

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

Estimation de l'incertitude de mesure par des méthodes statistiques dans le cas d'un dosage par spectrophotométrie UV/Visible du comprimé Precortyl à 20 mg

Présenté par :

ALLAMI RADHIA
CHERCHALI MERIEM

Encadré par :

Pr.B.Bouzid
Mme.S.Boubekeur

Année universitaire 2015/2016

ملخص

تهدف الميتروولوجيا إلى اعطاء معلومات نوعية و هادفة من شأنها أن تساهم في اتخاذ قرار قبول أو رفض منتج، تجربة أو اجراء تعديلات بعد اخضاعها لمقاييس الجودة و النوعية.

وفي هذا الإطار ندرج هذا العمل ، الذي نود من خلاله تقييم الإرتيابات على مجموعة من التجارب التي تعتمد على تقدير تركيز الأدوية.

تعالج هذه المذكرة في البداية المفاهيم العامة لاكتساب الإرتيابات ، ثم تتطرق بإسهاب الى طريقة العمل المنتهجة ، و التي نلخصها في الخطوات التالية :

- * الفهم الدقيق للتجربة،
- * استقصاء العوامل المؤثرة في الإرتيابات،
- * اعتماد النموذج الرياضي المناسب،
- * حساب الإرتيابات و مقارنتها مع مجال ارتياد المعيار المعتمد ،
- * وأخيرا وضعها تحت تصرف المختصين بالمخبر لاستخدامها و تحديثها.

المفتاح : الارتياب، تقييم، حساب.

Résumé

La métrologie sert à fournir une information quantitative et objective qui aide à la prise de décision (accepter ou refuser un produit, accepter ou refuser un essai, accepter ou refuser une matière première, trier des produits, réguler un paramètre à l'aide d'un régulateur) et la prise d'actions (retoucher un produit, agir sur un paramètre physique).

C'est dans cette perspective que s'inscrit mon travail qui consiste à estimer les incertitudes sur les chaînes de mesure de la division Baies et Vitrages et par la suite évaluer l'incertitude des éléments calculés. Le présent mémoire présente, tout d'abord quelques notions de calculs d'incertitudes, puis la méthodologie de travail adoptée qui se résume comme suit :

- Comprendre le processus de l'essai,
- Identifier les exigences normatives,
- Rechercher des informations auprès des exploitants d'essais (rapport d'essai),
- Identifier les facteurs d'influences sur le mesurande (méthode 5M),
- Etablir le modèle mathématique,
- Calculer les incertitudes,

Mots clés : incertitude, estimation, mesure.

ABSTRACT

Metrology is used to provide quantitative and objective information, which contributes to the decision-making (to accept or refuse a product, to accept or refuse a test, to accept or refuse a raw material, to sort products, to control a parameter using a regulator) and the catch of action (to improve a product, to act on a physical parameter).

It is from this point of view that my training course is registered which consists to estimate uncertainties on measuring equipment of power used in the fenestration department and to Thereafter evaluate the uncertainty of the calculated elements.

This report presents, first of ail, some concepts of calculation of uncertainties, and then the methodology of work adopted which is summarized as follows:

- To include/understand the process of the test,
- To identify the normative requirements,
- To seek information near the owners of tests (report of test),
- To identify the factors of influences on the misbrand (method 5M),
- To establish the mathematical model,
- To calculate uncertainties.

Key words : estimate, uncertaintie, measure.

Conclusion

L'étude, réalisé au centre de recherche SAIDAL a porté sur le développement du générique de la spécialité Cortancyl 20mg, comprimé sécable. Dans ce cadre, le médicament doit passer par la formulation, la mise au point, la validation et enfin l'estimation de l'incertitude de mesure, dont nous somme intéressé.

Dans notre étude, nous avons choisi l'approche intra-laboratoire, en fonction des données disponibles, qui sont différentes: justesse, répétabilité, fidélité, et d'autre facteur si nécessaire.

La disponibilité du modèle mathématique complet du processus de mesure, nous a permis à une évaluation analytique, cette dernière, permet de déterminer les facteurs engendrant les incertitudes les plus importantes : différents opérateurs, la température d'environnement, l'humidité d'air, l'influence de temps de mesure et l'influence du personnel.

Les paramètres qui ont une influence sur le résultat d'analyse « Absorbance » sont le temps, température, humidité et nombre du personnel.

En combinant les sources d'incertitude les plus significatives: la fidélité du spectrophotomètre, l'exactitude de la solution, la justesse de la méthode et la dérive de la réponse du spectrophotomètre, puis en faisant la somme de leurs incertitudes types relatives, un « budget d'incertitude » sera bien définit.

Dans notre cas d'étude, la valeur du budget d'incertitude n'est pas importante, qui veut dire que le résultat reste toujours dans l'intervalle toléré.

Dans cette mesure, où son évaluation est régulière et effectuée à partir d'une méthodologie fixe et bien définie, elle nous a permis de savoir que les écarts présentés par cette méthode évoluent favorablement, qui veut dire que $T = (20,05 \pm 1,80)$ mg/Cp reste toujours dans l'intervalle toléré allant de 18 à 22 mg, donc la méthode mise en œuvre par le laboratoire est apte à l'emploi prévue.

L'estimation de l'incertitude nous a apporté deux types d'information.

- ✓ On a pu indiquer les écarts potentiels que le client du laboratoire doit prendre en compte pour interpréter le résultat d'analyse du dosage du PRECORTYL[®] 20 mg

- ✓ D'autre part, on a pu évaluer la qualité des résultats d'analyse du laboratoire.

Les besoins et attentes client doivent être clairement définis et identifiés, il faut élucider la demande et considérer ce dont le client aura besoin pour utiliser l'information qui lui sera remise.

Si l'incertitude globale est jugée trop élevée, il est alors nécessaire d'en rechercher la raison par un réexamen des étapes individuelles les plus influentes, même réalisées de façon partielle. Un protocole opératoire analogue à celui utilisé au cours de la validation est alors applicable.

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

❖ INTRODUCTION

La valeur vraie d'un mesurande ne peut jamais être connue, elle peut seulement être approchée. La confiance que l'on peut accorder à un résultat analytique ne peut être évaluée que si on lui associe une estimation de l'étendue des valeurs dans laquelle se situe la vraie valeur de la grandeur mesurée. C'est l'incertitude sur la mesure.

L'objectif d'un mesurage est d'obtenir la valeur y d'une grandeur Y appelée mesurande.

Malheureusement, des erreurs de mesure qui ont pour origine la grandeur elle-même, le système de mesure et la technique d'observation engendrent un écart entre le résultat du mesurage et la valeur vraie de la grandeur, ce qui rend cette dernière inaccessible au métrologue.

Bien évidemment, pour que le résultat annoncé soit aussi proche que possible de la valeur de mesurande, la métrologie doit tous mettre en œuvre pour diminuer ces erreurs. Néanmoins, une incertitude $\pm U$ sur la valeur annoncée subsiste nécessairement. Cette incertitude définit un intervalle $[y-U, y+U]$ qui présente les valeurs pouvant raisonnablement être attribuées au mesurande Y .

Il est du devoir du métrologue d'évaluer cette incertitude afin de s'assurer qu'elle est compatible avec la tolérance demandée.

L'évaluation d'une incertitude de mesure s'effectue en plusieurs étapes dont la description fait l'objet de ce chapitre.

2.1. PRESENTATION DU MEDICAMENT

2.1.1. Forme et présentation

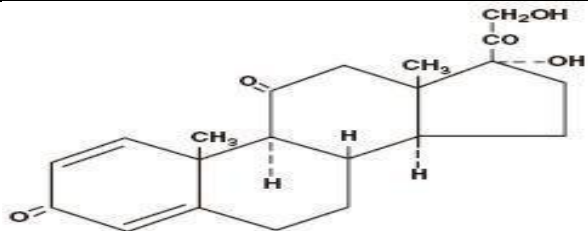
Le PRECORTYL[®] est un médicament générique à 20 mg dont le principe actif est la Prednisone. Il se présente sous forme de comprimés sécables blancs et ronds, conditionnés en 3 blisters en PVC – Aluminium de 10 comprimés chacun. [20]

2.1.2. Description

La Prednisone est une molécule glucocorticoïde. Les Glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques de la cortisone et du cortisol (hydrocortisone). [21]

Les caractéristiques de celui-ci sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau 2.1 : Caractéristiques physico-chimiques du Prednisone [21]

Propriétés	Spécifications
Nom chimique	17, 21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione
Solubilité	Il est très légèrement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, le chloroforme, le dioxane et le méthanol.
Propriétés chimiques - Formule brute - Masse molaire	$C_{21}H_{26}O_5$ 358,44 g/mol
Propriétés physiques - T° de décomposition	230°C
Structure chimique	 <p>La structure chimique de la prednisone est un stéroïde à cinq anneaux. Elle possède un noyau stéroïdique avec une double liaison entre les carbones 1 et 2, un groupe carbonyle à C-3, un groupe méthyle à C-10, un groupe carbonyle à C-11, un groupe méthyle à C-13, un groupe hydroxyle à C-14, un groupe méthyle à C-17, et un groupe hydroxyle à C-21. Le groupe C-20 est lié à un groupe hydroxyméthyle (-CH₂OH).</p>

2.1.3. Excipients inactifs

Le lactose monohydraté, l'Amidon de maïs, le Stéarate de magnésium et le Talc. [20]

2.1.4. Indications thérapeutiques

La prednisone est un dérivé de la cortisone (corticostéroïde) qui s'utilise dans les maladies où les glandes cortico-surrénales ne réussissent pas à produire suffisamment de leurs hormones. Par ailleurs, la prednisone s'emploie beaucoup plus souvent pour une

multitude de conditions comme : l'arthrite, les maladies du collagène, les maladies de peau, les allergies, les affections respiratoires et les troubles du sang. [20]

2.2. EQUIPEMENTS ET CONDITONS OPERATOIRE

- **Equipements** : Spectrophotomètre UV-Visible ; Cuve en quartz de 1cm ; Balance analytique ; Bain marie ; Agitateur, Fioles ambrées de 25 ml et de 100 ml ; Pipettes de 0,5ml et de 5 ml.
- **Conditions opératoires** : Longueur d'onde : 239nm ; Blanc : Ethanol à 96%.

La détermination de la teneur de la Prednisone dans le produit PRECORTYL® comprimé sécable à 20mg se fait par spectrophotométrie UV/ Visible.

2.2.1. La spectrophotométrie UV /VISIBLE

- **Domaine UV-VISIBLE**

Dans une molécule, les transitions électroniques ont lieu dans la région de l'ultraviolet (400-10 nm environ) et du visible (800-400 nm).

- ✓ visible : 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- ✓ proche-UV : 400 nm - 200 nm
- ✓ UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm.

Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm. [22]

- **Application de la méthode**

La spectrophotométrie UV/Visible est cependant utilisée dans de nombreux buts tels que :

- Détermination des concentrations.
- Détermination de la masse moléculaire.
- Recherche de la structure (utile uniquement avec d'autres méthodes).
- Identification d'un chromatophore à l'aide de spectre de comparaison. [22]

- **Technique d'utilisation**

Les spectres ultraviolets sont généralement obtenus en phase vapeur ou en solution.

Les cuves employées pour la détermination des spectres en solutions ont des épaisseurs variant de 1 à 10 cm, les plus utilisés sont en quartz avec une section de 1 cm².

La préparation de solution consiste à peser l'échantillon et à le diluer dans une fiole jaugée. Des dilutions successives permettent d'obtenir la concentration désirée.

L'échantillon en solution est transversé dans la cuve et placé entre le monochromateur et le récepteur. L'afficheur donne la densité optique de la solution à analyser.

Pour les appareils à mono faisceau mesurer au préalable une ligne de base avec le solvant pur (le blanc) pour éliminer son influence sur l'absorption de l'échantillon. [22]

- **Spectre d'absorption**

Le spectre enregistré représente la transmittance ou l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. La bande d'absorption est caractérisée par sa position en longueur d'onde λ_{\max} , nm (ou en nombre d'onde, cm^{-1}) et par son intensité liée au coefficient d'extinction molaire ϵ_{\max} ($A = \epsilon lC$). La position du maximum d'absorption correspond à la longueur d'onde de la radiation qui provoque la transition électronique. Quant à l'intensité, on peut montrer qu'elle est liée au moment dipolaire. Sa valeur (ϵ) permet de savoir si la transition est permise ou interdite. [23]

- **Les différents types de transitions et chromophores**

Les transitions électroniques correspondent au passage des électrons des orbitales moléculaires OM liantes ou non liantes remplies, vers des orbitales moléculaires antiliantes non remplies. Le diagramme suivant illustre ceci pour des orbitales de type σ , π et n :

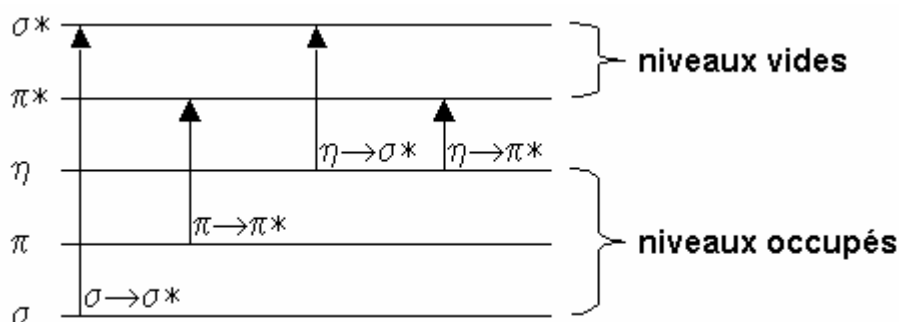


Figure 2.1 : les transitions électroniques.

L'absorption d'un photon dans le domaine UV-visible peut souvent être attribuée à des électrons appartenant à de petits groupes d'atomes appelés chromophores (C=C, C=O, C=N, C≡C, C≡N...).

La longueur d'onde d'absorption dépend de la nature des orbitales mises en jeu. [23]

- **Paramètres influençant l'UV**

Les mesures dans le domaine des grandeurs électrique nécessitent de prendre un certain nombre de précaution relative aux différentes grandeurs d'influences agissant sur ces mesures ou sur les appareillages correspondant. Ces facteurs d'influences sont les suivants :

- ❖ **La température**

En métrologie dimensionnelle, la température est un facteur d'influence de très grandes importance. Pour en limiter l'incidence, un principe couramment utilisé consiste à comparer le mesurande à un étalon de référence de même longueur dont on connaît à valeur conventionnellement varie à 20 °C.

Les facteurs influençant la température peuvent être d'origine climatique (température extérieure ensoleillement, vent,...) ou d'origine opératoire (éclairage, nombre d'opérateurs, puissance dégagée par les appareils,...). Une stabilisation de la température s'obtient soit par action sur le local (protection solaire, isolation,...) soit par action sur les moyens de régulation de la température (conditionnement du laboratoire). [7]

- ❖ **Humidité**

La variation d'humidité relative peut induire des variations de résistances d'isolement de ces circuits ou des variations de valeur de certains composants (résistances, condensateurs).

L'humidité relative est influencée par la température ambiante (à humidité absolue constante), par les conditions climatiques extérieures et par l'apport des opérateurs (respiration).

De même que pour la température, une stabilisation peut être assurée par la régulation d'humidité (conditionnement du laboratoire). [7]

2.3. PROTOCOLE D'ANALYSE

- **Solution standard**

- Dans une fiole de 100 ml, introduire une prise d'essai de 50 mg de Prednisone.
- La dissoudre avec 50 ml d'éthanol à 96% et la mettre sous agitation magnétique pendant 2 min, puis la porter au bain marie et agiter encore magnétiquement pendant 10min.
- Compléter au volume avec le même solvant.
- Prélever 0,5ml de cette solution et diluer à 25ml avec l'éthanol à 96%.

- **Solution à examiner**

- Peser individuellement 20 unités du produit PRECORTYL[®] comprimé à 20mg.
- Calculer la masse moyenne (Mm) de ces comprimés.
- Dans une fiole de 100 ml, introduire une prise d'essai de 75,6 mg du produit PRECORTYL[®] (équivalente à 5mg du prednisone)
- La dissoudre avec 50 ml d'éthanol à 96% et la mettre sous agitation magnétique pendant 2 min, puis la porter au bain marie et agiter encore magnétiquement pendant 10 min.
- Compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer la solution sur un papier filtre (épaisseur 0,13 mm).
- Prélever 5ml de cette solution et diluer à 25 ml avec l'éthanol à 96%.

- **Lecture par spectrophotométrie UV-Visible**

Mesurer à 239nm, l'absorbance de la solution standard ainsi que celle de la solution à examiner.

Le blanc est l'éthanol à 96 %

- **Formule de calcul**

$$\mathbf{Teneur \left(\frac{mg}{Cp} \right) = \frac{A_{ex}}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{D_{st}} \times \frac{D_{ex}}{P_{ex}} \times P \times Mm \dots\dots\dots (2.1)}$$

A_{ex} : Absorbance de la Prednisone dans la solution à examiner.

A_{st} : Absorbance de la Prednisone dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai de la Prednisone dans la solution standard, en mg.

D_{st} : Dilution de la solution standard $\frac{0.5}{25} \times \frac{1}{100}$

D_{ex} : Dilution de la solution à examiner $\frac{5}{25} \times \frac{1}{100}$

P_{ex} : Prise d'essai du PRECORTYL[®] comprimé à 20mg, en mg.

P : Pureté du Prednisone (matière première titrée) = 102,85 %

Mm : Masse moyenne des comprimés, en mg.

2.4. PROCEDURE POUR L'ESTIMATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE

L'approche choisie pour l'estimation de l'incertitude est l'approche analytique, elle est structurée en quatre étapes :

2.4.1. Etape 1 : Définition du mesurande, analyse du processus de mesure et détermination du modèle mathématique

Définition du mesurande

Détermination de la teneur du Prednisone dans le produit PRECORTYL® comprimé à 20mg exprimée en mg/Cp.

Analyse du processus de mesure

Les sources d'incertitude ont été recensées par la méthode des 5M et sont présentées dans le schéma de la figure suivante :

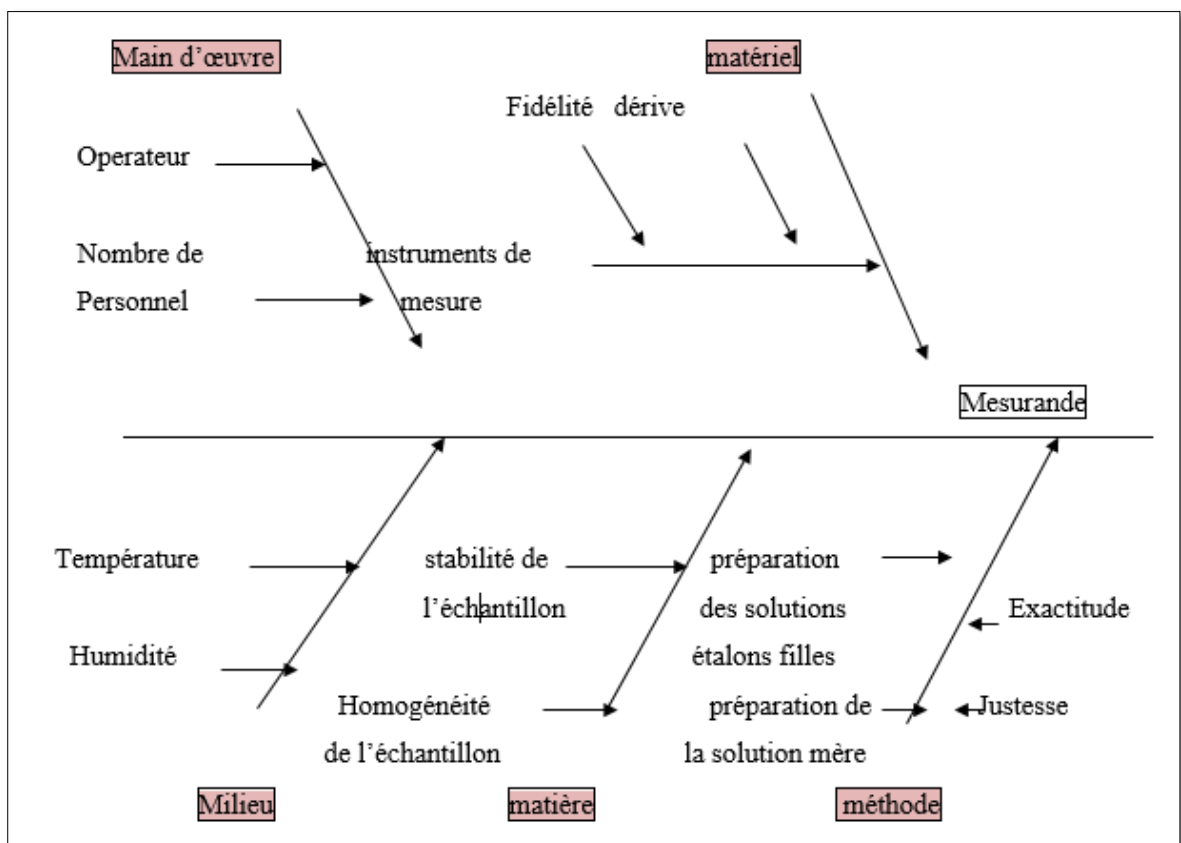


Figure 2.2 : Les sources d'incertitudes par la méthode 5M.

Une première analyse des facteurs d'influence permet de négliger certaines sources d'incertitude :

- ✓ Les facteurs d'influence tels que la pureté des produits chimiques sera considérée comme maîtrisée (utilisation de blancs). Les incertitudes liées à ce facteur seront donc considérées comme étant négligeables.
- ✓ De même pour l'homogénéité et la stabilité de l'échantillon car l'échantillon non homogène au préalable n'est pas utilisé, et tous les contrôles sont réalisés en utilisant des solutions préparées extemporanément.

Modélisation du processus de mesure

Le modèle doit tenir compte de l'ensemble des facteurs ayant une influence significative sur le résultat final. Chacun de ces facteurs représente une variable du modèle mathématique.

$$T = \bar{m} \times f_{\text{dérive}} \times f_{\text{exactitude-solutions}} \times f_{\text{justesse-méthode}} \dots \dots \dots (3.2)$$

\bar{m} : Moyenne arithmétique des lectures obtenues sur le mesurande (unité : mg/cp).

$f_{\text{dérive}}$: Facteur lié à la dérive de la réponse du spectrophotomètre (Sans unité).

$f_{\text{exactitude_solutions}}$: Facteur lié à l'exactitude des solutions standards filles (sans unité).

$f_{\text{justesse_méthode}}$: Facteur lié à la justesse de la méthode (sans unité).

L'incertitude sur $f_{\text{justesse_méthode}}$ provient de la :

- Justesse du spectrophotomètre
- Matrice de l'échantillon.

2.4.2. Etape 2 : Estimation des incertitudes-types

Incertitude-type de \bar{m}

L'incertitude-type de \bar{m} provient de l'incertitude liée à la fidélité du spectrophotomètre.

La fidélité du spectrophotomètre est déterminée par estimation de son incertitude.

➤ Procédure d'estimation de l'incertitude de spectrophotomètre

✓ Sections de procédure

- Eléments qui influencent l'incertitude de mesure d'un spectrophotomètre UV-Vis.
- Effet des différents éléments.
- Détermination de l'incertitude de mesure.

Les Eléments qui influencent l'incertitude de mesure dans l'UV-Visible sont :

- Différents opérateurs.
- La température d'environnement.
- L'humidité d'air.
- L'influence de temps de mesure.
- L'influence du personnel.

✓ **Effet des différents éléments**

Pour déterminer l'influence de ces différents éléments, les essais sont répétés plusieurs fois en faisant varier à chaque fois l'un des éléments influençant. Les résultats de mesure sont enregistrés.

Facteur 1 : Opérateur

On choisit trois opérateurs dont chacun va effectuer 10 essais, en réalisant les étapes suivantes :

- La pesée.
- La préparation de la solution mère.
- La dilution.
- La lecture au spectrophotomètre.

Les résultats de mesure sont mentionnés dans le chapitre 3, tableau (3.1).

Facteur 2 : Temps

On effectue 30 essais à 3 temps différents :

- 10 essais à 9 h 00 min.
- 10 essais à 11 h 30 min.
- 10 essais à 14 h 30 min.

Les résultats de mesure sont mentionnés dans le chapitre 3, tableau (3.2).

Facteur 3 : Température

On effectue 30 essais à 3 températures différentes :

- 10 essais à basse température = 22 °C.
- 10 essais à température de degré moyen=30 °C.
- 10 essais à haute température= 35 °C.

Les résultats de mesure sont mentionnés dans le chapitre 3, tableau (3.3).

Facteur 4 : Humidité

On effectue 30 essais à 3 degrés d'humidité différents :

- 10 essais à une humidité minimale = 32 %.
- 10 essais à une humidité moyenne = 41 %.
- 10 essais à une humidité maximale = 51 %.

Les résultats de mesure sont mentionnés dans le chapitre 3, tableau (3.4)

Facteur 5 : Présence du personnel

On effectue 30 essais en présence et en absence de personnels

- 10 essais à un nombre minimal = 3 personnes.
- 10 essais à un nombre moyen = 15 personnes.
- 10 essais à un nombre maximal = 23 personnes.

Les résultats de mesure sont mentionnés dans le chapitre 3, tableau (3.5)

✓ **Détermination de l'incertitude du spectrophotomètre**

Les 150 mesurages sont rassemblés puis on calcul la moyenne, l'écart-type et l'écart-type relatif des 150 mesurages, dont :

➤ **La moyenne = X**

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \dots\dots\dots (2.3)$$

➤ **L'écart-type = Y**

$$Y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (2.4)$$

➤ **L'écart-type relatif**

$$\text{L'écart-type relatif} = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} \times 100 = Z \dots\dots\dots (2.5)$$

La fidélité du spectrophotomètre a été estimée à Z pour une teneur voisine de 20 mg/Cp.

✓ Incertitude-type de \bar{m}

L'incertitude-type de m est donc donnée par :

$$U(\bar{m}) = \sqrt{U^2(\text{fidélité})} \dots \dots \dots (2.6)$$

$$U(\bar{m}) = \sqrt{Z^2} \dots \dots \dots (2.7)$$

$$U(\bar{m}) = Z \dots \dots \dots (2.8)$$

Incetitude-type de $f_{\text{dérive}}$

L'incertitude de $f_{\text{dérive}}$ est estimée en fonction de la dérive maximale tolérée par le laboratoire. Cette dérive peut être déterminée en mesurant régulièrement une solution standard pendant la série d'analyse (au minimum : au début et à la fin de la série).

Considérant que la variable $f_{\text{dérive}}$ suit une loi de distribution uniforme, son incertitude-type est donnée par :

$$U(f \text{ dérive}) = \frac{\text{dérive-max-tolérée}}{\sqrt{3}} \dots \dots \dots (2.9)$$

➤ Calcul de dérive-max-tolérée (X)

$$A \text{ max} \quad \longrightarrow \quad 100\%$$

$$| A \text{ max} - A \text{ min} | \quad \longrightarrow \quad X$$

Incetitude-type de $f_{\text{exactitude solutions}}$

L'incertitude sur $f_{\text{exactitude_solutions}}$ provient de :

- L'incertitude sur la concentration de la solution standard mère.
- La préparation des solutions standards filles.

Une seule dilution a été réalisée pour la préparation de la solution fille. La formule de calcul donnant la concentration d'une solution fille est donc la suivante :

$$C_{\text{fille}} = \frac{C_{\text{mère}} \times V_1}{V_{\text{fille}}} \dots \dots \dots (2.10)$$

Avec ;

- $C_{\text{mère}}$: concentration de la solution mère.
- V_1 : volume de solution mère prélevé pour la solution fille = 0,5 ml.
- V_{fille} : volume total de la solution fille = 25 ml.

L'application de la loi de propagation des incertitudes donne :

$$\frac{U^2(C_{\text{fil}})}{C_{\text{fil}}^2} = \frac{U^2(C_{\text{mère}})}{C_{\text{mère}}^2} + \frac{U^2(V_1)}{V_1^2} + \frac{U^2(V_{\text{fil}})}{V_{\text{fil}}^2} \dots\dots\dots (2.1)$$

Incertitude-type de f_{justesse méthode}

➤ **Valeur de référence de Prednisone**

La valeur de référence est celle donnée par le laboratoire :

$$\mathbf{X_{référence} = 20 \text{ mg/Cp.}}$$

L'incertitude-type associée à cette dernière valeur (notée **U_{réf}**) est calculée en tenant compte de l'ensemble des sources d'incertitude à l'exception de celle liée à la justesse de la méthode :

$$\frac{U_{\text{réf}}}{X_{\text{réf}}} = \sqrt{\frac{U^2_m}{m^2} + \frac{U^2_{f\text{dérive}}}{f^2_{\text{dérive}}} + \frac{U^2_{f\text{exact}}}{f_{\text{exact}}}} \dots\dots\dots (2.12)$$

➤ **Valeur de la teneur associée aux résultats obtenus « U_i »**

X_i étant la teneur obtenue par le calcul de la moyenne des 10 teneurs obtenues sur une série de mesure présentée dans le chapitre 3, tableau (3.9).

Le calcul de l'incertitude-type associée aux résultats obtenus « U_i » est donné par la formule suivante :

$$\frac{U_i}{X_i} = \sqrt{\frac{U^2_m}{m^2} + \frac{U^2_{f\text{dérive}}}{f^2_{\text{dérive}}} + \frac{U^2_{f\text{exact}}}{f_{\text{exact}}}} \dots\dots\dots (2.13)$$

Le test de justesse utilisé pour notre exemple fait intervenir un écart normalisé (EN) définie par :

$$EN = \left| \frac{X_i - X_{\text{réf}}}{\sqrt{U_i^2 + U_{\text{réf}}^2}} \right| \dots\dots\dots (2.14)$$

Avec ;

- **U_i** : incertitude-type associée à la moyenne des résultats pour la grandeur mesurée (qui peut être quantifiée par l'écart-type de la moyenne des résultats obtenus pour le niveau considéré).
- **U_{réf}** : incertitude type associée à la valeur de référence.

Si : EN > 2 ; l'erreur de justesse est considérée comme significative.

Si : EN < 2 ; l'erreur de justesse n'est pas significative. Il faut cependant tenir compte de l'incertitude sur la valeur de référence (U_{ref}) dans le budget d'incertitude final.

Calcul de U f_{justesse-méthode}

$$U f_{\text{justesse-méthode}} = \frac{U_{\text{ref}}}{X_{\text{ref}}} \dots\dots\dots (2.15)$$

2.4.3. Etape 3 : Estimation de l'incertitude composée

Le modèle proposé pour l'approche « analytique » est :

$$T_{\text{prednisone}} = m \times f_{\text{dérive}} \times f_{\text{exactitudes - solutions}} \times f_{\text{justesse-méthode}} \dots\dots\dots (2.16)$$

L'application de la loi de propagation des incertitudes à ce modèle donne :

$$\frac{UT}{T} = \sqrt{\frac{U^2 m}{m^2} + \frac{U^2 f_{\text{dérive}}}{f^2_{\text{dérive}}} + \frac{U^2 f_{\text{exactitude}}}{f^2_{\text{exactitude}}} + \frac{U^2 f_{\text{justesse}}}{f^2_{\text{justesse}}} \dots\dots\dots (2.17)$$

2.4.4. Etape 4 : Estimation de l'incertitude élargie

L'incertitude élargie est obtenue en multipliant par 2 l'incertitude-type composée. On obtient alors comme expression du résultat final :

$$T = (T \pm UT) \text{ mg/cp} \dots\dots\dots (2.18)$$

CHAPITRE 1 : TRAITEMENT DES DONNEES DANS UN LABORATOIRE ET L'ESTIMATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE

1.1. METROLOGIE

1.1.1. Définition de la métrologie

La métrologie est l'ensemble des opérations mises en œuvre qui permettent de garantir et démontrer dans le temps la confiance dans les résultats des processus de mesure.

- L'intérêt de la métrologie

Pouvoir avoir confiance dans des résultats de mesure qui seront par la suite exploitées et ce dans différents domaines industriels. Cette confiance dans la mesure est un préalable pour garantir la qualité des produits réalisés aux services fournis. [1]

1.1.2. Spécificités de la métrologie

1.1.2.1. Le vocabulaire

Le vocabulaire lié à la métrologie est tellement particulier et tellement rigoureux qu'il a été nécessaire d'établir un document spécifique intitulé Vocabulaire International de Métrologie connu sous le vocable VIM. Ce document regroupe un peu plus d'une centaine de termes (120 termes) : étalon, étalonnage, vérification, traçabilité, incertitudes, justesse, précision,...etc. [2]

1.1.2.2. La rigueur et le doute

Le métrologue doit donc posséder un certain nombre de qualités pour exercer son métier :

- **La curiosité**

Pour estimer une incertitude, il doit se livrer à une enquête minutieuse pour déterminer tous les paramètres qui peuvent influencer la mesure. Il doit donc se poser un grand nombre de questions et y répondre. [2]

- **L'ordre de la méthode**

Toute opération de métrologie doit être écrite dans une procédure d'étalonnage ou de vérification. Pour comparer des étalonnages successifs, il est indispensable de répéter les opérations de manière rigoureusement identique (conditions de répétabilité). [2]

- **L'aptitude à douter**

Ce trait de caractère conduit à répéter les mesures dans des conditions différentes (conditions de reproductibilité). [2]

- **Le sens d'observation**

La connaissance des mesures permet au métrologue de répéter très vite un paramètre qui pourra perturber la mesure, des exemples : un montage mal réalisé en électricité, une température ambiante anormale, la présence de poussière...etc. [2]

- **L'honnêteté**

Le métrologue a souvent la responsabilité de signer une série de résultats de mesure sous forme de certificat d'étalonnage ou de constat de vérification. Son honnêteté lui imposera de ne transcrire que les valeurs qu'il aura relevées sans modification ou adaptation qui pourrait satisfaire à une demande client pour rendre le produit conforme à une spécification. [2]

1.1.3. Les trois volets de la métrologie

Selon les buts poursuivis par l'entreprise ou le laboratoire, la métrologie mise en œuvre peut être :

- Scientifique, si elle est pratiquée dans le seul but de développer de nouveaux étalons ou les conserver (exemple : laboratoire National des Essais en France LNE)
- Légale, si elle est pratiquée dans le seul but de garantir que les lois sont appliquées (Office National de Métrologie Légale en Algérie ONML).
- Industrielle, si elle est pratiquée dans le but de garantir la qualité des mesures effectuées dans une entreprise fabriquant des produits ou produisant des essais. [2]

1.1.4. L'accréditations des laboratoires d'étalonnage

Le label qualité décerné aux laboratoires de métrologie par les organismes d'accréditation des différents pays (Algérie Accréditation : ALGERAC en Algérie et Comité Français d'Accréditation : (COFRAC en France) permet aux laboratoires accrédités de mettre en avant leur capacité à effectuer des Étalonnages avec une rigueur non contestable, notamment en matière de traçabilité aux étalons et de détermination des incertitudes de mesure. [2]

1.1.5. Assurance de la qualité des mesures

❖ Validation des méthodes d'analyses

Selon la norme ISO 17025, la validation se définit comme la « confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les prescriptions particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies ». Il faut donc démontrer que la méthode mise en œuvre par le laboratoire est apte à l'emploi prévu (Besoin du client).

Les besoins et attentes client doivent être clairement définis et identifiés. Comme la norme l'indique, il faut élucider la demande et considérer ce dont le client aura besoin pour utiliser l'information qui lui sera remise. Il faut donc examiner les exigences règlementaires et légales et rechercher les informations nécessaires à la mise en œuvre de la méthode.

La norme demande de valider les méthodes lorsque les laboratoires utilisent les méthodes non normalisées ou hors du domaine d'application de la norme. Les performances d'une méthode peuvent s'exprimer à l'aide des caractéristiques telles que: la justesse, la linéarité, la répétabilité, la reproductibilité, la robustesse, les limites de détections, sensibilité, sélectivité, spécificité ...

Ces caractéristiques s'évaluent grâce à des travaux expérimentaux, réalisés soit en interne, soit de manière collective en impliquant plusieurs laboratoires. La connaissance des caractéristiques des méthodes est une information tout à fait pertinente pour l'évaluation de l'incertitude des résultats d'analyse.

Toutes les caractéristiques qui servent à décrire les performances d'une méthode analytique n'ont pas une incidence directe sur l'évaluation de l'incertitude de résultat d'analyse. [3]

1.1.6. Surveillance des processus de mesures

La surveillance d'un processus de mesure est un ensemble d'actions intervenant à la suite des différentes étapes préalables à son choix et utilisation (validation du processus de mesure, estimation d'incertitudes de mesure, ...) visant à s'assurer du maintien (pérennité) de ses performances dans le temps. Elle intervient entre les opérations d'étalonnage ou de vérification.

○ **Les enjeux de la surveillance du processus de mesure :**

- ❖ La mise en place d'une stratégie de surveillance permet :
 - De réduire les coûts liés à la gestion des instruments de mesure (diminution de la périodicité d'étalonnage).
 - De maîtriser aussi les processus de mesure, et ainsi à terme de réduire les coûts de non qualité.
 - De sensibiliser tous les acteurs de l'entreprise aux incertitudes de mesure et aux Capabilités en observant, lors des surveillances, les dispersions liées aux mesures.
 - Développer et promouvoir la culture statistique liée à la réalisation du produit et/ou service.

- ❖ La mise en place d'un dispositif de surveillance des processus de mesure est un élément fondamental pour garantir la qualité des produits et pour maîtriser au mieux les risques. [4]

1.2. TRAITEMENT DES DONNEES DANS UN LABORATOIRE

1.2.1. Exactitude et précision

Les termes exactitude et précision font référence à deux sortes d'erreurs possibles dans une mesure pour être sûrs de leur données, les scientifiques répètent plusieurs fois leurs mesures.

La précision d'une mesure concerne le degré de proximité entre elles des différentes mesures effectuées.

L'exactitude d'une série de mesure concerne le degré de proximité de leur valeurs moyennes avec leurs valeurs réelles, même des mesures précises peuvent donner des résultats inexacts. [5]

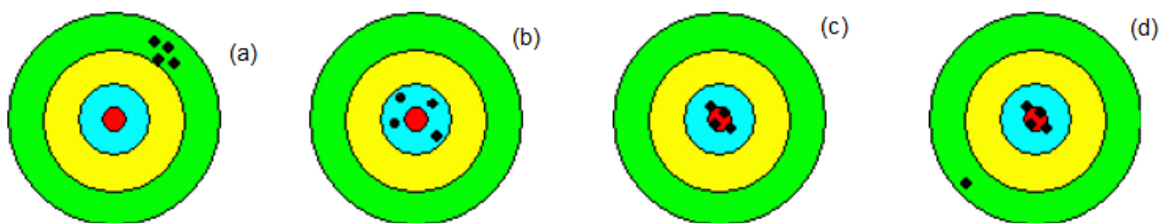


Figure 1.1 : Précision (a), Exactitude (b), Précision et exactitude (c), Précision et exactitude avec une gaffe (d). [6].

1.2.2. L'erreur systématique

Est une erreur qui se produit dans chaque mesure d'une série, comme le grain de poussière sur le plateau de la balance, qui modifie dans le même sens la mesure de la masse de chaque échantillon (tous les échantillons semblent plus lourds qu'ils ne le sont). [7]

1.2.3. Erreur aléatoire

Une erreur aléatoire c'est une erreur qui apparait de façon occasionnelle et dont la moyenne peut être nulle sur une série d'observation.

Les scientifiques essayent d'améliorer l'exactitude de leurs mesures en multipliant les observations et en faisant la moyenne. Cette façon de faire pour minimiser les erreurs aléatoires, quant aux erreurs systématiques, elles sont beaucoup plus difficiles à identifier et éliminer.

- La précision indique le degré de proximité des mesures entre elles.
- L'exactitude indique leur degré de proximité avec la valeur réelle. [5]

1.2.4. La moyenne

La mesure la plus courante de la valeur centrale est la moyenne \bar{x} , la moyenne, ou moyenne arithmétique \bar{x} , est obtenue en divisant la somme des résultats individuels des différentes prises par le nombre de mesures effectuées : [6]

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \dots\dots\dots (1.1)$$

1.2.5. Ecart-type

Pour une série de n mesurage du même mesurande, grandeurs caractérisant la dispersion des résultats donnés par la formule :

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (1.2)$$

- ✓ x_i : étant le résultat du $i^{\text{ème}}$ mesurage et \bar{x} la moyenne arithmétique des n résultats. [7]

1.2.6. Mesurage

Ensemble des opérations ayant pour but de déterminer la valeur d'une grandeur. [8]

1.2.7. Grandeur mesurable

Attribut d'un phénomène d'un corps ou d'une substance, qui est susceptible d'être distingué qualitativement et déterminé quantitativement. [8]

1.2.8. Définition du mesurande

D'après le guide de vocabulaire international de la métrologie (VIM), le mesurande est définie comme la « grandeur particulière soumise au mesurage », cette description doit être aussi complète que possible et prend en compte :

- Le principe physique de la méthode
- Les caractéristiques de la méthode
- Les niveaux des valeurs auxquels on souhaite estimer l'incertitude
- Les grandeurs d'influence.

Une mauvaise définition du mesurande peut entraîner des erreurs importantes dans l'exploitation des résultats de mesure et l'estimation de l'incertitude associée. [9]

1.2.9. Méthode de mesure

Succession logique des opérations d'écrites d'une manière générique, mises en œuvre lors de l'exécution du mesurage. [8]

1.2.10. Résultat d'un mesurage

Valeur attribuée à un mesurande, obtenue par mesurage .Une expression complète du résultat d'un mesurage comprend des informations sur l'incertitude de mesure. [8]

1.2.11. Justesse

Étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essai et une valeur de référence acceptée. La notion de justesse est généralement quantifiée à l'aide du biais. [10]

1.2.12. Biais

Différence entre l'espérance mathématique des résultats d'analyse et la valeur de référence acceptée.

Le biais est une erreur systématique totale par opposition à l'erreur aléatoire. Il peut y avoir une ou plusieurs composantes d'erreurs systématiques qui contribuent au biais.

Une différence systématique importante par rapport à la valeur de référence acceptée est reflétée par une grande valeur du biais. [10]

1.2.13. La dérive des instruments de mesure

Tous les instruments de mesure dérivent dans le temps. Un instrument de mesure « juste » aujourd'hui ne le sera peut-être plus demain parce qu'il aura dérivé, Les causes de dérive sont multiples dont les plus fréquentes : [11]

- Celles d'origine mécanique, telles que les chocs et les vibrations.
- Le vieillissement des composants.
- Les conditions d'utilisation de l'instrument de mesure.
- Le vieillissement des matériaux de base.
- Le taux d'utilisation.

1.3. EVALUATION DES INCERTITUDES DE MESURE

1.3.1. Définition de l'incertitude

Paramètre associé au résultat d'un mesurage qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées au mesurande.

Ainsi, l'incertitude reflète l'impossibilité de connaître la valeur exacte du mesurande. D'autre part, elle vise à définir un champ ou un intervalle dans lequel se situe la valeur exacte. [8]

1.3.2. Budget d'incertitude

Liste des sources d'incertitude et leurs incertitudes types associées, établie en vue d'évaluer l'incertitude type composée associée à un résultat de mesure. [12]

1.3.3. Quantification de l'incertitude de mesure

L'incertitude est un outil d'aide à la décision et à l'interprétation. Son évaluation va permettre de prendre en compte une information importante du processus d'analyse que le résultat seul n'intègre pas.

L'évaluation de l'incertitude de mesure est une démarche qui repose sur un besoin de mieux connaître la qualité du résultat et ainsi donner confiance dans son utilisation.

1.3.4. Domaine d'application de l'incertitude

L'incertitude apporte deux types d'informations.

- ✓ D'une part, celle destinée aux clients du laboratoire en indiquant les écarts potentiels à prendre en compte pour interpréter un résultat d'analyse.
- ✓ D'autre part, elle constitue un outil interne dynamique d'évaluation de la qualité des résultats d'analyse du laboratoire.

Dans la mesure, où son évaluation est régulière et effectuée à partir d'une méthodologie fixe et bien définie, elle permet de savoir si les écarts présentés par une méthode évoluent favorablement ou défavorablement.

1.3.5. Estimation de l'incertitude de mesure

Le laboratoire d'analyse face à la question de la validation des méthodes et à l'estimation de l'incertitude des résultats se trouve face à deux situations possibles : soit l'approche intra-laboratoire avec une démarche analytique qui lui permet d'évaluer l'incertitude du résultat de mesure en combinant toutes les sources d'incertitude, soit une

approche collective (inter-laboratoire), si la méthode de mesure est aussi pratiquée par d'autres collègues. [13]

1.3.6. Présentation des différentes approches pour l'estimation des incertitudes

Il existe deux grandes approches possibles pour estimer les incertitudes de mesure :

L'approche inter-laboratoire : consiste à utiliser les résultats de mesure issus d'essai inter-laboratoires (essais d'aptitude ou essais de validation de méthodes type <<ISO 5725>>).

L'approche intra-laboratoire : consiste à exploiter les résultats de mesure réalisés uniquement au sein du laboratoire. [14]

1.3.6.1. L'approche inter-laboratoire

Les inter-comparaisons consistent à faire analyser un même échantillon à plusieurs laboratoires, chaque laboratoire applique la méthode de son choix. Idéalement tous les résultats rendus par le différent laboratoire devraient être égaux mais en réalité ils se dispersent autour de la valeur effective du paramètre. Pour quantifier cette dispersion l'écart type de reproductibilité est calculé. A partir de cet écart type de reproductibilité et après traitement mathématique on disperse au final du coefficient de validation de reproductibilité (CV_R) de la profession en fonction du niveau de concentration et du type de matrice, pour chaque molécule. On obtient donc l'incertitude de mesure de la profession en fonction de la concentration mesurée. Ou incertitudes inter-laboratoire. [15]

Dans les approches inter-laboratoires, on utilise des résultats de comparaisons entre les laboratoires. Deux types de comparaisons peuvent être utilisés qui sont l'approche de la méthode de performance et l'approche d'essai de l'aptitude :

❖ Approche « performance méthode » (NF ISO 5725)

Cette comparaison inter laboratoire a pour objectif de définir les performances d'une méthode commune en estimant la répétabilité et la reproductibilité.

L'approche "performance méthode" est une approche collective. Elle implique la participation de plusieurs laboratoires mettant en œuvre la même méthode. L'incertitude ainsi évaluée est commune à tous les laboratoires ayant participé à son évaluation.

Le traitement des données s'effectue en appliquant la norme NF ISO 5725 : « Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure. Partie 2 Méthode de

base pour la détermination de la répétabilité et de la reproductibilité d'une méthode de mesure normalisée ».

La technique d'utilisation des données relatives à la performance d'une méthode est largement décrite dans le document ISO/TS 21748 "Lignes directrices relatives à l'utilisation d'estimations de la répétabilité, de la reproductibilité et de la justesse dans l'évaluation de l'incertitude de mesure". [15]

❖ **Approche « essai d'aptitude » (NF ISO 13528)**

Cette approche se base sur l'utilisation des résultats de participation à d'essais d'aptitude (comparaisons inter-laboratoires) qui ont pour objectif d'évaluer les performances d'un laboratoire (Guide ISO 43). [15]

Cette méthode fait l'objet de travaux visant à la préciser et à la valider par comparaison à d'autres techniques pleinement établies comme l'application de la procédure décrite dans le GUM (Guide Uncertainty Measurement). Elle se fonde sur l'observation de la dispersion des écarts entre les valeurs individuelles de chacun des laboratoires participants à une comparaison inter-laboratoire et une valeur assignée ("valeur cible") obtenue suivant différents procédés. Un guide ISO, le guide 43-1 "Essais d'aptitude des laboratoires – Partie 1 Développement et mise en œuvre de systèmes d'essais d'aptitude" en précise les modalités d'organisation. La norme française NF ISO 13528 "Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaison inter-laboratoires" présente les calculs à effectuer. [16]

1.3.6.2. L'approche intra-laboratoire

L'approche intra laboratoire se décompose en plusieurs possibilités. Si un modèle mathématique complet du processus de mesure est disponible, une évaluation analytique est possible. La procédure décrite dans le GUM comporte 4 étapes principales :

- ✓ Identification des facteurs d'influence qui ont une action sur le résultat d'analyse et prise en compte de ces facteurs pour la construction du modèle mathématique.
- ✓ Évaluation de l'incertitude des différentes grandeurs d'entrée du modèle (facteurs d'influences) à l'aide de la méthode statistique de type A et autre que statistique de type B.
- ✓ Application de la loi de propagation de l'incertitude sur le résultat en fonction de l'incertitude sur le résultat en fonction de l'incertitude des différentes grandeurs d'entrée du modèle.

- ✓ Evaluation d'une incertitude élargie. [17]

Il nous semble intéressant de distinguer deux types d'approche intra-laboratoire :

❖ **Approche MSP (Maitrise Statistique des Procédés)**

L'approche MSP consiste à utiliser les données des cartes de contrôle réalisées au laboratoire.

Dans la plupart des cas, l'écart type issu d'une carte de contrôle ne représente qu'une partie de l'incertitude de mesure, il convient d'ajouter la contribution des autres sources d'incertitudes non prises en compte dans la carte de contrôle. [18]

❖ **Approche analytique**

Elle consiste à étudier de manière très détaillé le processus de mesure afin de faire intervenir dans le modèle mathématique proposé au terme de l'étape 1, l'ensemble de facteurs susceptible d'avoir une influence significative sur le résultat de mesure ,dans la plupart de cas un nombre très limité de facteurs a une influence significative sur le résultat final, il est donc possible, à condition de le justifié de négliger certaines sources d'incertitudes.

Cette approche peut être structurée en quatre étapes :

- ✓ Définition du mesurande, analyse du processus de mesure et écriture du modèle mathématique.
- ✓ Estimation des incertitudes types.
- ✓ Détermination de l'incertitude composée.
- ✓ Détermination de l'incertitudes élargies et expression du résultat final. [18]

• **Etape 1**

➤ **Définition du mesurande, et description de la méthode d'analyse quantitative**

Définir le mesurande, c'est à dire ce que l'on veut mesurer avec le maximum d'informations ayant un impact sur la mesure (méthode, environnement, ...).

Il convient dans un premier temps de :

- ❖ Préciser clairement l'objet de la mesure.
- ❖ Définir la grandeur mesurée.

- ❖ Dans le cas où le mesurande serait obtenu par calcul à partir de grandeurs mesurées, on exprimera si possible la relation mathématique les reliant.
- ❖ Indiquer toutes les conditions opératoires. [12]

➤ **Analyse critique du processus de mesure**

L'analyse du processus de mesure permet d'identifier les facteurs d'influence susceptibles d'introduire une variation sur le résultat.

L'incertitude de mesure associée à un résultat est la combinaison d'un certain nombre de composantes ayant une ou plusieurs influence(s) sur la valeur trouvée pour un mesurande donné.

Il convient de recenser les sources d'erreur influençant le résultat final pour constituer le budget d'incertitude. On pourra estimer l'importance de chaque source, de façon à éliminer celles qui n'ont qu'une influence mineure négligeable. [12]

Le diagramme des **5M** peut être utilisé pour identifier les principaux facteurs d'incertitude susceptible d'influencer significativement le résultat, y compris ceux dont la quantification se révèle difficile, voire impossible. Il s'agit d'un outil d'aide à l'analyse du processus de mesure qui permet d'examiner le processus à l'aide de 5 éléments :

- ✓ **Main d'œuvre** : c'est l'effet de l'opérateur.
- ✓ **Matière** : c'est l'effet de l'échantillon (stabilité, homogénéité), et consommables (réactifs, produits, solutions, matériaux de référence).
- ✓ **Matériel** : c'est l'effet de l'équipement (réponse, sensibilité, etc...), matériel de laboratoire :(balance, verrerie...).
- ✓ **Méthode** : c'est l'effet de l'application du mode opératoire (conditions opératoires, succession des opérations,...) ;
- ✓ **Milieu** : ce sont les conditions ambiantes (température, pression, vibration, humidité, ...).

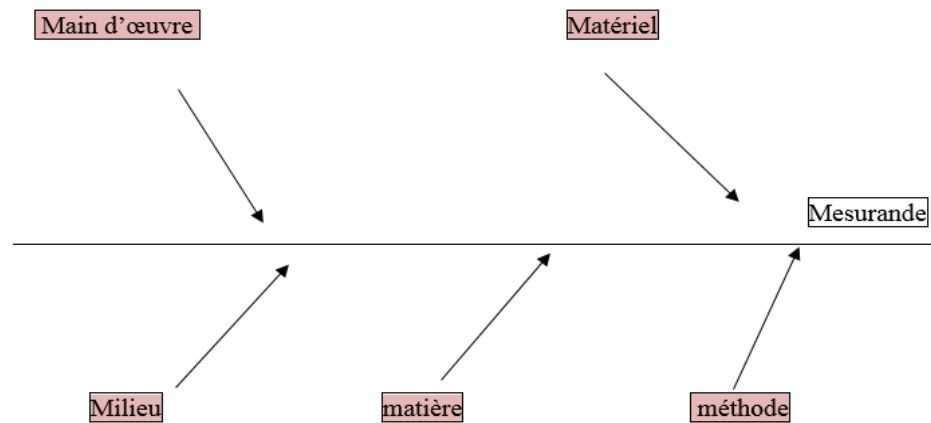


Figure 1.2 : Schéma représentant les 5 M. [7]

La méthode des « 5M » consiste à se poser cinq questions : quels sont les facteurs liés aux moyens, à la méthode, au milieu, à la matière et à la main d'œuvre qui influencent le résultat de mesure ?

Si besoin, une approche intéressante consiste à réduire l'influence des facteurs qui auront été identifiés.

Les méthodes pour diminuer l'influence de ces facteurs sont les suivantes :

- ✓ Les facteurs de nature aléatoire (erreurs aléatoires) sont généralement diminués en répétant les mesurages et en calculant la moyenne arithmétique des lectures ou des mesures.
- ✓ Les facteurs de nature systématique (erreurs systématiques) sont diminués en appliquant des corrections. [7]

➤ Modélisation du processus de mesure

Le modèle doit tenir compte de l'ensemble des facteurs ayant une influence significative sur le résultat final. Chacun de ces facteurs représente une variable du modèle mathématique.

$$T = \bar{m} \times f_{\text{dérive}} \times f_{\text{exactitude-solutions}} \times f_{\text{justesse-méthode}} \dots \dots \dots (1.3)$$

- \bar{m} : moyenne arithmétique des lectures obtenues sur le mesurande (mg /Cp).
- $f_{\text{dérive}}$: facteur lié à la dérive de la réponse du spectrophotomètre (Sans unité).
- $f_{\text{exactitude_solutions}}$: facteur lié à l'exactitude des solutions étalons filles (sans unité).
- $f_{\text{justesse_méthode}}$: facteur lié à la justesse de la méthode (sans unité).

La justesse du spectrophotomètre et la matrice de l'échantillon. [19]

- **Etape 2**

- **Estimation des incertitudes types (GUM)**

Incertaince du résultat d'un mesurage exprimée sous la forme d'un écart-type. Le GUM propose deux types de méthodes pour évaluer ces incertitudes-types :

- ✓ **Evaluation de type A de l'incertitude-type**

L'évaluation de type A de l'incertitude-type est réalisée par l'analyse statistique de séries d'observations. La meilleure estimation du résultat de la mesure est donnée par : **La moyenne arithmétique et l'incertitude-type** définie comme étant l'écart-type sur la valeur moyenne. [7]

- ✓ **Evaluation de type B de l'incertitude-type**

L'évaluation de type B est effectuée par des moyens autres que l'analyse statistique de série d'observations.

Pour une estimation d'une grandeur d'entrée qui n'a pas été obtenue à partir d'observations répétées, l'incertitude-type est évaluée par un jugement scientifique fondé sur toutes les informations disponibles au sujet de la variabilité possible de la grandeur d'entrée. L'ensemble d'informations accumulées peut comprendre :

- ❖ des mesures antérieures.
- ❖ l'expérience ou la connaissance générale du comportement et des propriétés des matériaux et des instruments utilisés.
- ❖ les spécifications du fabricant.
- ❖ les données fournies par les certificats d'étalonnages ou autres certificats.
- ❖ l'incertitude assignée à des valeurs de référence provenant d'ouvrage ou de manuel.

Différents cas peuvent se présenter :

- ✓ Le constructeur fournit l'incertitude-type (cas très rare). Dans ce cas, on utilise directement son incertitude.
- ✓ Pour un appareil de mesure analogique (lecture d'un réglet...), l'incertitude de lecture est estimée à partir de la valeur d'une graduation. On peut montrer que :

$$S(\text{lectures}) = \frac{1 \text{ graduation}}{\sqrt{12}} \dots \dots \dots (1.4)$$

- ✓ Le constructeur fournit une indication de type Δc sans autre information. Dans ce cas, on prendra pour incertitude-type : [7]

$$S = \frac{\Delta c}{\sqrt{3}} \dots \dots \dots (1.5)$$

- **Etape 3**

- **Estimation de l'incertitude composée**

C'est l'incertitude-type d'un mesurage lorsque le résultat y est obtenu à partir des valeurs x d'autres grandeurs : $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$.

L'application de la loi de propagation des incertitudes à ce modèle donne: [12]

$$\frac{U^2(Y)}{Y^2} = \frac{U^2(X_1)}{(X_1)^2} + \frac{U^2(X_2)}{(X_2)^2} \dots \dots \dots + \frac{U^2(X_n)}{(X_n)^2} \dots \dots \dots (1.6).$$

- **Etape 4**

- **Estimation de L'incertitude élargie**

On va passer de l'incertitude-type $u_c(y)$, qui est définie comme « l'incertitude du résultat d'un mesurage exprimée sous la forme d'un écart-type », à l'incertitude élargie U par le facteur d'élargissement k . L'incertitude élargie U est définie comme : « une grandeur définissant un intervalle autour du résultat d'un mesurage, dont on puisse s'attendre à ce qu'il comprenne une fraction élevée de la distribution des valeurs qui pourraient être attribuées raisonnablement au mesurande ».

Le facteur d'élargissement k est défini comme un facteur numérique utilisé comme multiplicateur de l'incertitude-type composée, pour obtenir l'incertitude élargie. L'incertitude composée de Y , $U_c(y)$, est le résultat de l'étape précédente. [12]

En faisant l'hypothèse d'une loi normale, ce qui est le cas le plus fréquent, les probabilités sont d'environ :

- ✓ 68% pour $k = 1$.
- ✓ 95% pour $k = 2$.
- ✓ 99,8% pour $k = 3$.

Ces valeurs correspondant à une population statistique qui suit une loi normale, ce qui est le cas le plus fréquent en métrologie.

Actuellement, dans tous les certificats d'étalonnage édité sur papier à en-tête du COFRAC, le facteur k retenu est 2, cette valeur est aussi la plus fréquemment rencontrée dans toute l'Europe.

L'expression d'une grandeur physique comprend trois éléments indissociables :

- ✓ Une valeur numérique.
- ✓ Une unité.
- ✓ Une incertitude. [7]

➤ **Expression du résultat final**

$$y \pm U \text{ unité (valeur de k).}$$

Un résultat de mesure, pour qu'il ait une signification physique, doit être arrondi en fonction de l'incertitude liée à ce résultat. Cet arrondissement ne doit pas être réalisé en plusieurs étapes mais en une seule. [12]