

Max Feinberg, Michel Laurentie
et Serge Rudaz

Labo- Stat 2

Guide pour l'incertitude
de mesure

LABO-STAT 2

Guide pour l'incertitude de mesure

Max Feinberg
Michel Laurentie
Serge Rudaz

Chez le même éditeur

Les critères microbiologiques des denrées alimentaires (2^e éd.)

E. Dromigny, 2021

Agents antimicrobiens et sécurité sanitaire des aliments

Collection Sciences et techniques agroalimentaires

M.-N. Bellon-Fontaine, 2021

Explorations en biochimie médicale : cas cliniques

D. Bonnefont-Rousselot, 2021

La cytométrie en flux (2^e éd.)

J.-F. Mayol, 2020

Explorations en biochimie médicale : interprétations et orientations diagnostiques

D. Bonnefont-Rousselot, 2019

Explorations en biochimie médicale : cas cliniques

V. Annaix, 2019

L'autocontrôle microbiologique en restauration collective

E. Dromigny, 2019

Labo-Stat : guide de validation des méthodes d'analyse

M. Feinberg, 2009

Direction éditoriale : Jean-Marc Bocabeille

Mise en pages : Nord Compo

Table des matières

Introduction.	XI
-----------------------	----

Première partie : Estimer l'incertitude de mesure

Chapitre 1

Contexte

1.1. Rôle des sciences analytiques	3
1.2. Incertitude de mesure et sciences analytiques	5
1.3. Niveaux de la qualité des analyses	6
1.4. Classification des méthodes	7
1.5. Processus analytique et méthode d'analyse	9

Chapitre 2

Assurance qualité et laboratoires

2.1. Évolution du rôle des laboratoires d'analyse	15
2.1.1. Accidents industriels et sciences analytiques	16
2.1.2. Directives « Seveso »	18
2.2. Harmonisation des méthodes.	19
2.2.1. Rôle central de la normalisation	20
2.2.2. Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).	23
2.2.3. Accréditation	24
2.3. Normes analytiques	26
2.3.1. Norme au sens strict.	26
2.3.2. Norme au sens large ou pseudo-norme	28
2.4. Origine de la validation	31
2.5. Laboratoires d'analyse et économie.	32

*Chapitre 3***Validation des méthodes**

3.1.	Rendre les résultats d'analyses comparables	35
3.1.1.	Harmoniser les méthodes	35
3.1.2.	Élaborer des procédures de validation	36
3.2.	Vocabulaire de la validation	38
3.2.1.	Terminologie de base	38
3.2.2.	Incohérences du vocabulaire de validation	39
3.3.	Stratégies de validation	42
3.3.1.	Validation multicritère	43
3.3.2.	Validation monocritère	46
3.4.	Rappels sur les écarts-types de fidélité	48

*Chapitre 4***Profil d'exactitude**

4.1.	Principes du profil d'exactitude	55
4.2.	Exemple d'un profil d'exactitude	58
4.3.	Intervalles statistiques de dispersion	63
4.4.	Intervalle d'espérance β (ou intervalle de prédiction)	65
4.5.	Intervalle à couverture garantie β - γ	68
4.6.	Points importants du profil d'exactitude	72
4.6.1.	Structure du plan d'expérience	72
4.6.2.	Nombre de mesures efficaces	73
4.6.3.	Probabilité(s) de couverture d'un intervalle	78
4.6.4.	Choix du type d'intervalle	81

*Chapitre 5***Incertitude de mesure et sciences analytiques**

5.1.	Origine du concept d'incertitude de mesure	85
5.2.	Procédure générale d'estimation de l'incertitude	89
5.3.	Rattachement au système international d'unités	91
5.4.	Étape 1. Identification du mesurande	93
5.5.	Étape 2. Composantes de l'incertitude	96
5.6.	Étape 3. Quantification des composantes	97
5.6.1.	Évaluation de type A : empirique	98
5.6.2.	Évaluation de type B : déterministe	100
5.7.	Étape 4. Calcul de l'incertitude composée	102
5.7.1.	Loi de la propagation de l'incertitude	102
5.7.2.	Incertitude élargie	108
5.7.3.	Arrondissement du résultat	109
5.8.	Exactitude, erreur totale et incertitude	111
5.9.	Probabilité et répétition	113

*Chapitre 6***Procédures d'estimation de l'incertitude**

6.1.	Procédures existantes	119
6.2.	Utilisation du profil d'exactitude	122
6.2.1.	Étape 1. Modèle de mesure « générique »	122
6.2.2.	Étape 2. Diagramme de cause à effet générique.	123
6.2.3.	Étapes 3 et 4. Calcul de l'incertitude composée.	128
6.3.	Utilisation des cartes de contrôle.	132
6.3.1.	Principes de la carte de Shewhart	132
6.3.2.	Intervalles de dispersion et cartes de contrôle	135
6.3.3.	Estimation de l'incertitude du matériau de référence	137
6.4.	Utilisation des comparaisons inter-laboratoires.	141
6.4.1.	Essais d'aptitude (CILA)	141
6.4.2.	Analyses inter-laboratoires	142

*Chapitre 7***Fonctions d'incertitude et applications**

7.1.	Modèle de Horwitz.	145
7.2.	Fonctions d'incertitude classiques	149
7.2.1.	Choix d'une fonction d'incertitude	149
7.2.2.	Remarques sur la fonction puissance.	151
7.3.	Utilisations de l'intervalle élargi	153
7.3.1.	Estimation d'un intervalle élargi	154
7.3.2.	Mesure dont l'incertitude relative est connue.	154
7.3.3.	Mesure correspondant à une limite de l'intervalle élargi.	155
7.4.	Influence du modèle d'étalonnage.	156
7.5.	Influence d'un facteur de correction	159
7.6.	Influence du nombre de répétitions	165
7.6.1.	Répétition en condition de répétabilité	167
7.6.2.	Répétition en condition de fidélité intermédiaire	169

*Chapitre 8***Incertitude d'échantillonnage**

8.1.	Procédure de vérification de l'homogénéité.	175
8.2.	Application à l'homogénéité d'une farine	176

*Chapitre 9***Limites de performance**

9.1.	Définitions de la limite de quantification (LOQ)	180
9.1.1.	Multiples d'un écart-type d'un blanc.	180
9.1.2.	Examen visuel	181

9.1.3.	Rapport signal/bruit	181
9.1.4.	Approche expérimentale empirique	181
9.2.	LOQ et incertitude de mesure	182
9.3.	Capacité de détection	184
9.3.1.	Concepts et définitions	184
9.3.2.	Ancien mode de calcul	187
9.3.3.	Nouveau mode de calcul	188
9.3.4.	Exemple d'application	190

Chapitre 10

Vérification de la conformité d'un échantillon

10.1.	Définition d'une règle de décision	193
10.2.	Inconvénients du concept de bande de garde	196

Deuxième partie : Utiliser l'incertitude de mesure

Chapitre 11

Prise de décision et résultat d'analyse

11.1.	Incertitude et décision	201
11.2.	Limites de spécification et valeurs de référence	203
11.3.	Rôle du rapport d'analyse	207

Chapitre 12

Aspects réglementaires et juridiques

12.1.	Affaires judiciaires et incertitude de mesure	209
12.2.	Principe de précaution et incertitude de mesure	214

Chapitre 13

Mise en évidence d'une suspicion de dopage

13.1.	Validation de l'analyse de la testostérone	217
13.2.	Application de la méthode	224

Chapitre 14

Bilan hépatique du carbone chez les bovins

14.1.	Contraintes des études <i>in vivo</i>	227
14.2.	Méthodes d'analyse et fonctions d'incertitude	229
14.3.	Modèles de mesure	232
14.4.	Quantification des sources d'incertitude	233
14.5.	Bilan carbone global	234

*Chapitre 15***Incertitude d'une méthode d'ajouts dosés**

15.1.	Clubs d'acheteurs et contrôle qualité.	237
15.2.	Estimation à partir des ajouts dosés.	240
15.2.1.	Mesures simples.	240
15.2.2.	Cas de répétitions en plusieurs séries	246
15.3.	Estimation à partir d'un profil d'exactitude	248

*Chapitre 16***Contrôle officiel et incertitude de mesure**

16.1.	Présence d'antibiotiques dans les denrées alimentaires.	251
16.2.	Profil d'exactitude des antibiotiques étudiés.	252
16.3.	Estimation de la capacité de détection.	257

*Chapitre 17***Contrôle d'un emploi abusif d'antibiotique**

17.1.	Méthode de suivi d'un antibiotique	263
17.2.	Profil d'exactitude du ceftiofur par matrice	264
17.3.	Capacité de détection de la méthode	267

*Chapitre 18***Validation d'une méthode alternative**

18.1.	« Azote protéique » des aliments.	271
18.2.	Comparaison des méthodes Kjeldahl et Dumas	272

*Chapitre 19***Autres applications**

19.1	Incertitude du dosage des maïs OGM.	277
19.2.	Incertitude de la mesure du nitrite dans les sols.	280
19.3.	Incertitude de mesure d'un principe actif.	283

*Chapitre 20***Incertitude des méthodes qualitatives**

20.1.	Validation par une procédure directe.	287
20.2.	Validation par comparaison.	292

*Chapitre 21***Conclusions**

21.1.	Rôle du nombre de répétitions	298
21.2.	Traçabilité aux unités internationales.	299

21.3. Éducation à l'incertitude	300
21.4. Évaluation du risque	301
21.5. Harmonisation des méthodes d'estimation de l'incertitude . . .	303
Références	305
Glossaire	319
Abréviations.	327
Index	329

Introduction

Pourquoi proposer un *Guide pour l'incertitude de mesure* ?

Chaque jour des millions d'analyses sont effectuées dans des laboratoires, dans tous les secteurs d'activité qu'ils soient industriels ou scientifiques. La médecine, l'agronomie, la métallurgie, l'agroalimentaire, la justice ou la pharmacie, parmi tant d'autres, utilisent des analyses. Les laboratoires, c'est vers eux que se tournent ceux qu'on appelle, selon le contexte, les prescripteurs, les donneurs d'ordre ou, de façon très générale, les utilisateurs finaux. Cette variété de désignations illustre un des problèmes récurrent, à savoir le vocabulaire utilisé par les laboratoires. Il dépend assez fortement de leur domaine d'application et, dans la mesure où ce livre prétend à une certaine universalité, nous essaierons d'utiliser les termes les mieux admis, mais sans toujours y parvenir.

Si tous ces utilisateurs finaux acceptent de payer pour obtenir des mesures et des résultats c'est bien qu'ils pensent qu'ils leur seront utiles pour prendre une décision : contrôler si un produit est conforme à une étiquette, une denrée alimentaire sans danger pour les consommateurs, un patient malade ou sain, une eau potable, un conducteur en état d'ivresse, etc.

Pour autant est-il facile et simple d'utiliser un résultat d'analyse et permet-il de prendre la bonne décision ? Quels risques un prescripteur court-il en faisant confiance à un laboratoire ? Il existe au moins trois dangers potentiels :

- Les méthodes d'analyse sont devenues très sophistiquées et font appel à des technologies complexes. Comment savoir si celle qu'emploie le laboratoire donne la bonne mesure ou, au moins, la meilleure possible ?
- Comme toute mesure, les résultats de laboratoire sont entachés d'une incertitude. Comment savoir si le laboratoire la contrôle et l'estime correctement ?
- Enfin, comment utiliser efficacement une mesure empreinte d'une incertitude ? Peut-elle servir à évaluer le risque pris lors de la décision ?

Pour le premier point, l'exemple récent de la pandémie liée au SARS-CoV-2 a montré à quel point l'absence initiale de méthodes fiables, rapides et simples, comme il en existe pour d'autres virus, rendait délicate le choix des mesures de gestion adaptées au risque de propagation.

Quelles seront les conséquences sur l'application d'une norme sanitaire pour limiter la présence de pesticides dans les aliments, si on a le choix entre une méthode qui donne des résultats avec une incertitude de mesure de 50 % et une autre de 10 %, mais pour un coût 10 fois plus élevé ? Comment le décideur devra-t-il intégrer cette information dans sa démarche ?

Les objectifs de ce guide sont donc de fournir des pistes de réponse à ces diverses questions. Il s'adresse aussi bien aux analystes qui ont besoin d'estimer l'incertitude de leurs mesures qu'aux utilisateurs finaux qui doivent comprendre comment s'en servir.

Dans la première partie, nous faisons des propositions formelles, en ce sens qu'elles indiquent pourquoi et comment estimer pratiquement l'incertitude de mesure dans les sciences analytiques. En deuxième partie, les propositions présentées sont plus personnelles et illustrent la position des auteurs de ce livre à travers une série d'exemples qui ne couvrent pas la totalité des applications possibles. La troisième partie fournit un certain nombre références permettant d'approfondir les divers thèmes traités.

Avertissement

Les feuilles de calcul Microsoft Excel® présentées dans les divers chapitres qui suivent sont hébergées sur un site dédié de l'Université de Genève :

<https://ispsu.unige.ch/sciences-analytiques/labo-stat2>

Elles sont fournies à titre gracieux mais purement indicatif et pour faciliter le développement de feuilles de calcul personnelles. Aucune protection n'est appliquée à ces feuilles et elles ne contiennent aucune macro, afin qu'elles puissent être modifiées et employées selon les besoins de chacun. C'est pourquoi, leurs auteurs ne garantissent pas la qualité des résultats obtenus et déclinent toute responsabilité quant à une conséquence néfaste résultant de leur utilisation.

Les laboratoires d'analyse sont devenus incontournables en médecine, agronomie, environnement, pharmacie, etc. Chaque jour ils produisent des millions de résultats qui servent à prendre diverses décisions. Malgré la sophistication croissante des méthodes, des questions fondamentales demeurent sur l'emploi de ces résultats. Quel risque font-ils courir ? Dans quelle mesure s'y fier ? L'incertitude de mesure est le paramètre qui permet d'y répondre. Pour bien des raisons, elle est encore peu utilisée par les analystes. Ce livre a pour but de combler ce déficit en montrant comment l'estimer et l'utiliser au laboratoire. Un premier volume sur la validation des méthodes était conçu pour être pratique, LABO-STAT 2 suit le même principe à travers des feuilles de calcul directement adaptables à des cas concrets.

Max Feinberg est ingénieur agronome et docteur d'état en chimie, aujourd'hui retraité, il a occupé diverses fonctions de directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA). Une part importante de ses travaux se situe dans le domaine de la chimométrie qu'il a initiée en France.

Michel Laurentie est docteur en physiologie et pharmacologie animale, il est directeur de recherches à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) au Laboratoire de Fougères. Il s'est également spécialisé dans l'analyse statistique des données, en particulier celles issues des comparaisons inter-laboratoires et des études de validation de méthodes.

Serge Rudaz a étudié la Pharmacie en Suisse, où il a obtenu sa thèse de doctorat en chimie analytique. Il est spécialiste de l'analyse des composés de faible poids moléculaire dans les matrices biologiques. C'est un expert dans la validation des méthodes, ainsi que dans l'analyse des données multivariées (MVA) pour la métabolomique. Aujourd'hui, il est professeur à la Section des sciences pharmaceutiques de l'Université de Genève (Suisse).

