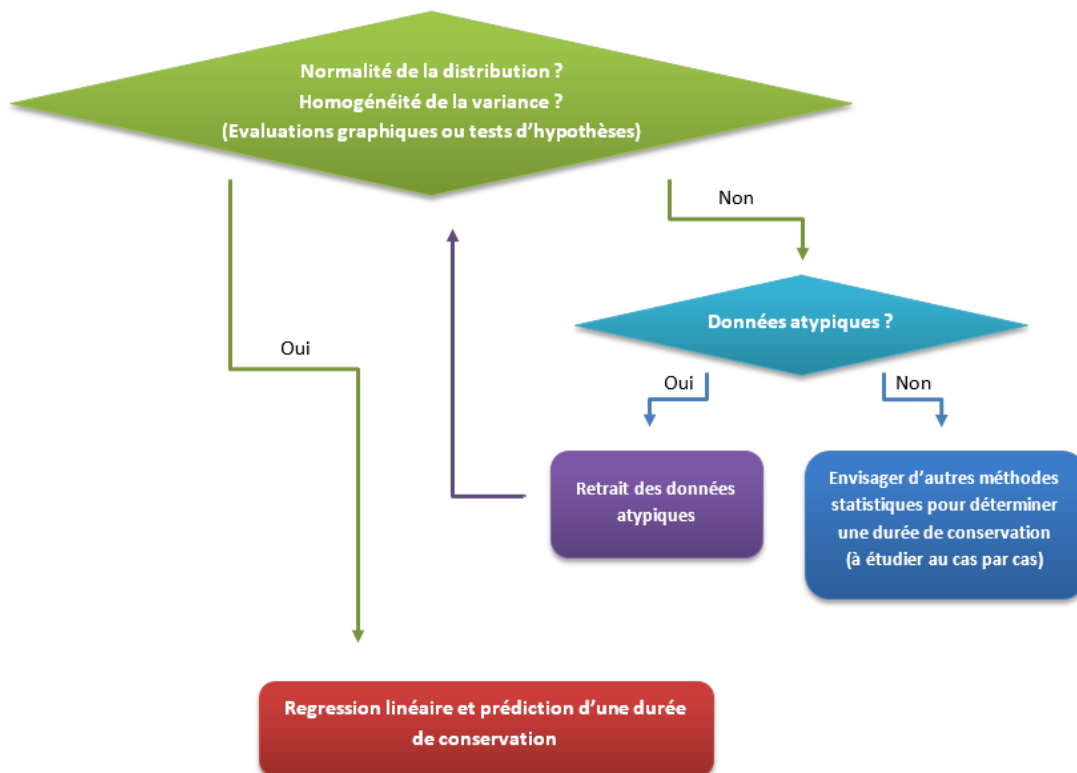


Figure 3. Traitement statistique à mener pour une prédiction de la Dc d'un MCQ

L'annexe B de la norme NF ISO 33405 (Afnor 2024) décrit la procédure permettant de prédire la Dc d'un MCQ. La difficulté réside dans la détermination des limites d'acceptabilité (Instabilité Maximale Admissible - IMA). Les IMA peuvent être déterminées selon les six différentes approches non hiérarchisées suivantes (**Figure 4**) :

Cas 1 : en se basant sur des exigences réglementaires, lorsqu'elles existent ;

Cas 2 : à partir de l'incertitude élargie de mesure de la méthode (U_{mesure}), avec $IMA = 1/3 U_{\text{mesure}}$ (au maximum). U_{mesure} sera l'incertitude élargie de mesure définie en intralaboratoire si les essais de stabilité sont réalisés par le LNR. Dans le cas où des mesures sont également fournies par les LO à T_{stab} , alors l'incertitude élargie interlaboratoires U_{mesure} doit être utilisée ;

Cas 3 : en utilisant l'écart-type inter-unités d'homogénéité obtenu en conditions de répétabilité à T_0 ($IMA = 2 \times$ écart-type inter-unités d'homogénéité) ou durant l'étude de validation en retenant l'écart-type de répétabilité de la méthode ($IMA = 2 \times$ écart-type de répétabilité) ;

Cas 4 : en fixant une valeur par perception selon l'expérience / expertise du LNR ou en se basant sur des données bibliographiques existantes ;

Cas 5 : à partir d'un écart-type issu d'un modèle empirique, par exemple Horwitz (Horwitz 1982), Horwitz revu par Thompson (Thompson 2000) avec $IMA = 2 \times$ écart-type du modèle / 3 ;

Cas 6 : à partir de l'incertitude élargie U de la valeur assignée définie lors de l'EILA. Par analogie avec un MRCertifié, l'IMA est égale à l'incertitude élargie $U_{\text{MRC}} / 3$.

Le croisement entre l'intervalle de confiance de la valeur prédite et l'IMA permet de prédire la Dc du MCQ. Cette approche est celle adoptée dans la norme NF ISO 33405 (Afnor 2024) et retenue par le GT. Le traitement statistique des résultats doit être effectué en utilisant un logiciel adéquat.

Selon la représentation graphique proposée en exemple en **Figure 4**, la stabilité entre T_0 et T_{sup} est assurée et la prédiction de la Dc est ici de 17 semaines car l'intervalle de confiance de la régression linéaire coupe l'IMA inférieure à partir de cette 17^e semaine.

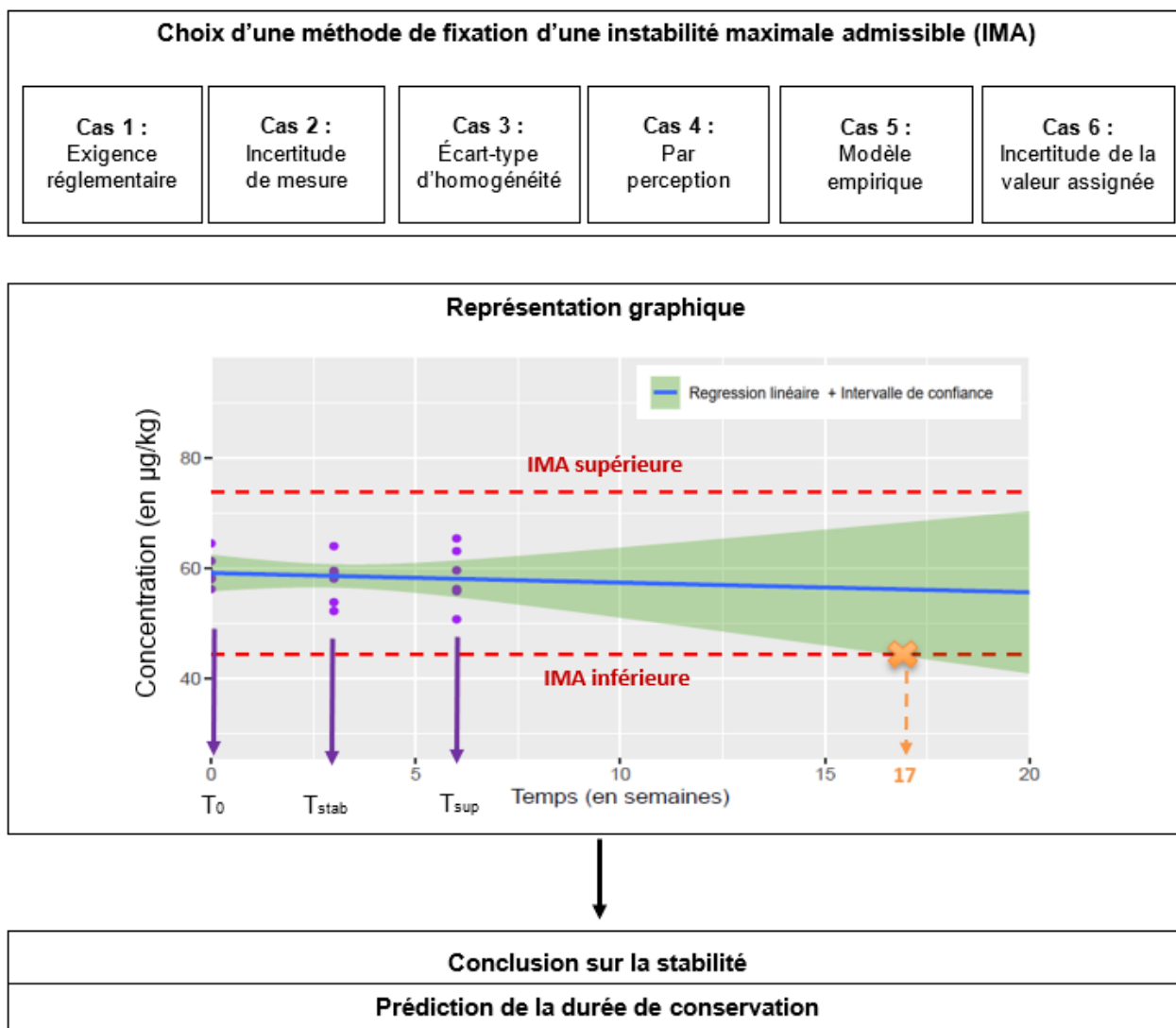


Figure 4. Logigramme du processus de prédiction de la Dc d'un MCQ

Tableau 1. Estimation d'une Dc du MCQ en fonction d'IMA choisis

Intitulé de l'étude	Stabilité du MCQ pendant l'EILA	Données d'EILA considérées	Distribution Normale et homogénéité des variances	IMA choisi	Dc prédictive
Chloramphénicol dans du muscle de porc	OUI	LOC +LNR	NON	Cas 3 9,4 %	NON
		LNR	OUI		6 mois
Biotoxines marines (11 analytes) dans mollusque bivalve	Partielle ==> Vérifiée pour 10 analytes sur 11	LNR	OUI	Cas 4 25 %	5<Dc<17 semaines selon analyte
Un ester de stéroïdes dans le poil de bovin	OUI	LNR	OUI	Cas 2 9,4 %	35 jours

A titre d'illustration, le **tableau 1** présente des exemples d'estimation d'une Dc du MCQ en fonction d'IMA choisies pour 3 études spécifiques. Les mesures ont été réalisées aux 3 dates, T_0 , T_{sup} , T_{stab} .

Conclusion

La mise à disposition par le LNR, auprès des LO du réseau, d'un MCQ, produit lors de l'organisation d'un EILA, est conditionnée par les résultats des analyses réalisées selon les étapes décrites ci-avant. Une Dc prédictive est établie. Le LNR ou producteur de MCQ s'appuie sur son expertise, sur la bibliographie et les travaux existants pour apprécier/valider la cohérence de cette Dc.

La communication de cette Dc est faite au moment de l'envoi du MCQ aux demandeurs et est accompagnée à minima de la valeur assignée à l'ESEA et éventuellement de son incertitude élargie associée, afin de permettre l'utilisation appropriée par les LO utilisateurs du MCQ.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier chaleureusement les LO suivants, ayant participé aux études pilotes et contribué aux échanges fructueux entre LNR et LO :

Aveyron Labo; Laboratoire Départemental d'Analyses des Bouches du Rhône (LDA 13); QUALYSE 17 - site de La Rochelle; Laboratoire Départemental de la Côte d'Or (LDCO 21); Laboratoire public Conseil Expertise et Analyse en Bretagne: LABOCEA 22; LABOCEA 29; LABOCEA 35; Laboratoire Départemental 31 EVA (LD 31); Laboratoires des Pyrénées et des Landes – Site de

Mont de Marsan (LPL); INOVALYS 44; INOVALYS 56; Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée (LEAV 85); Laboratoire Départemental d'Analyses et de Recherches (LDAR 87); Anses - Laboratoire de Fougères; Anses - Laboratoire de Maisons-Alfort; Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer: IFREMER-LER; IFREMER Centre-Atlantique; Service Commun des Laboratoires DGCCRF&DGDDI – site de Rennes (SCL 35).

Références bibliographiques

ADILVA-AECLDPA-ANSES-Laberca-SCL, 2024. « Guide sur la production de matériaux de contrôle qualité à partir d'échantillons produits lors d'un Essai InterLaboratoires d'Aptitude (EILA) »; 38 p; <https://www.anses.fr/system/files/Guide-production-materiaux-controle-qualite-Anses-EILA.pdf> ou

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/publications-du-scl> ou

https://www.laberca.org/fileadmin/LABERCA/02_LNR/Guide_production_materiaux_controle_qualite.pdf.

Afnor NF ISO 33405:2024. « Matériaux de référence - Lignes directrices pour la caractérisation et l'évaluation de l'homogénéité et la stabilité de la matière ».

Aquaref, 2006. « Lignes directrices pour la conduite et la validation d'études de stabilité des paramètres physico-chimiques dans le domaine de l'eau – Rapport AQUAREF 2006 », 45 p. (Lardy-Fontan S. et al.). <https://www.aquaref.fr/lignes-directrices-conduite-validation-etudes-stabilite-parametres-physico-chimiques-domaine-eau>

JOUE Règlement (UE) 2017/625 du Parlement européen et du Conseil du 15 mars 2017 concernant les contrôles officiels et les autres activités officielles servant à assurer le respect de la législation alimentaire et de la législation relative aux aliments pour animaux ainsi que des règles relatives à la santé et au bien-être des animaux, à la santé des végétaux et aux produits phytopharmaceutiques ; JOUE du 7.4.2017 ; L 95/1.

Horwitz W.,1982 "Evaluation of Analytical Methods Used for Regulation of Foods and Drugs," *Analytical Chemistry*, Vol 54, No 1, January 1982, pp 67A-76A.

Thompson M., 2000 "Recent trends in inter-laboratory precision at ppb and sub-ppb concentrations in relation to fitness for purpose criteria in proficiency testing," *The Analyst Communication*, 125, 2000, 385-386

Note : Des références bibliographiques plus détaillées sont données en sein du guide Adilva et al. 2024

Pour citer cet article :

Genouel C., Prévost S., Lamber J-M., Chotard-Soutif M-P., Guérin T., Hort V., Laurentie M.. 2026. « Guide sur la production de matériaux de contrôle qualité à partir d'échantillons produits lors d'un Essai InterLaboratoires d'Aptitude » *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 107 (3) : 1-7.

Le Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation est une publication conjointe de la Direction générale de l'alimentation et de l'Anses.

<p>Directrice de publication : Elisabeth Claverie de Saint Martin Directrice associée : Maud Faipoux Directrice de rédaction : Emilie Gay Rédacteur en chef : Julien Cauchard Rédacteurs adjoints : Jean- Philippe Amat, Diane Cuzzucoli, Céline Dupuy, Viviane Hénaux</p>	<p>Comité de rédaction : Martine Denis, Benoit Durand, Françoise Gauchard, Guillaume Gerbier, Pauline Kooh, Marion Laurent, Sophie Le Bouquin Leneveu, Céline Richomme, Jackie Tapprest, Sylvain Traynard Secrétaire de rédaction : Virginie Eymard Responsable d'édition : Fabrice Coutureau Vicaire</p>	<p>Anses - www.anses.fr 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex Courriel : bulletin.epidemiologie@anses.fr Sous dépôt légal : CC BY-NC-ND ISSN : 1769-7166</p>
---	--	---