

# GUIDE CITAC / EURACHEM

---

# Guide pour la Qualité en Chimie Analytique

## Aide pour l'Accréditation

### *Note version française*

*Ce document a été traduit en français sous l'égide du Laboratoire National d'essais, avec l'accord des organisations CITAC/EURACHEM.*

*Il est mis à la disposition des utilisateurs gracieusement et est téléchargeable au format pdf sur le site internet du LNE : <http://www.lne.fr>*

---

Elaboré conjointement par  
CITAC (La Coopération sur la Traçabilité Internationale en Chimie Analytique)  
et EURACHEM (Un point de convergence pour la Chimie Analytique en Europe)

**Guide  
pour la qualité en  
Chimie Analytique**

**Aide pour l'Accréditation**

---

Ce document a été élaboré par un Groupe de Travail collectif émanant des organismes que sont la CITAC et EURACHEM et s'appuie sur des documents précédents, dont le Guide CITAC 1, publié en 1995 et le Guide WELAC d'EURACHEM publié en 1993. Cette édition traite des nouvelles exigences de la norme ISO/IEC 17025 : 1999 – « Exigences Générales requises pour la Compétence des Laboratoires d'Essais et d'Étalonnages ».

*La traduction de ce document a été assurée en faisant appel à un vocabulaire français d'usage courant pour permettre sa compréhension par un vaste public. A ce titre les experts n'y retrouveront pas toujours les termes ou jargon spécialisés qu'ils utilisent habituellement. Ce document n'est pas destiné à être utilisé comme glossaire de termes franco-anglais utilisés par les spécialistes du domaine.*

*Cette traduction a été revue par Alain Marschal et Philippe Charlet auxquels les commentaires peuvent être adressés.*

## **Guide pour la Qualité en Chimie Analytique**

### **Aide pour l'Accréditation**

**Publié en 2002**

Les droits d'auteurs de ce guide sont la propriété des  
organisations représentées auprès de la CITAC et EURACHEM.

Cette édition a été publiée par la CITAC et EURACHEM

---

**GUIDE POUR LA QUALITE EN CHIMIE ANALYTIQUE****SOMMAIRE**

<b>Section</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1.	Buts et objectifs	5
2.	Introduction	5
3.	Définitions et Terminologie	7
4.	Accréditation	9
5.	Portée	12
6.	La tâche analytique	12
7.	Spécification des exigences analytiques	13
8.	Stratégie analytique	13
9.	Analyses inhabituelles	14
10.	Personnel	15
11.	Echantillonnage, manipulation et préparation des échantillons	16
12.	Environnement	21
13.	Matériel	22
14.	Réactifs	23
15.	Traçabilité	24
16.	Incertitude de la mesure	25
17.	Méthodes / procédures pour les étalonnages et les essais	28
18.	Validation de la méthode	29
19.	Etalonnage	32
20.	Matériaux de référence	35
21.	Contrôle qualité et contrôle des compétences	36
22.	Ordinateurs et systèmes contrôlés par ordinateur	38
23.	Audit et revue du laboratoire	40

Références et BibliographieAcronymesAnnexes

- A Audit Qualité - Domaines Particulièrement Importants dans un Laboratoire de Chimie
- B Intervalles entre les Etalonnages et Contrôles des Performances
- C Tableau de Comparaison – ISO/IEC 17025:1999 vs Guide ISO/IEC 25:1990 (ILAC G15:2001)

## 1. BUTS ET OBJECTIFS

- 1.1 Ce guide a pour but de fournir aux laboratoires des conseils sur les meilleures pratiques concernant les opérations analytiques qu'ils effectuent. Les conseils portent à la fois sur les analyses qualitatives et quantitatives quelles soient pratiquées de manière courante ou non. Un autre guide traite des travaux de recherche et de mise au point (Guide de référence A1 CITAC / EURACHEM à la page 43).
- 1.2 Les conseils sont destinés à aider les responsables de la mise en place de l'assurance qualité dans les laboratoires. Ce guide aidera les personnes chargées de l'accréditation, de la certification ou de toute autre mise en conformité avec des exigences particulières de qualité, à mieux comprendre la signification de ces exigences. Les conseils seront également utiles aux personnes impliquées dans l'évaluation de la qualité des laboratoires d'analyse par rapport à ces exigences en matière de qualité. Des références croisées par rapport aux exigences des normes ISO/CEI 17025, ISO 9000 et des Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) de l'OCDE sont données.
- 1.3 Ce document a été développé à partir du précédent Guide CITAC 1 (qui lui-même était fondé sur le Guide EURACHEM/WELAC), et a été mis à jour dans le but de prendre en compte de nouveaux matériaux et de nouveaux développements, en particulier les nouvelles exigences de la norme ISO/CEI 17025.
- 1.4 Ce guide a été élaboré par un groupe de travail dont font partie David Holcombe, LGC, RU ; Bernard King, NARL, Australie ; Alan Squirrell, NATA, Australia et Maire Walsh, State Laboratory, Irlande. De plus, pendant les années qui ont conduit à l'avant-projet de cette version ainsi qu'aux versions précédentes du guide, de nombreuses personnalités et organisations sont venues apporter leur contribution, au nombre desquelles figurent CITAC, EURACHEM, EA, ILAC, AOACI, IUPAC, CCQM, et d'autres encore (se reporter aux Acronymes dont la liste est donnée à la page 48).
- 1.5 Ce guide porte essentiellement sur les questions techniques de l'assurance qualité (AQ), et met l'accent sur les domaines où une interprétation particulière est indispensable pour les essais chimiques ou les mesures en rapport. Il existe encore d'autres aspects de l'assurance qualité (AQ) pour lesquels aucun conseil n'est donné dans ce guide dans la mesure où ces sujets sont abordés de manière approfondie dans d'autres documents, comme la norme ISO/CEI 17025. Ces aspects concernent les archives ; les comptes-rendus ; les systèmes qualité ; la sous-traitance ; les réclamations ; les exigences vis à vis des fournisseurs ; la revue des contrats ; la confidentialité et le traitement des données.

## 2. INTRODUCTION

- 2.1 La qualité des mesures chimiques dépend du degré de confiance que l'on peut attribuer aux résultats. Progressivement, la communauté des essais chimiques adopte des principes d'assurance qualité (AQ) qui, bien que ne garantissant pas totalement la qualité des résultats rendus, accroissent la probabilité pour que celle-ci soit solidement fondée et réponde au but recherché.
- 2.2 Une assurance qualité appropriée (AQ) peut permettre à un laboratoire de montrer qu'il dispose des équipements et du matériel adéquats lui permettant d'effectuer des analyses chimiques et que le travail est réalisé en toute maîtrise par du personnel compétent, en se conformant à une méthode documentée et validée. L'assurance qualité (AQ) doit se concentrer sur les questions essentielles qui déterminent la qualité des résultats, les coûts et les opportunités et permettent d'éviter une dépense d'énergie consacrée à des questions de moindre importance.

2.3 Une bonne pratique de l'assurance qualité (AQ), y compris sa reconnaissance formelle par l'accréditation, la certification etc., apporte une garantie sur la validité des résultats et leur adéquation aux objectifs. Toutefois, il est essentiel à la fois pour les laboratoires et pour leurs clients d'avoir conscience que l'assurance qualité (AQ) ne peut garantir que 100 % des résultats seront fiables. Il y a deux raisons à cela :

1. Des fautes / erreurs flagrantes peuvent survenir, lorsque par exemple, on confond les résultats obtenus avec deux échantillons différents. Dans un laboratoire bien dirigé, la fréquence des erreurs sera faible, mais pas nulle.
2. Des erreurs aléatoires et systématiques peuvent également survenir et conduire à une incertitude sur le résultat mesuré. La probabilité pour qu'un résultat soit situé dans l'intervalle d'incertitude fixé dépend du degré de confiance utilisé, mais là encore, même dans un laboratoire bien tenu, de temps en temps il adviendra que des résultats s'écartent de cet intervalle et qu'exceptionnellement l'écart soit important.

Le rôle de l'assurance qualité (AQ) est de gérer la fréquence des défaillances de la qualité. Plus l'effort engagé sera important, moins nombreuses seront les défaillances de la qualité susceptibles de survenir. Il est indispensable d'équilibrer le prix de revient de l'assurance qualité (AQ) par rapport au bénéfice obtenu en ramenant les défaillances dans la qualité à un niveau acceptable (qui n'est pas nul).

2.4 Les principes de l'assurance qualité (AQ) ont été formalisés dans plusieurs protocoles ou normes qui ont été publiés. Ces principes, pour la plupart largement reconnus et utilisés dans les essais chimiques, peuvent être rassemblés en trois groupes et sont appliqués en fonction des besoins spécifiques de chaque laboratoire. Les trois groupes sont :

- 2.4.1 ISO/CEI 17025:1999 : (Réf. B1) Cette norme traitant de la compétence technique des laboratoires pour effectuer des essais et des étalonnages spécifiques et des organismes assurant l'accréditation des laboratoires dans le monde entier en fait le noyau central des exigences requises pour l'accréditation des laboratoires ;
- 2.4.2 ISO 9001:2000 : (Réf. B2) et les normes équivalentes nationales et internationales. Cette norme porte avant tout sur le management de la qualité, pour des installations réalisant de la production ou assurant des services, y compris des analyses chimiques ;
- 2.4.3 Principes de Bonnes Pratiques des Laboratoires (BPL) de l'OCDE : 1998 (Réf. B3) et ses équivalents nationaux et sectoriaux. Ces directives portent sur les processus organisationnels et les conditions dans lesquelles les études des laboratoires impliqués dans une certaine activité de contrôle sont effectuées.

2.5 De plus, il existe des approches de Management de Qualité Totale (MQT) en vue d'une assurance qualité (AQ) qui mettent l'accent sur la recherche d'une amélioration permanente (la nouvelle norme ISO 9001:2000 insiste sur cet aspect). La position clef de ce guide est de prétendre que, sur le plan technique, une bonne pratique de l'assurance qualité (AQ) ne dépend pas du système formel d'assurance qualité (AQ) adopté.

2.6 Un laboratoire peut décider de concevoir ses propres procédures d'assurance qualité (AQ) ou de se conformer à un des protocoles établis. Dans ce dernier cas, il peut prétendre à une conformité informelle vis-à-vis du protocole ou de préférence peut se soumettre à une évaluation indépendante effectuée par un organisme d'experts officiels, dans le but d'obtenir une approbation indépendante de son système qualité. Une telle évaluation / approbation indépendante est diversement connue sous le nom d'accréditation, reconnaissance ou certification en fonction de la norme utilisée pour l'évaluation. Dans certains domaines de l'analyse, l'accréditation est parfois obligatoire, toutefois, dans la plupart des cas, le laboratoire

est libre de décider du type de mesures d'assurance qualité (AQ) qu'il souhaite adopter. Le mode d'évaluation indépendant présente des avantages notoires, en particulier lorsque les clients des laboratoires exigent une preuve objective de la compétence technique du laboratoire. Pour tout éclaircissement au sujet du terme « accréditation » employé dans ce guide, se reporter aux sections 3.2 & 4 ci-après.

### 3. DEFINITIONS ET TERMINOLOGIE

Nombreux sont les termes importants utilisés dans le management de la qualité et l'évaluation de la conformité et leur signification peut varier selon le contexte dans lequel ils sont employés. Il est essentiel de comprendre la distinction entre ces différents termes. Quelques-uns sont présentés ici. La référence en la matière est le Guide ISO 2:1996 – Réf. B4. On peut trouver d'autres termes dans la Norme ISO 9000:2000 – Réf. B5 (Note : ISO 8402:1994 - Qualité - Vocabulaire - a été retiré).

- 3.1 **QUALITE** : Mesure selon laquelle un ensemble de caractéristiques inhérentes satisfait aux exigences (ISO 9000:2000)
- 3.2 **ACCREDITATION** : « Procédure selon laquelle un organisme qui fait autorité délivre une reconnaissance formelle stipulant qu'un organisme ou qu'une personne est compétent pour effectuer des tâches spécifiques » (Guide ISO 2:1996).
- 3.2.1 Dans le cadre d'un laboratoire effectuant des mesures, l'accréditation est la reconnaissance formelle qu'un laboratoire est compétent pour effectuer des étalonnages ou des essais spécifiques ou des types spécifiques d'étalonnages ou d'essais. Les modalités d'attribution de l'accréditation sont décrites ci-dessous dans la section 4 et le document mentionnant les exigences essentielles est la norme ISO/IEC 17025:1999.
- 3.2.2 On emploie également le terme d'accréditation dans le contexte des activités basées sur la norme ISO 9000 pour décrire le processus selon lequel une organisation nationale reconnaît formellement la compétence d'organismes de certification pour évaluer et certifier que des organisations suivent la série des normes de l'ISO 9000 (« Systèmes de management de la qualité »).
- 3.3 **CERTIFICATION** : « Procédure selon laquelle un tiers délivre une garantie écrite stipulant qu'un produit, un procédé ou un service est conforme aux exigences spécifiées » (Guide ISO 2:1996). La certification (parfois connue sous le nom d'enregistrement) diffère essentiellement de l'accréditation par le fait que la compétence technique n'est pas spécifiquement abordée.
- 3.4 **ASSURANCE QUALITE (AQ)** : l'assurance qualité décrit l'ensemble des mesures qu'un laboratoire met en place pour garantir la qualité de ses activités. Classiquement, celle-ci peut comprendre :
- Un système qualité ;
  - Un environnement approprié pour le laboratoire ;
  - Un personnel diplômé, formé et qualifié ;
  - Des procédures et des dossiers de formation ;
  - Un matériel convenablement entretenu et étalonné ;
  - Des procédures de contrôle de la qualité ;
  - Des méthodes documentées et validées ;
  - Traçabilité et incertitude des mesures ;
  - Des procédures de contrôle et de comptes-rendus ;
  - Des mesures préventives et correctives ;
  - Des tests de compétences ;

- Un audit interne et des procédures de revue ;
- Des procédures de réclamations ;
- Exigences concernant les réactifs, les solutions d'étalonnage, les étalons de mesure & les matériaux de référence.

3.5 **CONTRÔLE QUALITE (CQ)** : « Les techniques opératoires et les activités qui sont utilisées pour répondre aux exigences en matière de qualité ».

Les procédures du contrôle qualité ont trait à ce qui garantit la qualité des échantillons spécifiques ou des lots d'échantillons et comprennent :

- Analyses des matériaux de référence / des étalons de mesures ;
- Analyses des échantillons en aveugle ;
- Utilisation d'échantillons pour le contrôle qualité et de graphiques de contrôle ;
- Analyses des blancs ;
- Analyses des échantillons dopés ;
- Analyses en double.

Tests d'aptitude

Des détails complémentaires sur le contrôle qualité et les tests d'aptitude sont donnés à la section 21.

3.6 **AUDIT ET REVUE** : en pratique, les audits qualité sont de deux formes. Habituellement, lorsqu'un audit effectué par un organisme externe indépendant fait partie du processus d'accréditation on parlera d'*évaluation*. « Des audits qualité » effectués à l'intérieur du laboratoire sont parfois subdivisés en *audit*, souvent appelés « audit interne », (lequel permet de vérifier que les procédures qualité sont en place et bien appliquées) et en *revue* (laquelle veille à garantir que le système qualité soit effectif et réponde aux objectifs attendus). La revue est réalisée par une équipe de dirigeants chargés de la politique en matière de qualité et d'activité du laboratoire.

Dans ce guide, le terme d'*audit* désigne un audit interne ; l'*évaluation* désigne un audit externe.

3.7 « **STANDARD** » : en anglais ce mot a plusieurs significations. Dans le passé, il était couramment utilisé pour désigner premièrement des documents normatifs, c'est-à-dire des procédures, des spécifications et des recommandations techniques etc., largement adoptées, et par la suite pour désigner des étalons chimiques ou physiques utilisés à des fins d'étalonnage. Dans ce guide, afin d'éviter tout risque de confusion, le mot *standard* est employé uniquement dans le sens de *normes écrites*. L'expression *étalon de mesure* est employée pour décrire des *étalons chimiques* ou *physiques*, utilisés à des fins d'étalonnage ou de validation, tels que : des produits chimiques d'une pureté déterminée et leurs solutions correspondantes ayant des concentrations connues ; filtres UV ; masses, etc. Les matériaux de référence constituent une catégorie (importante) des étalons de mesure.

3.8 **MATERIAUX DE REFERENCE (MR)** : « Matériau ou substance dont une ou plusieurs valeurs d'une propriété donnée sont suffisamment homogènes et bien établies pour permettre de l'utiliser pour l'étalonnage d'un appareil, l'évaluation d'une méthode de mesurage ou l'attribution de valeurs à des matériaux. » (Guide ISO 30 – Réf. C1)



- 3.9 **MATERIAU DE REFERENCE CERTIFIE (MRC)** : « Matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une ou plusieurs valeurs d'une propriété donnée sont certifiées par une procédure, qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle on exprime les valeurs de la propriété et pour laquelle chaque valeur certifiée s'accompagne d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué » (Guide ISO 30:1992 – Réf. C1).
- 3.10 **TRAÇABILITE** : « Propriété du résultat d'un mesurage ou d'un étalon tel qu'il puisse être relié à des références déterminées, généralement des étalons nationaux ou internationaux, par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue de comparaisons, ayant toutes des incertitudes déterminées ». (VIM 1993 - Réf. B6).
- 3.11 **INCERTITUDE DE LA MESURE** : un paramètre associé au résultat d'un mesurage qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient être raisonnablement attribuées au « mesurande ». (VIM 1993 - Réf. B6)

## 4. ACCREDITATION

- 4.1 Les références faites à l'accréditation qui figurent dans cette section et les suivantes renvoient à la norme ISO/CEI 17025:1999 (Réf. B1). Ses exigences seront mises en application par des laboratoires et accrédités par des organismes d'accréditation sur une période de transition d'une durée de 3 ans qui prendra fin au mois de décembre 2002. La norme est nettement plus étoffée que la précédente et comporte quelques exigences nouvelles ou plus approfondies, comme résumé ci-dessous, mais l'essentiel du nouveau texte figurait déjà dans les documents relatifs aux conseils complémentaires. Ainsi, l'étendue des nouvelles exigences n'est pas aussi importante qu'il y paraisse au premier abord. Un tableau comparant les clauses de la norme ISO/IEC 17025:1999 et celles de la précédente, le Guide ISO/CEI 25:1990 est donné en Annexe C.
- 4.2 Brièvement, l'ISO/IEC 17025 comprend des exigences nouvelles ou approfondies concernant ce qui suit :
- Revue du contrat – transmissions des avant-contrats pour s'assurer que les exigences sont correctement spécifiées et que les services répondent pleinement aux besoins des clients ;
  - Services d'achats et approvisionnement – une politique et des procédures sont exigées pour garantir leur adéquation aux besoins ;
  - Echantillonnage – un plan et des procédures d'échantillonnage sont nécessaires quand l'échantillonnage fait partie de l'activité du laboratoire ;
  - Mesure préventive – améliorer les procédés susceptibles de réduire la nécessité de mesures correctives ;
  - Validation de la méthode, traçabilité et incertitude de la mesure – l'accent est particulièrement mis sur ces exigences ;
  - Avis et interprétation – ceux-ci sont désormais autorisés dans le compte-rendu d'analyse.
- 4.3 Les exigences des principaux protocoles / normes de qualité présentent de nombreux éléments communs ou similaires. Par exemple, la norme ISO/IEC 17025 contient les éléments du système qualité de la norme ISO 9001 (1994) qui sont applicables aux laboratoires. Une comparaison des principaux protocoles / normes est donnée ci-après :

Titre	ISO/CEI 17025:1999	ISO 9001:2000	OCDE BPL 1998 Organisation pour la Coopération et le Développement Economiques
Portée	1		Partie I - 1
Références normatives	2		
Termes et définitions	3	3 à ISO 9000:2000	Partie I - 2
Exigences en matière de management	4	Divers	Partie II - 1.1
Organisation	4.1		
Directeur des études			Partie II - 1.2
Responsable de la Qualité	4.1.5	5.5.2	MQ ≠ BPL personnel
Système Qualité	4.2	4	Partie II - 2
Politique Qualité	4.2.2	5.3	
Manuel Qualité	4.2.2	4.2.2	
Implication de la direction dans la qualité	4.2.2	5.1	
Contrôles des documents	4.3	4.2.3	
Approbation et édition des documents	4.3.2	4.2.3	
Modifications des documents	4.3.3	4.2.3	Partie II – 7.1
Réexamen des requêtes, des soumissions, et des contrats	4.4	7.2	
Contrat de sous-traitance	4.5		
Services des achats et approvisionnement	4.6	7.4	
Vérification de l'approvisionnement	4.6.2	7.4.3	Partie II – 6.2.3 (Uniquement les points d'analyse)
Attention accordée à la clientèle		5.2, 8.2.1	
Services délivrés au client	4.7	7.2.3	
Réclamations	4.8	7.2.3	
Contrôle des activités non conformes	4.9	8.3	
Amélioration		8.5	
Analyses des causes	4.10.2	8.5.2	
Mesures correctives	4.10.3, 4.10.4	8.5.2	
Mesures préventives	4.11	8.5.3	
Contrôle des dossiers	4.12	4.2.4	Partie II - 10
Audits internes	4.13, 4.10.5	8.2.2	Partie II – 2.2
Revue de Direction	4.14	5.6	
Exigences techniques générales	5.1		
Personnel	5.2	6.2	Partie II – 1.3
Locaux et conditions environnementales	5.3	6.3, 6.4	Partie II - 3
Méthodes d'analyses et d'étalonnage	5.4	7.5.1	Partie II – 7
Validation des méthodes	5.4.5	7.5.2	
Incertitude de la mesure	5.4.6		
Vérifications des calculs et de la transcription	5.4.7.1		Partie II – 8.3
Validation des moyens informatiques et des logiciels (TI)	5.4.7.2	6.3	Partie II – 1.1.2 (q)
Matériel	5.5	7.5.1	Partie II – 4
Habilitation du matériel	5.5.2	7.5.1, 7.5.2	Partie II – 5.1
Traçabilité de la mesure	5.6	7.6	
Etalonnage	5.6	7.6	Partie II – 4.2
Etalons de référence et matériaux de référence	5.6.3	7.6	Partie II – 6
Echantillonnage	5.7		
Manipulation des points d'analyses ou d'étalonnage (transport / conservation / identification / élimination)	5.8	7.5.5	

Titre	ISO/CEI 17025:1999	ISO 9001:2000	OCDE BPL 1998 Organisation pour la Coopération et le Développement Economiques
Identification des échantillons	5.8.2	7.5.3	Partie II – 8.3.1
Assurer la qualité des résultats de mesure	5.9	7.5.1, 7.6, 8.2.3, 8.2.4	Partie II – 2
Comptes-rendus des résultats	5.10		Partie II – 9
Avis et interprétations	5.10.5		
Transmission électronique	5.10.7		
Modifications apportées aux comptes-rendus	5.10.9	8.3	Partie II – 9.1.4

Remarque : On s'attache actuellement à aligner la norme ISO/CEI 17025:1999 pour faire correspondre les exigences du système de management de la qualité dans la section 4 (basé sur la norme ISO 9001:1994) sur la norme ISO 9001:2000.

- 4.4 Une accréditation est délivrée à un laboratoire pour un ensemble déterminé d'activités (c'est-à-dire des essais ou des étalonnages) à la suite de l'évaluation de ce laboratoire. Ces évaluations comprendront habituellement un examen des procédures analytiques en place, du système qualité et de la documentation liée à la qualité. On examinera les procédures analytiques pour s'assurer qu'elles sont techniquement appropriées à l'objectif recherché et qu'elles ont été validées. La réalisation des essais peut être examinée par un témoin dans le but de garantir que les procédures documentées sont suivies et qu'effectivement elles peuvent être réellement suivies. Les résultats du laboratoire peuvent également être examinés dans le cadre de programmes externes de tests d'aptitude. En outre, l'évaluation peut comprendre un « audit de résultats », pendant lequel le laboratoire doit analyser des échantillons fournis par l'organisme qui délivre l'accréditation et obtenir des niveaux acceptables d'exactitude. Cet audit de résultats est effectivement une forme de test d'aptitude (se reporter à la section 21).
- 4.5 C'est au laboratoire de veiller à ce que toutes les procédures utilisées soient appropriées aux besoins. Le processus d'évaluation examine cet aspect « adéquation aux besoins ».
- 4.6 Chaque organisme d'accréditation a défini des procédures qu'il suit lorsqu'il intervient, évalue des laboratoires et délivre l'accréditation. Par exemple, les organismes d'accréditation des laboratoires travaillent eux-mêmes sur les exigences basées sur le Guide ISO/IEC 58 (Réf. C8). De même, des organismes proposant des systèmes de certification travaillent selon les exigences du Guide ISO/IEC 62 (Réf. C9).
- 4.7 De même, les experts sont choisis selon des critères bien spécifiques. Par exemple, les critères de sélection utilisés pour nommer les experts qui évalueront au nom des organismes d'accréditation des laboratoires sont spécifiés dans le Guide ISO/IEC 58. Ils incluent une expertise technique dans les domaines spécifiques d'activité faisant l'objet de l'évaluation.
- 4.8 L'intérêt de l'accréditation est qu'elle permet aux éventuels clients du laboratoire d'avoir confiance dans la qualité du travail réalisé par le laboratoire. Divers changements observés sur le plan international prouvent que tous les avantages conférés par l'accréditation et les autres évaluations sont reconnus dans le monde entier. De nombreux organismes d'accréditation des laboratoires (qui ont été évalués et qui répondaient aux principales exigences du domaine en question – se reporter au paragraphe 4.6 ci-dessus) ont signé un accord plurilatéral (Accord ILAC) visant à reconnaître l'équivalence des plans d'accréditation des laboratoires. Des accords internationaux similaires ont été développés pour des organismes associés à des systèmes de certification.
- 4.9 Les conseils donnés ci-dessous sont destinés aux laboratoires qui cherchent à obtenir une accréditation selon la norme ISO/CEI 17025, une certification selon la norme ISO 9001 ou à être en conformité avec / reconnus au titre des principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

## 5. PORTEE

- 5.1 Un laboratoire peut appliquer l'assurance qualité (AQ) à toutes ses activités ou à une partie de celles-ci. Lorsqu'un laboratoire revendique une conformité, une certification ou une accréditation, par rapport à une norme particulière, il est important de clarifier à quoi s'applique cette conformité, cette certification ou cette accréditation. La déclaration officielle des activités qui ont été certifiées selon la norme ISO 9001 ou accréditées selon la norme ISO 17025 est appelée « portée ». La norme ISO 9000 et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) n'exigent qu'une brève description des activités pratiquées, mais avec la norme ISO/CEI 17025, une description détaillée des activités spécifiques couvertes par l'accréditation est habituellement exigée.
- 5.2 Une déclaration claire des activités, qui de préférence devrait définir la gamme des activités assurées, mais sans restreindre pour autant l'activité du laboratoire, contribue au management de la qualité. A chaque norme de qualité correspondent des règles différentes, mais pour ce qui est de la norme ISO/IEC 17025, on peut généralement définir la portée par les termes suivants :
- i) la gamme des produits, des types de matériaux ou des échantillons contrôlés ou analysés ;
  - ii) les mesures (ou types de mesures) effectuées ;
  - iii) la spécification ou la méthode / le matériel / la technique utilisés ;
  - iv) la concentration, la gamme et l'incertitude de la mesure selon besoin.
- 5.3 La définition de la portée en des termes spécifiques est nettement plus facile à appliquer pour des laboratoires qui effectuent des analyses de routine selon des procédures établies. Lorsque ce ne sont pas des analyses de routine qui sont réalisées, il est préférable de recourir à une approche plus souple pour ce qui est de la portée. La portée doit, toutefois, être aussi spécifique que possible et le système d'assurance qualité (AQ) en vigueur dans le laboratoire doit garantir une maîtrise de la qualité des résultats.
- 5.4 Un laboratoire désireux de modifier sa portée, soit en ajoutant des essais supplémentaires soit en changeant la méthodologie des essais existants devra en demander l'autorisation auprès de l'organisme d'accréditation, qui aura spécifié la politique à tenir dans ces cas là. Il est possible d'accorder des modifications simples sur examen de la documentation. Pour des modifications plus profondes, en particulier lorsqu'il s'agit de nouvelles techniques, une évaluation supplémentaire peut être exigée.

## 6 LA TÂCHE ANALYTIQUE

- 6.1 L'analyse est une investigation complexe à plusieurs étapes qui peut se résumer à l'aide des sous-tâches suivantes. Lorsque c'est nécessaire, la section correspondante dans ce guide est également mentionnée. Toutes les étapes ne sont pas indispensables pour chaque mesure de routine effectuée. De même, la mesure est souvent en fait un processus itératif plutôt que la série linéaire des étapes indiquées ci-dessous :
- Spécification des exigences - cf. section 7
  - Revue des informations \*
  - Réflexion innovante \*
  - Plan de l'étude \* - cf. section 8
  - Echantillonnage - cf. section 22
  - Préparation des échantillons

- Analyses préliminaires \*
- Identification / confirmation de la composition
- Analyses quantitatives
- Collecte et revue des données
- Interprétation des résultats / résolution des problèmes
- Compte-rendu / conseil

*Les étapes marquées du signe \* ont plus de signification pour les analyses qui ne sont pas des analyses de routine*

Le processus est décrit sous forme d'une courbe sur la Figure 1 dans la section 19.

- 6.2 Bien que différentes normes mettent l'accent sur différents aspects de l'assurance qualité (AQ) et que certaines étapes énumérées ci-dessus ne soient pas spécifiquement assurées, il est essentiel d'envisager l'assurance qualité (AQ) de chaque étape et de l'évaluer quand c'est utile.

## 7 SPECIFICATION DES EXIGENCES ANALYTIQUES

- 7.1 Le laboratoire se doit d'assurer pour ses clients un service analytique qui leur permet de résoudre leurs problèmes.

- 7.2 La réalisation de bonnes analyses tient à une spécification claire et appropriée des exigences. Cette dernière doit être conçue conjointement avec le client qui peut avoir besoin d'un soutien important pour traduire ses besoins fonctionnels en une tâche analytique technique. *Les exigences analytiques peuvent évoluer au cours de la prestation mais elles ne doivent pas dériver.* Toutes les modifications sont probablement du ressort du client mais il faut dans ce cas l'accord à la fois du client et du laboratoire. La spécification de la demande analytique doit aborder les questions suivantes :

- Contexte analytique ;
- Information exigée ;
- Limite critique / risque acceptable ;
- Contraintes de délai ;
- Contraintes financières ;
- Echantillonnage ;
- Exigences en matière de traçabilité ;
- Incertitude de la mesure ;
- Exigences de la méthode, y compris la préparation des échantillons ;
- Identification / confirmation / prise « d'empreintes digitales » ;
- Critères des limites ;
- Exigences de l'assurance qualité AQ / du contrôle qualité CQ ;
- Exigences / approbation du projet de recherche.

- 7.3 Le niveau de la documentation doit être proportionné à l'échelle et à l'importance de la tâche et comprendre l'édition d'une éventuelle « revue de l'information » et d'une « réflexion innovante ».

## 8 STRATEGIE ANALYTIQUE

- 8.1 Toute activité analytique doit être planifiée de manière appropriée. Ce type de plan peut, dans son aspect le plus élémentaire, prendre simplement la forme d'une note consignée dans un cahier. Des plans plus détaillés conviendront pour des tâches plus importantes et plus compliquées. Pour le travail effectué dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire (BPL), il existe une exigence spécifique qui stipule que le travail doit être accompli selon des *plans d'étude documentés*.

- 8.2 Ces plans stipuleront classiquement le point de départ et de fin de la tâche particulière ainsi que la stratégie permettant d'atteindre les objectifs voulus. Lorsque, pendant le travail, il convient de changer de stratégie, il faut modifier le plan en conséquence.

## 9 ANALYSES INHABITUELLES

- 9.1 On peut considérer les analyses qui ne sont pas des analyses de routine soit comme des tâches quelconques que l'on réalise rarement, lorsqu'une méthodologie fiable est déjà établie ou bien comme des tâches dans lesquelles chaque échantillon nécessite une approche différente et où la méthodologie doit être déterminée au cas par cas.  
Des conseils en la matière sont donnés dans la Référence A1.
- 9.2 Les prix de revient d'une mesure chimique reflètent les frais liés aux diverses étapes de la mise au point de la méthode, de la validation, des appareils, des consommables, de l'entretien courant, de la contribution en personnel, de l'étalonnage, du contrôle de la qualité, etc. La plupart de ces frais ne dépend pas du nombre d'échantillons qui seront ensuite analysés à l'aide de cette méthode. Ainsi, lorsqu'une seule méthode peut être utilisée pour un nombre élevé d'échantillons, les frais de l'unité d'analyse seront comparativement faibles. Lorsqu'une méthode doit être spécialement développée pour quelques échantillons seulement, les frais de l'unité d'analyse peuvent être très élevés. Pour ces analyses qui sont inhabituelles, on peut réduire certains frais en recourant à des méthodes génériques, c'est-à-dire des méthodes qui ont un large domaine d'application. Dans d'autres cas, confier la sous-traitance de ce travail à un laboratoire qui est spécialisé dans ce type particulier d'activité sera la solution la plus rentable. Toutefois, lorsque le travail est sous-traité, des procédures appropriées d'assurance qualité (AQ) doivent être mises en place.
- 9.3 Plus simplement, on peut commodément décrire une mesure en distinguant une étape de séparation et une étape de quantification. Il est rare de pouvoir mesurer un analyte sans devoir préalablement l'isoler de la matrice de l'échantillon. Par conséquent, l'objectif de l'étape de séparation est de simplifier la matrice dans laquelle l'analyte est finalement mesuré. Souvent, le procédé de séparation varie très peu et ce, pour un grand nombre d'analytes différents dans un éventail de matrices d'échantillons. Un bon exemple de procédure générique de séparation est la technique de digestion qui permet de séparer des métaux à l'état de traces présents dans les aliments.
- 9.4 De même, une fois que les analytes ont été isolés à partir de la matrice d'échantillons et qu'ils sont présentés dans un milieu comparativement propre, tel qu'un solvant, il est possible parfois de n'avoir recours qu'à une seule méthode générique pour effectuer la mesure d'une grande diversité d'analytes. Par exemple, la chromatographie en phase gazeuse ou la spectrophotométrie UV et visible.
- 9.5 La documentation concernant ces méthodes génériques doit être conçue de façon à ce qu'elle puisse facilement être adaptée à de légères modifications concernant l'extraction, la purification ou le dosage de différents analytes, par exemple à l'aide de tableaux. Le genre de paramètres qui seraient susceptibles de varier sont la taille des échantillons, le volume et le type de solvants d'extraction, les conditions d'extraction, les colonnes de chromatographie ou les conditions de séparation ou les réglages de la longueur d'onde du spectromètre.
- 9.6 L'intérêt de ces méthodes employées pour des analyses inhabituelles réside dans le fait que devant une nouvelle combinaison analyte / matrice, il est souvent possible d'intégrer ce cas dans une méthode générique existante en l'associant à une validation, à des calculs d'incertitude de la mesure et à une documentation appropriés supplémentaires. Ainsi les frais supplémentaires sont réduits comparativement à la mise au point d'une méthode entièrement nouvelle. Dans la méthode, il faudra définir les contrôles à effectuer pour l'analyte ou le type

d'échantillon différent pour contrôler la validité de l'analyse. Il faudra consigner des informations suffisantes afin de pouvoir reproduire le travail ultérieurement. Lorsqu'une analyse particulière devient par la suite une analyse de routine, une méthode spécifique peut être validée et documentée.

- 9.7 Il est possible d'accréditer des analyses inhabituelles et la majorité des organismes d'accréditation disposeront d'une politique spécifique leur permettant d'évaluer ces méthodes et de les décrire dans la portée ou le programme d'accréditation du laboratoire. Il incombe au laboratoire de démontrer aux experts qu'en utilisant ces techniques, il satisfait à tous les critères des principales normes de qualité. En particulier, l'expérience, l'expertise et la formation du personnel qui en est chargé constitueront un des principaux facteurs permettant de déterminer si ces analyses peuvent être accréditées ou non.

## 10 PERSONNEL

- 10.1 Les dirigeants du laboratoire doivent normalement définir les niveaux minimums de qualification et d'expérience nécessaires pour les postes clefs du laboratoire. Les analyses chimiques doivent être effectuées par ou sous la surveillance d'un analyste qualifié, expérimenté et compétent. Les autres cadres supérieurs doivent normalement posséder des compétences similaires. Des niveaux de qualification formelle plus faibles peuvent être admis lorsque le personnel possède une expérience approfondie importante et/ou que la portée des activités est limitée. Le personnel qualifié pour un niveau donné doit normalement disposer d'une expérience professionnelle de deux ans au moins avant d'être considéré comme un analyste expérimenté. Le personnel en cours de formation ou peu qualifié peut pratiquer des analyses à condition d'avoir manifestement reçu un niveau de formation adéquat et d'être correctement supervisé.
- 10.2 Dans certaines circonstances, les exigences minimum en matière de qualification et d'expérience pour le personnel qui effectue certains types d'analyses peuvent être précisées dans les normes.
- 10.3 Le laboratoire doit veiller à ce que tout le personnel reçoive une formation adaptée lui permettant de réaliser les essais et de faire fonctionner le matériel avec compétence. Quand cela se justifie, la formation comprendra une formation aux principes et à la théorie qui sous-tendent certaines techniques particulières. Dans la mesure du possible, il faut utiliser des mesures objectives pour évaluer l'acquisition des compétences pendant la formation. Seuls les analystes qui peuvent faire preuve des compétences nécessaires ou qui sont correctement supervisés peuvent réaliser les essais sur les échantillons. Le maintien du niveau des compétences doit être contrôlé, par exemple, à l'aide de techniques de contrôle de la qualité. Il faut envisager une mise à niveau périodique pour le personnel lorsqu'une méthode ou une technique n'est pas utilisée de manière régulière. Bien que les dirigeants du laboratoire soient responsables de l'adéquation de la formation, il faut souligner que l'auto-formation joue un rôle déterminant, en particulier chez les analystes les plus expérimentés.
- 10.4 Le laboratoire doit constituer et tenir à jour un dossier sur la formation que chaque membre du personnel a reçue. Le but de ces dossiers est de fournir la preuve que tous les membres du personnel ont été correctement formés et que leurs compétences pour effectuer des essais particuliers ont été évaluées. Dans certains cas, il peut être judicieux de fixer des restrictions particulières pour mettre en évidence les compétences. Habituellement les dossiers doivent comprendre :
- i) Diplômes ;
  - ii) Cours externes et internes suivis ;
  - iii) Principales formations suivies dans l'entreprise (et mises à niveau si nécessaire).

Eventuellement aussi :

- iv) participation à des projets d'assurance qualité (CQ) et/ou des programmes de tests d'aptitude, accompagnés des résultats en rapport ;
  - v) articles techniques publiés et présentations données lors de conférences.
- 10.5 Dans certains cas il peut être plus approprié de consigner les aptitudes en termes de techniques particulières plutôt qu'en termes de méthodes.
- 10.6 L'accès à ces dossiers de formation sera nécessaire durant le travail quotidien. L'accès aux autres dossiers du personnel (les dossiers étant habituellement centralisés par le laboratoire) et aux détails concernant chaque personne, peut être réglementé par la législation nationale sur la protection des données.

## **11 ECHANTILLONNAGE, MANIPULATION ET PREPARATION DES ECHANTILLONS**

- 11.1 Des contrôles analytiques peuvent être exigés pour différentes raisons, incluant la détermination d'une teneur moyenne d'analyte dans un matériau, d'une courbe de concentration de l'analyte dans un matériau ou la détermination d'une contamination locale dans un matériau. Dans certains cas, par exemple dans le cas d'analyses médico-légales, il peut être judicieux d'examiner l'ensemble du matériau. Dans d'autres cas, il convient de prélever un certain type d'échantillon. Manifestement la manière dont sont prélevés les échantillons doit dépendre de l'objectif des analyses.
- 11.2 On n'insistera jamais assez sur l'importance de l'étape de l'échantillonnage. Si la portion à analyser n'est pas représentative du matériau d'origine, il sera impossible de rapprocher le résultat analytique mesuré de celui du matériau d'origine, même si la méthode analytique est satisfaisante et même si l'analyse est réalisée avec soin. Les schémas d'échantillonnage peuvent être aléatoires, systématiques ou séquentiels et peuvent être entrepris pour obtenir des renseignements quantitatifs ou qualitatifs ou pour déterminer la conformité ou la non-conformité avec une spécification donnée.
- 11.3 L'échantillonnage contribue toujours à l'incertitude de la mesure. A mesure que progresse la méthodologie analytique et que les méthodes permettent ou nécessitent l'emploi de quantités à analyser toujours plus petites, les incertitudes associées à l'échantillonnage deviennent toujours plus importantes et peuvent accroître l'incertitude totale de la technique de mesure. L'incertitude de la mesure associée au sous-échantillonnage doit toujours être comprise dans l'incertitude de la mesure du résultat de l'analyse, mais l'incertitude de la mesure associée au processus d'échantillonnage est habituellement traitée à part.
- 11.4 Dans de nombreux secteurs des essais chimiques, les problèmes associés à l'échantillonnage ont été abordés et des méthodes ont depuis été validées et publiées. Les analystes doivent aussi se référer aux normes nationales ou sectorielles comme il convient. Lorsqu'il n'existe pas de méthodes spécifiques, l'analyste doit s'appuyer sur son expérience ou sur des méthodes adaptées à partir d'applications similaires. Dans le doute, le matériau concerné et tous les échantillons prélevés à partir de celui-ci devront toujours être traités comme s'ils étaient hétérogènes.
- 11.5 Le choix d'un ou de plusieurs échantillons appropriés, à partir d'une quantité plus importante de matériau, est une étape très importante des analyses chimiques. C'est une question rarement simple. Si les résultats finaux obtenus sont sensés avoir une valeur pratique, il est préférable que les étapes de l'échantillonnage soient effectuées par ou sous les directives d'un échantillonneur qualifié ayant une compréhension du contexte général de l'analyse. Cette



personne est sensée être un analyste expérimenté ou quelqu'un spécialement formé pour l'échantillonnage. Lorsqu'il est impossible de recourir aux services de ces personnes qualifiées pour prélever les échantillons, on incite le laboratoire à travailler en liaison avec le client pour obtenir des conseils et éventuellement une aide pratique, afin de garantir un échantillonnage aussi approprié que possible. C'est un écueil très fréquent que de sous-estimer l'importance de la procédure d'échantillonnage et d'en laisser le soin à un employé qui n'est ni qualifié ni formé pour cela.

- 11.6 La terminologie employée dans l'échantillonnage est compliquée et peut être déroutante. Aussi les termes employés peuvent ne pas correspondre d'une application à une autre. Au moment de décrire une procédure d'échantillonnage, il est essentiel de s'assurer que tous les termes employés sont clairement définis, de manière à ce que la procédure soit claire pour les autres utilisateurs. De même, lorsque l'on compare deux procédures distinctes, il est important de s'assurer que la terminologie employée est cohérente.
- 11.7 Une des meilleures approches de la terminologie de l'échantillonnage est donnée dans les recommandations publiées par l'IUPAC (Se référer au E7) ; Cette approche décrit les termes employés dans l'échantillonnage d'une masse de marchandises ou de marchandises conditionnées. Dans cet exemple, la procédure d'échantillonnage réduit la *livraison* d'origine en la divisant en *fractions* ou en *lots*, en *incréments*, en *échantillons primaires ou bruts*, en *échantillons composites* ou *d'ensemble*, des *sous-échantillons* ou des *échantillons secondaires* en un *échantillon de laboratoire*. *L'échantillon de laboratoire*, s'il est hétérogène, peut être en outre préparé dans le but de produire *l'échantillon à analyser*. On considère que *l'échantillon de laboratoire* ou *l'échantillon à analyser* se situe à l'étape finale de la procédure d'échantillonnage. Les opérations qui font partie de cette procédure sont probablement associées à des incertitudes d'échantillonnage.
- 11.8 En vue des conseils donnés ci-dessous, les définitions suivantes ont été utilisées comme le propose l'IUPAC :

**Echantillon** : une portion de matériau sélectionnée pour représenter une partie plus importante du matériau.

**Manipulation des échantillons** : ceci désigne la manipulation à laquelle les échantillons sont soumis pendant le procédé d'échantillonnage, depuis la sélection à partir du matériau d'origine jusqu'à l'obtention de tous les échantillons analysés.

**Sous-échantillon** : ce mot désigne une portion de l'échantillon obtenue par sélection ou par division ; une unité particulière du lot prise comme partie de l'échantillon ou l'unité finale de l'échantillonnage à étapes multiples.

**Echantillon de laboratoire** : matériau d'origine remis au laboratoire.

**Echantillon à analyser** : l'échantillon préparé à partir de l'échantillon de laboratoire.

**Préparation des échantillons** : c'est la description des procédures suivies pour sélectionner la portion à analyser à partir de l'échantillon (ou du sous-échantillon). Elle comprend : traitement pratiqué dans le laboratoire ; mélange ; concentration ; mise en cône & quartage ; riffage ; broyage & mise en poudre.

**Prélèvement à analyser** : ceci désigne le matériau même, pesé ou mesuré en vue des analyses.

- 11.9 Une fois réceptionné(s) dans le laboratoire, le(s) *échantillon(s) de laboratoire* peu(ven)t nécessiter d'autres traitements tels qu'une subdivision et/ou un broyage et une mouture avant d'être analysés.

11.10 A moins que d'autres précisions aient été données par ailleurs, le prélèvement pour les analyses doit être représentatif de l'échantillon de laboratoire. Pour s'assurer que ce prélèvement analytique est homogène, il peut être nécessaire de réduire la taille des particules en broyant ou en réduisant en poudre le prélèvement. *Si l'échantillon de laboratoire est volumineux, il peut être nécessaire de le subdiviser avant de le broyer ou de le réduire en poudre. Il faut veiller à ce qu'il n'y ait pas de séparation pendant la subdivision. Dans certains cas, il faudra écraser ou moule grossièrement l'échantillon avant de procéder à la subdivision.* L'échantillon peut être subdivisé par divers mécanismes, dont la mise en cône et quartage, le riffage ou au moyen d'un répartiteur rotatif d'échantillons ou d'un répartiteur par centrifugation. L'étape qui consiste à réduire la taille des particules peut être réalisée soit manuellement (mortier & pilon) soit mécaniquement à l'aide de broyeurs ou de moulins. Il faut prendre soin d'éviter la contamination croisée des échantillons, de veiller à ce que le matériel ne contamine pas l'échantillon (par exemple les métaux) et à ce que la composition de l'échantillon ne soit pas altérée (par exemple perte d'humidité) pendant le broyage ou la mise en poudre.

De nombreuses méthodes normalisées d'analyse comportent un paragraphe où est détaillée la préparation de l'échantillon de laboratoire avant le prélèvement analytique. Dans d'autres exemples, la législation traite de cet aspect sous forme d'une publication générique.

11.11 Les opérations analytiques commencent avec la mesure d'un prélèvement analytique à partir de l'échantillon de laboratoire ou de l'échantillon à analyser et se poursuivent par diverses opérations jusqu'à la mesure finale.

11.12 Il existe des règles importantes à suivre au moment de concevoir, d'adapter ou de suivre une stratégie d'échantillonnage :

11.12.1 Il faut bien comprendre le problème qui justifie le prélèvement d'échantillons et les analyses consécutives et concevoir la procédure d'échantillonnage en conséquence. La stratégie d'échantillonnage utilisée dépendra de la nature du problème, par exemple :

- a) la concentration moyenne de l'analyte dans le matériau est demandée ;
- b) le profil de l'analyte dans le matériau est demandé ;
- c) on craint que le matériau ne soit contaminé par un analyte particulier ;
- d) le contaminant est réparti de manière hétérogène (apparaît en certains points critiques) dans le matériau ;
- e) il peut y avoir d'autres facteurs, non analytiques à considérer, dont la nature du domaine examiné.

11.12.2 Il faut être prudent avant de supposer qu'un matériau est homogène, même quand il semble l'être. Quand un matériau présente de toute évidence deux ou plusieurs phases physiques, la répartition de l'analyte peut varier à l'intérieur de chaque phase. Il peut être souhaitable de séparer les phases et de les traiter comme des échantillons distincts. De même, il peut être souhaitable de rassembler et d'homogénéiser les phases pour ne constituer qu'un seul échantillon. Dans des solides, il peut exister une variation considérable de la concentration d'analyte si la distribution de la taille des particules du matériau principal varie de manière significative et si le matériau se décante au cours du temps. Avant l'échantillonnage, il peut être souhaitable, dans la mesure du possible, de mélanger le matériau pour s'assurer que la distribution de la taille des particules est représentative. De même, la concentration de l'analyte peut varier dans un solide si différentes parties du matériau ont été soumises à des contraintes différentes. Par exemple, la mesure du de chlorure de vinyle (CVM) monomère dans

la structure d'une bouteille en PVC : la concentration du CVM varie de manière significative selon qu'elle est mesurée au niveau du goulot de la bouteille, entre le goulot et le corps de la bouteille ou au niveau de la base.

- 11.12.3 Les propriétés de ou des analytes concernés doivent être prises en compte. Le caractère volatil, la sensibilité à la lumière, la susceptibilité thermique et la réactivité chimique peuvent être des facteurs importants à considérer au moment de concevoir la stratégie d'échantillonnage et de choisir le matériel, les conditionnements et les conditions de conservation. Il faut choisir le matériel utilisé pour l'échantillonnage, le sous-échantillonnage, la manipulation des échantillons, la préparation des échantillons et l'extraction des échantillons, de façon à éviter des changements indésirables de la nature de l'échantillon qui seraient susceptibles d'influer sur les résultats finaux. Il faut considérer l'importance des erreurs gravimétriques ou volumétriques pendant l'échantillonnage et étalonner tout le matériel déterminant pour les analyses. Il est parfois souhaitable d'ajouter des produits chimiques tels que des acides ou des antioxydants à l'échantillon pour le stabiliser. Ceci revêt une importance particulière dans les analyses de traces lorsque l'analyte risque de s'adsorber au récipient où il est conservé.
- 11.12.4 Il faut parfois envisager d'utiliser le reste du matériau d'origine et de considérer la valeur une fois qu'un échantillon a été prélevé pour l'analyse. Un échantillonnage mal étudié, en particulier s'il est destructeur, peut faire perdre à l'ensemble sa valeur et le rendre inexploitable.
- 11.12.5 Quelle que soit la stratégie utilisée pour l'échantillonnage, il est crucial que l'échantillonneur conserve un dossier clair des procédures qui ont été suivies afin de pouvoir répéter exactement le même procédé d'échantillonnage.
- 11.12.6 Lorsque l'on prélève plusieurs échantillons à partir du matériau d'origine, il peut être intéressant d'inclure un schéma dans la documentation pour indiquer le mode d'échantillonnage. Cela facilitera la répétition de l'échantillonnage à une date ultérieure et peut également permettre de tirer des conclusions à partir des résultats. Une application typique où cette démarche pourrait être intéressante est l'échantillonnage de sols prélevés sur une grande étendue dans le but de contrôler les retombées liées aux émissions des cheminées.
- 11.12.7 Lorsque le laboratoire n'est pas responsable de la phase d'échantillonnage, il doit stipuler dans le compte-rendu que les échantillons ont été analysés tels qu'ils ont été réceptionnés. Si le laboratoire a mené ou dirigé l'étape de l'échantillonnage, il doit faire un compte-rendu sur les procédures utilisées et commenter toutes les restrictions consécutives qui s'imposent sur les résultats.
- 11.13 Il faut choisir le conditionnement des échantillons et les instruments utilisés pour leur manipulation de manière à ce que toutes les surfaces en contact avec l'échantillon soient essentiellement inertes. Il faut être particulièrement vigilant quant au risque de contamination des échantillons par des métaux ou des relargages de plastifiants provenant du récipient ou de son bouchon qui diffusent dans l'échantillon. Il faut aussi s'assurer que le conditionnement permette une manipulation de l'échantillon qui n'entraîne pas de risque chimique, microbiologique ou d'un autre type.
- 11.14 La fermeture de l'emballage doit permettre d'éviter toute fuite de l'échantillon hors du récipient et tout risque de contamination de l'échantillon. Dans certaines circonstances, par exemple lorsque les échantillons ont été prélevés à des fins légales, l'échantillon peut être scellé de manière à ne pouvoir accéder à l'échantillon qu'en brisant le cachet. La confirmation du bon état des cachets sera normalement consignée dans le compte-rendu d'analyse.

- 11.15 L'étiquette de l'échantillon est un élément important de la documentation et doit permettre d'identifier sans ambiguïté l'échantillon à partir des plans ou des notes correspondants. L'étiquetage est particulièrement important, surtout dans la technique analytique, lorsque l'échantillon peut avoir été divisé, sous-échantillonné ou modifié d'une certaine manière. Dans de telles circonstances, des renseignements complémentaires peuvent être souhaitables, comme des références par rapport à l'échantillon principal et à toutes les techniques utilisées pour extraire ou pour sous-échantillonner l'échantillon. L'étiquette doit être fermement fixée sur l'emballage de l'échantillon et quand c'est utile, résister à la décoloration, au passage à l'autoclave, au déversement accidentel de l'échantillon ou du réactif et à des variations raisonnables de température et d'humidité.
- 11.16 Certains échantillons, ceux qui concernent des litiges par exemple, peuvent nécessiter un étiquetage et des documents particuliers. Des étiquettes peuvent être indispensables pour identifier toutes les personnes qui ont manipulé l'échantillon, y compris la personne qui a prélevé l'échantillon et les analystes qui ont réalisé les tests. Ceci peut être confirmé par des accusés de réception, qui attestent qu'un signataire (celui qui est identifié sur l'étiquette) a manipulé l'échantillon jusqu'au signataire suivant, prouvant ainsi la continuité du traitement de l'échantillon. Ce cas concerne plutôt la traçabilité matière.
- 11.17 Les échantillons doivent être conservés à une température appropriée et de façon à ce que le personnel n'encoure aucun risque et que l'intégrité des échantillons soit préservée. Les zones où sont conservés les échantillons doivent être tenues propres et en ordre de manière à ce qu'il n'y ait aucun risque de contamination ni de contamination croisée ou d'altération de l'emballage et des cachets fixés dessus. Il faut éviter des écarts extrêmes dans les conditions environnementales (par exemple température, humidité) susceptibles de modifier la composition de l'échantillon, car cela peut conduire à une perte d'analyte par dégradation ou adsorption ou à une augmentation de la concentration d'analyte (mycotoxines). Si besoin est, il faut utiliser un dispositif de contrôle de l'environnement. Il faut appliquer un niveau de sécurité approprié pour empêcher l'accès aux échantillons de personnes qui ne seraient pas autorisées.
- 11.18 Tout le personnel concerné par la gestion du système de manipulation des échantillons doit être correctement formé. Le laboratoire doit disposer d'une politique documentée en matière de conservation, stockage et d'élimination des échantillons. La procédure d'élimination doit tenir compte des directives établies ci-dessus.
- 11.19 Pour bien évaluer un résultat d'analyse en vue d'évaluer sa conformité ou à d'autres fins, il est essentiel de connaître le plan d'échantillonnage et sa base statistique. Les procédures d'échantillonnage pour l'examen effectué à l'aide de variables supposent que la caractéristique examinée soit mesurable et qu'elle présente une distribution normale. Alors que l'échantillonnage pour l'examen effectué à l'aide d'attributs est une méthode dans laquelle l'unité du produit est classée comme conforme ou comme non conforme ou bien le nombre de non-conformités dans l'unité du produit est dénombré en respectant un ensemble donné de conditions. Dans l'examen réalisé à l'aide d'attributs, le risque associé à l'acceptation / au rejet de non-conformités est déterminé au préalable par le Niveau de Qualité Acceptable (NQA) ou le Niveau de Qualité toléré (LQ).

## 12 ENVIRONNEMENT

- 12.1 Les échantillons, les réactifs, les étalons de mesure et les matériaux de référence doivent être conservés de manière à garantir leur intégrité. En particulier, il faut conserver les échantillons pour empêcher toute contamination croisée éventuelle. Le laboratoire doit les protéger contre la détérioration, la contamination et la perte d'identité.
- 12.2 L'environnement du laboratoire doit être suffisamment vaste, propre et bien rangé pour ne pas compromettre la qualité du travail effectué.
- 12.3 Il peut être nécessaire de restreindre l'accès à certaines zones particulières d'un laboratoire en raison de la nature de l'activité qui y est effectuée. Des restrictions peuvent être émises pour des raisons de sécurité, de sûreté ou de sensibilité à la contamination ou d'interférences. Les exemples caractéristiques de restrictions peuvent concerner des activités où sont utilisés des explosifs, des substances radioactives, des carcinogènes, où sont pratiqués des examens de médecine légale, des techniques de PCR (Polymerase Chain Reaction) et des analyses d'éléments à l'état de traces. Lorsque de telles restrictions sont en vigueur, le personnel doit être averti de :
- i) l'usage prévu pour une zone donnée ;
  - ii) des restrictions imposées sur l'activité pratiquée dans ces zones ;
  - iii) des raisons justifiant ces restrictions ;
  - iv) des procédures à suivre au cas où ces restrictions auraient été violées.
- 12.4 Au moment de choisir une zone donnée pour y pratiquer une nouvelle activité, il faut tenir compte de l'usage qui en avait été fait précédemment. Avant de l'utiliser, il faut procéder à des contrôles pour s'assurer que cette zone est exempte de toute contamination.
- 12.5 Le laboratoire doit offrir des conditions environnementales appropriées et assurer les contrôles nécessaires pour des essais particuliers ou pour le fonctionnement d'un matériel particulier. Parmi ces conditions figurent la température, l'humidité, l'absence de vibrations, l'absence de contamination microbiologique due à des sources d'air et de poussière, d'éclairage spécial, d'émission de radiations et de servitudes et contraintes. Les conditions environnementales critiques doivent être contrôlées et maintenues dans des limites fixées à l'avance.
- 12.6 Une dégradation des conditions environnementales décisives peut être signalée soit par les systèmes de contrôle soit par le contrôle de la qualité analytique dans les essais particuliers. L'impact de ces défaillances peut être évalué pendant la validation de la méthode au titre du contrôle de la solidité et, quand c'est nécessaire, des procédures d'urgence peuvent être mises en place.
- 12.7 Des procédures de décontamination peuvent être appropriées lorsque l'environnement ou le matériel voient leur utilisation modifiée ou qu'une contamination accidentelle est survenue.

## 13 MATERIEL (Se reporter aussi à l'Annexe B)

### 13.1 *Catégories de matériel*

13.1.1 Tout le matériel utilisé dans les laboratoires doit relever d'une spécification suffisante pour les objectifs visés et doit être entretenu et étalonné en fonction de son utilisation. Le matériel qui existe normalement dans le laboratoire de chimie peut être classé comme :

- i) matériel d'usage courant qui n'est pas utilisé pour effectuer des mesures ou ayant très peu d'influence sur les mesures (par exemple : plaques chauffantes, agitateurs, verrerie non volumétrique et verrerie utilisée pour des mesures grossières de volumes comme des éprouvettes graduées) et des systèmes de chauffage ou de ventilation pour le laboratoire ;
- ii) matériel volumétrique (par exemple : fioles, pipettes, pycnomètres, burettes, etc.) et instruments de mesure (par exemple : hydromètres, viscosimètres à tube en U, thermomètres, minuteurs, spectromètres, chromatographes, appareils électrochimiques, balances, etc.).
- iii) étalons de mesures physiques (masses, thermomètres de référence) ;
- iv) ordinateurs et logiciels de traitement de données.

### 13.2 *Matériel d'usage courant*

13.2.1 Normalement, l'entretien du matériel d'usage courant ne comprend que les nettoyages et les contrôles de sécurité nécessaires. Des étalonnages ou des contrôles de performances seront nécessaires lorsque le réglage peut affecter de manière significative l'analyse ou le résultat analytique (par exemple la température d'un four à moufle ou d'un bain-marie à température constante). Ces contrôles doivent faire l'objet d'un archivage.

### 13.3 *Matériel volumétrique et instruments de mesure*

13.3.1 L'usage correct de ce matériel est essentiel pour les mesures analytiques et par conséquent il faut utiliser, entretenir et étalonner correctement ce matériel tout en tenant compte des considérations environnementales (section 12). Les résultats obtenus avec une certaine verrerie volumétrique (et similaire) dépendent de facteurs particuliers, qui peuvent être affectés par des méthodes de nettoyage etc. De même que ce matériel requiert des procédures d'entretien strictes, il nécessite un étalonnage plus régulier, en fonction de l'utilisation qui en est faite. Par exemple, les résultats obtenus avec des pycnomètres, des viscosimètres à tube en U, des pipettes et des burettes dépendent de la « mouillabilité » et des caractéristiques de la tension superficielle. Il faut choisir des procédures de nettoyage qui ne compromettent pas ces propriétés.

13.3.2 Il faut veiller aux risques de contamination qui résultent soit de la structure du matériel lui-même, qui peut ne pas être inerte, soit de la contamination croisée issue d'un usage précédent. Dans le cas de la verrerie volumétrique, les procédures de nettoyage, de conservation et de séparation du matériel volumétrique peuvent être décisives, en particulier pour les analyses des éléments à l'état de traces où le relargage et l'adsorption peuvent être significatifs.

- 13.3.3 Un usage correct associé à une révision, un nettoyage et un étalonnage périodiques ne garantiront pas nécessairement le bon fonctionnement d'un appareil. Si nécessaire, il faudra effectuer des contrôles périodiques de performances (par exemple : contrôler la réponse, la stabilité et la linéarité des alimentations, des sondes et des détecteurs, le pouvoir séparateur des systèmes de chromatographie, la résolution, la précision de l'alignement et de la longueur d'onde des spectromètres, etc.), se reporter à l'Annexe B.
- 13.3.4 La fréquence de ces contrôles de performances peut être spécifiée dans les manuels ou les procédures fonctionnelles. Si ce n'est pas le cas, elle sera alors déterminée par l'expérience et sera fondée sur les besoins, le type et les performances précédentes du matériel. Les intervalles séparant deux contrôles doivent être plus courts que le délai pris par l'appareil pour dériver au delà des limites acceptables.
- 13.3.5 Souvent, on peut concevoir de tels contrôles de performances - des contrôles de capacité des systèmes - dans les méthodes d'analyse (par exemple, sur la base des réponses attendues des détecteurs ou des sondes pour des matériaux de référence, la résolution des mélanges de composants à l'aide des systèmes de séparation, les caractéristiques spectrales des étalons de mesure, etc.). Il faut réaliser avec succès ces contrôles avant d'utiliser le matériel.
- 13.4 ***Etalons de mesures physiques***
- 13.4.1 Dès que des paramètres physiques sont essentiels pour l'obtention de résultats corrects à partir d'un essai particulier, le laboratoire doit posséder ou avoir accès à un étalon de mesure correspondant, comme moyen d'étalonnage.
- 13.4.2 Dans certains cas, un essai et ses résultats sont définis en fait par rapport à un élément particulier du matériel et il faudra procéder à des contrôles pour confirmer que le matériel est conforme à la spécification correspondante. Par exemple, les valeurs du point d'ignition pour un échantillon inflammable particulier dépendent des dimensions et de la géométrie de l'appareil utilisé pour l'essai.
- 13.4.3 Les Matériaux de Référence Certifiés et tous les certificats correspondants doivent être conservés et utilisés de façon cohérente en préservant la position de l'étalonnage. Il faut être particulièrement attentif à tous les conseils donnés en matière de conservation dans la documentation fournie avec l'étalon de mesure.
- 13.5 ***Ordinateurs et logiciels de traitement de données.*** Les exigences concernant les ordinateurs sont données à la section 20.

## **14. REACTIFS**

- 14.1 La qualité des réactifs et des autres matériaux consommables doit être adaptée à l'usage pour lequel ils sont prévus. Il faut réfléchir au choix, à l'achat, à la réception et à la conservation des réactifs.
- 14.2 Le degré de pureté de chaque réactif essentiel utilisé (y compris l'eau) doit être indiqué dans la méthode, tout comme les conseils sur les précautions particulières qui devront être prises pendant sa préparation, sa conservation et son emploi. Ces précautions englobent la toxicité, le caractère inflammable, la stabilité à la chaleur, à l'air et à la lumière ; la réactivité vis-à-vis des autres produits chimiques ; la réactivité par rapport à des récipients particuliers et d'autres risques encore. Il faut étiqueter les réactifs et les matériaux de référence préparés dans le laboratoire afin d'identifier la substance, la concentration, le solvant (quand ce n'est pas de

l'eau), tous les risques et toutes les précautions spéciales, les restrictions d'utilisation et la date de préparation et/ou d'expiration. L'étiquette ou les dossiers doivent permettre d'identifier la personne responsable de la préparation des réactifs.

- 14.3 L'élimination convenable des réactifs n'affecte pas directement la qualité de l'analyse des échantillons, toutefois elle relève des bonnes pratiques de laboratoire et doit être conforme aux réglementations nationales en faveur de l'environnement ou de la santé et de la sécurité.
- 14.4 Lorsque la qualité d'un réactif est essentielle pour un essai, la qualité d'un nouveau lot doit être vérifiée avant emploi par rapport au lot précédent, à condition d'être sûr que le lot sortant est encore utilisable.

## 15. TRAÇABILITE

- 15.1 La définition formelle de la traçabilité est donnée dans le paragraphe 3.10 et une recommandation a été édictée par la CITAC (Réf. A6). Un guide sur la traçabilité des mesures chimiques est en cours de création (Réf. A7). La traçabilité concerne l'exigence qui permet de raccorder les résultats des mesures aux valeurs des étalons ou des références, les points de référence préférés étant le système d'unités reconnu à l'échelle internationale, le SI. C'est ce qui permet l'emploi d'étalons primaires (ou d'autres étalons de degré élevé) que l'on utilise pour définir des étalons secondaires qui peuvent être utilisés pour étalonner des étalons de travail et des systèmes de mesures correspondants. La traçabilité est fixée pour un degré déterminé d'incertitude de la mesure, où chaque étape de la chaîne de traçabilité ajoute une incertitude supplémentaire. La traçabilité est essentielle dans la mesure où elle permet de relier les mesures effectuées dans différents laboratoires ou à différents moments et de les comparer. C'est une question de choix, comme indiqué ci-dessus, que de revendiquer une traçabilité par rapport à des références locales ou par rapport à des références internationales.
- 15.2 Les mesures chimiques sont invariablement réalisées en calculant la valeur à partir d'une équation de mesure élaborée à partir des valeurs mesurées d'autres paramètres quantifiables, tels que la masse, le volume, la concentration d'étalons chimiques, etc. Pour pouvoir suivre rétrospectivement la mesure en question, il faut aussi pouvoir suivre à la trace toutes les mesures associées aux valeurs utilisées dans l'équation de mesure. D'autres paramètres qui n'interviennent pas dans l'équation de mesure, tels que le pH, la température, etc. peuvent aussi affecter de manière significative le résultat. Quand c'est le cas, la traçabilité des mesures utilisées pour contrôler ces paramètres quantifiables doit aussi pouvoir être raccordée comparativement à des étalons de mesure appropriés.
- 15.3 Le fait de déterminer la traçabilité de paramètres physiques tels que la masse, le volume, etc., est facilement réalisable à l'aide d'étalons de transfert, à un degré d'incertitude nécessaire pour des mesures chimiques. Pour les chimistes, les sujets qui posent problème sont souvent la validation et l'étalonnage de la méthode (chimique). La validation établit que la méthode mesure effectivement ce qu'elle est supposée mesurer (par exemple : le méthylmercure dans le poisson). La validation établit que l'équation de mesure servant à calculer les résultats est valide. L'étalonnage est habituellement fondé sur l'emploi de solutions de matériaux de référence composés d'une substance pure préparées par gravimétrie. Les questions essentielles dans ce cas sont la nature et la pureté, la première étant plus un problème de chimie organique où des degrés bien supérieurs de précision structurelle sont souvent exigés et où une confusion avec des composés semblables peut facilement apparaître. L'incertitude d'une mesure dépendra en partie de l'incertitude sur la pureté du produit chimique étalon employé. Toutefois c'est uniquement dans le cas de certaines substances organiques, lorsque les questions de pureté et de stabilité peuvent être décisives ou lorsqu'un dosage d'une grande précision des principaux composants est exigé que la pureté constituera le problème majeur.



15.4 Pour de nombreuses analyses, dans lesquelles une extraction, une digestion, une dérivation et une saponification sont souvent nécessaires, le principal problème consiste à connaître précisément quelle est la quantité d'analyte présente dans l'échantillon d'origine par rapport à celle de l'échantillon présenté à la fin du processus de mesure. Ce biais (parfois appelé rendement ou taux de récupération) peut être dû aux pertes, à la contamination ou aux interférences liées au traitement. Certains de ces effets se traduisent dans les incertitudes de reproductibilité mais d'autres sont des effets systématiques qu'il faut envisager à part. Les stratégies dont on dispose pour évaluer le biais de la méthode comprennent :

- § Emploi de méthodes primaires ou de référence ayant des biais connus et faibles ;
- § Comparaisons avec des Matériaux de Référence Certifiés (MRC) très représentatifs d'une matrice ;
- § Mesure de blancs et d'échantillons dopés par gravimétrie ;
- § Etude des pertes, de la contamination, des interférences et des effets de matrice.

Pour déterminer la traçabilité de cette partie de la technique de mesure, il faut rapprocher le biais de la mesure à des références fixées appropriées, comme les valeurs prises par les matériaux de référence représentatifs d'une matrice. Il faut remarquer que la mesure du taux de récupération des échantillons dopés ne simule pas nécessairement l'extraction de l'analyte à partir des échantillons. En pratique, cela ne pose normalement pas de problème quand les échantillons sont liquides et/ou totalement digérés. Toutefois, des difficultés peuvent surgir avec l'extraction de solides. Par exemple, un analyte enrichi peut être librement disponible à la surface des particules de l'échantillon, tandis que l'analyte natif peut être solidement adsorbé sur les particules et devient donc beaucoup plus difficile à extraire.

15.5 La plupart des mesures chimiques peuvent, en principe, être rétrospectivement raccordés à la mole. Lorsque, toutefois, l'analyte est défini en termes fonctionnels, comme les lipides ou les protéines dosés par l'azote, alors il est impossible de spécifier la mesure en termes de mole. Dans ces conditions, la quantité que l'on mesure est définie par la méthode. Dans ce cas, la traçabilité est établie par rapport à des paramètres quantifiables de référence du composant utilisé pour calculer le résultat, par exemple la masse et le volume ainsi que les valeurs obtenues à l'aide d'une méthode normalisée standard et/ou les valeurs d'un matériau de référence. Ces méthodes sont dites conventionnelles. Dans d'autres cas, la limite d'obtention de la traçabilité par rapport aux SI résulte de la difficulté à mesurer le biais et son incertitude, comme la récupération des analytes dans des matrices complexes. Les options ici consistent à définir le mesurande à l'aide de la méthode et à déterminer la traçabilité par rapport à des références fixées, dont un matériau de référence / une méthode de référence. Ces types de mesures présentent un « degré plus faible » de traçabilité, mais présentent aussi une Incertitude de Mesure plus faible, par rapport aux références fixées. Par ailleurs, il est possible d'estimer le biais et de le corriger et d'estimer aussi l'incertitude due au biais et de l'englober dans l'évaluation globale de l'incertitude. Ceci permettrait de revendiquer la traçabilité conformément au SI.

## 16. INCERTITUDE DE LA MESURE

16.1 L'incertitude de la mesure est formellement définie au paragraphe 3.11. Les bonnes pratiques en matière d'évaluation de l'incertitude de la mesure sont décrites dans un Guide ISO (Réf. B7) et une interprétation pour les mesures chimiques comprenant plusieurs exemples pratiques est donnée dans un guide CITAC / EURACHEM (Réf. A2). L'incertitude de la mesure caractérise l'étendue des valeurs parmi lesquelles est supposée se situer la vraie valeur, avec un certain degré de confiance qui est spécifié. Chaque mesure est associée à une incertitude, qui résulte des erreurs successives qui surviennent aux différents stades de l'échantillonnage et de l'analyse et de la connaissance imparfaite des facteurs qui affectent le résultat. Pour que les mesures aient un intérêt pratique, il est indispensable de connaître quelque peu leur fiabilité ou

- leur incertitude. Le fait de chiffrer l'incertitude associée à un résultat donne au client une idée de la « qualité » du résultat.
- 16.2 La norme ISO/CEI 17025:1999 exige des laboratoires qu'ils évaluent l'incertitude de leurs mesures. Il leur est également demandé d'établir un compte-rendu sur l'incertitude de la mesure dans des circonstances spécifiques, par exemple, quand elle sert à interpréter le résultat de l'essai (ce qui est souvent le cas). Ainsi, la déclaration de l'incertitude de la mesure dans les comptes-rendus d'essais devrait à l'avenir devenir une pratique courante (Réf. B18).
- 16.3 Déclarer une incertitude revient à faire une estimation quantitative des limites entre lesquelles on suppose que se situera la valeur d'un mesurande (telle que la concentration d'un analyte). Il est possible d'exprimer l'incertitude sous la forme d'un écart type ou d'un multiple calculé de l'écart type. Lorsque l'on chiffre ou que l'on estime l'incertitude associée à une méthode et à un analyte particuliers, il est essentiel de s'assurer que l'estimation envisage explicitement toutes les sources possibles d'incertitude et évalue les composants significatifs. La répétabilité ou la reproductibilité par exemple, ne sont pas habituellement des estimations complètes de l'incertitude, puisque aucune ne tient totalement compte de certaines incertitudes associées aux effets systématiques inhérents à une méthode.
- 16.4 De nombreux facteurs sont responsables de l'écart du résultat d'une mesure analytique par rapport à la vraie valeur. Par exemple, les effets de la température sur le matériel volumétrique, la réflexion et la lumière parasite dans les appareils spectroscopiques, les variations des tensions des alimentations électriques, l'interprétation subjective que les analystes ont des méthodes spécifiées et des rendements incomplets d'extraction, sont autant de facteurs qui peuvent influencer sur le résultat. Dans la mesure du possible, il faut chercher à minimiser ces erreurs à l'aide d'un contrôle externe ou les corriger explicitement, par exemple en appliquant un facteur de correction approprié. Cependant, il est impossible de connaître l'écart exact d'un seul résultat de mesure par rapport à une valeur exacte (inconnue). Ceci vient du fait que les différents facteurs varient d'une expérience à l'autre et que l'effet de chaque facteur sur le résultat n'est jamais connu exactement. Il faut par conséquent estimer l'amplitude probable de la déviation.
- 16.5 La première tâche à accomplir pour attribuer une valeur à l'incertitude d'une mesure est d'identifier les sources importantes d'incertitude et d'attribuer une valeur à chaque contribution significative. Il faut combiner les différentes contributions (comme cela est indiqué dans le paragraphe 16.13) afin de donner une valeur globale. Il faut conserver un dossier de toutes les sources d'incertitude qui ont été identifiées, la valeur de chaque contribution et l'origine de la valeur (par exemple : reprise des mesures, référence bibliographique, données des Matériaux de Référence Certifiés (MRC), etc.).
- 16.6 Pour identifier les sources importantes d'incertitude, il faut s'intéresser à la séquence complète des événements qui permettent d'atteindre les objectifs de l'analyse. Classiquement, cette séquence comprend l'échantillonnage et le sous-échantillonnage, la préparation des échantillons, l'extraction, la purification, la concentration ou la dilution, l'étalonnage des appareils (y compris la préparation des matériaux de référence), l'analyse instrumentale, le traitement des données brutes et la transcription du résultat en sortie.
- 16.7 A chacune de ces étapes, on associera une source d'incertitude. Les incertitudes des différentes composantes peuvent être évaluées séparément ou de manière groupée. Par exemple, la répétabilité d'une mesure peut servir à estimer la contribution totale de la variabilité aléatoire, due au nombre d'étapes dans un processus de mesure. De même, une estimation de l'ensemble des biais et de leur incertitude peut être obtenue à partir des études des matériaux de référence certifiés représentatifs d'une matrice et des études par dopage ou ajouts dosés.

- 16.8 La dimension des contributions à l'incertitude peut être estimée de différentes manières. On peut estimer la valeur d'une composante d'incertitude associée à des variations aléatoires dans les facteurs d'influence en mesurant la dispersion observée dans les résultats sur un nombre approprié de déterminations effectuées dans un large éventail représentatif de conditions. (Normalement, dans ce type d'investigation, le nombre de mesures ne doit pas être inférieur à dix). Les composantes de l'incertitude résultant d'une connaissance imparfaite, par exemple d'un biais ou d'un éventuel biais, peuvent être estimées d'après un modèle mathématique, avec l'avis éclairé d'un professionnel, à partir des comparaisons interlaboratoires au niveau international, des expériences réalisées par modélisation numérique, etc. Ces différentes méthodes d'estimation de chaque composante d'incertitude peuvent être valables.
- 16.9 Lorsque les contributions à l'incertitude sont estimées de manière groupée, il est néanmoins important de consigner les sources d'incertitude que l'on considère comme contenues dans chaque groupe et de mesurer puis de consigner les valeurs de chaque composante d'incertitude quand elles sont disponibles en tant que contrôle sur la contribution du groupe.
- 16.10 Si on utilise les renseignements tirés des essais interlaboratoires, il est essentiel d'envisager les incertitudes survenant en dehors de la portée de ces études. Par exemple, des valeurs nominales pour des matériaux de référence sont classiquement déclarées sous forme d'intervalle et quand plusieurs laboratoires emploient le même matériau de référence dans un essai réalisé en commun, l'incertitude observée sur la valeur du matériau de référence n'est pas comprise dans la variation interlaboratoires. De même, pour les essais interlaboratoires, on se sert généralement d'une gamme restreinte de matériaux à analyser, habituellement soigneusement homogénéisés, on doit donc aussi prendre en compte le risque d'une inhomogénéité et de différences dans la matrice entre des échantillons réels et des matériaux à analyser dans le cadre de l'essai réalisé en commun.
- 16.11 Généralement, les contributions à l'incertitude pour des résultats analytiques pourraient se répartir en quatre groupes principaux :
- i) Contributions de la variabilité aléatoire à court terme, habituellement estimée à partir d'expériences de répétabilité ;
  - ii) Contributions telles que les effets de l'opérateur, l'incertitude de l'étalonnage, les erreurs liées à la graduation de l'échelle, les effets du matériel et de laboratoire, les estimations recueillies à partir des essais de reproductibilité interlaboratoires, les comparaisons effectuées en interne, les résultats des tests d'aptitude ou d'après l'avis d'un professionnel ;
  - iii) Contributions ne faisant pas partie du domaine des essais interlaboratoires, telle que l'incertitude d'un matériau de référence ;
  - iv) D'autres sources d'incertitude, telle que la variabilité de l'échantillonnage (inhomogénéité), les effets de matrice et l'incertitude au sujet des hypothèses sous-jacentes (comme les hypothèses sur le rendement de la dérivation).
- 16.12 Il faut exprimer les contributions à l'incertitude résultant de chaque source de la même manière, de préférence sous forme d'écart type ou de coefficient de variation. Dans certains cas, ceci implique une conversion. Par exemple, on suppose souvent que les limites des matériaux de référence ont des limites absolues. Une distribution rectangulaire de la largeur  $W$  a un écart type égal à  $W/(2\sqrt{3})$ . Les intervalles de confiance peuvent être convertis en écarts types en divisant par la valeur appropriée du test *t de Student* prévu pour les grands échantillons (statistiquement parlant) (1,96 des limites de confiance à 95 %).

- 16.13 Dès qu'une liste des incertitudes est disponible, toutes les composantes peuvent être combinées. Quand toutes les sources d'incertitude sont indépendantes, l'expression générale pour l'incertitude standard combinée  $i$  est :

$$i = \sqrt{\sum (\partial R / \partial x_i)^2 \cdot i(x_i)^2}$$

où  $(\partial R / \partial x_i)$  est la dérivée partielle du résultat  $R$  par rapport à chaque valeur intermédiaire (ou autre « paramètre d'influence » comme une correction  $x_i$ ) et  $u(x_i)$  est la composante d'incertitude associée à  $x_i$ .

- 16.14 Cette expression apporte une simplification considérable pour les deux cas les plus fréquents. Lorsque l'on ajoute ou que l'on soustrait les résultats des paramètres d'influence ou les résultats intermédiaires pour obtenir le résultat, l'incertitude  $u$  est égale à la racine carrée de la somme des composantes contribuant à l'incertitude élevées au carré, toutes exprimées sous forme d'écart type. Quand les résultats intermédiaires sont combinés par multiplication ou par division, on calcule l'écart-type combiné en prenant la racine carrée de la somme des écarts-type relatifs (RSD) élevés au carré pour chaque résultat intermédiaire et l'incertitude standard combinée  $u$  calculée à partir des écarts-type relatifs (RSD) et du résultat.
- 16.15 L'incertitude globale doit être exprimée sous forme d'un multiple de l'écart type calculé. Le facteur de multiplication qui est conseillé est égal à 2, c'est-à-dire que l'incertitude est égale à  $2u$ . Quand les contributions résultent d'erreurs dont la distribution est normale, cette valeur correspondra approximativement à un intervalle de confiance à 95 %.
- 16.16 Il n'est pas prudent d'élargir ce raisonnement à des degrés de confiance supérieurs sans connaître les distributions concernées. En particulier, on observe fréquemment que les distributions des incertitudes expérimentales sont bien plus larges pour un degré de confiance à 99 % que ce que l'on pourrait attendre en supposant que la distribution soit normale.
- 16.17 Il est bien souvent inutile d'évaluer les incertitudes pour chaque essai et chaque type d'échantillon. Normalement, il suffit d'examiner l'incertitude une fois seulement, pour une méthode particulière et d'utiliser l'information pour estimer l'incertitude de la mesure pour tous les essais effectués dans la portée de la méthode.

## 17. METHODES / PROCEDURES POUR LES ETALONNAGES ET LES ESSAIS

- 17.1 Il en va de la responsabilité du laboratoire d'employer des méthodes qui sont adaptées à l'application demandée. Le laboratoire peut en décider seul, il peut choisir une méthode en consultant le client ou bien la méthode peut être spécifiée dans la réglementation ou par le client.
- 17.2 Les normes de qualité préconisent souvent, dans la mesure du possible, l'emploi de méthodes standards ou de méthodes validées dans le cadre de campagnes interlaboratoire. Bien que ceci soit souhaitable lorsqu'une méthode est destinée à être largement utilisée ou définie dans la réglementation, il arrive parfois qu'un laboratoire dispose de sa propre méthode et que celle-ci soit plus appropriée. Il faut examiner en priorité les aspects suivants : la méthode doit être adaptée aux besoins, elle doit être correctement validée et documentée et elle doit permettre l'obtention de résultats raccordés à des références définies avec un niveau d'incertitude approprié.

- 17.3 La validation de méthodes normalisées, ou validées par des campagnes interlaboratoire, ne doit pas être considérée comme allant de soi, même si la « généalogie » de la méthode est irréprochable - le laboratoire doit s'assurer que le degré de validation d'une méthode particulière est adéquat pour le but recherché et doit être lui-même apte à vérifier tous les critères de performances fixés.
- 17.4 Les méthodes développées en interne doivent être correctement validées, documentées et approuvées avant d'être utilisées. Quand ils existent, les matériaux de référence représentatifs d'une matrice doivent être utilisés pour déterminer tous les biais ou quand c'est impossible, les résultats doivent être comparés avec ceux obtenus par d'autre(s) technique(s), des techniques qui s'appuient de préférence sur des principes de mesure différents. La mesure de la récupération d'un analyte enrichi par gravimétrie, la mesure de blancs et l'étude des interférences et des effets de matrice peuvent également servir à contrôler les biais ou une récupération imparfaite. L'estimation de l'incertitude doit faire partie de ce procédé de validation et en plus de prendre en compte les facteurs ci-dessus, elle doit envisager des questions telles que l'homogénéité des échantillons et la stabilité des échantillons. Des conseils sur la validation de la méthode sont donnés à la section 18.
- 17.5 La documentation des méthodes doit comprendre des données de validation, des restrictions concernant les possibilités d'application, des procédures pour le contrôle de la qualité, l'étalonnage et le contrôle des documents. Un laboratoire qui documente des méthodes peut juger qu'il est préférable d'adopter un format commun, comme celui de la norme ISO 78-2 (Réf. C10), qui propose un modèle utile. De plus, des conseils portant sur la documentation des méthodes peuvent être obtenus auprès d'autres sources comme les organismes nationaux de normalisation et les organismes d'accréditation.
- 17.6 Les progrès de la méthodologie et des techniques amèneront nécessairement des aménagements dans les méthodes de temps à autre et par conséquent il faut que la documentation de la méthode puisse être contrôlée de manière adéquate. Sur chaque exemplaire de la méthode doivent figurer le numéro d'édition / la date, l'autorité qui la publie et le nombre d'exemplaires. On doit pouvoir déterminer à partir des dossiers quelle est la version la plus à jour de chaque méthode et si on peut l'utiliser.
- 17.7 Les méthodes obsolètes doivent être retirées mais conservées à des fins d'archivage et clairement annotées comme étant obsolètes. La différence des résultats obtenus avec la méthode révisée et la méthode obsolète doit être établie de façon à pouvoir comparer les nouveaux résultats aux anciens.
- 17.8 Lorsque des méthodes sont révisées, la validation doit aussi être mise à jour. La révision peut être mineure, elle peut porter sur une modification de la taille des échantillons, l'emploi de réactifs différents. Par contre, elle peut porter sur des modifications importantes, telles que l'emploi d'une technologie ou d'une méthodologie radicalement différente. Le niveau de la nouvelle validation qui est exigé est proportionnel à l'ampleur des modifications apportées à la méthode.

## 18. VALIDATION DE LA METHODE

- 18.1 Il faut effectuer des contrôles pour s'assurer que les caractéristiques des performances d'une méthode sont bien comprises et pour démontrer que la méthode est scientifiquement robuste dans les conditions dans lesquelles elle sera appliquée. Ces contrôles sont communément connus sous le nom de validation. La validation d'une méthode établit, à l'aide d'études systématiques de laboratoire, que la méthode est adaptée aux besoins, c'est-à-dire que les caractéristiques de ses performances sont en mesure de fournir des résultats qui correspondent aux besoins du problème analytique. Les caractéristiques importantes des performances comprennent :

- Sélectivité & spécificité (Description du mesurande) ;
- Etendue de mesure ;
- Etalonnage et traçabilité ;
- Justesse \* ;
- Linéarité ;
- Limite de détection / Limite de quantification ;
- Robustesse;
- Fidélité.

\* Dans certains domaines de mesures chimiques, le terme rendement est employé pour décrire le biais total, dans d'autres domaines, le mot rendement désigne seulement certains éléments du biais.

Les caractéristiques précédentes sont interdépendantes, elles sont nombreuses à contribuer à la mesure globale de l'incertitude et les résultats obtenus peuvent être utilisés pour évaluer l'incertitude de la mesure (Voir la section 16 et se référer au C13) pendant la validation.

Les bonnes pratiques dans la validation de méthodes sont décrites dans un Guide EURACHEM (Réf. A3). Il est à remarquer que l'interprétation de certains des termes précédents et les conventions utilisées dans leur détermination ne font pas l'unanimité. Ainsi, lorsque l'on déclare les résultats de la validation, il est recommandé de déclarer les conventions qui ont été suivies.

- 18.2 L'étendue de la validation doit être clairement déclarée dans la méthode documentée de manière à ce que l'utilisateur puisse évaluer si la méthode répond à ses besoins spécifiques.
- 18.3 Des méthodes normalisées auront été mises au point et validées par un groupe d'experts travaillant en collaboration (Réf. C14 - C19). Cette mise au point doit comporter une phase de réflexion sur tous les aspects indispensables de la validation et de l'incertitude correspondante. Toutefois, il en va toujours de la responsabilité de l'utilisateur de veiller à ce que les éléments de validation documentés dans la méthode soient suffisamment exhaustifs pour répondre entièrement à ses besoins. Même si la validation est complète, l'utilisateur doit encore vérifier s'il est possible d'observer les caractéristiques documentées des performances (par exemple, l'exactitude et la fidélité) dans son propre laboratoire.
- 18.4 Comme indiqué ci-dessus, les avis sur la terminologie et le procédé de validation d'une méthode sont partagés. Les explications qui suivent complètent celles qui figurent dans d'autres parties de ce guide et se veulent davantage être des conseils qu'un point de vue définitif.
- 18.5 **La sélectivité** d'une méthode désigne dans quelle mesure cette méthode permet de doser un (des) analyte(s) particulier(s) dans un mélange complexe sans qu'il y ait d'interférence avec les autres composants présents dans le mélange. Une méthode qui est sélective pour un analyte ou un groupe d'analytes est dite **spécifique**. La possibilité d'appliquer cette méthode doit être étudiée à l'aide de divers échantillons, allant des étalons de mesure purs jusqu'à des mélanges ayant des matrices complexes. Dans chaque cas, il faut déterminer le rendement de ou des analyte(s) en question et les influences des interférences soupçonnées qui auront été dûment déclarées. Dans la méthode, il faut documenter toutes les restrictions concernant la possibilité d'appliquer la technique. Ce travail permettra de faire une description claire du mesurande.
- 18.6 **Etendue de mesure** : pour les analyses quantitatives, l'étendue de mesure pour une méthode est déterminée en examinant des échantillons présentant différentes concentrations d'analyte et en déterminant la gamme des concentrations pour laquelle on peut obtenir une incertitude acceptable. La gamme de travail est généralement plus vaste que la gamme linéaire, que l'on détermine en analysant un certain nombre d'échantillons ayant différentes concentrations

d'analyte et en calculant la régression à partir des résultats, habituellement à l'aide de la méthode des moindres carrés. Pour qu'une méthode soit efficace, il n'est pas indispensable que la relation entre la réponse de l'analyte en fonction de sa concentration soit parfaitement linéaire. Pour les méthodes qui présentent une linéarité satisfaisante, il suffit habituellement de tracer une courbe d'étalonnage en se servant d'étalons de mesure à cinq concentrations différentes (+ 1 blanc). Des étalons de mesure supplémentaires seront nécessaires lorsque la linéarité n'est pas satisfaisante. Dans les analyses qualitatives, il est fréquent d'analyser des échantillons en double et des étalons de mesure sur une gamme de concentrations afin de déterminer pour quelle concentration on peut obtenir un point limite fiable entre détection et non-détection (voir également le paragraphe 18.8).

- 18.7 **La linéarité** pour les méthodes quantitatives est déterminée en analysant des échantillons ayant des concentrations d'analyte réparties sur toute l'étendue de mesure revendiquée pour la méthode. On se sert des résultats pour calculer une droite de régression en fonction de la valeur calculée d'analyte à l'aide de la méthode des moindres carrés. Ce principe est applicable si une méthode est linéaire sur un intervalle donné mais ce n'est pas une nécessité absolue. Quand la linéarité est impossible à obtenir pour une procédure particulière, il faut déterminer pour les calculs un algorithme approprié.
- 18.8 Pour les méthodes qualitatives, il se peut qu'il existe un seuil de concentration en dessous duquel une identification positive n'est plus fiable. L'éventail des réponses doit être examiné en testant une série d'échantillons et d'étalons de mesure, comprenant des blancs d'échantillons et des échantillons contenant une gamme de concentrations d'analyte. Pour chaque concentration, il faudra analyser approximativement 10 échantillons. Il faut tracer une courbe de réponses des pourcentages de résultats positifs (ou négatifs) en fonction de la concentration. A partir de celle-ci, on pourra déterminer la concentration seuil à laquelle l'analyse n'est plus fiable. Dans l'exemple présenté ci-dessous, l'identification positive de l'analyte cesse d'être fiable à 100 % en dessous de 100  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ .

**Exemple :**

<i>Concentration</i> ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	<i>Nombre de répétitions</i>	<i>Positif / Négatif</i>
200	10	10 / 0
100	10	10 / 0
75	10	5 / 5
50	10	1 / 9
25	10	0 / 10
0	10	0 / 10

- 18.9 La **limite de détection** d'un analyte est souvent déterminée à l'aide d'analyses répétées d'une portion à analyser d'un blanc et c'est la concentration d'analyte dont la réponse est équivalente à la réponse moyenne du blanc plus 3 écarts types. Il se peut que sa valeur varie pour différents types d'échantillons.
- 18.10 La **limite de quantification** est la plus faible concentration d'analyte que l'on peut déterminer avec un degré d'incertitude acceptable. Il faut la déterminer à l'aide d'un étalon de mesure ou d'un échantillon approprié, c'est-à-dire habituellement le point le plus bas sur la courbe d'étalonnage (le blanc excepté). Il ne faut pas la déterminer par extrapolation. D'autres conventions consistent à prendre la limite égale à 5, 6 ou 10 écarts types de la mesure du blanc.
- 18.11 **Robustesse** : (on introduit parfois le terme de rugosité). Lorsque deux laboratoires différents utilisent la même méthode, ils introduisent inévitablement de légères variations dans la procédure qui peuvent ou non avoir une influence significative sur les performances de la méthode. On teste la robustesse d'une méthode en introduisant délibérément de petites

modifications à la méthode et en examinant les conséquences. Il faut parfois envisager plusieurs facteurs mais comme la majorité d'entre eux aura un effet négligeable, en principe il sera possible d'en faire varier plusieurs en même temps. La robustesse est normalement évaluée par le laboratoire d'origine, avant que les autres laboratoires ne collaborent à leur tour.

- 18.12 Le **biais** (parfois appelé **rendement ou taux de récupération**) d'un système de mesure (méthode) est l'erreur systématique de ce système de mesure. Les questions que soulèvent l'estimation du biais et la récupération font l'objet d'une discussion dans le paragraphe 15.4.

En plus d'évaluer le biais, il est essentiel d'estimer l'incertitude de la mesure associée au biais et d'inclure cette composante dans l'estimation globale de l'incertitude de la mesure.

- 18.13 La **fidélité** d'une méthode est une façon d'exprimer l'écart qui sépare deux résultats d'essais indépendants et s'exprime habituellement sous forme d'écart type. Elle dépend généralement de la concentration d'analyte et cette dépendance doit être déterminée et documentée. Elle peut être exprimée de différentes manières en fonction des conditions dans lesquelles elle est calculée. La répétabilité est un type de précision se rapportant aux mesures faites dans des conditions qui peuvent être répétées, c'est-à-dire: même méthode ; même matériau ; même opérateur ; même laboratoire; bref délai. La reproductibilité est un concept de précision se rapportant à des mesures faites dans des conditions reproductibles, c'est-à-dire: même méthode; opérateur différent ; laboratoires différents ; matériel différent ; délai long. La fidélité est une composante de l'Incertainitude de la Mesure (voir section 16).

- 18.14 Il convient de noter que ces modes d'expression de la fidélité se rapportent aux analyses quantitatives. Les analyses qualitatives peuvent être traitées d'une manière légèrement différente. L'analyse qualitative est effectivement une mesure de type oui/non pour une valeur seuil donnée de l'analyte. Pour les méthodes qualitatives, il est impossible d'exprimer la précision sous forme d'un écart type ou d'un coefficient de variation combiné, mais on peut l'exprimer sous forme de taux de vrais et de faux positifs (et négatifs). Il faut déterminer ces taux pour plusieurs concentrations, en dessous, au niveau et au-dessus du niveau seuil. Il faut utiliser les résultats obtenus à partir d'une méthode comparative si cette méthode appropriée existe. Si une telle méthode n'existe pas, on peut analyser des échantillons de blancs enrichis et non enrichis.

% de faux positifs = faux positifs X 100/négatifs totaux connus

% de faux négatifs = faux négatifs X 100/positifs totaux connus

- 18.15 La confirmation est parfois confondue avec la répétabilité. Alors que la répétabilité demande de réaliser la mesure plusieurs fois à l'aide d'une même technique, la confirmation demande de réaliser la mesure à l'aide de plusieurs techniques. La confirmation accroît la confiance placée dans une technique que l'on examine et elle se révèle particulièrement intéressante quand des techniques supplémentaires font appel à des principes significativement différents. Dans certaines applications par exemple, l'analyse par chromatographie en phase gazeuse de substances organiques inconnues, l'emploi de techniques de confirmation est essentiel.

## 19. ETALONNAGE

- 19.1 L'étalonnage est un ensemble d'opérations qui établissent, dans des conditions spécifiées, la relation entre les valeurs de la grandeur indiquées par un instrument de mesure ou un système de mesure ou les valeurs représentées par une mesure matérialisée ou par un matériau de référence et les valeurs correspondantes de la grandeur réalisées par des étalons (se référer au VIM-B6). La manière habituelle de réaliser un étalonnage consiste à soumettre des quantités connues du paramètre quantifiable (par exemple à l'aide d'un étalon de mesure ou d'un matériau de référence) au procédé de mesure et de relever la réponse obtenue lors de la



mesure. Des précisions plus détaillées sur les matériaux de référence sont données dans la section suivante.

- 19.2 Il faut concevoir le programme global d'étalonnage dans le laboratoire de chimie pour être sûr que toutes les mesures ayant un effet significatif sur les résultats d'analyse ou d'étalonnage puissent être raccordées à un étalon de mesure, de préférence un étalon de mesure national ou international tel qu'un matériau de référence. Quand cela est approprié et réalisable, il faut utiliser les Matériaux de Référence Certifiés. Lorsqu'il n'existe pas d'étalons de mesure officiellement conçus, une substance ayant des propriétés et une stabilité appropriées ou bien préparée par le laboratoire doit être choisie et utilisée comme étalon de mesure du laboratoire. Les propriétés requises pour cette substance doivent être mises en évidence à l'aide d'un contrôle renouvelé, de préférence par plusieurs laboratoires et à l'aide de plusieurs méthodes différentes qui ont été validées (voir le Guide ISO 35 – Réf. C6).
- 19.3 Les essais analytiques peuvent être subdivisés en classes générales selon le type d'étalonnage exigé :
- 19.3.1 Certains essais analytiques dépendent essentiellement de la mesure de propriétés physiques, comme la mesure du poids en gravimétrie et la mesure du volume en titrimétrie. Puisque ces mesures ont un effet significatif sur les résultats de l'essai, un programme adéquat d'étalonnage pour ces paramètres quantifiables est essentiel. De plus, l'étalonnage des instruments de mesure utilisés pour déterminer la pureté ou la quantité ou la concentration des étalons chimiques doit être envisagé.
- 19.3.2 Lorsque l'on se sert d'un essai pour mesurer une propriété conventionnelle d'un échantillon, comme le point éclair, le matériel est souvent défini dans une méthode normalisée nationale ou internationale et il faut utiliser pour l'étalonnage des matériaux de référence traçables quand ils existent. Le laboratoire doit contrôler le matériel neuf ou acheté depuis peu avant de l'utiliser pour en vérifier la conformité par rapport au modèle spécifié et aux exigences en matière de performances et de dimensions.
- 19.3.3 Des appareils comme les chromatographes et les spectromètres, qui nécessitent un étalonnage pour leur fonctionnement normal, doivent être étalonnés à l'aide de matériaux de référence ayant une composition connue (généralement des solutions de produits chimiques purs).
- 19.3.4 Dans certains cas, on peut effectuer l'étalonnage de l'ensemble de la technique analytique en comparant le résultat de la mesure obtenue à partir d'un échantillon avec le résultat obtenu à l'aide d'un matériau de référence approprié que l'on a soumis au même processus analytique complet que l'échantillon. Le matériau de référence peut être soit un mélange synthétique préparé dans le laboratoire à partir de matériaux de pureté connue (et de préférence certifiés) soit un matériau de référence certifié représentatif d'une matrice acheté tel quel. Toutefois, dans ces cas là, il faut être sûr d'une étroite correspondance entre l'échantillon à analyser et le matériau de référence représentatif d'une matrice, en termes de nature de la matrice et la concentration de l'analyte.
- 19.4 Toutefois, dans de nombreux cas, l'étalonnage n'est effectué que lors de l'étape finale des mesures. Par exemple, l'étalonnage d'une méthode de chromatographie en phase gazeuse peut être effectué à l'aide d'une série d'étalons de mesure qui sont des solutions synthétiques de l'analyte en question à différentes concentrations. Cet étalonnage ne tient pas compte de facteurs tels que la contamination ou les pertes qui surviennent pendant les phases de préparation et d'extraction ou de dérivation de l'échantillon. Il est par conséquent essentiel, pendant le processus de validation de la méthode, d'examiner les problèmes éventuels de

contamination et de pertes en introduisant des matériaux de référence représentatifs d'une matrice ou des échantillons enrichis dans la totalité du processus de mesure et de concevoir la procédure d'étalonnage quotidienne ainsi que les vérifications du contrôle de la qualité correspondant (Voir aussi le paragraphe 15.4).

- 19.5 Des programmes distincts d'étalonnage doivent être mis en place en fonction des exigences spécifiques de l'analyse. Ainsi, il peut être nécessaire de vérifier l'étalonnage des appareils après chaque arrêt, qu'il soit délibéré ou non et après usage ou tout autre entretien important. Le niveau et la fréquence de l'étalonnage doivent être fondés sur l'expérience préalable et être au moins équivalents à ceux que le fabricant préconise. Des conseils en matière d'étalonnage sont donnés en Annexe B et comprennent les intervalles classiques d'étalonnage pour divers types d'appareils simples et indiquent les paramètres qui peuvent nécessiter un étalonnage sur des appareils analytiques plus complexes. La fréquence d'étalonnage exigée dépendra de la stabilité du système de mesure, du degré d'incertitude exigé et du caractère critique ou non de l'activité.
- 19.6 Les procédures permettant d'effectuer les étalonnages doivent être correctement documentées, soit comme partie intégrante des méthodes analytiques spécifiques, soit sous la forme d'un document général d'étalonnage. La documentation doit indiquer comment réaliser l'étalonnage, avec quelle fréquence cet étalonnage doit être effectué, les mesures à prendre au cas où surviendrait une erreur d'étalonnage. Il faut également indiquer la fréquence du réétalonnage des étalons de mesures physiques.

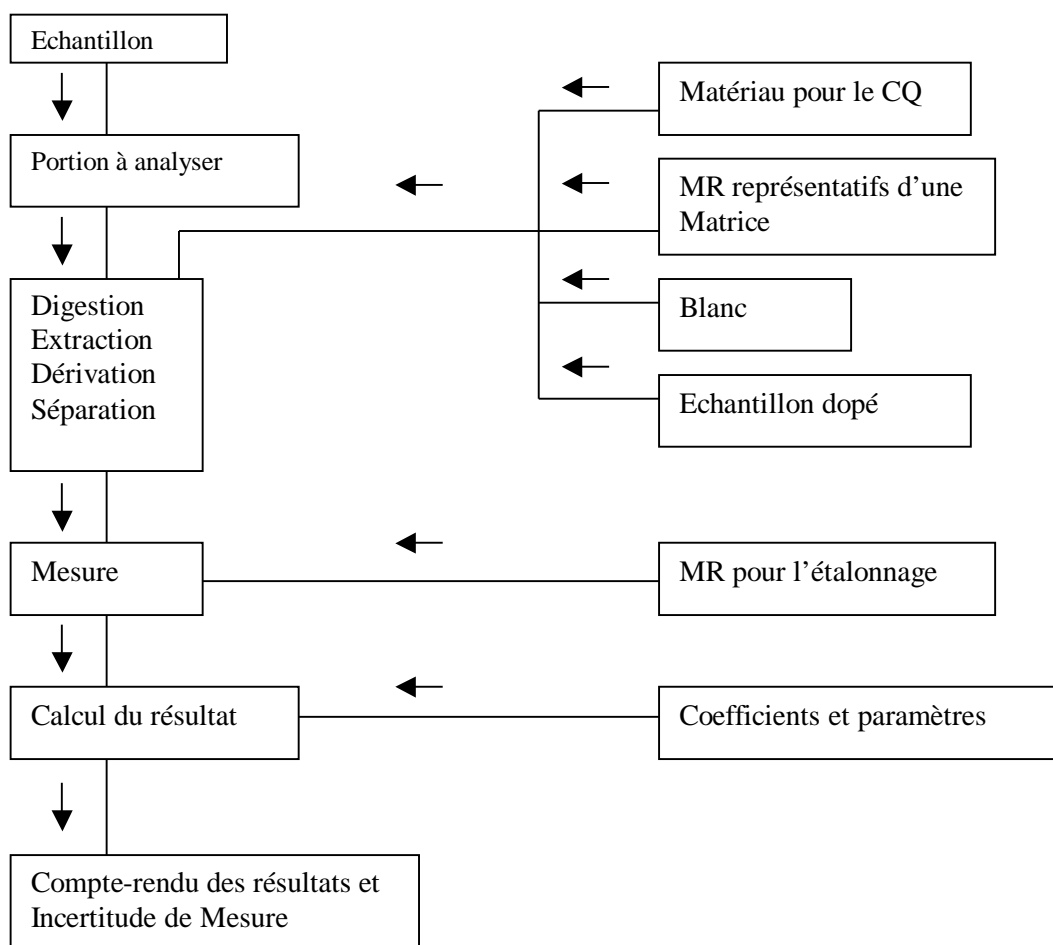


FIGURE 1

- 19.7 L'étalonnage de la verrerie volumétrique est applicable normalement à un solvant particulier pour une température particulière. L'étalonnage est rarement valide lorsque la verrerie est utilisée avec d'autres solvants en raison de densité, de caractéristiques de mouillabilité, de tension superficielle différentes, etc. Ceci est particulièrement pertinent pour la verrerie volumétrique étalonnée dans le but de délivrer un certain volume. Un autre matériel volumétrique peut être affecté lorsque l'on utilise des solvants dont les coefficients de dilatation thermique sont élevés. Dans ces cas-là, la verrerie doit être de nouveau étalonnée à l'aide du solvant correspondant et à la température qui convient. Sinon, pour obtenir la précision la plus élevée, les mesures peuvent souvent être effectuées à l'aide de la masse plutôt qu'à l'aide du volume.
- 19.8 La Figure 1 est une technique analytique classique et illustre les rôles respectifs de l'étalonnage, de la validation de la méthode et du contrôle qualité.

## 20 MATERIAUX DE REFERENCE

- 20.1 Une série de Guides ISO se rapportant aux matériaux de référence est disponible (Réf. C1 – C6).
- 20.2 *Matériaux de référence et matériaux de référence certifiés* sont définis dans la section 3. On les utilise pour étalonner, valider la méthode, vérifier les mesures, évaluer l'incertitude des Mesures et à des fins de formation.
- 20.3 Les matériaux de référence peuvent prendre différentes formes, y compris les Matériaux de Référence MR composés de substance pure, des Matériaux de Référence (MR) représentatifs d'une matrice et des solutions ou des mélanges. Tous les exemples suivants sont des exemples de matériaux de référence :
- Chlorure de sodium pur à 95 % ;
  - une solution aqueuse contenant 1 % (m/v) de sulfate de cuivre (II) et 2 % (m/v) de chlorure de magnésium ;
  - un polymère en poudre ayant une distribution des masses molaires;
  - un solide cristallin dont la température de fusion se situe entre 150 et 151 °C ;
  - une poudre de lait deshydraté contenant une quantité connue de vitamine C.
- 20.4 Pour de nombreux types d'analyses, l'étalonnage peut être effectué à l'aide de matériaux de référence préparés dans le laboratoire à partir de produits chimiques d'une pureté et d'une composition connues. Certains produits chimiques peuvent être achetés avec un certificat des fabricants sur lequel est indiquée la pureté. Sinon, des produits chimiques d'une pureté déclarée mais non certifiée peuvent être achetés auprès de fournisseurs de bonne réputation. Quelle qu'en soit l'origine, il en va de la responsabilité de l'utilisateur d'établir que la qualité de ces substances est satisfaisante. Parfois, le laboratoire devra effectuer des analyses complémentaires. Normalement, un nouveau lot de produit chimique doit être contrôlé par rapport au lot précédent. Il est préférable que tous les produits chimiques utilisés comme Matériaux de Référence soient achetés auprès de fabricants qui disposent d'un système d'assurance qualité (AQ) éprouvé. Toutefois, un système d'assurance qualité (AQ) ne garantit pas automatiquement la qualité des produits du fabricant et les laboratoires doivent prendre toutes les mesures raisonnables pour confirmer la qualité des matériaux critiques. Le contrôle des impuretés est important, en particulier pour les analyses de traces, quand elles sont susceptibles de provoquer des interférences. De plus, il faut faire attention au fait que les fournisseurs ne donnent pas toujours d'informations au sujet de toutes les impuretés. Il faut être particulièrement vigilant aux recommandations des fabricants relatives au stockage et à la durée de conservation.

- 20.5 L'utilisation de matériaux de référence appropriés peut fournir une traçabilité essentielle et permettre aux analystes de démontrer l'exactitude des résultats, d'étalonner le matériel et les méthodes, de contrôler les performances du laboratoire et de valider les méthodes ainsi que de permettre la comparaison des méthodes en les utilisant comme étalons de transfert (mesure). Leur usage est fortement conseillé lorsque que c'est approprié.
- 20.6 L'incertitude de la pureté d'un matériau de référence composé d'une substance pure doit être examinée par rapport à l'incertitude associée aux autres aspects de la méthode. De préférence, l'incertitude associée au matériau de référence, utilisé à des fins d'étalonnage, ne doit pas contribuer de plus d'un tiers à l'incertitude globale de la mesure.
- 20.7 La composition du matériau de référence certifié doit être aussi proche que possible de celle des échantillons. Lorsqu'il existe des interférences de matrice, il faut de préférence valider une méthode en se servant d'un matériau de référence représentatif d'une matrice certifié de façon fiable. Si ce matériau n'existe pas, l'utilisation d'un échantillon dopé associé à un matériau de référence peut être tolérée.
- 20.8 Il est essentiel que tous les matériaux de référence certifiés utilisés aient été produits et caractérisés d'une manière valide sur le plan technique. Les utilisateurs des Matériaux de Référence Certifiés (MRC) doivent être avertis que tous les matériaux ne sont pas validés avec le même niveau de rigueur. Des détails sur les essais d'homogénéité, les essais de stabilité, les méthodes utilisées pour la certification et les incertitudes et les variations dans les valeurs d'analytes déclarées sont habituellement disponibles auprès du fabricant et doivent servir à juger de la qualité. Le matériau doit être accompagné d'un certificat qui comporte une estimation de l'incertitude de la valeur certifiée (voir section 16). Le Guide ISO 34 (Réf. C5) et un Guide ILAC (Réf. B15) traite des critères de compétences exigées de la part des fabricants de matériaux de référence. Ces guides peuvent fournir la base en vue d'une future évaluation des fabricants de matériaux de référence.
- 20.9 Les matériaux de référence et les matériaux de référence certifiés doivent être clairement étiquetés de manière à être identifiés et référencés sans ambiguïté par rapport aux certificats ou à d'autres documents les accompagnant. Les renseignements doivent être accessibles et indiquer la durée de vie, les conditions de conservation, les conditions d'application et les restrictions d'emploi. Les matériaux de référence préparés dans le laboratoire, comme par exemple les solutions, doivent être traités comme des réactifs en ce qui concerne l'étiquetage, voir le paragraphe 14.2.
- 20.10 Les matériaux de référence et les étalons de mesure doivent être manipulés de façon à les protéger de la contamination ou de la dégradation. Les procédures de formation du personnel doivent refléter ces exigences.

## 21 CONTROLE QUALITE ET CONTRÔLE DES COMPETENCES

- 21.1 La signification des termes « contrôle qualité » et « Assurance Qualité » (AQ) varie souvent selon le contexte. En termes pratiques, l'assurance qualité (AQ) se rapporte aux mesures globales prises par le laboratoire pour maîtriser la qualité, tandis que le contrôle qualité décrit toutes les mesures qui touchent la qualité de tous les échantillons ou des lots d'échantillons.
- 21.2 Dans leurs systèmes de qualité et pour contrôler les performances analytiques quotidiennes et de lot à lot, les laboratoires doivent pratiquer un niveau approprié de vérifications de Contrôle de Qualité (CQ) interne et participer autant que possible à des programmes appropriés de tests d'aptitude (CQ externe). Le niveau et le type de CQ dépendront de l'importance, de la nature et de la fréquence des analyses, de la taille des lots, du degré d'automatisation et de la difficulté et de la fiabilité des contrôles.

- 21.3 **CQ Interne** : celui-ci peut prendre des formes variées dont l'emploi de blancs ; d'étalons de mesure ; des échantillons dopés ; des échantillons en aveugle ; des analyses répétées des mêmes échantillons et échantillons pour le CQ. L'usage de cartes de contrôle est recommandé, particulièrement pour le suivi des échantillons de contrôle du (CQ) (Réf. C20 - 22).
- 21.3.1 Le niveau du Contrôle Qualité (CQ) adopté doit être manifestement suffisant pour garantir la validité des résultats. On peut se servir de différents types de contrôle qualité pour suivre les différents types de variation observés dans la technique. Les échantillons destinés au Contrôle Qualité (CQ), analysés à intervalles donnés dans le lot d'échantillons signaleront toute dérive dans le système ; l'usage de divers types de blancs indiquera quelles sont les contributions qui reviennent à l'appareil comparées à celles de l'analyte ; les analyses réalisées en double exemplaire fournissent un contrôle de la répétabilité, au même titre que les échantillons en aveugle.
- 21.3.2 Les échantillons destinés au Contrôle Qualité (CQ) sont des échantillons typiques qui sont suffisamment stables et dont les quantités suffisantes permettent de procéder à des analyses pendant un temps relativement long. Pendant toute cette période, on peut suivre la variation aléatoire des performances de la technique analytique en contrôlant la valeur analysée de l'échantillon prévu pour le contrôle qualité (CQ), habituellement en plaçant celle-ci sur une carte de contrôle. Tant que la valeur de l'échantillon prévu pour le Contrôle Qualité (CQ) est acceptable, il est probable que les résultats obtenus pour les échantillons du même lot que l'échantillon du Contrôle Qualité (CQ) puissent être considérés comme fiables. La recevabilité de la valeur obtenue avec l'échantillon du Contrôle Qualité (CQ) doit être vérifiée dès que possible dans la procédure analytique de manière à ce que, dans l'éventualité d'une défaillance du système, il y ait un minimum de travail inutile effectué sur des échantillons douteux.
- 21.3.3 Il en va de la responsabilité de l'analyste de fixer et de justifier un niveau approprié de contrôle qualité, fondé sur une évaluation du risque qui prend en compte la fiabilité de la méthode et l'importance du travail. Il est généralement admis que pour les analyses de routine, un niveau de Contrôle Qualité (CQ) interne de 5 % est considéré comme raisonnable, c'est-à-dire, 1 échantillon tous les 20 échantillons analysés doit être un échantillon destiné au Contrôle Qualité (CQ). Toutefois, pour les méthodes de routine robustes avec un nombre d'échantillons élevé, un niveau de Contrôle Qualité (CQ) inférieur peut être raisonnable. Pour des procédures plus complexes, un niveau égal à 20 % n'est pas inhabituel et il arrive parfois qu'un niveau de 50 % soit exigé. Pour les analyses qui sont peu pratiquées, il faut effectuer un système complet de validation à chaque fois. Celui-ci peut nécessiter généralement l'emploi d'un matériau de référence contenant une concentration certifiée ou connue d'analyte, puis des analyses en plusieurs exemplaires de l'échantillon et de l'échantillon enrichi (un échantillon auquel une quantité connue d'analyte a été délibérément ajoutée). Ces analyses pratiquées plus fréquemment doivent faire l'objet de procédures systématiques de Contrôle Qualité (CQ) intégrant l'emploi de courbes de contrôle et d'échantillons de contrôle.
- 21.4 **Tests d'aptitude (Contrôle Qualité externe)** : une des meilleures façons pour un laboratoire d'analyses de contrôler ses performances par rapport à la fois à ses propres exigences et par rapport aux autres laboratoires, est de participer régulièrement à des programmes de tests des compétences (se référer au paragraphe C7). Les tests d'aptitude contribuent à mettre en évidence non seulement les performances en matière de répétabilité et de reproductibilité entre les laboratoires, mais également les erreurs systématiques, c'est-à-dire les biais. Les tests d'aptitude et d'autres types de comparaisons interlaboratoire sont reconnus comme constituant un moyen essentiel du contrôle de la qualité aux niveaux national et international.

21.5 Les organismes d'accréditation reconnaissent aussi l'intérêt de ces programmes de tests en tant que preuves objectives de la compétence du laboratoire et de l'efficacité du procédé d'évaluation lui-même. Dans la mesure du possible, les laboratoires doivent choisir des programmes de tests d'aptitude qui procèdent conformément aux bonnes pratiques internationales (se reporter au paragraphe C7) et qui présentent des signes évidents de qualité, par exemple par l'accréditation ou d'autre revue équivalente (se reporter au paragraphe B16). Les laboratoires accrédités ont normalement l'obligation de participer à des tests d'aptitude, (quand des programmes adéquats existent), au titre même de leurs protocoles d'assurance qualité (AQ). Il est important de vérifier les résultats des tests d'aptitude pour contrôler les performances et prendre éventuellement des mesures correctives.

## 22 ORDINATEURS ET SYSTEMES CONTROLES PAR ORDINATEUR

22.1 Dans les laboratoires qui réalisent des analyses chimiques, les ordinateurs présentent des utilisations très variées, dont :

- Contrôle des conditions environnementales critiques ;
- Suivi et contrôles des stocks ;
- Programmes d'étalonnage et de maintenance ;
- Contrôle des stocks de réactifs et des étalons de mesure ;
- Conception et résultats des expériences statistiques ;
- Programmation des échantillons et suivi de l'activité ;
- Création des cartes de contrôle ;
- Suivi des procédures de tests ;
- Contrôle des instruments automatisés ;
- Saisie, mémorisation, extraction, traitement des données, manuellement ou automatiquement ;
- Association des échantillons et des données bibliographiques ;
- Création des comptes-rendus d'analyses ;
- Traitement de texte ;
- Communication.

22.2 Les interfaces et les câbles assurent des liaisons physiques entre différentes parties de l'ordinateur ou entre différents ordinateurs. Il est important de choisir les interfaces et les câbles pour que ceux-ci soient appropriés à l'application spécifique puisqu'ils peuvent sérieusement affecter la vitesse et la qualité du transfert des données.

22.3 L'environnement des essais chimiques donne lieu à des risques particuliers pour le fonctionnement des ordinateurs et le stockage du matériel informatique. Dans les manuels d'exploitation, on peut habituellement trouver des conseils en la matière, cependant il convient de prendre des précautions particulières afin d'éviter des dégâts occasionnés par les produits chimiques, par la contamination microbiologique ou la poussière, la chaleur, l'humidité et les champs magnétiques.

22.4 La validation initiale doit permettre de vérifier le plus grand nombre d'aspects possibles du fonctionnement d'un ordinateur. Des contrôles semblables doivent être effectués si l'utilisation qui est faite de l'ordinateur change ou après le contrôle ou la mise à jour des logiciels. Lorsqu'un ordinateur est utilisé pour recueillir et traiter des données associées à des analyses chimiques, pour valider cette fonction, il suffit habituellement de supposer que le fonctionnement est correct si l'ordinateur fournit les réponses attendues lorsque l'on rentre des paramètres connus. On peut valider les programmes informatiques qui effectuent les calculs en comparant avec des résultats obtenus manuellement. Il convient de noter que certaines erreurs surviendront uniquement quand un ensemble particulier de paramètres est entré. Dans les analyses chimiques, il faut procéder à des contrôles appropriés sur la collecte de données et les

fonctions de traitement des données à l'aide d'un Matériau de Référence Certifié pour la validation initiale, avec un étalon secondaire de mesure tel qu'un matériau du contrôle qualité utilisé pour des contrôles réguliers et répétés. Toutes les recommandations faites par le fabricant doivent être prises en considération. La procédure de validation employée pour un système particulier et toutes les données consignées pendant la validation doivent être documentées. Il peut être difficile de valider ces systèmes indépendamment de l'appareil analytique délivrant le signal original. Habituellement, on valide en une seule fois l'ensemble du système, en utilisant des étalons chimiques de mesure ou des matériaux de référence. Ce mode de validation est normalement acceptable. Il convient d'illustrer la validation à l'aide d'exemples d'applications caractéristiques :

- 22.4.1 **Les logiciels de traitement de texte** sont largement utilisés dans les laboratoires pour créer de nombreux documents variés. Le laboratoire doit s'assurer que l'usage des logiciels de traitement de texte est suffisamment contrôlé pour éviter l'édition de comptes-rendus ou d'autres documents sans autorisation. Dans les cas les plus simples, où l'ordinateur joue plus ou moins le rôle d'une machine à écrire électronique, la validation est obtenue à l'aide d'un contrôle manuel des éditions sur papier. Des systèmes plus sophistiqués lisent et traitent les données pour ensuite produire automatiquement des rapports dans des formats prédéterminés. Ces systèmes nécessiteront des contrôles supplémentaires.
- 22.4.2 **Les appareils contrôlés par microprocesseur** auront normalement une procédure d'autocontrôle qui s'active lors de l'allumage de l'appareil ; Cette procédure comprendra l'identification et le contrôle de tous les périphériques. Bien souvent, le logiciel est inaccessible. Dans la plupart des cas, on peut effectuer la validation en testant les divers aspects du fonctionnement des appareils à l'aide de paramètres connus, par exemple en analysant des matériaux de référence, des étalons de mesures physiques ou chimiques ou des échantillons prévus pour le contrôle qualité.
- 22.4.3 **Manipulation des données ou systèmes de traitement, systèmes d'intégration.** Avant de pouvoir être traitée, la donnée qui sort du système analytique doit habituellement être convertie en un signal numérique à l'aide d'un convertisseur analogique / numérique. La donnée numérique est ensuite traduite en un signal identifiable (nombres, pics, spectres selon le système) par l'algorithme du logiciel. L'algorithme prend différentes options (comme celle de déterminer où commence et où finit le pic ou si un chiffre doit être arrondi à la valeur supérieure ou inférieure) conformément aux instructions programmées. L'algorithme est une source fréquente de résultats inattendus et une validation doit tester la logique qui sous-tend les options prises par l'algorithme.
- 22.4.4 **Système automatisé et géré par ordinateur.** Ceci peut englober un ou plusieurs des exemples déjà cités, qui fonctionnent soit simultanément soit selon une séquence chronologique contrôlée. Normalement, on validera ces systèmes en contrôlant que leur fonctionnement est satisfaisant (y compris leurs performances dans des conditions extrêmes) et en déterminant la fiabilité du système avant de le laisser fonctionner sans surveillance. La validation doit comprendre une validation de chaque composant, plus un contrôle général sur le dialogue entre chaque composant et l'ordinateur de contrôle. Il faut procéder à une évaluation des causes probables de dysfonctionnement du système. Il faut surtout vérifier que l'ordinateur, les interfaces et les câbles de connexion aient une capacité suffisante pour les tâches requises. Si l'une des parties du système est surchargée, son fonctionnement ralentira et il se pourrait que des données soient perdues. Ceci pourrait avoir de graves conséquences si les divers traitements utilisent des sous-programmes chrono-séquencés. Dans la mesure du possible, le logiciel de contrôle doit être ajusté de manière à identifier et à mettre en évidence un dysfonctionnement éventuel et les signaux associés. L'emploi

d'échantillons utilisés pour le contrôle qualité et d'étalons passés à intervalles réguliers dans les lots d'échantillons doit suffire à vérifier quotidiennement que les performances sont correctes. On peut contrôler les sous-programmes de calcul en les testant avec des valeurs de paramètres connus. Le transfert électronique des données doit être contrôlé dans le but de s'assurer qu'il n'y a pas eu de corruption pendant la transmission. Ce contrôle peut être réalisé sur l'ordinateur à l'aide de « fichiers de vérification » mais, quand cela est réalisable, la transmission doit être sauvegardée à l'aide d'une édition sur papier des données.

22.4.5 *Systèmes de Gestion de l'Information des Laboratoires*. Les systèmes de gestion de l'information des laboratoires (LIMS) comme moyen de gestion des activités d'un laboratoire ont de plus en plus de succès. Un système de gestion de l'information des laboratoires (LIMS) est un système installé sur ordinateur doté d'un logiciel qui permet la saisie électronique, le calcul et la diffusion de données, souvent reçues directement depuis les appareils analytiques. Ils intègrent un traitement de texte, une base de données, un tableur et des ressources pour traiter les données et peuvent réaliser diverses fonctions, dont l'enregistrement et le suivi des échantillons ; l'affectation et la répartition des analyses ; la création des feuilles de travail ; le traitement des données saisies ; le contrôle qualité ; le contrôle financier ; la création de comptes-rendus. Le fonctionnement du système de gestion de l'information des laboratoires (LIMS) peut être limité au laboratoire ou bien faire partie d'un puissant système d'ordinateurs pour les sociétés. Les informations peuvent être entrées manuellement ou téléchargées directement depuis les appareils analytiques ou à partir d'autres appareils électroniques comme les lecteurs de codes à barres. Les informations peuvent être récupérées soit électroniquement soit sous forme de tirages papier.

Les sorties électroniques peuvent se composer de données brutes ou traitées écrites pour d'autres ordinateurs situés dans la société ou éloignés, qui pourront être transmises par modem ou courrier électronique. De même, l'information peut être téléchargée sur un disque. Lorsque les données passent d'un système à un autre, il y a un risque de corruption de données due à l'incompatibilité des systèmes ou à la nécessité de reformater les informations. Un système bien conçu permet d'atteindre de hauts niveaux d'assurance qualité (AQ), dès l'entrée de l'échantillon jusqu'à l'édition du compte-rendu final. Des exigences de validation particulières englobent la gestion des accès aux différentes fonctions et les voies d'audit dans le but de dresser un catalogue des altérations et enfin la gestion des fichiers. Lorsque les données sont transmises électroniquement, il faudra intégrer des contrôles de sécurité pour se prémunir contre la corruption de données et prévenir les accès non autorisés.

## 23 AUDIT ET REVUE DU LABORATOIRE

23.1 Se reporter au paragraphe 3.6 pour la terminologie.

23.2 Un aspect important de la gestion de la qualité concerne le réexamen périodique du système de qualité par la direction du laboratoire elle-même. En général, tous les aspects du système de qualité doivent être examinés au moins une fois par an. Le système doit être examiné de deux façons : tout d'abord, il doit être examiné dans le but de garantir que la documentation est suffisante pour permettre une mise en œuvre adéquate et cohérente et que le personnel se conforme vraiment au système décrit. Cet examen est communément appelé un audit interne (par opposition à l'audit externe ou évaluation effectuée par des organismes d'accréditation ou de certification). Dans un second temps, il faut examiner le système pour voir s'il répond aux exigences du laboratoire, de ses clients et s'il satisfait aux normes de management de la qualité. Sur un certain laps de temps, les besoins du laboratoire et de ses clients changeront et le système qualité devra évoluer pour continuer à remplir son rôle. Ce second type d'examen



est communément appelé revue et doit être effectué au moins une fois par an. Il est réalisé par la direction du laboratoire et tire ses informations de plusieurs sources, y compris des résultats des audits internes, des évaluations externes, de la participation aux programmes de tests d'aptitude, des études de contrôle de qualité interne, des tendances du marché, des réclamations et des compliments des clients, etc.

- 23.3 Le programme d'audits et de revue est normalement coordonné par le responsable qualité du laboratoire, qui est chargé de s'assurer que les auditeurs disposent d'une formation correcte, des conseils et de l'autorité adéquate pour mener à bien leur travail. Les audits sont normalement effectués par le personnel du laboratoire qui travaille en dehors du secteur qu'il examine. Ceci n'est pas toujours possible si le nombre d'employés est faible.
- 23.4 Les audits peuvent s'effectuer de deux façons. Dans l'audit horizontal, l'auditeur examinera en détail des aspects distincts du système de qualité, par exemple l'étalonnage ou les comptes-rendus. Dans l'audit vertical, l'auditeur choisira un échantillon et suivra son parcours depuis la réception jusqu'à son élimination, en examinant tous les aspects du système de qualité concernant son analyse.
- 23.5 Une liste de contrôle, détaillant les aspects d'un laboratoire d'analyses chimiques qui doivent être examinés pendant un audit qualité, est donnée en Annexe A de ce Guide.
- 23.6 La revue de direction doit être effectuée à intervalles réguliers. La fréquence d'une fois par an est normalement suffisante, bien que, pour les laboratoires dont les portées d'accréditation sont vastes, il peut être nécessaire de scinder la revue en modules distincts, qui peuvent être examinés tout au long de l'année. Les questions qui doivent être traitées lors de la revue annuelle comprennent le système qualité et les questions qui affectent la qualité analytique, les audits internes, les mesures correctives et préventives, les retours et les réclamations des clients.

---

## REFERENCES ET BIBLIOGRAPHIE

Le paragraphe suivant fournit des Références utiles {Sous-paragraphe A, B, C – dans le texte, il y est fait référence - Adresses des sites Web (D), une Bibliographie (E)}.

**A. Guides CITAC et EURACHEM**  
**(disponibles sur CITAC : [www.citac.ws](http://www.citac.ws) et EURACHEM : [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org))**

**B. REFERENCES ESSENTIELLES**

*Remarque : d'autres conseils prodigués par des Organismes Régionaux d'Accréditation sont également utiles ici (voir les adresses de sites Web dans le paragraphe D, numéros 7, 8 et 9 ci-dessous). De plus, la majorité des organismes nationaux d'accréditation publie des conseils venant à l'appui de leurs exigences (habituellement fondés sur les normes ISO).*

**C. AUTRES REFERENCES (Guides et Normes ISO)**

**D. ADRESSES DE SITES WEB UTILES**

**E. BIBLIOGRAPHIE**

## ACRONYMES

Ci-après figurent certains acronymes communément employés :

- AOAC – Association of Official Analytical Chemists (USA)  
Association des Chimistes Analytiques Officiels (EU)
- APLAC - Asia-Pacific Laboratory Accreditation Cooperation  
Coopération de l'Asie Pacifique pour l'Accréditation des Laboratoires
- BIPM – International Bureau of Weights and Measures  
Bureau International des Poids et Mesures
- CCQM – Consultative Committee for Amount Substance  
Comité Consultatif pour la Quantité de Matière
- CITAC – Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry  
Coopération sur la Traçabilité Internationale en Chimie Analytique
- EA - European Cooperation for Accreditation  
Coopération Européenne pour l'Accréditation
- CEI – International Electrotechnical Commission  
Commission Electrotechnique Internationale
- ILAC - International Laboratory Accreditation Cooperation  
Coopération Internationale d'Accréditation des Laboratoires
- ISO - International Organisation for Standardisation  
Organisation Internationale pour la Normalisation
- ISO/REMCO - International Organisation for Standardisation - Committee on Reference Materials  
Organisation Internationale pour la Normalisation - Comité chargé des Matériaux de Référence
- IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry  
Union Internationale de Chimie Fondamentale et Appliquée
- JCTLM - Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine  
Comité Mixte sur la Traçabilité en Médecine Biologique
- OCDE – Organisation for Economic Cooperation and Development  
Organisation pour la Coopération et le Développement Economiques
- OIML - International Organisation on Legal Metrology  
Organisation Internationale sur la Métrologie Légale

## ANNEXE A.

### *Audit qualité -Domaines particulièrement importants pour un laboratoire de chimie.*

#### 1. Personnel

- i) Le personnel dispose d'un capital de formations, de diplômes ou de formation professionnelle, d'expérience et de formation dans l'entreprise qui est en adéquation avec le travail qu'il fait.
- ii) La formation dans l'entreprise est effectuée selon des critères déterminés, qui sont dans la mesure du possible objectifs. Les dossiers de formation tenus à jour sont conservés.
- iii) Les essais ne sont effectués que par des analystes agréés.
- iv) L'auditeur observe les résultats du personnel qui effectue les analyses.

#### 2. Environnement

- i) L'environnement du laboratoire est adapté à l'activité qui y est pratiquée.
- ii) Les services et les installations du laboratoire sont appropriés à l'activité qui y est pratiquée.
- iii) Les activités qui risquent d'être incompatibles sont correctement séparées.
- iv) Les différents secteurs du laboratoire sont suffisamment propres et ordonnés pour ne pas compromettre la qualité du travail effectué
- v) Il existe une séparation convenable entre les zones de réception, de préparation, de nettoyage et de mesure des échantillons pour ne pas compromettre la qualité du travail effectué.
- vi) L'observation des réglementations en matière de sécurité est en accord avec les exigences des normes du management de la qualité.

#### 3. Matériel

- i) Le matériel utilisé est adapté aux besoins.
- ii) Les principaux appareils sont correctement entretenus et les dossiers de cette maintenance sont conservés.
- iii) Il existe des instructions appropriées pour l'usage des appareils.
- iv) L'essentiel du matériel, par exemple les balances, thermomètres, verrerie, minuteurs, pipettes, etc. est identifié individuellement, correctement étalonné (avec une traçabilité appropriée) et les certificats correspondants ou les autres dossiers prouvant la traçabilité jusqu'à des étalons nationaux de mesure sont disponibles.
- v) Le matériel étalonné est correctement étiqueté ou identifié d'une autre façon pour être certain de ne pas le confondre avec un matériel qui n'aurait pas été étalonné et être sûr que l'état de son étalonnage apparaîtra clairement aux yeux de tous les usagers.
- vi) Les procédures d'étalonnage des appareils et les contrôles de performances sont documentés et sont à la disposition des usagers.
- vii) Les contrôles de performances des appareils et les procédures d'étalonnage sont réalisés régulièrement et prouvent que l'étalonnage est conservé et que les performances quotidiennes sont acceptables. Une mesure corrective est entreprise quand cela est nécessaire.
- viii) Des dossiers mentionnant l'étalonnage, les contrôles de performances et les mesures correctives sont conservés.

#### 4. Méthodes et Procédures

- i) Les méthodes internes sont documentées de manière détaillée, correctement validées et certifiées pour l'utilisation.
- ii) Les modifications apportées aux méthodes sont certifiées comme il se doit.

- iii) Des doubles des méthodes publiées et officielles sont disponibles.
- iv) L'analyste dispose de la version la plus récente de la méthode.
- v) Les analyses se font conformément aux méthodes spécifiées et on s'en assure.
- vi) Les méthodes donnent suffisamment de conseils judicieux sur l'étalonnage et le contrôle qualité.
- vii) L'incertitude a été estimée.

### **5. Etalons de Mesures Chimiques et Physiques, Matériaux de Référence Certifiés et Réactifs.**

- i) Les étalons de mesure nécessaires pour les essais sont facilement disponibles.
- ii) Les étalons de mesure sont certifiés ou sont les « meilleurs » qui existent.
- iii) La préparation des étalons et des réactifs de mesure est bien documentée.
- iv) Les étalons de mesure, les matériaux de référence et les réactifs sont étiquetés de manière appropriée et correctement conservés. Quand c'est utile, les dates « d'ouverture » et de « péremption » sont indiquées.
- v) Avant leur utilisation, les nouveaux lots d'étalons de mesure et les réactifs essentiels pour l'obtention des résultats de la méthode sont comparés aux anciens lots.
- vi) Le grade convenable des matériaux est utilisé pour les analyses.
- vii) Lorsque les étalons de mesure ou les matériaux de référence sont certifiés, des doubles des certificats sont mis à disposition pour une éventuelle inspection.

### **6. Contrôle Qualité**

- i) Il y a un niveau approprié de contrôle qualité pour chaque essai.
- ii) Lorsque l'on utilise des cartes de contrôle, le résultat reste entre des critères acceptables.
- iii) Les échantillons destinés aux contrôles de qualité (CQ) sont analysés à l'aide de procédures définies, à la fréquence requise et il existe un dossier tenu à jour des résultats et des mesures prises lorsque les résultats sont sortis des limites de mesures.
- iv) Les résultats obtenus avec une nouvelle analyse aléatoire des échantillons présentent des valeurs dont la concordance avec les analyses d'origine est acceptable.
- v) Quand c'est utile, les performances observées dans les programmes de tests d'aptitude et/ou de comparaisons interlaboratoires sont satisfaisantes et n'ont pas mis en évidence de problèmes particuliers ou de problèmes éventuels.
- vi) Il existe un système efficace pour relier les performances dans les tests d'aptitude avec le contrôle qualité quotidien.

### **7. Gestion des échantillons**

- i) Il existe un système documenté et efficace pour la réception des échantillons, l'identification des échantillons en rapport avec la demande en analyses, le suivi de la progression des analyses, l'édition des comptes-rendus et la conservation de l'échantillon.
- ii) Les échantillons sont correctement étiquetés et conservés.

### **8. Dossiers**

- i) Les carnets / feuilles de travail ou d'autres dossiers indiquent la date de l'analyse, l'analyste, le(s) analyte(s), des détails sur l'échantillon, les observations relevées sur les analyses, le contrôle qualité, tous les calculs difficiles, toutes les caractéristiques importantes des appareils, les données brutes ainsi que les principales données d'étalonnage.
- ii) Les carnets / feuilles de travail sont indélébiles, les erreurs sont rayées plutôt qu'effacées et les dossiers sont signés par les analystes.

- iii) Lorsqu'une erreur est corrigée, on peut suivre à la trace cette modification en remontant jusqu'à la personne qui a fait la correction.
- iv) Le laboratoire dispose de procédures pour contrôler les transferts de données et les calculs et il les utilise.

### **9. Comptes-rendus des analyses**

- i) Les renseignements indiqués dans les comptes-rendus sont cohérents avec les exigences de la norme, celles du client et reflètent toutes les dispositions prises dans la méthode documentée.

### **10. Divers**

- i) Des procédures documentées sont mises en œuvre pour gérer des demandes et des réclamations et les défaillances du système.
- ii) Il y a une preuve évidente de la mesure corrective (dans le cas de défaillances du système) et de la mesure préventive. L'efficacité est évaluée dans les deux cas.
- iii) Le Manuel Qualité du Laboratoire est tenu à jour et tout le personnel intéressé peut y avoir accès.
- iv) Il existe des procédures documentées pour les travaux effectués en sous-traitance, y compris la vérification de leur adéquation.
- v) Les audits verticaux pratiqués sur des échantillons pris au hasard (c'est-à-dire des contrôles effectués sur un échantillon, en examinant toutes les procédures associées avec ses analyses depuis la réception jusqu'à l'édition d'un rapport) n'ont pas mis en évidence de problèmes particuliers.

## ANNEXE B

*Intervalles entre les étalonnages et Contrôles de Performances*

B1. Des conseils sont donnés dans le Tableau Annexe B-1 sur l'étalonnage du matériel utilisé fréquemment dans les laboratoires d'analyse et dont peut dépendre l'étalonnage d'autres appareils. Des conseils plus complets sont donnés dans la bibliographie (voir bibliographie #32) et aussi dans les manuels se rapportant au matériel.

Tableau Annexe B-1

	<i>Type d'appareil</i>	<i>Fréquence du contrôle</i>	<i>Paramètres à Contrôler</i>
(a)	Balances	Dépend de l'utilisation	Linéarité, Point Zéro, Exactitude (à l'aide de masses étalonnées)
(b)	Verrerie volumétrique	Dépend de l'utilisation	Exactitude, Précision (pipettes/burettes)
(c)	Hydromètres de travail	Annuellement	Etalonnage sur un point par hydromètre de référence
(d)	Hydromètres (référence)	5 ans	Etalonnage sur un point à l'aide d'un étalon de mesure de masse volumique spécifique connu
(e)	Baromètres *	5 ans	Un point
(f)	Minuteurs (voir note)	2 ans ou moins selon usage	Exactitude
(g)	Thermomètres (référence)	5 ans annuellement	Points critiques sur une échelle, points fixes par exemple, point de congélation
(h)	Thermomètres	Annuellement selon usage	Contrôler des points spécifiques par rapport à un thermomètre de référence

Remarque : les appareils marqués d'un \* seront normalement étalonnés dans un laboratoire d'étalonnage accrédité mais ils devront au moins faire preuve de traçabilité avec des étalons nationaux de mesure.

L'heure indiquée par la radio nationale ou par le téléphone donne une source appropriée d'étalonnage que l'on peut suivre rétrospectivement à la fois pour l'heure absolue et pour une différence d'heure. Les minuteurs dotés de mouvements à quartz / électroniques sont généralement plus exacts et stables que les minuteurs mécaniques conventionnels et ils nécessitent un étalonnage moins fréquent.

B2. Selon la méthode, il se peut qu'il faille contrôler les aspects suivants des appareils énumérés ci-dessous :

B2.1 *Chromatographes (général) :*

- i) Contrôles de l'ensemble du système, répétabilité des injections répétées d'échantillon, contamination.
- ii) Performances de la colonne (capacité, résolution, rétention).
- iii) Performances du détecteur (débit, réponse, bruit, dérive, sélectivité, linéarité).
- iv) Chauffe / thermorégulation du système (exactitude, répétabilité, stabilité, caractéristiques de la rampe).
- v) Auto-échantillonneur (exactitude et répétabilité des sous-programmes de minutage).

B2.2 *Chromatographie en phase liquide et sur colonne échangeuse d'ions :*

- i) Composition de la phase mobile.
- ii) Système d'alimentation de la phase mobile (répétabilité, exactitude, absence d'impulsion).

- B2.3 *Systèmes électrochimiques, dont les appareils mesurant la conductivité, le pH et des ions spécifiques:*
- i) Dérive des électrodes ou réponse atténuée.
  - ii) Contrôles des points fixés et de la pente à l'aide d'étalons de mesure chimique.
- B2.4 *Appareil de chauffage / refroidissement, y compris lyophilisateurs, congélateurs, fours, stérilisateurs à air chaud, incubateurs, appareils à point de fusion et d'ébullition, bains d'huile, éuves, stérilisateurs à vapeur et bains-marie :*
- i) Etalonnage périodique du système à sonde de température à l'aide du thermomètre étalonné approprié.
  - ii) Stabilité thermique, reproductibilité.
  - iii) Vitesse de chauffe / refroidissement et cycles.
  - iv) Capacité à atteindre et à maintenir la pression ou le vide.
- B2.5 *Spectromètres et spectrophotomètres, dont les spectrophotomètres d'absorption atomique, de fluorescence, à plasma à couplage induction, couplé à une émission optique, infrarouge, luminescence, masse, résonance magnétique nucléaire, fluorescence dans l'ultraviolet / visible et à rayons X :*
- i) Exactitude, répétabilité, stabilité de la longueur d'onde choisie.
  - ii) Stabilité de la source.
  - iii) Performance du détecteur (résolution, sélectivité, stabilité, linéarité, exactitude, répétabilité).
  - iv) Rapport signal sur bruit.
  - v) Etalonnage du détecteur (masse, ppm, longueur d'onde, fréquence, absorbance, transmission, largeur de bandes, intensité, etc.).
  - vi) Contrôleurs et indicateurs de la température interne quand c'est réalisable.
- B2.6 *Microscopes :*
- i) Définition.
  - ii) Performances dans diverses conditions d'éclairage (fluorescence, polarisation, etc.).
  - iii) Etalonnage du réticule (pour les mesures de longueur).
- B2.7 *Echantillonneurs automatiques :*
- i) Exactitude et précision des systèmes de minutage.
  - ii) Fiabilité des programmes de séquençage.
  - iii) Exactitude et précision des systèmes de distribution des échantillons.



**ANNEXE C**

Comparaison entre la norme ISO/IEC 17025:1999 et le Guide ISO/IEC:1990

(Ce tableau est reproduit à partir de l'ILAC G15:2001, directives pour l'accréditation selon la norme ISO/IEC 17025)

Point tiré de la table des matières de l'ISO/IEC 17025	Clause de l'ISO/IEC 17025	Guide ISO/IEC 25	
Portée	1.1	1.1	
	1.2	-	
	1.3	-	
	1.4	1.3	
	1.5	7.6 Note	
	Références normatives	1.6	Intro
		2	2
	Termes et définitions	3	3
		4.1.1	4.1
	Exigences de la Direction Organisation	4.1.2	1.2
		4.1.3	4.1
			-
		4.1.5 (a)	4.2 a)
		4.1.5 (b)	4.2. b)
		4.1.5 (c)	4.2. i)
4.1.5 (d)		4.2.c)	
4.1.5 (e)		5.2 b), 5.2 c)	
4.1.5 (f)		4.2.d)	
4.1.5 (g)		4.2.e)	
4.1.5 (h)		4.2 f)	
4.1.5 (i)		4.2.g)	
4.1.5 (j)		4.2 h)	
Système qualité		4.2.1	5.1
		4.2.2	5.1, 5.2 a)
	4.2.2 (a)	5.1	
	4.2.2 (b)	5.2a)	
	4.2.2 (c)	5.2 a)	
	4.2.2 (d)	5.1	
	4.2.2 (e)	5.2	
	4.2.3	5.2 m)	
	4.2.4	5.2 e)	
	4.3.1	5.2 d)	
	4.3.2.1	5.2 d)	
	4.3.2.2 (a)	5.1, 5.2 d)	
	4.3.2.2 (b)	5.2 d)	
	4.3.2.2 (c)	5.2 d)	
	4.3.2.2 (d)	5.2 d)	
4.3.2.3	5.2 d)		
4.3.3.1	5.2 d)		
4.3.3.2	5.2 d)		
4.3.3.3	5.2 d)		
Revue des requêtes, soumissions et contrats	4.3.3.4	5.2 d)	
	4.4.1	5.2 i )	
	4.4.1 (a)	5.2 i )	
	4.4.1 (b)	5.2 i )	
	4.4.1 (c)	5.2 i )	
	4.4.2	5.2 i )	
	4.4.3	5.2 i )	
	4.4.4	5.2 i )	
	Sous-traitance des analyses et des étalonnages	4.4.5	5.2 i )
		4.5.1	14.1
		4.5.2	14.1
	Services des achats et approvisionnements	4.5.3	-
		4.5.4	14.2
		4.6.1	10.8, 15.2
	Service au client	4.6.2	15.1
4.6.3		-	
4.6.4		15.3	
Réclamations	4.7	-	
	4.8	16.1	
	4.9.1	5.2 o)	
Contrôle de l'activité qui n'est pas conforme	4.9.1 (a)	5.2 o)	

	4.9.1 (b)	5.2 o)
	4.9.1 (c)	5.2 o)
	4.9.1 (d)	5.2 o), 13.6
	4.9.1 (e)	5.2 o)
Mesure corrective	4.9.2	16.2
	4.10.1	5.2 o)
	4.10.2	5.2 o)
	4.10.3	5.2 o)
	4.10.4	5.2 o)
Mesure préventive	4.10.5	16.2
	4.11.1	-
Contrôle des dossiers	4.11.2	-
	4.12.1.1	12.1
	4.12.1.2	12.2
	4.12.1.3	12.2
	4.12.1.4	10.7 e)
	4.12.2.1	12.1
	4.12.2.2	-
Audits internes	4.12.2.3	-
	4.13.1	5.3
	4.13.2	5.3
	4.13.3	5.5
Revue de Direction	4.13.4	-
	4.14.1	5.4
Exigences techniques Générales	4.14.2	5.5
	5.1.1	-
Concernant le Personnel	5.1.2	-
	5.2.1	6.1
	5.2.2	6.2
	5.2.3	-
	5.2.4	5.2 e)
Locaux et conditions environnementales	5.2.5	6.3
	5.3.1	7.1, 7.2
	5.3.2	7.3
	5.3.3	7.4
	5.3.4	7.5
Méthodes d'essais et d'étalonnage et validation de la méthode	5.3.5	7.6
	5.4.1	10.2, 10.1, 10.5
	5.4.2	10.3
	5.4.3	-
	5.4.4	10.4
	5.4.5.1	-
	5.4.5.2	10.4
	5.4.5.3	-
	5.4.6.1	10.2
	5.4.6.2	10.2
	5.4.6.3	-
	5.4.7.1	10.6
	5.4.7.2	10.7
	5.4.7.2 (a)	10.7 b)
	5.4.7.2 (b)	10.7 c)
	5.4.7.2 (c)	10.7 d)
Matériel	5.5.1	8.1
	5.5.2	9.1
	5.5.3	10.1
	5.5.4	-
	5.5.5 (a)	8.4 a)
	5.5.5 (b)	8.4 b)
	5.5.5 (c)	-
	5.5.5 (d)	8.4 d)
	5.5.5 (e)	8.4 f)
	5.5.5 (f)	8.4 g)
	5.5.5 (g)	8.4 h)
	5.5.5 (h)	8.4 i)
	5.5.6	8.2
	5.5.7	8.2

	5.5.8	8.3
	5.5.9	-
	5.5.10	-
	5.5.11	-
	5.5.12	-
Traçabilité de la mesure	5.6.1	9.1
	5.6.2.1.1	9.2
	5.6.2.1.2	9.3
	5.6.2.2.1	9.2
	5.6.2.2.2	9.3
Traçabilité de la mesure (suite)	5.6.3.1	9.4, 9.5
	5.6.3.2	9.7
	5.6.3.3	9.6
	5.6.3.4	-
Echantillonnage	5.7.1	10.5
	5.7.2	-
Manipulation des objets analysés et étalonnés	5.7.3	-
	5.8.1	11.4
	5.8.2	11.1
Assurer la qualité des résultats d'analyse et d'étalonnage	5.8.3	11.2
	5.8.4	11.3
	5.9	5.6, 5.6 a)
	5.9 (a)	5.6 c)
	5.9 (b)	5.6 b)
	5.9 (c)	5.6 d)
Faire un compte-rendu des résultats	5.9 (d)	5.6 e)
	5.9 (e)	5.6 f)
	5.10.1	13.1
	5.10.2.(a)	13.2 a)
	5.10.2. (b)	13.2 b)
	5.10.2. (c)	13.2 c)
	5.10.2. (d)	13.2 d)
	5.10.2 (e)	13.2 h)
	5.10.2. (f)	13.2 e), 13.2 f)
	5.10.2. (g)	13.2 g)
	5.10.2. (h)	13.2 i)
	5.10.2. (i)	13.2 k)
	5.10.2. (j)	13.2 m)
	5.10.2 (k)	13.2 n)
	5.10.3.1 (a)	13.2 j)
	5.10.3.1 (b)	-
	5.10.3.1 (c)	13.2 l)
	5.10.3.1 (d)	-
	5.10.3.1 (e)	-
	5.10.3.2 (a)	-
	5.10.3.2 (b)	-
	5.10.3.2 (c)	-
	5.10.3.2 (d)	-
	5.10.3.2 (e)	-
	5.10.3.2 (f)	-
	5.10.4.1 (a)	13.2 j)
	5.10.4.1 (b)	13.2 l)
	5.10.4.1 (c)	-
	5.10.4.2	-
	5.10.4.3	-
	5.10.4.4.	-
	5.10.5	-
	5.10.6	13.3
	5.10.7	13.7
	5.10.8	13.4
	5.10.9	13.5