

## THESE DE DOCTORAT

Présentée par

**Mr: OMAR ALAMI HAMEDANE**

Discipline : Chimie Analytique

Spécialité : Chimiométrie

**Sujet de la thèse** : De la validation à l'incertitude et de l'incertitude à la validation : application à la méthode d'analyse de l'uranium dans les matrices phosphatées par ICP-MS.

**Formation Doctorale** : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

**Thèse présentée et soutenue le vendredi 22 janvier 2021 à 15h au Centre des Conférences devant le jury composé de :**

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Rachid MAMOUNI	PES	Faculté des Sciences Agadir	Rapporteur
Mohamed BERRADA	PES	Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca	Rapporteur
Fouad KHALIL	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Abdellah FARAH	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Bouchaib IHSSANE	PH	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Taoufiq SAFFAJ	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Chimie Organique Appliquée.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès

## *Liste des Publications*

1. *Full Validation of the Method Employed to Analyze Oxycodone and Imatinib with LC-MS Using Monte-Carlo Simulation.*

**O.Alami Hamedane** , T.Saffaj , B.Ihssane , R.El hajji , F. Jhilal , Y.Hameda Benchekroun , S.Alaoui Sosse

Biomedical and Pharmacology Journal (2020), vol 13(2): 655-664

2. *New Approaches to Assess the Transfer of Analytical and Bioanalytical Methods Using Monte Carlo Simulation and Estimation of Uncertainty*

Fayssal Jhilal, Taoufiq Saffaj, Ihssane Bouchaib, Mouhcine Sfaira, Samir Ahid, Lamia Slimani, Ridouan El Hajji, **Omar Alami Hamedane**

Journal of Pharmaceutical Innovation (2020)

3. *Assessing the Validity of an LC-MS/MS Method Using Uncertainty Profile as Decision Criterion to the Determination of Nevirapine in Human Plasma.*

Yassine Hameda Benchekroun, Bouchaib Ihssane, Fayssal Jhilal, Omar Alami Hamedane, Ridouane El Hajji, Taoufiq Saffaj

Journal of Chemical and Pharmaceutical Research (2018), vol 10(9) : 106-115.

4. *Comparison of fit for a future purpose concept based on tolerance interval and ISO 11352 approaches to predict the quantitative performances and routine uncertainty of an ICP-MS method for the determination of 21 elements in drinking water.*

R. El Hajji, A. Boussetta, B. Aznag, F. Agdouz, B. Ihssane, **O.A. Hamedane**, T. Saffaj

Microchemical Journal (2018), vol 138: 255-265

5. *An Innovative Strategy Based on Uncertainty Profile for the Validation of Microbiological Methods for Counting Enterobacteriaceae in Foods.*

F. Jhilal, T. Saffaj, B. Ihssane, S. Alaoui Sosse, H. Bouchafra, M. Sfaira, Y. Benchakroun, H. Haidara, **O.A. Hmedane**, E. M. El hadrami.

International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (2016), vol 8(4): 252-258

## *Liste des Communications Orales*

**1. *The Credibility of the Uncertainty Profile for the Validation of ICP-AES Procedure***

**O. Alami Hamedane**, T. Saffaj, B. Ihsassne, S. Alaoui Sossé, Y. Hameda Benchekroun, F. Jhilal, R. El hajji,

Third International Conference on New Trends in Chemometrics and Applications (NTCA-2016) Antalya, Turkey.

**2. *Validation, Transfert et calcul des incertitudes d'analyse des vanadium, Aluminium, Molybdène, Phosphore, soufre et Tungstène dans la cathode de cobalt par ICP-AES en utilisant le profil d'incertitude comme outil de décision***

R. El Hajji, A. Boussetta, T. Saffaj, B. Ihsane, F. Jhilal, Saad S. Alaoui, Y.H. Benchakroun, **O.A. Hamedane**

Journées pratiques francophones des sciences analytiques » du 27 au 28 avril 2017 à Marrakech

**3. *Nouvelles stratégie analytique pour lutter contre la contrefaçon des médicaments de trouble d'érection***

Y. H. Benchekroun, M. Elkarbane, B. Ihsane, K. Belafya, F. Jhilal, S.S. Alaoui, **O.H. Alami**, W. Outmoulat, H. Haidara, T. Saffaj

Journées pratiques francophones des sciences analytiques » du 27 au 28 avril 2017 à Marrakech

**4. *Ensuring the Quality of Drinking Water Using a New Overall Uncertainty Approach for Analytical Method Validation.***

S. Alaoui Sossé, T. Saffaj, B. Ihsane, F. Jhilal, H. Bouchafra, Y. H. Benchekroun, **O. A. Hamedane.**

Colloque International ERVD'4 «Eau, Recyclage et Valorisation des Déchets », à l'Université Al Akhawayn, les 26 et 27 octobre 2016, à Ifrane.

**5. *Développement et validation d'analyse de 21 éléments dans l'eau potable par ICP-MS en utilisant le profil d'incertitude comme outil de décision***

R. EL Hajji, A. Boussetta, T. Saffaj, B. Ihsane, F. Jhilal, S. Alaoui Sossé, Y.H. Benchekroun, **O.A. Hamedane**

Colloque International ERVD'4 «Eau, Recyclage et Valorisation des Déchets », à l'Université Al Akhawayn, les 26 et 27 octobre 2016, à Ifrane.

**6. *A New Overall Uncertainty Approach for Validation: Application to an Alternative Microbiological Method.***

S. Alaoui Sossé, T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, H. Bouchafra, Y. H. Benchekroun, O. **A. Hamedane.**

Third International Conference on New Trends in Chemometrics and Applications (NTCA-2016) Antalya, Turkey.

**7. *Screening phosphodiesterase type 5 (pde-5) inhibitors to combat counterfeit medicines***

Y. H. Benchekroun, M. El Karbane , T. Saffaj, B.Ihssane, K.Belafya, F.Jhilal, **O.H.Alami**

Third International Conference on New Trends in Chemometrics and Applications (NTCA-2016) Antalya, Turkey.

## *Liste des Communications Affichées*

**1. The credibility of the uncertainty profile for the validation of ICP-AES procedure**

O.Alami Hamedane, T.Saffaj, B.Ihssane, S.Alaoui Sossé, Y. Hamedane Benchekroun, F.Jhilal, R. El Hajji

Les 5<sup>ème</sup> Journées Nationales sur la chimie verte, le 04 et 05 Novembre 2016 à Tétouan

**2. Profil d'incertitude pour la validation totale d'une méthode d'analyse de l'uranium et de gadolinium par ICP-MS.**

**O. Alami Hamedane**, T. Saffaj, B. Ihsassne, R. El hajji, S. Alaoui Sossé, Y. Hamedane Benchekroun, F. Jhilal.

Journées pratiques francophones des sciences analytiques » du 27 au 28 avril 2017 à Marrakech

**3. Application d'une Approche Globale pour la Validation et l'Estimation de l'Incertitude de Mesure d'une Méthode Microbiologique.**

S. Alaoui Sossé, T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, Y. H. Benchekroun, **O. A. Hamedane**, R. Elhajji.

1<sup>ères</sup> Journées Pratiques Francophones des Sciences Analytiques (JPFSA), le jeudi 27 et le vendredi 28 avril 2017 à Marrakech.

**4. Screening phosphodiesterase type 5 (pde-5) inhibitors to combat counterfeit medicines**

Y. H. Benchekroun, M. El Karbane , T. Saffaj, B.Ihssane, K.Belafya, F.Jhilal, **O.H.Alami**

Les 5<sup>ème</sup> Journées Nationales sur la chimie verte, le 04 et 05 Novembre 2016 à Tétouan

**5. Développement et validation d'analyse de 21 éléments dans l'eau potable par ICP-MS en utilisant le profil d'incertitude comme outil de décision**

R. EL Hajji, A. Boussetta, T. Saffaj, B.Ihssane, F.Jhilal, S.Alaoui Sossé, Y.H.Benchekroun, **O.A.Hamedane**

Les 5<sup>ème</sup> Journées Nationales sur la chimie verte, le 04 et 05 Novembre 2016 à Tétouan

**6. Ensuring the Quality of Drinking Water Using a New Overall Uncertainty Approach for Analytical Method Validation.**

S. Alaoui Sossé, T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, H. Bouchafra, Y. H. Benchekroun, **O. A. Hamedane**.

Colloque International ERVD'4 «Eau, Recyclage et Valorisation des Déchets », à l'Université Al Akhawayn, les 26 et 27 octobre 2016, à Ifrane.

**7. *Application d'une Approche Globale de L'incertitude pour la Validation d'une Méthode Bioanalytique.***

S. Alaoui Sossé, T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, H. Bouchafra, Y. H. Benchekroun, **O. A. Hamedane.**

Congrès international sur le dosage des médicaments : validation analytique et application clinique, à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, les 11, 12 et 13 Juin 2015.

*À mes chers parents, Mr Abdeljalil ALAMI HAMEDANE et  
Mme Saida EZZAHIR, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur  
tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. À  
mon frère et ma sœur, et tous les membres de ma famille, pour leur  
appui, leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*Omar ALAMI HAMEDANE*

## Remerciements

---

*C'est pour moi un réel plaisir de remercier toutes les personnes qui m'ont, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, permis, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.*

*Mes remerciements s'adressent tout d'abord à monsieur le professeur Monsieur **Taoufiq SAFFAJ**, le directeur de cette thèse, pour m'avoir accepté au sein de son équipe de recherche, et à lui exprimer ma plus vive reconnaissance pour l'accompagnement tout au long de ce travail. Merci Monsieur pour les nombreux conseils, l'écoute, l'encouragement et la disponibilité permanente, merci d'être mon encadrant et mon professeur, j'ai beaucoup appris à vos côtés et j'étais très content de travailler avec vous.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement le professeur, Monsieur **El Mestafa EL HADRAMI** de me faire l'honneur de présider le jury. Je le remercie également de m'avoir accepté dans le master de chimiométrie et analyse chimique, là où j'ai beaucoup appris concernant cette nouvelle discipline, et j'ai eu l'occasion de penser autrement à la chimie analytique, ce master était le premier pas de cette thèse. Merci Monsieur, pour vos conseils, votre soutien et votre disponibilité.*

*Mes sincères remerciements s'adressent aux rapporteurs : Monsieur **Fouad KHALIL**, professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès, Monsieur **Rachid MAMOUNI**, professeur à la faculté des Sciences d'Agadir, Monsieur **Mohamed BERRADA**, professeur à la faculté des Sciences Ben M'Sik de Casablanca, pour le temps qu'ils ont donné à la lecture de cette thèse, et de m'avoir fait l'honneur de rapporter ce travail.*

*Je suis extrêmement reconnaissant à Monsieur **Bouchaïb IHSSANE**, professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès, pour le temps qu'il m'a accordé au cours de cette thèse, et pour avoir accepté de juger mon travail en tant qu'examinateur. Merci Monsieur, pour vos enseignements, votre aide, et vos conseils précieux.*

*Je remercie vivement Monsieur **Abdellah FARAH**, professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès, d'avoir accepté d'examiner mon travail.*



## Remerciements

---

*Je tiens à remercier également toute l'équipe de recherche en chimiométrie, et en particulier mon collègue **Ridouane EL HAJJI**, pour son aide et sa collaboration tout au long de ce travail, ainsi que mes collègues, **Fayssal JHILAL**, **Saad ALAOUI SOSSE**, et **Yassine HAMEDA BENCHEKROUN**, pour leurs encouragements incessants.*

*Enfin, j'aimerais remercier mes amis, mes proches ainsi que les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu par leurs paroles et leurs encouragements.*

## Résumé

Ce travail de recherche a pour objectif de dévoiler les approches statistiques nécessaires pour assurer et attester la fiabilité des résultats d'analyse. Notre attention s'est portée sur deux exigences fondamentales de la norme 17025 requises pour garantir la qualité des mesures à savoir : la validation analytique et l'incertitude de mesure.

Au premier abord, nous avons donné naissance à une nouvelle stratégie qui combine et harmonise la validation analytique et l'incertitude de mesure pour évaluer la performance des procédures analytiques. A cette fin, nous avons introduit, un outil décisionnel graphique à la fois simple et efficace appelé profil de décision. C'est un outil qui utilise la notion de l'incertitude basée sur le calcul de l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ ,  $\gamma$ -content » en utilisant la simulation Monte Carlo. Par ailleurs, nous avons démontré l'accoutumance et l'adéquation du profil de décision à apprécier la performance des méthodes analytiques. La fiabilité des futurs résultats obtenus d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées, témoigne de la prouesse technique de notre approche statistique alliée à la puissance des algorithmes mathématiques de simulation.

Dans un deuxième temps, nous avons exploité l'avantage de notre démarche statistique à donner accès à l'évaluation de l'incertitude de mesure sans avoir recours à des expériences supplémentaires. A cet égard, nous avons mené une étude comparative entre d'une part, les estimés d'incertitude obtenus par le profil de décision à partir des données de validation et d'autre part, les incertitudes évaluées en utilisant la méthode métrologique de référence GUM décrite dans « le guide pour l'expression de l'incertitude de mesure ». À la lumière de cette comparaison, nous avons révélé une équivalence statistique sans équivoque entre les estimés d'incertitudes des deux procédures. Ce qui donne la preuve irréfutable que le profil de décision permet une bonne estimation routinière de l'incertitude de mesure.

En dernier lieu, nous avons illustré la flexibilité du profil de décision pour réussir ou non le transfert analytique. En d'autres termes, nous avons donné des garanties sur la fiabilité des résultats futurs qui seront obtenus par le laboratoire receveur lors du transfert de la méthode par le laboratoire émetteur.

## Mot clés

Profil de décision ; validation analytique ; l'incertitude de mesure ; l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$  content » ; Simulation Monte-Carlo, transfert analytique

## Liste des symboles et abréviations

$\lambda$	Limite d'acceptabilité	$\hat{\sigma}_m^2$	Variance totale
$\beta$	Proportion des résultats conformes	$R\%$	Recouvrement
$\gamma$	Niveau de confiance	$\hat{y}_i$	Valeur expliqué ou estimée par le modèle
$\sigma_e^2$	Variance intra-série	$LQ$	Limite de quantification
$\sigma_b^2$	Variance inter-série	$LD$	Limite de détection
$MS_b$	Carré moyen inter-série	$X_A$ et $X_B$	Abscisses des deux niveaux A et B
$MS_e$	Carré moyen intra-série	$X_{At}$ et $X_{Bt}$	Ordonnées à l'origine de la limite supérieure (ou inférieure) de l'intervalle d'incertitude
$j$	Indice de répétition	$X_{Aa}$ et $X_{Ba}$	Ordonnées à l'origine de la limite supérieure (ou inférieure) d'acceptabilité
$i$	Indice de série	$X_{LQ}$	Abscisse du point d'intersection, avec $LQ = X_{LQ}$
$m$	Indice de niveaux	$X_A$ et $X_B$	Abscisses des deux niveaux A et B
$n$	Nombre de répétitions	$\beta, \gamma$ -CTI	$\beta$ -content, $\gamma$ -confiance tolérance intervalle
$a$	Nombre de séries	$\beta$ -ETI	$\beta$ -expectation tolérance intervalle
$p$	Nombre de niveaux	$SS_b$	Somme des carrés des écarts inter-série
$\mu_T$	Valeur vraie d'une mesure	$SS_e$	Somme des carrés des écarts intra-série
$w$	Facteur de pondération	$H_0$	Hypothèse nulle
$k$	Facteur de couverture	$H_1$	Hypothèse alternative
$p$ -value	Probabilité de significativité	$Q_t$	Quantile de distribution Student
$\sim$	Suit une loi de probabilité	$\chi_{\nu 1}^2$	Loi de khi-carré
$\pi(\theta)$	Loi a priori pour $\theta$	$u(\delta)$	Incertitude associée au biais de la méthode
$P(\theta x)$	Distribution a posteriori de $\theta$	$\sum c_i^2 u^2(x_i)$	Somme de tous les effets de déviations
$IG(d, s)$	Densité gamma inverse de paramètres d et s	$\hat{\sigma}_r^2$	Ecart type de répétabilité
$R^2$	Coefficient de détermination	$\hat{\sigma}_{FI}^2$	Ecart type de fidélité intermédiaire
$S_R$	Reproductibilité	$u_B$	Incertitude donnée par le fournisseur
$\bar{Y}$	Moyenne arithmétique	$u_{rel}$	Incertitude relative
$M$	Nombre de simulations	$u_{er}$	Incertitude relative élargie
$Y_i, (y_i)$	Réponse analytique	$\Delta T$	variation de température du laboratoire
$\nu, f, ddl$	Degré de liberté	$\hat{\mu}_E$	Moyenne des résultats du laboratoire émetteur
$D_I$	Marge d'erreur statistique	$\hat{\mu}_R$	Moyenne des résultats du laboratoire receveur
$Z_i$	Mesure	$n_E$	Nombre de répétition du laboratoire émetteur
$u(Z_i)$	Incertitude de mesure	$n_R$	Nombre de répétition du laboratoire Receveur

## Liste des symboles et abréviations

---

<b>RP</b>	Roche phosphatée
<b>USGS</b>	United States Geological Survey
<b>IFDC</b>	International Fertilizer Development Center
<b>OPEP</b>	Organisation des Pays Exportateurs de Pétrole
<b>AIEA</b>	Agence Internationale de l'énergie atomique
<b>ICP-MS</b>	Spectrométrie de Masse à Plasma Couplage Inductif
<b>ICP-AES</b>	Spectrométrie d'émission optique à source plasma à couplage inductif
<b>BPL</b>	Bonne pratique de laboratoire
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>CV</b>	Coefficient de variation
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation</i>
<b>AMC</b>	<i>Analytical Methods Committee</i>
<b>ISO</b>	<i>Organisation internationale de normalisation</i>
<b>SE</b>	Standards d'étalonnage (calibration)
<b>SV</b>	Standards de validation
<b>SFSTP</b>	Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques
<b>GUM</b>	<i>Guide to the expression of Uncertainty in Measurement</i>
<b>FI</b>	Fidélité intermédiaire
<b>MRC</b>	Matériau de référence certifié
<b>VIM</b>	Vocabulaire international de métrologie
<b>DOE</b>	<i>Design of Experiments</i>
<b>ANOVA</b>	Analyse de variance
<b>LD</b>	<i>Limite de détection</i>
<b>LQ</b>	Limite de Quantification

### Liste des figures

#### Chapitre 1 : Dosage de l'uranium dans les matrices phosphatées

Figure 1.1: Répartition des réserves des roches phosphatées .....	9
Figure 1.2 : production mondiale des RP en 2018 .....	10
Figure 1.3 : Photographie d'un plasma* d'argon .....	14
Figure 1.4 : Schéma de l'appareillage d'un spectromètre ICP-AES (ici en visée radiale).....	14
Figure 1.5 : Photographie représentant le système d'introduction de l'échantillon .....	15
Figure 1.6 : Photographie d'une pompe péristaltique à deux voies .....	15
Figure 1.7 : Schéma d'un nébuliseur concentrique.....	16
Figure 1.8 : Photographie d'une chambre cyclonique.....	16
Figure 1.9 : Photographie d'une chambre à rotation verticale .....	16
Figure 1.10 : Schéma représentant les différents processus lors de l'atomisation et l'excitation.....	16
Figure 1.11 : Photographie d'un plasma créé dans une torche.....	17
Figure 1.12 : Photographie du système d'atomisation et d'excitation .....	17
Figure 1.13 : Schéma représentant le chemin emprunté par les différents constituants du plasma dans la torche .....	17
Figure 1.14 : Schéma de principe du système optique par dispersion croisée.....	18
Figure 1.15 : Schéma d'un réseau en deux dimensions .....	18
Figure 1.16 : Schéma de principe d'un détecteur à tube Photomultiplicateur.....	19
Figure 1.17 : Photographie d'un tube photomultiplicateur .....	19
Figure 1.18 : Spectre de raies d'émission d'une solution de plomb à 100 mg.L <sup>-1</sup> .....	20
Figure 1.19 : Pic de l'arsenic à la longueur d'onde de 188,98 nm.....	20
Figure 1.20 : Pic présentant une interférence spectrale .....	22
Figure 1.21 : Schéma général d'un ICP-MS quadripolaire .....	24
Figure 1.22 : Nébuliseur concentrique (a), chambre de nébulisation à bille d'impact (b) et dite de Scott (c) .....	25
Figure 1.23 : Schéma d'une source ICP .....	26
Figure 1.24 : Ecran placé sur la torche .....	26
Figure 1.25 : Source ICP, interface et optique ionique .....	27
Figure 1.26 : Schéma d'un filtre de masse quadripolaire .....	28
Figure 1.27 : Exemple d'interférences isobariques 106,108,110Pd <sup>+</sup> /Cd <sup>+</sup> , 107Pd <sup>+</sup> /Ag <sup>+</sup> et 112/114/116Cd <sup>+</sup> /Sn <sup>+</sup> , d'interférences poly-atomiques <sup>106,108,110</sup> Pd <sup>+</sup> /Cd <sup>+</sup> /ZrO <sup>+</sup> , <sup>107</sup> Ag <sup>+</sup> /ZrO <sup>+</sup> et <sup>112</sup> Cd <sup>+</sup> /Sn <sup>+</sup> /ZrO <sup>+</sup> et d'interférences liées aux ions doublement chargés <sup>119</sup> Sn <sup>2+</sup> /U <sup>2+</sup> .....	30

### Chapitre 2: Validation des méthodes analytiques

Figure 2.1 : Le cycle de vie d'une méthode analytique.....	37
Figure 2.2 : Application de l'approche par différence pour statuer sur la validité de 5 méthodes par rapport au biais relatif. ....	47
Figure 2.3 : Application de l'approche par différence comme règle de décision pour statuer sur la validité de 5 méthodes. La limite d'acceptabilité est fixée à $\pm 5\%$ . ....	48
Figure 2.4 : Illustration des deux cas de la validation ; $\mu_T$ est la valeur vraie ; $X$ est la moyenne des résultats ; le cercle rouge est la limite d'acceptabilité. ....	49

### Chapitre 3: Incertitude de mesure et profil de décision

Figure 3.1 : Comparaison d'un résultat (point noir) avec et sans son incertitude de mesure (barres verticales) à des limites d'acceptabilité ( $\pm\lambda$ ). ....	56
Figure 3.2 : Composition de l'erreur d'un résultat analytique liée à l'incertitude de mesure. ...	60
Figure 3.3 : Exemple de profil d'incertitude.....	74

### Chapitre 4: Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Figure 4.1 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées (Pour $\beta = 66.7\%$ , $\gamma = 95\%$ et $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée $1/X$ , C : linéaire pondérée $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée $1/X$ , F : Racine carré pondérée $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré $1/X$ , I : Logarithmique pondéré $1/X^2$ , J : Quadratique). ....	91
Figure 4.2: Sources d'incertitude présentées dans le diagramme d'Ishikawa .....	97
Figure 4.3 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées (Pour $\beta = 80\%$ , $\gamma = 95\%$ et $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée $1/X$ , C : linéaire pondérée $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée $1/X$ , F : Racine carré pondérée $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré $1/X$ , I : Logarithmique pondéré $1/X^2$ , J : Quadratique). ....	149
Figure 4.4 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées (Pour $\beta = 90\%$ , $\gamma = 95\%$ et $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée $1/X$ , C : linéaire pondérée $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée $1/X$ , F : Racine carré pondérée $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré $1/X$ , I : Logarithmique pondéré $1/X^2$ , J : Quadratique). ....	151

## Liste des figures

---

Figure 4.5 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée  $1/X$ , F : Racine carré pondérée  $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré  $1/X$ , I : Logarithmique pondéré  $1/X^2$ , J : Quadratique). .....153

### **Chapitre 5: Validation et transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées**

Figure 5.1 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 66.7\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D: Quadratique). .....123

Figure 5.2 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 80\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D: Quadratique). .....154

Figure 5.3 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 90\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D: Quadratique) .....155

Figure 5.4 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D: Quadratique) .....156

### Liste des tables

#### Chapitre 2: Validation des méthodes analytiques

Tableau 2.1 : Tests statistiques utilisés pour la validation analytique.....45

#### Chapitre 3: Incertitude de mesure et profil de décision

Tableau 3.1 : Exemples de fonctions de réponse. ....69

Tableau 3.2 : Exemples de prédictions inverses des concentrations introduites selon les fonctions de réponses adoptées. ....70

#### Chapitre 4: Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Tableau 4.1: les éléments présents dans le phosphate marocain.....78

Tableau 4.2.: Données d'étalonnage d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS .....80

Tableau 4.3: Données de validation d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées.....81

Tableau 4.4: Paramètres des différents modèles d'étalonnage de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS .....83

Tableau 4.5: Paramètres de justesse pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées .....85

Tableau 4.6: Paramètres de fidélité pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées .....87

Tableau 4.7: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 66.7\%$  .....89

Tableau 4.8: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 80\%$  .....92

Tableau 4.9: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 90\%$  .....93

Tableau 4.10: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 95\%$  .....95

Tableau 4.11: calcul de l'incertitude de volume .....99

Tableau 4.12: résultats obtenus pour le calcul de l'incertitude de précision ..... 100

Tableau 4.13: Calcul de l'incertitude de précision..... 100

Tableau 4.14: calcul de l'incertitude de calibration ..... 101

Tableau 4.15: Calcul de l'incertitude de récupération..... 102



## Liste des tables

---

Tableau 4.16: l'incertitude de tous les sources influençant sur le résultat pour chaque niveau de concentration .....	102
Tableau 4.17: l'incertitude composée calculée pour chaque niveau de concentration .....	103
Tableau 4.18: Erude comparative entre l'inceritude relative élargie calculé en utilisant l'approche Top-down et celle calculée en utilisant l'approche Bottom-up .....	104
<b>Chapitre 5: Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées</b>	
Tableau 5.1 : Données d'étalonnage d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES.	117
Tableau 5.2.: Données de validation d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES..	118
Tableau 5.3: Paramètres des différents modèles d'étalonnage de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES .....	119
Tableau 5.4: Paramètres de justesse pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées. ....	120
Tableau 5.5: Paramètres de fidélité pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées .....	121
Tableau 5.6: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées pour $\gamma=95\%$ et $\beta= 66.7\%$ . ....	122
Tableau 5.7: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées pour $\gamma=95\%$ et $\beta= 80\%$ .....	124
Tableau 5.8: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour $\gamma=95\%$ et $\beta= 90\%$ .....	125
Tableau 5.9: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour $\gamma=95\%$ et $\beta= 95\%$ .....	126
Tableau 5.10: Paramètres de fonctions de réponse de l'émetteur .....	128
Tableau 5.11 : Paramètres de fonctions de réponse du receveur .....	128
Tableau 5.12 : concentration predite obtenu par le laboratoire émetteur pour les différentes fonctions de réponse utilisées .....	129
Tableau 5.13 : paramètres de variabilité pour le laboratoire émetteur .....	129
Tableau 5.14 : concentrations predites obtenus par le laboratoire Receveur pour les différentes fonctions de réponse utilisées .....	130
Tableau 5.15 : paramètres de variabilité pour le laboratoire Receveur .....	130
Tableau 5.16 : les intervalles de confiance calculés pour étudier la justesse .....	131

## Liste des tables

---

Tableau 5.17: Paramètres de fidélité pour étudier le transfert de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées .....	132
Tableau 5.18 : l'intervalle de confiance et de décision du laboratoire émetteur .....	132
Tableau 5.19 : l'intervalle d'incertitude pour $\gamma=95\%$ et différentes valeurs de $\beta$ .....	133

### Sommaire

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre 1 : Dosage de l'uranium dans les matrices phosphatées</b>	
I. Introduction.....	7
II. Les Roches phosphatées.....	7
1. Réserve des roches phosphatées .....	7
2. Répartition des réserves des roches phosphatées. ....	8
3. Production des roches phosphatées.....	9
4. Eléments présents dans la roche phosphatée.....	10
III. Présence de l'uranium dans les roches phosphatées .....	11
1. Uranium.....	11
2. Sources de l'uranium .....	11
3. Concentration d'uranium présente dans le phosphate .....	12
4. Techniques d'analyse de l'uranium .....	12
4.1. Techniques radiométriques .....	12
4.2. Techniques non radiométriques.....	13
5. Spectrométrie à plasma à couplage inductif (ICP) .....	13
5.1. Spectrométrie d'émission optique à source plasma à couplage inductif .....	13
5.1.1. La source .....	13
5.1.2. Composition d'un spectromètre ICP-AES .....	14
5.1.2.1. Le système d'introduction de l'échantillon. ....	15
5.1.2.2. Le système d'atomisation et d'excitation. ....	16
5.1.2.3. Le système optique.....	18
5.1.2.4. Le système de détection .....	18
5.1.3. Spectre d'émission atomique.....	19
5.1.4. Les interférences en ICP- AES.....	20
5.1.4.1. Les interférences non spectrales .....	20
5.1.4.2. Résolution des interférences non-spectrales.....	21
5.1.4.3. Les interférences spectrales .....	21
5.1.4.4. Résolution des interférences spectrales .....	22
5.1.5. Mesure de la concentration .....	23
5.2. La Spectrométrie de Masse à Plasma Couplage Inductif (ICP-MS). ....	23
5.2.1. Composition d'un ICP-MS Quadripolaire .....	24
5.2.1.1. Introduction de l'échantillon.....	24

5.2.1.2.	Système de génération des ions .....	25
5.2.1.3.	L'interface et l'optique ionique. ....	27
5.2.1.4.	Le filtre de masse et la détection des ions .....	28
5.2.2.	Les interférences en ICP-MS .....	29
5.2.2.1.	Les interférences non spectrales .....	29
5.2.2.2.	Les interférences spectrales .....	29
5.2.2.3.	Résolution des interférences spectrales .....	30
6.	Préparation des échantillons .....	31
6.1.	Préparation des échantillons solides .....	31
6.2.	Préparation des échantillons liquides .....	32
6.3.	Préparation des échantillons gazeux .....	32
IV.	Conclusion.....	32
<b>Chapitre 2: Validation des méthodes analytiques</b>		
I.	Introduction.....	35
II.	Définition de la validation analytique.....	35
III.	Validation et cycle de vie d'une méthode analytique .....	36
1.	Sélection.....	37
2.	Développement.....	38
3.	Validation.....	39
3.1.	Critères de validation .....	40
3.1.1.	Linéarité .....	41
3.1.2.	Fonction de réponse (courbe d'étalonnage) .....	41
3.1.3.	Justesse.....	42
3.1.4.	Exactitude.....	42
4.	Routine .....	42
5.	Revalidation.....	43
IV.	Stratégies de validation des méthodes analytiques.....	43
1.	Approches de validation classiques .....	44
1.1	Les fondements statistiques.....	44
1.1.1	Test d'hypothèse.....	44
1.1.2	Principe des tests .....	44
1.1.3	Les étapes d'un test d'hypothèse .....	44
1.1.4	1.1.4. Tests statistiques appliqués aux approches classiques de validation ....	45
1.2.	Classification des approches conventionnelles .....	45
1.2.1.	Approche descriptive .....	46

## Sommaire

---

1.2.2.	Approche par différence.....	46
1.2.3.	Approche par équivalence.....	48
2.	Validation basée sur le profil d'exactitude et l'erreur totale.....	50
2.1.	Objectif de la validation et objectif de la méthode.....	50
2.2.	Règles de décision.....	51
2.3.	$\beta$ -Expectation tolérance intervalle.....	52
2.4.	Procédure de construction du profil d'exactitude.....	52
V.	Conclusion.....	53
<b>Chapitre 3: Incertitude de mesure et profil de décision</b>		
I.	Introduction.....	55
II.	Concept d'incertitude de mesure.....	55
1.	L'approche ISO 98-3 "bottom-up".....	56
1.1.	Spécification du mesurande.....	57
1.2.	Identification des sources d'incertitude.....	57
1.3.	Quantification des composants d'incertitude.....	57
1.4.	Calcul de l'incertitude combinée.....	58
2.	Les approches "top-down" ou descendantes.....	58
2.1.	Approche inter-laboratoires.....	58
2.2.	Approche basée sur la validation analytique.....	58
2.3.	Approche basée sur la robustesse.....	59
3.	Expression de l'incertitude.....	59
III.	NOTIONS DE L'INCERTITUDE Vs. ERREUR TOTALE.....	59
1.	Relation entre Incertitude et Erreur.....	59
2.	Différentes sources de l'incertitude.....	61
IV.	Profil de décision.....	62
1.	$\beta, \gamma$ -Content tolérance intervalle.....	62
1.1.	Simulation Monte Carlo.....	62
1.1.1.	Sélectionner le nombre M d'essai Monte Carlo.....	63
1.1.2.	Évaluation du modèle.....	63
1.2.	Calcul de l'intervalle de tolérance.....	64
2.	Nouvelle stratégie pour l'estimation de l'incertitude de mesure.....	65
3.	Procédure de construction du profil de décision.....	67
4.	Démarches pratiques.....	68
4.1.	Plans expérimentales d'étalonnage et de validation.....	68
4.2.	Fonction de réponse.....	69

4.2.1.	Ajustement des fonctions de réponse.....	70
4.2.2.	Prédiction inverse .....	70
4.2.3.	Choix de la fonction de réponse .....	71
4.3.	Linéarité .....	71
4.4.	Justesse .....	71
4.5.	Fidélité .....	72
4.6.	Limite de quantification (LQ) .....	72
5.	Interprétation du profil d'incertitude .....	74
V.	Conclusion.....	75
<b>Chapitre 4: Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées</b>		
I.	Introduction.....	77
II.	Analyse du phosphate par ICP .....	77
III.	Validation de la méthode d'analyse d'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées .....	78
1.	Matériel et méthode .....	78
1.1.	Réactif .....	78
1.2.	Appareil.....	79
1.3.	Logiciel .....	79
1.4.	Préparation de l'échantillon.....	79
1.5.	Solutions d'étalonnage .....	80
1.6.	Solutions de validation.....	81
2.	Critères de validation .....	81
2.1.	Fonction de réponse .....	81
2.2.	Justesse .....	84
2.3.	Fidélité .....	86
2.4.	Profil de décision .....	88
IV.	Incertitude de mesure .....	96
1.	L'approche "top-down" ou descendante .....	96
3.	L'approche ISO 98-3 "Bottom-up" .....	96
3.1.	La définition de le mesurande .....	97
3.2.	Identification de toutes les sources possibles de l'incertitude.....	97
3.3.	La quantification de tous les composants et les sources liées à l'incertitude de mesure.....	98
3.4.	Le rassemblement de tous les composants de l'incertitude de mesure .....	103

4. Etude comparative entre les deux méthodes de calcul de l'incertitude de mesure.....	104
V. Conclusion.....	105
<b>Chapitre 5: Validation et transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées</b>	
I. Introduction.....	107
II. Méthodologie du transfert analytique .....	107
1. Test comparatif .....	107
2. La covalidation entre laboratoires .....	108
3. Vérification ou revalidation de la méthode .....	108
III. Critères d'acceptation du transfert analytique .....	108
1. Approches statistiques conventionnelles.....	110
1.1. Fidélité .....	111
1.1.1. Approche descriptive .....	111
1.1.2. Approche par l'équivalence .....	111
1.2. Justesse .....	112
1.2.1. Approche descriptive .....	112
1.2.2. Approche par l'équivalence .....	112
1.2.3. Approche par la différence.....	113
2. Approche basée sur l'erreur totale .....	113
IV. Validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées .....	115
1. Matériel et méthode .....	115
1.1. Réactif .....	115
1.2. Appareil.....	116
1.3. Logiciel .....	116
1.4. Préparation de l'échantillon.....	116
1.5. Solutions d'étalonnage .....	116
1.6. Solutions de validation.....	117
2. Critères de validation .....	115
2.1. Fonction de réponse .....	118
2.2. Justesse .....	119
2.3. Fidélité.....	119
2.4. Profil de décision .....	119
V. Transfert de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées .....	127

## Sommaire

---

1. Approches statistiques conventionnelles.....	131
1.1. Justesse.....	131
1.2. Fidélité.....	131
2. Approche basée sur l'incertitude de mesure.....	132
VI. Conclusion.....	134
Conclusion générale.....	135
Références bibliographiques.....	138
Annexes.....	148



# Introduction générale

Le phosphore est essentiel à la croissance des cultures et donc à la production alimentaire. Pour maintenir les rendements élevés, l'agriculture moderne nécessite un approvisionnement constant en engrais chimiques contenant du phosphore. On estime qu'environ 60% du phosphore épandu sur les terres cultivées provient des roches phosphatées [1-4] puisque ces roches contiennent une concentration cent fois la concentration du phosphore qui se trouve dans les roches sédimentaires typiques, le reste provenant du phosphore recyclé dans les résidus organiques tels que le fumier, les résidus de récolte et les excréments humains. On estime qu'environ 90% du phosphore dérivé du phosphate naturel est utilisé en agriculture comme engrais ou aliment pour animaux [5].

La croissance du rythme de la demande de nourriture pour une population mondiale nécessite un maintien d'approvisionnement de phosphore, de l'exploitation des roches phosphorées à l'utilisation d'engrais, et au recyclage des déchets riches en phosphore. Le fait d'utiliser et de réutiliser le phosphore plus efficacement rend le pays moins tributaire du phosphore importé et accroît donc sa sécurité d'approvisionnement.

Les résultats montrent que 70% de la production mondiale est actuellement produite à partir des réserves qui seront épuisées dans cent ans, ce qui, combiné à une demande croissante, engendrera un déficit de production mondiale important qui, d'ici 2070, sera supérieur à la production actuelle. Le Maroc, avec près de 77% des réserves mondiales, devra augmenter la production d'environ 700% d'ici 2075 afin de combler l'essentiel de ce déficit. Si cela est possible, le Maroc obtiendra une part beaucoup plus importante de la production mondiale, passant d'environ 15% en 2010 à environ 80% d'ici 2100, ce qui implique un contrôle accru des prix du marché.

Le phosphate se trouve dans les roches sédimentaires, ignées et métamorphiques de la croûte terrestre. Tous ces dépôts contiennent de fortes concentrations d'impuretés, y compris des éléments toxiques pour l'environnement ainsi que des éléments indispensables à la civilisation moderne. Si ces impuretés ne sont pas récupérées, elles seront accumulées dans le sol ou bien absorbées par les plantes, et certains pourraient donc représenter un danger pour la santé humaine. Ces impuretés ne sont généralement pas éliminées pendant le processus de fabrication des engrais en raison de contraintes techniques ou économiques.

Parmi ces impuretés, on trouve l'uranium ainsi que les éléments des terres rares avec des concentrations pertinentes. Malgré ses utilisations bénéfiques dans le monde moderne l'uranium est l'un des métaux lourds les plus dommageables en raison de sa radioactivité et de

sa biotoxicité. Extraire l'uranium pendant la production d'engrais est un processus éprouvé au niveau industriel et désirable d'une manière qui permet à plusieurs ressources d'être récupérées. De plus, les charges d'uranium sur les sols agricoles sont réduites et les doses de rayonnement reçues par les travailleurs et le public diminuent. Malgré tous ces avantages, les différents processus d'extraction de l'uranium sont encore à l'étape des essais laboratoire ou sont trop complexes et coûteux pour être appliqués à l'échelle industrielle.

Connaître le plus exactement possible la dose de rayonnement reçu par les travailleurs et les consommateurs est l'une des préoccupations majeures pour les industries ainsi que pour le gouvernement. De ce fait on s'est intéressé dans ce travail à avoir une garantie que le résultat analytique fourni par les méthodes d'analyse traduit le plus exactement possible la concentration réelle d'uranium présente dans le milieu environnemental.

Dans cet esprit, nombreux sont les normes et les standards, qui revendiquent à chaque laboratoire la garantie que la qualité des produits ou des biens (comme les résultats d'analyse) fournis répond au besoin du client. En effet, la norme ISO/CEI 17025 [51] traite dans l'un de ses chapitres centraux, en particulier le chapitre 5, les prescriptions techniques requises pour produire des résultats de qualité. Ainsi on y trouve deux exigences fondamentales à savoir la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure. Le concept de validation est le processus par lequel l'opérateur s'assure que les résultats répondent au problème de manière appropriée en s'efforçant de détecter et de contrôler les sources d'incertitudes possibles liées à la méthode. D'ailleurs, une définition générale de ce concept en est proposée par la FDA : "valider une méthode consiste à démontrer, avec un degré de confiance élevé et sous une forme documentée, que la méthode permet d'obtenir un résultat analytique qui atteint les spécifications définies à l'avance".

Par ailleurs, la problématique de la validation analytique n'est pas une nouveauté puisque de nombreuses références ont été publiées pour expliquer aux analystes comment faire pour valider une méthode (**IUPAC Technical Report** : Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis ; **Recommendations de l'ICH** : Validation of Analytical Procedures : text and methodology ; **Recommendations du NIST** : NIST Guidelines for Evaluating and Expressing Uncertainty of NIST Measurement Results ; **la série de Normes ISO 5725** ; **la Norme ISO 17025 : 2005** ; **la Norme ISO 15189 : 2012** ; **les guides du COFRAC** ). Malheureusement, tous ces guides présentent souvent des incohérences, dans le vocabulaire employé, la façon, et les méthodes statistiques proposées. L'expérience montre que

les procédures généralement proposées posent un problème lors de la prise de décision finale. Pour tenir tête à ces problématiques, et précisément en 2003, la SFSTP [52,70,71] a proposé une nouvelle stratégie pour la validation analytique appelée le profil d'exactitude qui consiste à construire un outil décisionnel graphique à la fois simple et efficace, et qui repose sur l'utilisation d'un intervalle de tolérance de type «  $\beta$ -expectation » comme méthodologie statistique. L'avantage de cette approche est de régler les conflits entre la fidélité et la justesse, puisque les approches classiques traitent indépendamment la justesse et la fidélité, comme conséquence, on peut déboucher sur des conclusions ambiguës si seulement l'un de ces deux critères est satisfaisant, contrairement au profil d'exactitude qui facilite la représentation simultanée de ces deux critères dans le même graphique.

Un autre principe majeur autour duquel s'articule la norme ISO CEI 17025 est l'incertitude de mesure, définie comme étant un paramètre qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande. C'est vrai que le terme incertitude n'est connu que récemment par les chimistes, mais à nos jours il est considéré comme la problématique capitale des laboratoires, car il exige non seulement une technicité élevée, mais aussi une maîtrise parfaite des outils statistiques.

La méthodologie décrite dans le guide EURACHEM [76] pour estimer l'incertitude de mesure repose sur la révélation, pour chaque méthode, des sources d'erreur et leurs organisations sous la forme d'un diagramme de 5M (Matière, Main d'œuvre, Matériel, Milieu, Méthode). L'inconvénient de cette méthodologie est la difficulté et le coût élevé pour la pratique quotidienne des analystes.

En combinant ces deux exigences, notre laboratoire a développé une nouvelle stratégie globale appelée le profil de décision, définie comme étant un outil décisionnel graphique à la fois simple et efficace qui utilise la notion de l'incertitude à la place de l'exactitude pour évaluer la performance des méthodes analytiques. De même cette nouvelle approche intègre l'utilisation des intervalles de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$  content » calculés en se basant sur la simulation de Monte Carlo [100,101] pour prédire les performances quantitatives applicables en routine. En effet cette innovante approche met à la disposition d'un analyste les outils nécessaires pour valider une méthode en évitant l'utilisation excessive des tests statistiques, et estimer plus facilement l'incertitude de mesure en utilisant les données de validation.

La structure de ce mémoire s'articule autour de cinq chapitres :

Le premier chapitre présente une étude bibliographique relative aux roches phosphatées ainsi que le dosage de l'uranium présent dans les roches phosphatées.

Le deuxième chapitre présente une synthèse bibliographique relative aux stratégies de validation analytique

Le troisième chapitre donne un aperçu général sur l'incertitude de mesure ainsi que la nouvelle approche appelée le profil de décision.

Le quatrième chapitre a pour objectif de présenter les résultats obtenus après :

- La validation de la méthode d'analyse de l'uranium dans les matrices phosphatées par l'ICP-MS

- L'étude comparative entre deux méthodes de calcul d'incertitude de mesure à savoir la méthode « Top-Down » basée sur les données de validation, et aussi la méthode la plus populaire décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM.

Le cinquième chapitre concerne la validation et le transfert analytique de la méthode d'analyse de l'uranium dans les matrices phosphatées par l'ICP-AES.

*Chapitre 1 : Dosage de l'uranium dans  
les matrices phosphatées*

### I. Introduction

La roche phosphatée (RP) est un matériau naturel utilisé principalement dans la fabrication d'engrais phosphatés, qui sont essentiels dans l'agriculture d'aujourd'hui. Le RP trouvé dans la croûte terrestre contient des niveaux relativement élevés d'éléments toxiques pour l'environnement ainsi que des éléments précieux, qui ont une grande variété d'applications dans la production et la fabrication d'énergie industrielle verte et durable. L'uranium est l'un de ces éléments trouvés dans le RP, généralement à des niveaux compris entre 50 et 200 ppm, mais des gisements contenant des niveaux d'uranium significativement plus élevés (> 800 ppm) ont été trouvés. On estime que la quantité mondiale d'uranium dans le RP se situe entre 9 et 22 Tg. Compte tenu du taux mondial actuel de consommation d'uranium, l'exploitation de cette ressource de RP devrait satisfaire la demande mondiale d'uranium pendant > 50 ans. Cependant, l'uranium contenu dans le RP est dispersé lors de l'application d'engrais sur les sols agricoles, conduisant à une contamination environnementale (par exemple, du sol et de l'eau) et menaçant la santé humaine via la chaîne alimentaire.

### II. Les Roches phosphatées

Le phosphore est le onzième élément le plus abondant de la croûte terrestre [6], qui contient environ  $5 \text{ à } 10 \times 10^8$  millions de tonnes (Mt) de P [5]. Environ 95% de ce phosphore se trouve sous la forme d'un minéral calcium-phosphate, appelé apatite [3]. La plupart des roches sédimentaires contiennent de très faibles concentrations de phosphore, généralement autour de 0,1% P, mais dans certaines conditions, qui se produisent très rarement au même endroit au même moment, et sur des millions d'années. Cette concentration peut augmenter pour produire des roches phosphatées, également connus sous le nom de phosphorites, qui ont 100 fois la concentration des roches sédimentaires typiques, entre 10 et 20% P [7].

#### 1. Réserve des roches phosphatées

Certaines roches phosphatées sont situées dans des endroits qui les rendent difficiles d'accès et à extraire économiquement avec la technologie existante, comme les grandes ressources trouvées sur les plateaux continentaux et les monts sous-marins des océans Atlantique et Pacifique [8], mais d'autres gisements ont une teneur en phosphate et une accessibilité suffisantes pour permettre une extraction économique. Ces gisements sont communément appelés réserves de roches phosphatées, définies par la United States Geological Survey (USGS) comme la partie de la ressource identifiée qui pourrait être extraite ou produite

de façon économique au moment de la détermination [9].

Les estimations des réserves sont dynamiques et peuvent changer pour un certain nombre de raisons. Les estimations des réserves peuvent augmenter avec la découverte de nouveaux gisements, la mise à jour des estimations des gisements connus ou la reclassification des réserves de base en réserves économiques, à mesure que l'amélioration de la technologie d'extraction ou l'augmentation du prix du marché rendent économiquement disponibles des réserves auparavant non rentables. Dans ces dix dernières années, l'USGS a massivement augmenté son estimation des réserves à 70 milliards tonnes, soit une augmentation de plus de 4 fois et considérablement plus importante que toute estimation produite au cours des précédentes années. En 2018, l'USGS a estimé les réserves de roches phosphatées en 70 milliards de tonnes [10]

### 2. Répartition des réserves des roches phosphatées.

Les géants de la phosphorite constituent la majeure partie des réserves de roches phosphatées [7]. La répartition géographique de ces réserves de roches phosphatées a suscité des préoccupations géopolitiques concernant la sécurité du phosphore. La publication du rapport de l'IFDC et la révision ultérieure des estimations de l'USGS ont déclaré que seulement cinq pays qui contrôlent 86% des réserves mondiales [11]. Les dernières estimations, suite à la multiplication par neuf des réserves marocaines, suggèrent maintenant que le Maroc contrôle à lui seul 77% des réserves mondiales avec 50 milliards de tonnes [10]. **La Fig.1.1 montre l'étendue de la distribution concentrée des réserves de roches phosphatées**, la dernière catégorie étant la combinaison de tous les autres pays du monde. Il convient de noter en particulier l'absence de l'Inde et des pays d'Europe de l'Ouest. La Finlande est le seul pays d'Europe de l'Ouest qui possède des gisements commerciaux [6] et les gisements de roches phosphatées à faible teneur de l'Inde ne conviennent pas à la production d'engrais [12].

Le Maroc a été désigné comme l'Arabie Saoudite du phosphore en raison de la grande quantité de réserves qu'il contrôle. Cependant, sur la base des chiffres de l'USGS de 2018 [10], le Maroc serait mieux comparé à l'OPEP que l'Arabie Saoudite, car la proportion de réserves de roches phosphatées qu'il contrôle est équivalente à la proportion de réserves pétrolières détenues par les 12 États membres de l'OPEP réunis, soit environ 77 % [13].



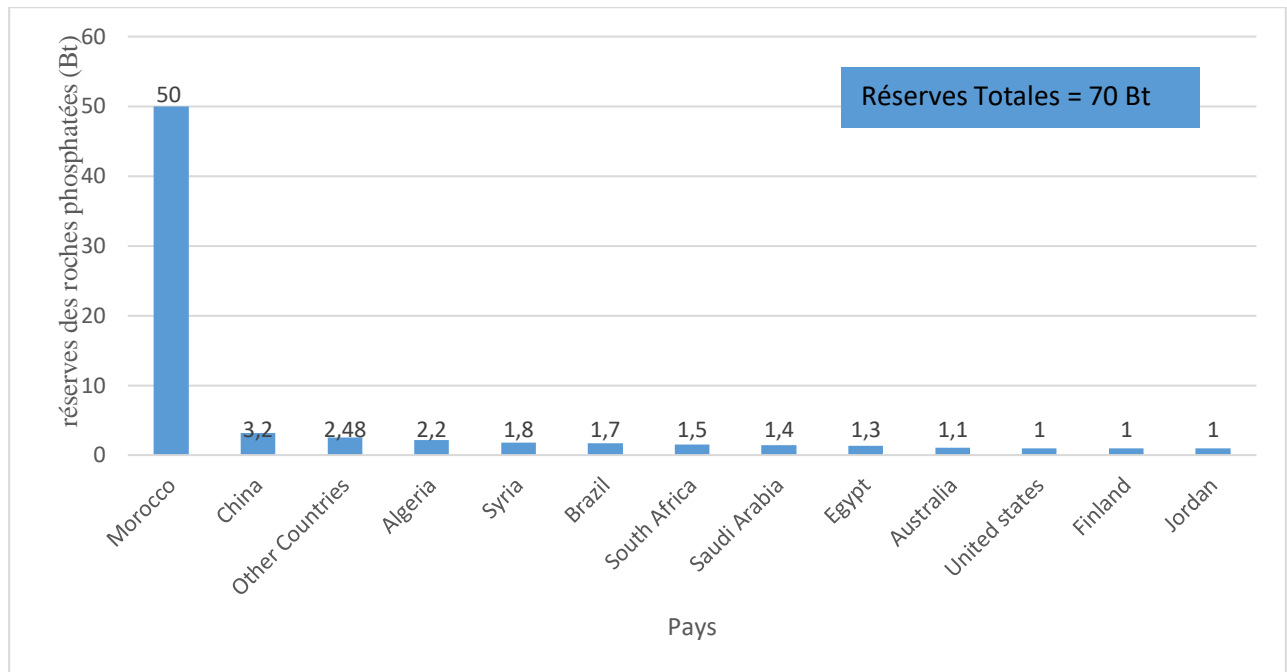


Figure 1.1: Répartition des réserves des roches phosphatées

### 3. Production des roches phosphatées

La production de roches phosphatées a commencé dans la première moitié du 19e siècle, augmentant rapidement entre 1950 et 1990, et a joué un rôle clé mais non apprécié dans la " Révolution verte " qui a permis d'augmenter considérablement les rendements agricoles [14].

Comme dans le cas des réserves de RP, la production mondiale de RP est dominée par une poignée de pays seulement, comme le montre la figure 1.2. Historiquement, les États-Unis ont été le plus grand producteur de roches phosphatées, responsable de près d'un tiers de cette production depuis 1900. La Chine a dépassé les États-Unis en tant que premier producteur mondial de roche phosphatée en 2006 [8,11,15] et produit maintenant environ 52 % de la production mondiale [10]. Toutefois, dans un effort pour assurer l'approvisionnement intérieur pendant les hausses de prix de 2008, la Chine a imposé un tarif d'exportation de 135 % sur sa

roche de phosphate, ce qui a effectivement mis fin aux exportations [14].

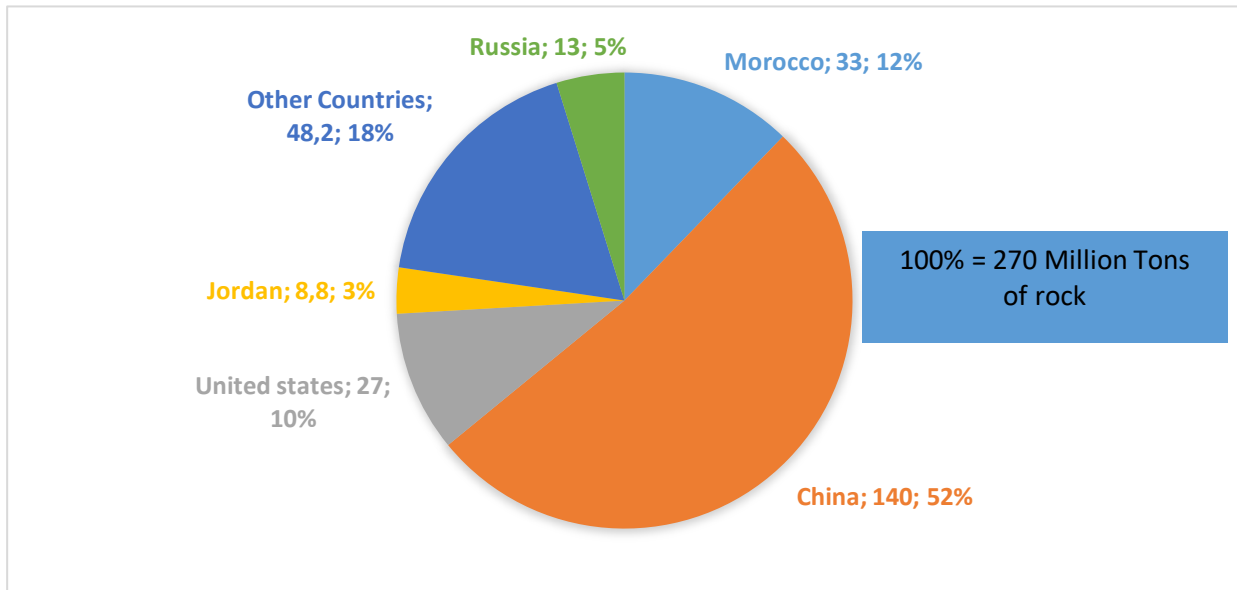


Figure 1.2 : production mondiale des RP en 2018

#### 4. Éléments présents dans la roche phosphatée

Divers éléments sont naturellement présents dans la croûte terrestre, et il n'est pas surprenant que la RP en abrite un certain nombre. Notre examen de la littérature indique qu'au moins 63 éléments, 55 métalliques et 8 non métalliques, sont des compagnons occasionnels ou fréquents de la RP.

Toutefois, la plupart de ces éléments sont relativement abondants dans la croûte terrestre et l'extraction de RP ne semble pas présenter d'avantages marqués. Au moins 57 des oligo-éléments présents dans le PR ont été signalés comme présentant une toxicité à des degrés divers, et Be, As, Cd, Hg, Tl et Ra sont généralement désignés comme extrêmement toxiques. Ces éléments peuvent entrer dans la chaîne alimentaire en tant que composants des engrais phosphatés, où ils peuvent présenter des risques pour l'environnement et la santé [16-19].

### III. Présence de l'uranium dans les roches phosphatées

L'uranium est l'un des éléments trouvés dans la RP, généralement à des niveaux compris entre 50 et 200 ppm, mais des gisements contenant des niveaux d'uranium significativement plus élevés (> 800 ppm) ont été trouvés. On estime que la quantité mondiale d'uranium dans le PR se situe entre 9 et 22 Tg. Compte tenu du taux mondial actuel de consommation d'uranium, l'exploitation de cette ressource de RP devrait satisfaire la demande mondiale d'uranium pendant > 50 ans [20,21]. Cependant, l'uranium contenu dans la RP est dispersé lors de l'application d'engrais sur les sols agricoles, conduisant à une contamination environnementale (par exemple, du sol et de l'eau) et menaçant la santé humaine via la chaîne alimentaire [21].

#### 1. Uranium

L'uranium est un élément chimique portant le symbole U et le numéro atomique 92. C'est un métal gris argenté de la série des actinides du tableau périodique. Un atome d'uranium possède 92 protons et 92 électrons, dont 6 sont des électrons de valence. L'uranium est un métal lourd radioactif avec une période très longue qui se situe entre 159 200 ans et 4,5 milliards d'années. L'uranium a le poids atomique le plus élevé des éléments primordiaux, sa densité est environ 70 % plus élevée que celle du plomb, et légèrement inférieure à celle de l'or ou du tungstène. Il est présent à l'état naturel en faibles concentrations de quelques parties par million dans le sol, la roche et l'eau.

Les isotopes les plus courants dans l'uranium naturel sont l'uranium 238 qui a 146 neutrons et représente plus de 99 % de l'uranium sur Terre et qui a une période de 4,5 milliard d'année et l'uranium 235 qui a 143 neutrons et représente 0,7% avec une demi-vie de 704 millions d'années.

#### 2. Sources de l'uranium

Vingt-deux pays se sont déclarés producteurs d'uranium mais huit d'entre eux produisent à eux seuls 93% de l'uranium mondial. Il s'agit du Kazakhstan (33%), du Canada (18%), de l'Australie (11%), de la Namibie (8%), du Niger (8%, avec notamment les mines d'Arlit exploitées par AREVA qui sont les principales pourvoyeuses de l'uranium français), de la Russie (7%), de l'Ouzbékistan (5%) et des USA (3%).

Selon l'AIEA [22], les ressources conventionnelles en uranium (primaires et secondaires) seront plus que suffisantes pour satisfaire les besoins des centrales nucléaires jusqu'en 2035 dans le cas de l'hypothèse haute. Cependant les ressources dites « non conventionnelles »

pourraient ainsi devenir rentables dans les années à venir. On peut citer : les minerais de phosphate, les schistes noirs, l'eau de mer, et d'autres.

### 3. Concentration d'uranium présente dans le phosphate

Les dernières recherches ont montré que L'uranium est généralement présent dans la RP à des niveaux compris entre 50 et 200 ppm, mais des gisements contenant des niveaux d'uranium significativement plus élevés ( $> 800$  ppm) ont été trouvés. La quantité mondiale estimée d'uranium dans la RP se situe entre 9 et 22 Tg. Compte tenu du taux mondial actuel de consommation d'uranium, l'exploitation de cette ressource de RP devrait satisfaire la demande mondiale d'uranium pendant  $> 50$  ans [20,21]. Cependant, l'uranium contenu dans la RP est dispersé lors de l'application d'engrais sur les sols agricoles, conduisant à une contamination environnementale (par exemple, du sol et de l'eau) et menaçant la santé humaine via la chaîne alimentaire [21].

### 4. Techniques d'analyse de l'uranium

#### 4.1. Techniques radiométriques

Plusieurs techniques de mesure de la radioactivité et tout particulièrement de l'uranium ont été développées dans plusieurs laboratoire de physique nucléaire et de radiochimie à l'échelle nationale et internationale. Parmi ces techniques on peut citer :

- La spectrométrie alpha [23]: basée sur l'interaction du rayonnement  $\alpha$  avec la matière. Elle permet de qualifier et de quantifier les radioéléments. Une particule ionisante apporte de l'énergie aux électrons du milieu, accroissant momentanément la population des porteurs de charge mobiles responsables de la conduction. Un circuit extérieur relié à une résistance de charge impose un champ électrique qui assure la collection des charges et permet de mesurer l'impulsion électrique résultante du passage de la particule. Les signaux ainsi recueillis et amplifiés sont envoyés sur un ordinateur permettant de construire un spectre en amplitude de signal.
- La spectrométrie gamma [24]: technique de mesure utilisée en physique nucléaire pour quantifier un grand nombre de radionucléides via l'énergie de rayonnement gamma émis. Elle s'appuie notamment sur la physique des semi-conducteurs mis en jeu dans la détection par des détecteurs composés d'un cristal.

### 4.2. Techniques non radiométriques.

Parmi les techniques non radiométriques les plus usuelles figurent : - la spectrométrie d'absorption atomique définie comme étant une technique d'analyse quantitative et relative, qui a pour objectif de doser une soixantaine d'éléments chimiques à l'état de traces (ppm). Elle est basée sur le fait que les états de l'atome sont définis par les niveaux d'énergies quantifiés dans lequel il se trouve. Les atomes, à la température ordinaire, sont au niveau d'énergie fondamentale. Le passage à l'état excité se fait lorsque l'atome absorbe un photon de fréquence caractéristique de l'atome qui lui permet de passer à un niveau d'énergie quantifié supérieur.

L'absorption atomique consiste donc à la mesure de l'absorption des radiations photoniques spécifiques par des atomes en phase vapeur. Elle est liée à la concentration de l'élément par la relation de Beer-Lambert.

Spectrométrie à plasma à couplage inductif (ICP) : c'est une technique basée sur le couplage d'une torche à plasma\* et d'un spectromètre d'émission atomique ICP-AES ou bien d'un spectromètre de masse ICP-MS. C'est une technique d'analyse qui est de plus en plus répandue dans les laboratoires d'analyses. Elle tend à remplacer les spectromètres d'absorption atomique. Elle est utilisée pour la détermination de la composition chimique élémentaire d'un élément.

Dans le cadre de ce travail les technique d'analyse utilisées sont la spectrométrie d'émission optique et la spectrométrie de masse à source plasma à couplage inductif (ICP-AES et ICP-MS).

## 5. Spectrométrie à plasma à couplage inductif (ICP)

### 5.1. Spectrométrie d'émission optique à source plasma à couplage inductif

#### 5.1.1. La source

La source utilisée en ICP-AES est un plasma généré par couplage inductif. Un plasma est un gaz atomique électriquement neutre mais très ionisé. Il est constitué d'atomes neutres (atomes du gaz) et d'autant de charges positives (cations du gaz) que négatives (électrons). La génération de ce gaz est expliquée dans le paragraphe 5.1.2.2. Le plasma le plus utilisé est le celui d'argon car ce dernier ne se recombine pas avec les espèces chimiques d'une façon stable et possède un potentiel d'ionisation très élevé (15,6 eV), ce qui permet l'excitation de la majorité des ions. De plus, il s'agit d'un gaz rare, il est ainsi difficile à ioniser et peut atteindre une température de plasma\* très élevée (de l'ordre de 10000 K). En outre, l'argon possède

l'avantage d'être un des gaz les plus présents sur Terre. L'hélium pourrait être utilisé, mais possède l'inconvénient d'être cher.

Un plasma d'argon (voir figure 1.3) est ainsi constitué d'atomes d'argon, d'ions argon  $Ar^+$  et d'électrons. L'inconvénient de l'argon est que celui-ci a une mauvaise conductibilité thermique, il est donc nécessaire d'avoir une bonne optimisation des paramètres pour permettre d'avoir des conditions, très proches entre les mesures des différents échantillons, en particulier au niveau de la température [25].

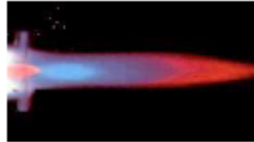


Figure 1.3 : Photographie d'un plasma\* d'argon [26]

### 5.1.2. Composition d'un spectromètre ICP-AES

Un spectromètre ICP peut être divisé en quatre parties :

- le système d'introduction de l'échantillon ;
- le système d'atomisation et d'excitation ;
- le système optique ;
- le système de détection.

L'ensemble de la composition d'un spectromètre ICP-AES est visible sur la figure

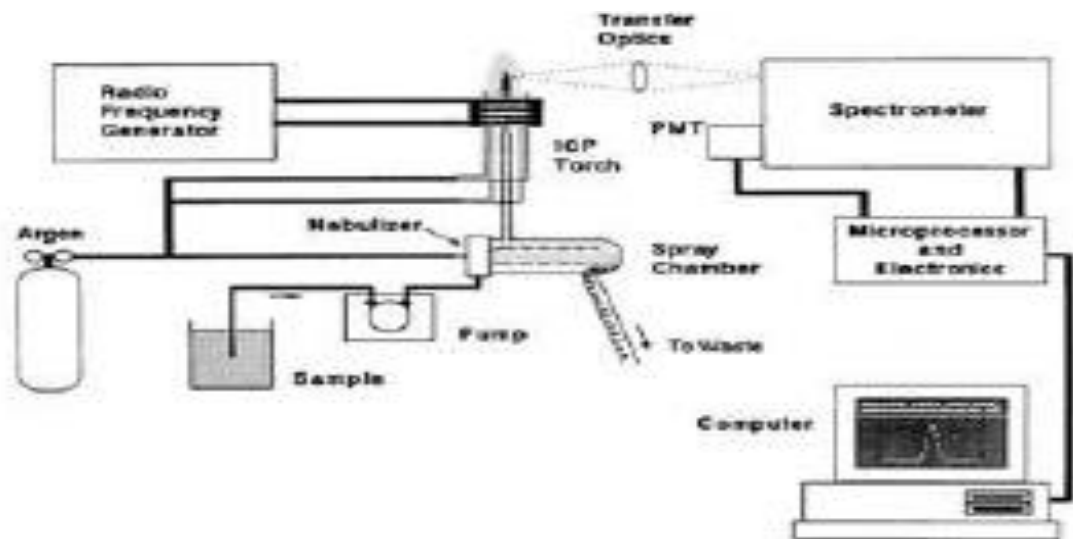


Figure 1.4 : Schéma de l'appareillage d'un spectromètre ICP-AES (ici en visée radiale) [27]

### 5.1.2.1. Le système d'introduction de l'échantillon.

Le système d'introduction de l'échantillon est constitué d'une pompe péristaltique, d'un nébuliseur et d'une chambre de nébulisation (voir figure).

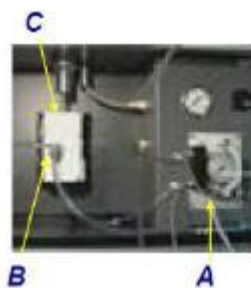


Figure1.5 : Photographie représentant le système d'introduction de l'échantillon [28]

**A : pompe péristaltique    B : nébuliseur    C : chambre de nébulisation**

Tout d'abord, un volume d'échantillon est prélevé à l'aide d'une sonde. Ce volume d'échantillon est ensuite entraîné vers une pompe péristaltique (voir figure 1.6) afin de permettre un entraînement de l'échantillon dans le système d'introduction à un débit constant. La caractéristique principale des pompes de ce type est l'affranchissement de la viscosité des solutions. Cette pompe peut utiliser deux ou trois voies. La première voie permet le transfert de l'échantillon, la deuxième sert à retirer l'excès de liquide dans la chambre de nébulisation, et la troisième peut servir à insérer un étalon interne.



Figure1.6 : Photographie d'une pompe péristaltique à deux voies [29]

Mais avant d'être excité, l'échantillon doit subir au préalable deux étapes : la génération d'un aérosol et la sélection des gouttes formant l'aérosol.

La génération d'un aérosol consiste à mettre en suspension les particules liquides de l'échantillon dans le plasma pour former un nuage de particules très fines. Cette étape est réalisée au sein d'un nébuliseur. Les nébuliseurs sont classés en deux catégories : les nébuliseurs pneumatiques (ex : Flux croisé, concentriques (voir figure1.7), flux parallèles) et les nébuliseurs ultrasoniques [25,29].

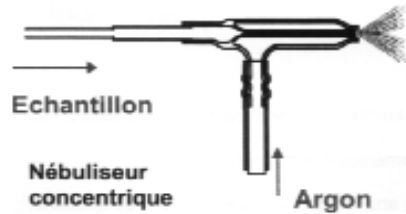


Figure1.7 : Schéma d'un nébuliseur concentrique [29]

Par la suite, la sélection des gouttes formant l'aérosol est réalisée dans la chambre de nébulisation. Le rôle de cette dernière est de condenser les grosses gouttes pour permettre un écoulement laminaire des gouttes les plus fines. Il existe deux types de chambre de nébulisation : la chambre cyclonique et la chambre à rotation verticale. De part la forme de ces chambres, les fines gouttelettes et le gaz vecteur sont dirigés vers la torche par le haut de la chambre, tandis que les grosses gouttelettes sont dirigées vers le bas de la chambre et sont drainées sous forme d'un liquide. Le liquide est retiré par l'intermédiaire d'un tube de drainage étanche qui met en œuvre la pression hydrostatique pour maintenir une surpression dans la chambre [25,30].



Figure1.8 : Photographie d'une chambre cyclonique [30]



Figure 1.9 : Photographie d'une chambre à rotation verticale [30]

### 5.1.2.2. Le système d'atomisation et d'excitation.

Le système d'excitation représente tous les phénomènes se produisant dans le plasma. Le nébulisât, obtenu après nébulisation de l'échantillon, subit différents processus (dé-solvatation, vaporisation, atomisation et éventuellement ionisation) avant l'excitation des atomes ou des ions de l'échantillon (voir figure 1.10).

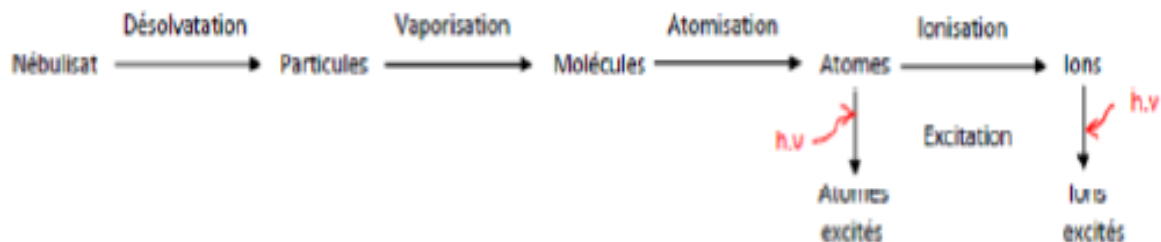


Figure 1.10 : Schéma représentant les différents processus lors de l'atomisation et l'excitation



## Chapitre 1 : Dosage de l'uranium dans les matrices phosphatées

Lors de la collision d'une particule et d'un atome pendant l'atomisation et l'ionisation, trois processus peuvent se produire : l'excitation, l'ionisation, et le transfert de charge.

L'excitation et l'ionisation se produit à haute vitesse de collision, donc dans la partie la plus chaude du plasma. Par contre le transfert de charge a lieu à faible vitesse, c'est-à-dire dans la partie la moins chaude du plasma.

Le système d'excitation est composé de trois tubes concentriques souvent appelé torche et d'une bobine d'induction (voir figures 1.11, 1.12 et 1.13).

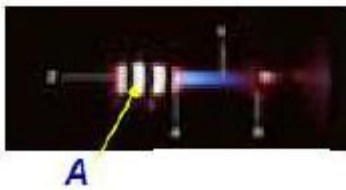


Figure 1.11 : Photographie d'un plasma créé dans une Torche [28]

**A : Plasma**

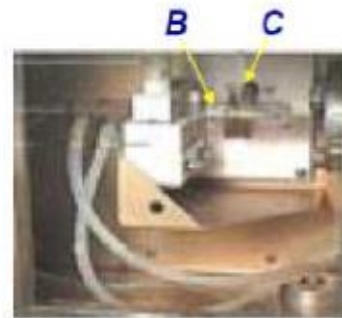


Figure 1.12 : Photographie du système d'atomisation et d'excitation [28]

**B : Torche**

**C : Bobine d'induction**

Le tube central, appelé aussi tube de nébulisation et correspondant à l'injecteur, permet l'introduction de l'échantillon transporté par le flux de gaz avec un débit d'environ  $0,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ . Le tube auxiliaire quant à lui permet d'accélérer le gaz servant à créer le plasma et à le renouveler. Entre le tube extérieur et le tube intermédiaire est introduit le gaz plasmagène qui crée le plasma qui circule avec un débit allant de  $12$  à  $25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ . Le tube plasma a pour rôle de confiner et isoler électriquement le plasma. Ce tube permet d'entretenir le plasma tout en refroidissant le tube extérieur [29].

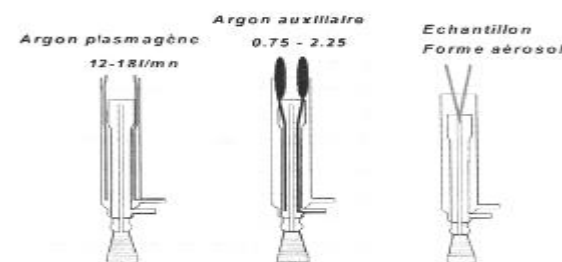


Figure 1.13 : Schéma représentant le chemin emprunté par les différents constituants du plasma dans la torche [29]

L'ionisation du gaz est réalisée à partir d'une énergie sous forme d'un champ magnétique. Ce champ hautes fréquences, d'une puissance comprise entre  $0,8$  et  $1,5 \text{ kW}$ , est produit à partir d'un inducteur (bobine) [29].

### 5.1.2.3. Le système optique

Le rôle du système optique est de séparer les photons en fonction de leur longueur d'onde.

Ceci est réalisé à partir d'un système dispersif, dont on dénombre actuellement deux types de systèmes dispersifs : le prisme et le réseau de diffraction. Ce dernier est une surface optique permettant la dispersion de la lumière via une série de traits gravés. Le système optique le plus utilisé en ICP-AES est la dispersion croisée qui appartient à la catégorie des réseaux de diffraction.

Le système de dispersion croisée est composé d'un réseau, d'un prisme en fluorure de calcium ( $\text{CaF}_2$ ) et d'un miroir (voir figures 1.14 et 1.15). La combinaison du réseau et du prisme permet l'étalement du spectre en deux dimensions. L'image est par la suite focalisée par le miroir et renvoyée sur le détecteur.

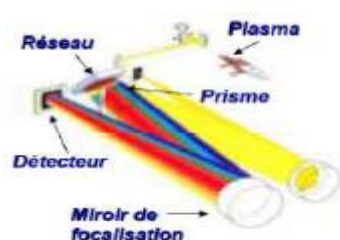


Figure 1.14 : Schéma de principe du système optique par dispersion croisée [28]

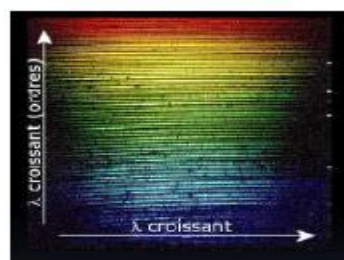


Figure 1.15 : Schéma d'un réseau en deux dimensions [25]

### 5.1.2.4. Le système de détection

Le système de détection permet de convertir des photons en courant électrique. Il existe deux grands types de détecteurs : le tube photomultiplicateur et le détecteur solide. Un tube photomultiplicateur (voir figures 1.16 et 1.17) est composé d'une photocathode, de dynodes et d'une anode. Les photons émis lors de l'émission frappent la photocathode. Des électrons sont créés suite au processus de l'effet photoélectrique. Ces électrons rencontrent des dynodes. Le nombre d'électrons est alors fortement augmenté, avant de rencontrer une anode. Il y a amplification du courant électrique. Ce détecteur nécessite l'association avec un monochromateur à réseau plan ou concave. Ce détecteur possède l'avantage d'atteindre un seuil de détection très bas et d'obtenir une très large gamme spectrale. Par contre, son coût peut devenir très important lorsque celui-ci présente plusieurs photomultiplicateurs [27].

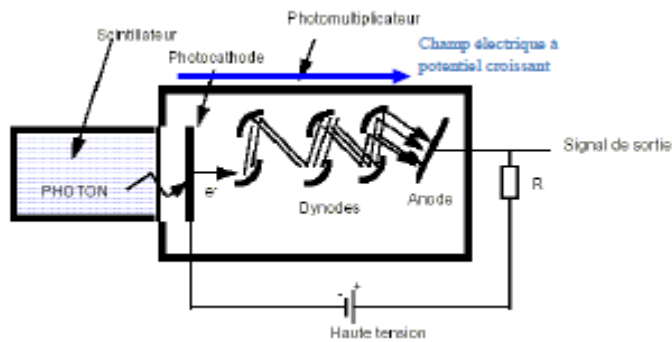


Figure 1.16 : Schéma de principe d'un détecteur à tube  
Photomultiplicateur [27]



Figure 1.17 : Photographie d'un  
tube photomultiplicateur [25]

Le détecteur à dispositif à transfert de charge (DTC) se compose d'une plaque en silicium dopé composée de pixels photosensibles. Ces pixels ont une taille comprise entre 10 et 30  $\mu\text{m}$  et sont disposés en matrice ou en barrette. Elles permettent la conversion des photons incidents en électrons.

Les photons émis lors de l'émission d'un élément interagissent avec des atomes de silicium afin de créer des paires électron-trou (départ d'un électron de valence de l'atome de silicium) selon l'effet photoélectrique.

Une tension électrique est appliquée aux bornes de chaque pixel, ce qui entraîne un déplacement des charges électriques vers la zone de stockage où elles sont enregistrées pendant la durée, qui correspond au temps d'intégration. Chaque zone de stockage est ensuite dirigée vers un registre de lecture. Les DTC repose sur une détection multicanale, c'est-à-dire analyse de plusieurs raies, contrairement au détecteur monocanal (photomultiplicateur) qui repose sur une seule raie. L'avantage du multicanal est ainsi d'éviter la déduction d'une concentration à partir d'une raie qui présenterait une interférence [27,31].

### 5.1.3. Spectre d'émission atomique

Selon la quantité d'énergie fournie par le plasma (plasma d'argon : 15,6 eV) et selon l'énergie d'ionisation de l'élément, des transitions atomiques et éventuellement des transitions ioniques, si l'énergie d'ionisation n'est pas trop élevée, peuvent être observées sur le spectre de raies d'émission de l'échantillon (voir figures 1.18 et 1.19). Ce dernier est spécifique à chaque élément et dépend de la température de la source. Suivant l'espèce qui est excitée, les raies sont appelées raie I lorsque l'émission provient d'un atome, raie II lorsque l'émission provient d'un ion une fois ionisé et raie III lorsque l'émission provient d'un ion deux fois ionisé. Les raies III sont peu observées en ICP-AES [25,32].

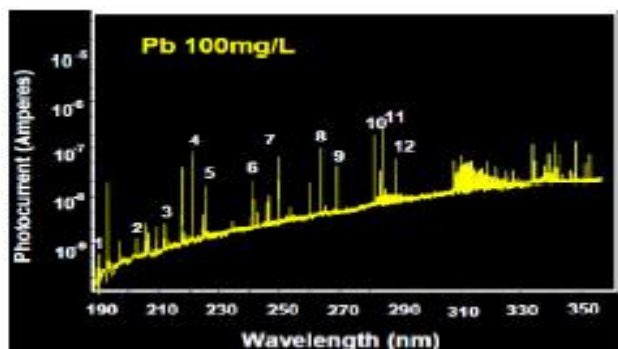


Figure 1.18 : Spectre de raies d'émission d'une solution de plomb à 100 mg.L<sup>-1</sup> [25]

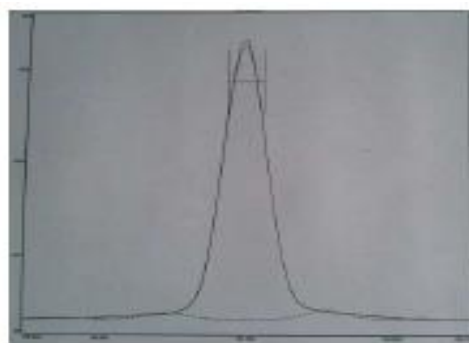


Figure 1.19 : Pic de l'arsenic à la longueur d'onde de 188,980 nm

### 5.1.4. Les interférences en ICP- AES

Comme toute technique analytique, l'ICP-AES n'échappe pas à un certain nombre d'interférences qui constituent une des limites à ses performances.

Deux types d'interférences peuvent être identifiés :

- les interférences non spectrales dues aux effets de matrice qui induisent une diminution ou une exaltation plus ou moins importante du signal ;
- les interférences spectrales qui se traduisent par le recouvrement plus ou moins important du signal de la raie analysée par le signal d'une autre raie, ou par la présence d'un fond spectral.

#### 5.1.4.1. Les interférences non spectrales

Les interférences non spectrales ne sont pas caractéristiques de l'ICP-AES puisque nombre d'entre elles affectent également d'autres techniques comme la spectrométrie de flamme et l'ICP-MS. Ces interférences sont en fonction de la viscosité de l'échantillon, de la concentration en acide ou de la concentration en gaz ou solides dissous. Ces paramètres affectent alors principalement le transport de l'échantillon, l'efficacité de la nébulisation, le transport de l'aérosol ou/et l'ionisation des éléments dans le plasma, entraînant au final une exaltation ou une diminution du signal [33].

Des problèmes importants d'ionisation peuvent également survenir en fonction de l'énergie d'ionisation des éléments analysés et de ceux présents dans la matrice.

Ainsi de fortes concentrations en sodium dissous, élément facilement ionisable, peuvent influencer sur le taux d'ionisation d'un élément qui l'est beaucoup moins, comme le zinc. En fonction de la raie observée, atomique ou ionique, une augmentation de la concentration en sodium se traduira, respectivement, par une exaltation ou une diminution de la sensibilité du

zinc. De plus, ce phénomène peut encore être accru lors de la mesure des alcalins ou des alcalino-terreux, en fonction du mode d'observation, axial ou radial, du plasma. Il est en effet beaucoup plus critique lorsque le plasma est observé axialement, ou lorsqu'il est observé radialement dans sa partie haute.

Un autre problème est lié aux effets mémoires de certains éléments qui sont particulièrement difficiles à éliminer correctement du système d'introduction d'échantillon au cours de la phase de rinçage. Parmi les éléments les plus critiques, on trouve par exemple le mercure, le bore ou encore l'iode, qui présentent ce comportement.

Enfin, on peut également mettre en évidence que la forme physico-chimique de l'élément (spéciation) influe sur sa sensibilité. C'est par exemple le cas pour les halogènes (iode, chlore, etc.), pour lesquels le caractère plus ou moins volatil de l'espèce favorise, ou pas, le transfert vers le plasma, et donc exalte, ou non, la sensibilité.

### 5.1.4.2. Résolution des interférences non-spectrales [33-36].

En ce qui concerne les interférences non spectrales, les techniques permettant de s'affranchir des problèmes de transport ou de nébulisation sont relativement simples et fréquemment utilisées : reconstitution de la matrice, quantification par ajouts dosés et usage d'étalons internes sont parmi les techniques les plus employées. L'introduction d'un étalon interne, présent en concentration identique dans l'ensemble des solutions analysées et servant en quelque sorte de référence, permet en effet souvent de corriger dans une certaine mesure l'influence de la matrice sur la sensibilité d'un élément.

Pour les problèmes d'ionisation, l'observation du plasma en visée radiale dans sa partie basse, l'augmentation de la température du plasma et/ou la mise en œuvre d'un tampon d'ionisation (par exemple, le césium qui est alors introduit dans toutes les solutions analysées), permet généralement de minimiser le problème.

### 5.1.4.3. Les interférences spectrales

Les interférences spectrales peuvent être séparées en deux catégories :

- Le recouvrement plus ou moins important de la raie étudiée d'un élément par une raie émise par un autre élément présent dans l'échantillon : Ce phénomène est observé lorsque les raies émises par deux éléments distincts possèdent une différence de longueurs d'onde trop faible pour que les raies ne puissent être discriminées par le spectromètre. Compte tenu des progrès réalisés par les constructeurs dans l'amélioration des performances résolutive des instruments, elles deviennent relativement rares dans les applications courantes. On trouve cependant encore les exemples P 213,617 nm/Cu 213,597 nm, ou encore As 228,812 nm/Cd

228,802 nm. Toutefois, cette situation se complexifie énormément si un élément particulièrement riche en raies se trouve présent en forte concentration. Ainsi la mesure de traces dans un échantillon sidérurgique, caractérisé par la présence massive de fer, riche de près de 4 500 raies, peut rendre difficile la sélection d'une raie non interférée. Les éléments comme le cobalt, le fer, le molybdène, le niobium, le tantale, l'uranium, le vanadium et le tungstène, sans compter les terres rares, sont considérés comme les sources les plus importantes d'interférences spectrales.

- La présence d'un fond spectral: La présence dans l'échantillon de fortes concentrations en éléments tels que le carbone va générer, dans la partie initiale du plasma, des bandes d'émission moléculaire sur lesquelles vont venir se superposer les raies atomiques des éléments. Ces interférences sont d'autant plus importantes et gênantes que la raie de l'analyte est peu sensible. Dans le meilleur des cas, seul le rapport signal sur fond sera affecté ce qui engendrera une dégradation des limites de détection. Dans le pire des cas, le signal de la raie de l'analyte sera noyé dans le bruit du fond spectral. Il est toutefois évident que cette interférence sera d'autant plus importante que le plasma sera observé axialement plutôt que radialement, les espèces moléculaires étant majoritairement présentes dans la partie initiale du plasma.

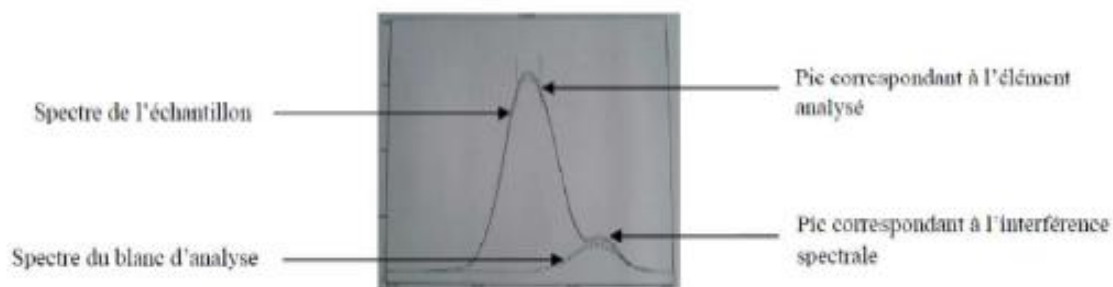


Figure 1.20 : Pic présentant une interférence spectrale

#### 5.1.4.4. Résolution des interférences spectrales

L'importance des recouvrements spectraux est évidemment en fonction des caractéristiques du spectromètre utilisé, les appareils disposant d'une résolution plus importante sont moins affectés que les autres. Outre le choix évident mais pas toujours possible, et parfois pénalisant en termes de sensibilité, de la sélection d'une autre raie, deux types de correction peuvent être mis en œuvre :

- la correction inter-éléments (IEC) ;
- la déconvolution.

La correction inter-éléments est basée sur la mise en œuvre d'une équation de correction qui permet de déduire l'intensité issue de l'interférant du signal total mesuré. Cette méthode est fondée sur la mesure d'une autre raie de l'interférant, les intensités relatives des deux raies ayant été déterminées préalablement. Un facteur de correction multiplicatif permet alors de quantifier la part de l'interférant dans le signal global de la raie analysée. La limite de cette technique réside dans la variabilité du coefficient de proportionnalité en fonction des caractéristiques du plasma ; l'idéal est alors de sélectionner deux raies de caractéristiques voisines (même état d'ionisation, énergies d'excitation voisines).

Pour réduire les interférences spectrales, une autre solution proposée par certains constructeurs consiste à filtrer le spectre en le décomposant entre ses différentes contributions (fond, analyte et interférant). Cette technique nécessite de « nourrir » l'appareil en lui fournissant les spectres de ces trois contributions, individuellement. Le logiciel se chargeant de les additionner en faisant varier les contributions respectives pour pouvoir ensuite isoler la raie de l'analyte d'un spectre complexe.

### 5.1.5. Mesure de la concentration.

Après la mesure de l'échantillon, un spectre est obtenu. La déduction de la concentration de l'élément dans l'échantillon, est obtenue par intégration du pic obtenu en retranchant l'intensité obtenue pour les blancs à ceux des échantillons.

Il y a une proportionnalité entre l'intensité du signal et la concentration de l'élément présent dans l'échantillon dans une certaine plage de concentrations qui dépendent des conditions d'analyses et pour une raie donnée :  $I = K.C$  (K étant une constante déterminée pour chaque raie à partir des courbes d'étalonnage). Au-delà d'une certaine concentration, l'intensité mesurée est inférieure à ce que donnerait une réponse linéaire. Le phénomène d'auto-absorption est la cause de ce phénomène. Il est présent lorsque l'élément est présent dans le plasma\* à trop forte concentration. Il correspond à une réabsorption du rayonnement émis par un atome par un autre atome du même élément.

La linéarité  $I = K.C$  doit être observée pour les solutions étalons. Une droite d'étalonnage est validée lorsque le facteur de corrélation est au moins égal à 0,95. Si l'on obtient un facteur inférieur à 0,95, on peut supprimer une valeur pour obtenir la condition voulue.

## 5.2. La Spectrométrie de Masse à Plasma Couplage Inductif (ICP-MS).

La Spectrométrie de Masse à Plasma Couplage Inductif (ICP-MS) est une technique d'analyse inorganique, incontournable pour doser la quasi-totalité des éléments simultanément

à l'état de traces et ultra-traces ( $\text{mg.L}^{-1}$  et  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ). La vitesse d'analyse, le caractère multi-élémentaire et l'augmentation de l'accessibilité de la technique les ont conduits à remplacer progressivement les spectromètres d'absorption atomiques. Elle fait dorénavant partie intégrante du parc analytique de nombreux laboratoires impliqués dans la mesure de traces métalliques : environnement, industrie électronique, médico-légale, médicale ou nucléaire. L'ICP-MS est une technique de pointe utilisée par le service pour l'analyse élémentaire et isotopique dans de nombreux programmes de recherche comme la mesure d'impuretés dans l'oxyde d'uranium ou encore l'analyse des radionucléides présents dans les cibles de transmutation ou le combustible irradié.

Malgré les derniers développements des ICP-MS, ils restent handicapés par la présence d'interférences spectrales. Plusieurs technologies ont été développées pour s'en affranchir comme la haute résolution ou la cellule de collision-réaction. Ce dernier système équipe 90 % des ICP-MS quadripolaire vendu dans le monde. Un ICP-MS quadripolaire équipé d'une cellule de collision réaction est composé de quatre parties : le système d'introduction et la génération des ions, l'interface et le système optique, la cellule de collision-réaction, et enfin le filtre de masse et la détection des ions (Figure 1.21).



Figure 1.21 : Schéma général d'un ICP-MS quadripolaire

### 5.2.1. Composition d'un ICP-MS Quadripolaire

#### 5.2.1.1. Introduction de l'échantillon

Une pompe péristaltique permet d'amener l'échantillon au nébuliseur qui réalise la dispersion de l'échantillon en fines gouttelettes, créant un aérosol. Tous les ICP-MS utilisés pour ce travail de thèse possédaient un nébuliseur concentrique (Figure 1.22.a) où la nébulisation est générée par l'introduction simultanée de l'échantillon liquide et d'un flux d'argon. Il peut être fabriqué à l'aide de nombreux matériaux comme le quartz, le verre borosilicaté ou le téflon et existe en micro débit. Le risque de bouchage, sa fragilité et son coût élevé sont ces principaux inconvénients. Il existe également d'autres nébuliseurs : concentrique, à flux croisé, avec rainure en V ou à flux tangentiels.



L'aérosol formé passe ensuite dans la chambre de nébulisation permettant de trier les gouttes de l'aérosol. Deux chambres différentes ont été utilisées pour ce travail de thèse, la chambre à bille d'impact et celle de Scott (Figure 1.22.b et c). Dans la chambre à bille d'impact, le flux d'aérosol est projeté contre une bille et seules les gouttelettes les plus fines parviennent au plasma. Ce type de chambre possède un faible volume lui conférant un rinçage rapide. Dans la chambre de Scott, le flux d'aérosol est forcé de suivre un parcours tortueux en forme de U, favorisant le dépôt des plus grosses gouttes le long de la paroi qui seront évacuées par le train. Cette chambre possède un rendement de transfert limité.

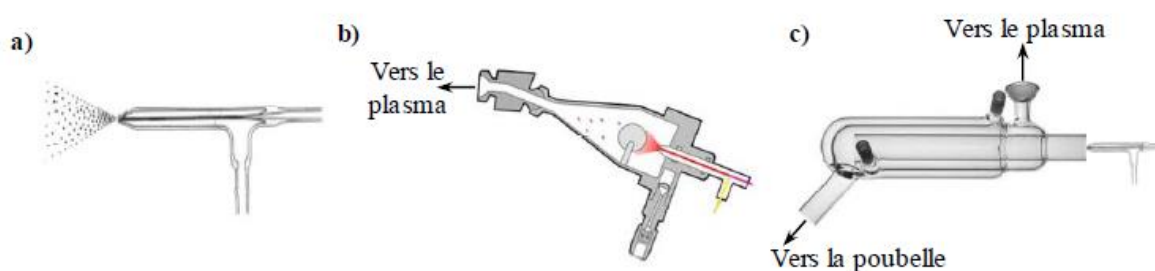


Figure 1.22 : Nébuliseur concentrique (a), chambre de nébulisation à bille d'impact (b) et dite de Scott (c)

### 5.2.1.2. Système de génération des ions

La source plasma à couplage inductif est basée sur la formation d'un plasma produit par couplage inductif dans un flux de gaz rare au sein duquel l'échantillon en solution est introduit sous forme d'aérosol. Le plasma est un état particulier de la matière : c'est un gaz ionisé macroscopiquement neutre et caractérisé par la présence d'électrons libres. Cette source est constituée de trois tubes concentriques à travers lesquels un flux d'argon gazeux circule (Figure 1.23). L'introduction de l'échantillon se fait par le tube central (gaz de nébulisation) en quartz ou en téflon lors de l'utilisation d'acide fluorhydrique. Le tube intermédiaire permet de générer le plasma. La torche est entourée par une bobine d'induction reliée à un générateur de radiofréquence. Le courant RF alimentant la spire conduit à la génération d'un champ magnétique induisant à son tour un courant dans le flux d'argon. La création d'une décharge en sortie de la torche permet l'ionisation de l'argon et la transformation du milieu gazeux en plasma. La température du plasma varie entre environ 4 000 et 10 000 K permettant la désolvatation, la vaporisation, l'atomisation et l'ionisation d'une grande partie de l'échantillon. 80 % des éléments du tableau périodique s'ionisent avec un rendement supérieur à 75 % pour donner des ions positifs mono-chargés. Quelques éléments peuvent s'ioniser à des états de charges supérieurs, mais toujours en faible abondance. La température élevée du plasma impose

son isolation thermique. Le gaz plasmagène, introduit tangentiellement le long des parois du tube à un débit d'environ  $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ , permet le confinement du plasma [37].

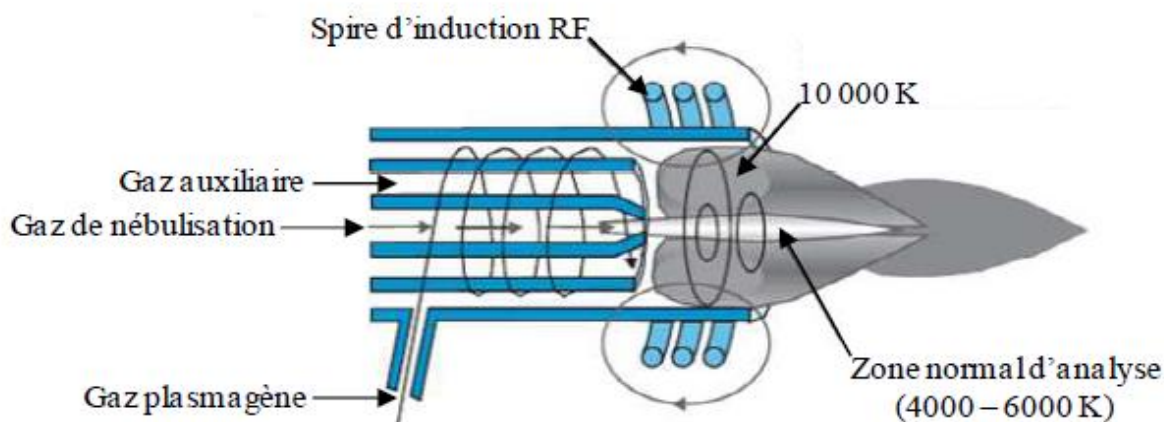


Figure 1.23 : Schéma d'une source ICP

Dans certains cas, une contre électrode ou écran peut être insérée entre la torche et la spire RF (Figure 1.24). Cet anneau de platine, de nickel ou recouvert d'or, permet de mettre à la masse le système ICP lors de son fonctionnement. Le potentiel électrique du plasma est diminué minimisant les décharges secondaires. Une distribution énergétique plus resserrée est obtenue avec pour conséquence une augmentation de la transmission des ions d'un facteur 3 à 20, conduisant à une amélioration des limites de détection [38-39].

L'addition de l'écran joue un rôle majeur dans les conditions d'extraction des ions. La température et le potentiel plasma sont significativement plus faibles [40]. Il a été établi que la zone de densité maximale d'un ion doit être positionnée près du cône échantillonneur pour permettre une transmission optimale. La présence de l'écran déplacerait cette zone près de l'injecteur de la torche, provoquant ainsi une extraction des ions à partir d'une région plus froide du plasma [41]. Les conditions de plasma sont modifiées et une ré-optimisation des différents paramètres de l'instrument est nécessaire pour avoir une réponse optimale de l'ICP-MS.



Figure 1.24 : Ecran placé sur la torche

### 5.2.1.3.L'interface et l'optique ionique.

L'interface est constituée de deux cônes en nickel ou platine, appelé échantillonneur (ou « Sampler » en anglais) et écrêteur (ou « Skimmer » en anglais) permettant l'interface entre la torche qui est à pression atmosphérique et le spectromètre de masse dont la pression est de l'ordre de  $10^{-5}$  Pa (Figure 1.25).

Le premier cône, l'échantillonneur, permet d'extraire les ions du plasma. Derrière ce premier orifice, un vide de l'ordre de 1 Pa est atteint grâce à une pompe primaire. Il se produit alors un jet supersonique dû à l'accélération du faisceau d'ions en aval de ce cône. Le second cône, l'écrêteur, réalise le prélèvement du centre du faisceau d'ions et permet le passage vers un second niveau de vide ( $10^{-5}$  Pa). Récemment, Perkin Elmer a introduit un troisième cône, le super écrêteur (ou « hyper skimmer » en anglais), situé derrière l'écrêteur. Le changement de pression entre la source et l'analyseur se fait alors en plusieurs petites étapes, permettant de réduire la dispersion du faisceau d'ions, d'obtenir une meilleure focalisation du faisceau et de limiter le dépôt des échantillons sur les surfaces internes.

Le faisceau d'ions est ensuite focalisé avant l'entrée dans le filtre de masse par l'optique ionique constitué d'un ensemble de lentilles électrostatiques. Il est également désaxé afin d'éviter que les photons et les neutres n'atteignent le détecteur améliorant ainsi sa durée de vie, le bruit de fond et les performances analytiques. Les constructeurs ont ainsi développé différentes technologies : déflecteurs, déflecteurs d'ion quadripolaire, photon-stop ou lentilles hors axe.

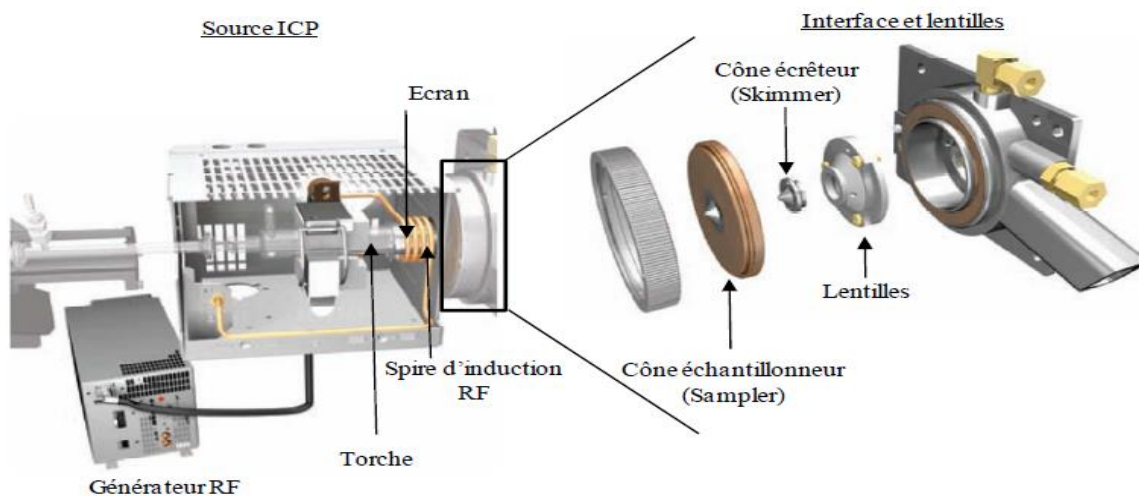


Figure 1. 25 : Source ICP, interface et optique ionique

### 5.2.1.4. Le filtre de masse et la détection des ions

La séparation des ions selon leur rapport  $m/z$  est effectuée grâce à un quadripôle qui utilise la stabilité des trajectoires des ions dans un champ oscillant (Figure 1.26). L'analyseur quadripolaire est constitué de quatre barres parallèles de section circulaire ou hyperbolique.

Les barres opposées sont portées au même potentiel tandis que les potentiels entre les deux barres voisines sont opposés. Un ion positif pénétrant entre les barres du quadripôle sera attiré vers une barre négative. Si le potentiel change de signe avant que l'ion ne touche la barre, il changera de direction. Pour un courant alternatif ( $U$ ) et une tension continue ( $V$ ) fixée, un ion de rapport  $m/z$  traversera le quadripôle s'il a une trajectoire stable en faisant une sinusoïde sans toucher les barres. Si l'ion ne possède pas le bon rapport  $m/z$  pour  $U$  et  $V$  fixé, sa trajectoire sera instable et ira s'écraser. En augmentant  $U/V$  progressivement tous les ions seront déstabilisés sauf ceux ayant le bon rapport  $m/z$  permettant de réaliser un balayage de fréquence pour filtrer les ions successivement. Ce dispositif possède une résolution de l'ordre de 1 u [42].

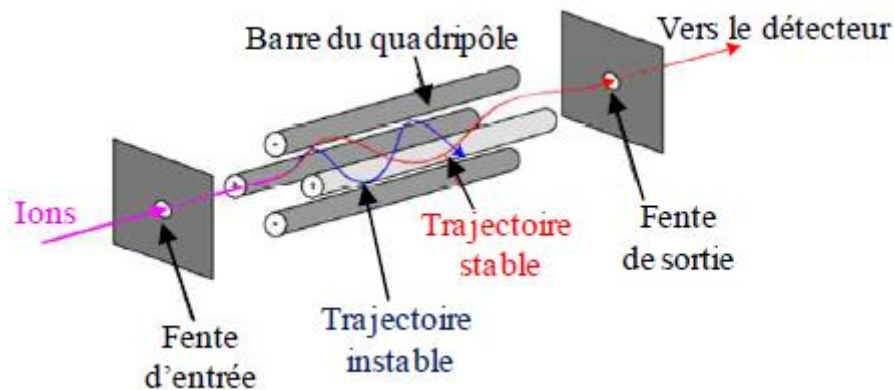


Figure 1.26 : Schéma d'un filtre de masse quadripolaire

Le faisceau d'ions, ayant traversé l'analyseur quadripolaire doit être détecté et transformé en un signal utilisable. Un détecteur multiplicateur d'électrons est utilisé pour générer un courant électrique mesurable suite à la collision de l'ion avec sa surface. Ce détecteur est inclus dans un dispositif comprenant une dynode de conversion, porté à un potentiel négatif. Lorsqu'un ion positif vient heurter la dynode de conversion, il produit un électron secondaire qui sera amplifié par une série de dynodes afin de mesurer un courant électrique. Ces détecteurs possèdent un temps de réponse très court permettant un balayage rapide.

### 5.2.2. Les interférences en ICP-MS

La principale limitation de l'ICP-MS est la présence d'interférence rendant parfois difficile l'interprétation des spectres. Il existe deux types d'interférences en ICP-MS : les interférences non spectroscopiques et les interférences spectrales ou spectroscopiques.

#### 5.2.2.1. Les interférences non spectrales

Les interférences non spectrales sont expliquées dans la partie 5.1.5.1 car elles ne sont pas caractéristiques que de l'ICP-AES puisque nombre d'entre elles affectent également l'ICP-MS.

#### 5.2.2.2. Les interférences spectrales

Les interférences spectrales constituent l'une des principales limitations de l'ICP-MS.

Elles correspondent à la détection par spectrométrie de masse de deux espèces différentes dont les rapports  $m/z$  sont trop proches pour être résolus par un Q-ICP-MS. Les interférences spectroscopiques sont généralement divisées en trois catégories :

**Les interférences isobariques** correspondent à la superposition, à la même masse mesurée des signaux de deux éléments partageant un isobare. (Figure 1.27)

**Les interférences poly-atomiques** proviennent de la combinaison d'un élément M ou de l'argon, gaz utilisé pour générer le plasma, avec les ions de la matrice ou de l'échantillon comme C, N et O pour former les espèces  $MO^+$ ,  $ArC^+$ ,  $ArN^+$  ou  $ArO^+$ . (Figure 1.27) A titre d'exemple, la mesure de  $^{56}Fe^+$  est interférée par l'oxyde d'argon  $^{40}Ar^{16}O^+$ .

**Les ions doublement chargés  $M^{2+}$**  se forment dans le plasma, en plus de l'espèce mono-chargée majoritaire  $M^+$ , pour les éléments dont le potentiel de deuxième ionisation est inférieur au potentiel d'ionisation de l'argon ( $E_i = 15,76$  eV). A titre d'exemple, la mesure de l'étain à la masse 119 est interféré par le di-cation  $^{238}U^{2+}$ , (Figure 1.27) notamment dans une matrice fortement chargée en uranium.

La proportion d'ions doublement chargés et des oxydes dépend principalement du temps de séjour des ions dans le plasma et de sa température. Ces deux paramètres sont définis par le débit de nébulisation, le diamètre du cône échantillonneur et la puissance du générateur haute fréquence [43].

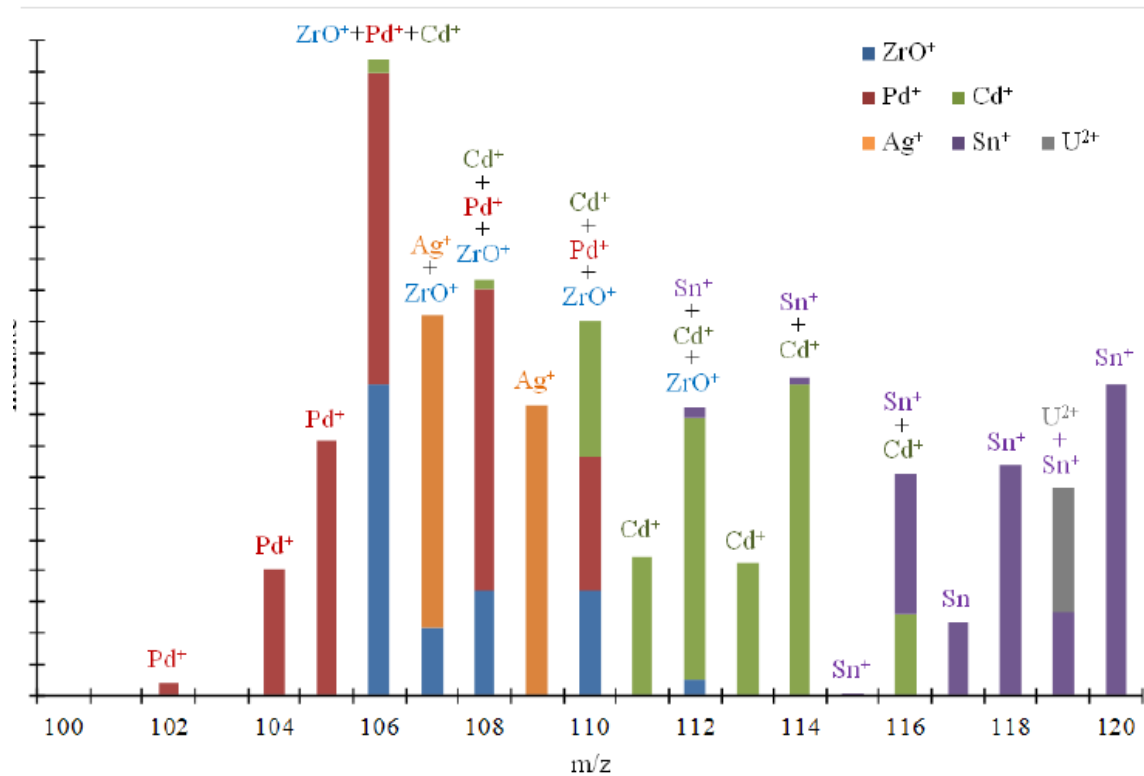


Figure 1.27 : Exemple d'interférences isobariques  $^{106,108,110}\text{Pd}^+/\text{Cd}^+$ ,  $^{107}\text{Pd}^+/\text{Ag}^+$  et  $^{112/114/116}\text{Cd}^+/\text{Sn}^+$ , d'interférences poly-atomiques  $^{106,108,110}\text{Pd}^+/\text{Cd}^+/\text{ZrO}^+$ ,  $^{107}\text{Ag}^+/\text{ZrO}^+$  et  $^{112}\text{Cd}^+/\text{Sn}^+/\text{ZrO}^+$  et d'interférences liées aux ions doublement chargées  $^{119}\text{Sn}^+/\text{U}_2^+$

### 5.2.2.3. Résolution des interférences spectrales [44-46]

Il existe de nombreuses méthodes pour supprimer les interférences spectrales. La séparation chimique peut être utilisée pour résoudre des interférences isobariques : les éléments interférents sont séparés et des solutions mono élémentaires sont obtenues. Comme évoqué précédemment, la séparation chimique est contraignante dans le domaine du nucléaire.

Une solution alternative pour les éléments multi-isotopiques est d'utiliser un autre isotope, libre d'interférents, si ceci est compatible avec le niveau de concentration désiré. Elle n'est pas applicable pour l'analyse isotopique.

La correction par l'équation d'interférence peut être utile pour résoudre certaines interférences. Un isotope libre d'interférences de l'interférent est utilisé pour corriger la masse de l'analyte. Le rapport des abondances peut être considéré constant.

$$I_{\text{analyte}}(M) = I_{\text{totale}}(M) - \left( \frac{a_{\text{int}}(M)}{a_{\text{int}}(M')} \right) \times I_{\text{int}}(M') \quad (\text{Eq1.1})$$

Où  $I_{\text{totale}}(M)$ ,  $I_{\text{analyte}}(M)$  et  $I_{\text{int.}}(M)$  sont respectivement les intensités totales, de l'analyte et de l'interfèrent à la masse  $M$ ,  $I_{\text{int.}}(M')$  est l'intensité de l'interfèrent à la masse  $M'$  et  $a_{\text{int.}}(M)$  et  $a_{\text{int.}}(M')$  sont respectivement l'abondance isotopique de l'interférence à la masse  $M$  et  $M'$ .

### 6. Préparation des échantillons

Une étape de préparation de l'échantillon est nécessaire en amont d'une analyse en ICP.

Il est possible d'analyser en ICP-AES et ICP-MS des échantillons solides (boues, sols, sédiments), liquides (eaux) ou gazeux (air). Mais l'échantillon doit en général être sous forme liquide, excepté pour certains appareils récents où il peut être sous forme de poudre. Il est donc nécessaire pour les solides et les gaz d'extraire les éléments du sol ou de l'air en les solubilisant dans un solvant. Pour les échantillons issus du sol ou de l'air, ainsi que les eaux classées en eaux chargées (eaux polluées), une étape de minéralisation, qui consiste à la destruction de la matière organique, est aussi utile afin de rendre la matrice (c'est-à-dire tous les composés présents dans l'échantillon) plus simple, et ainsi d'éviter l'effet de matrice.

#### 6.1. Préparation des échantillons solides

La solubilisation des éléments issus d'un sol peut être réalisée de deux manières différentes : par préparation du sol puis par traitement à l'eau régale ou par lixiviation puis par traitement à l'acide nitrique. La préparation du sol repose sur le séchage, le broyage et le tamisage du celui-ci, tandis que la lixiviation consiste à mettre en contact l'échantillon solide avec une solution aqueuse afin de déterminer la portion des éléments accessibles au ruissellement de l'eau de pluie.

L'acide utilisé pour la minéralisation des solides issus de la préparation du sol est une solution d'eau régale. Cette dernière est constituée de trois volumes d'acide chlorhydrique (solution d'acide chlorhydrique à 37 %) et d'un volume d'acide nitrique (solution d'acide nitrique à 65 %).

L'eau régale, encore appelée eau royale, peut dissoudre tous les métaux. La norme d'application de la minéralisation des solides est NF EN ISO 15587-1 « Digestion pour la détermination de certains éléments dans l'eau. Partie 1 : Digestion à l'eau régale ». Le protocole opératoire suivi est le suivant :

D'abord, 0,5 grammes de l'échantillon solide sec est pesé et introduit dans un tube de digestion « Digitube ». Ensuite, 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique et 2 ml d'acide nitrique sont ajoutés dans le tube. Puis, l'échantillon est chauffé à 95 °C pendant 75 minutes dans le minéralisateur bloc chauffant. Le minéralisât obtenu est refroidi à température ambiante et par la suite jaugé à 50 ml à l'eau déminéralisée et centrifugé à 2 000 tours/minute pendant

trois minutes. Les échantillons issus de la lixiviation sont quant à eux acidifiés par une solution d'acide nitrique.

### 6.2. Préparation des échantillons liquides

Les échantillons liquides sont acidifiés avec une solution d'acide nitrique. On distingue deux types d'échantillons liquides : les eaux chargées et les eaux peu chargées. Les premières sont des eaux polluées, c'est-à-dire des eaux résiduelles, industrielles ou urbaines. Les deuxièmes sont des eaux peu polluées, soit des eaux de consommation.

Les eaux peu chargées ne subissent pas de minéralisation car elles présentent peu de matières organiques. Elles sont seulement acidifiées avec une solution d'acide nitrique. En ce qui concerne les eaux chargées, la norme d'application de la minéralisation est NF EN ISO 15587-2 « Digestion pour la détermination de certains éléments dans l'eau. Partie 2 : Digestion à l'acide nitrique ». Le protocole opératoire de la minéralisation des eaux chargées est le suivant : D'abord, 40 ml d'échantillon est prélevé et inséré dans un digitube, dans lequel sont ajoutés 10 mL d'acide nitrique à 65 %. Puis, l'échantillon est chauffé à 103 °C pendant 180 minutes dans le minéralisateur bloc chauffant. Le minéralisat obtenu est refroidi à température ambiante, jaugé à 50 mL à l'eau déminéralisée et homogénéisé.

### 6.3. Préparation des échantillons gazeux

La solubilisation des éléments issus de l'air dans un solvant peut être réalisée de deux manières différentes : par barbotage ou par filtre. Pour les barbotages, le liquide issu du barboteur est acidifié avec une solution d'acide nitrique. Il n'y a pas de minéralisation pour les barbotages. Pour les filtres, les normes d'application de la minéralisation sont XP X 43-051 et NF EN 14385. La minéralisation est réalisée par micro-ondes.

## IV. Conclusion

En 2018 l'union européen, lui seule, a importé 16084 tonne de l'uranium pour exploiter son parc nucléaire. La quantité d'uranium qui pourrait être extraite des importations roches phosphatées lors de la production d'engrais phosphatés représente seulement 2%. Cependant cette quantité ne peut réduire les besoins de l'union européen en uranium naturel.

En outre seule la récupération de l'uranium à partir des roches phosphatées à forte concentration peut réduire ses besoins.



## Chapitre 1 : Dosage de l'uranium dans les matrices phosphatées

---

Actuellement, environ 1/3 des roches phosphatées importées provient du Maroc. A l'avenir l'union européen pourrait augmenter ses importations des roches phosphatées avec des concentrations très élevées puisque les plus grandes ressources se trouve ici.

Dans ce chapitre on s'est intéressé sur les réserves, la production mondiale, ainsi que les composants des roches phosphatées, et aussi sur les méthodes de dosage de l'uranium présent dans ces roches, et plus particulièrement les méthodes qui utilisent l'ICP-MS ou bien l'ICP-AES comme matériel d'analyse.

*Chapitre 2 : Validation des méthodes  
analytiques*

### I. Introduction

Un aperçu de la bibliographie traitant du concept de la validation révèle que ce domaine est fortement réglementé [47-51]. En effet, des efforts considérables ont été réalisés dans le domaine de la chimie analytique sans combiner avec succès les approches de validation existantes en une seule démarche claire et harmonieuse capable d'évaluer la performance d'une méthode analytique, indépendamment de la nature de l'analyte, de la matrice et du champ d'application.

Par ailleurs, la stratégie de validation préconisée par plusieurs standards et guides est l'approche dite conventionnelle basée sur l'estimation statistique de plusieurs critères en testant l'hypothèse nulle. Cela peut expliquer pourquoi elle est encore utilisée dans plusieurs domaines malgré les multiples faiblesses qu'elle présente [52]. L'un de ses inconvénients majeurs est que les méthodes ayant une faible précision sont plus difficiles à valider que celles présentant une précision élevée. On est déjà dans la situation paradoxale et frustrante pour l'analyste où une méthode ayant une meilleure qualité métrologique est jugée comme non valide [53]. Par conséquent, la pratique a montré la difficulté d'appliquer ce type de tests aux données analytiques [52]. De plus, ces approches n'offrent pas un équilibre adéquat entre le risque du consommateur et le risque du producteur. Pour cette raison, nous croyons que l'harmonisation des modes de calcul des critères de validation des méthodes représente une approche qui, à l'heure actuelle, permettra de mieux résoudre ces problèmes.

A cet égard, le but de ce chapitre est d'effectuer une synthèse bibliographique relative aux stratégies de validation analytique en vue de dresser la problématique et l'état de l'art du sujet, en rappelant le contexte général de l'étude. Dans un premier temps, un aperçu sur les critères de performance et le cycle de vie des procédures analytiques seront rapportés. Puis, nous allons discuter les bases statistiques des approches classiques de validation. En dernier lieu, nous allons mettre la lumière sur les fondements de la stratégie de l'erreur totale, introduite par la SFSTP.

### II. Définition de la validation analytique

La validation analytique est l'approche statistique la plus importante qui assure la fiabilité et l'aptitude d'une méthode pour un usage déterminé. En effet, elle doit donner aux laboratoires la confiance que les résultats générés sont proches de la valeur vraie, puisqu'ils sont utilisés pour prendre des décisions cruciales.

D'ailleurs, la norme ISO 17025 [51] définit la validation comme étant « la confirmation par examen et fourniture de preuves réelles que les exigences particulières d'un usage projeté donné sont remplies ». Cela veut dire que le but de la validation est de prouver avec traçabilité qu'une méthode d'essai génère des résultats permettant ainsi de vérifier le respect de spécifications préétablies.

Qu'il soit reconnu que la validation n'est pas seulement requise par les autorités réglementaires, mais elle est aussi une phase décisive du cycle de vie d'une méthode. Dès lors, l'objectif d'une méthode d'analyse quantitative est de mesurer l'analyte cible avec une exactitude connue et appropriée. Pour ce faire, d'abord, une décision sur la validité de la méthode basée sur la prédiction est proposée, c'est-à-dire une méthode est déclarée appropriée pour l'application de routine si l'on considère que la plupart des futurs résultats générés seront suffisamment exacte.

### **III. Validation et cycle de vie d'une méthode analytique**

Afin de bien concevoir la place de la validation, il est intéressant d'introduire un concept qui y est la base de la norme ISO 17025, à savoir le cycle de vie d'une méthode. L'idée fondamentale est que la méthode d'analyse n'est pas statique, elle est une entité dynamique qui passe par plusieurs étapes dépendantes. Trop souvent, une méthode est décrite comme une procédure constante et invariable, ce qui est l'impression de nombreux guides et normes. Or, comme tous les procédés de production, les méthodes d'analyse naissent, évoluent, et meurent. Différents schémas sont proposés pour décrire ce cycle de vie spécifique, mais nous jugeons que la représentation la plus commode est résumée dans la Figure 2.1 car elle montre la méthode comme étant un cycle continu.

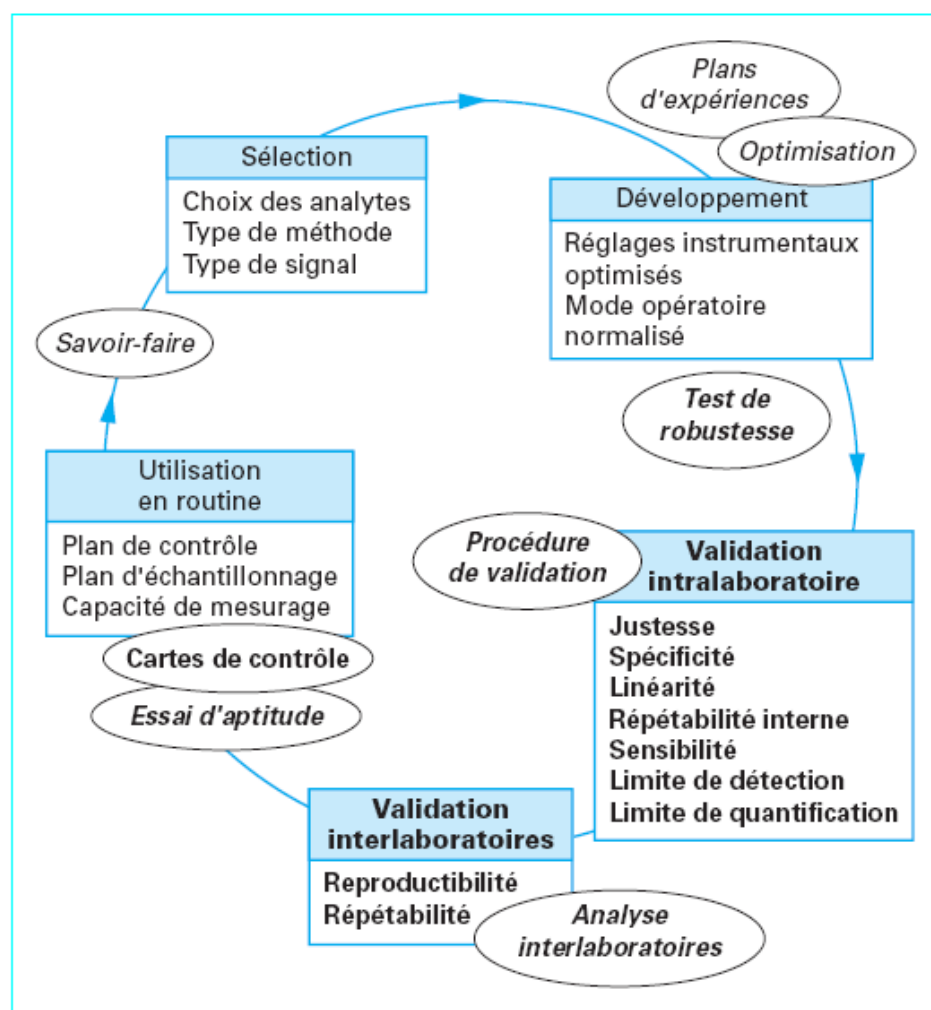


Figure 2.1 : Le cycle de vie d'une méthode analytique

Telle qu'illustrée dans la Figure 2.1, la mise en œuvre d'une méthode d'analyse peut être décomposée en plusieurs étapes : sélection, développement, validation, étude de robustesse, études interlaboratoires, et enfin utilisation en routine. Après un certain laps de temps, la méthode peut être inexplorée et obsolète ou vu qu'il y a de nouveaux besoins et exigences apparaissent, en conséquence, un autre cycle d'une nouvelle méthode commence. Il peut donc être entendu que chaque étape du cycle de vie doit permettre de s'assurer que la procédure analytique est capable de quantifier chacune des quantités présentes dans un échantillon.

### 1. Sélection

La sélection d'une méthode est la première étape la plus primordiale dans toute analyse quantitative. Ce choix est parfois difficile car il nécessite l'expérience et l'instinct de l'analyste.

Selon la norme ISO 17025 [51] : « Le laboratoire doit utiliser des méthodes d'essai et/ou d'étalonnage, y compris des méthodes d'échantillonnage, qui répondent aux besoins du client et

qui conviennent aux essais et/ou étalonnages qu'il effectue, de préférence les méthodes publiées comme normes internationales, régionales ou nationales ». De cette indication, on comprend que l'étape de sélection est critique pour l'analyste.

Pour réussir cette étape, l'analyste doit bien connaître les différentes techniques d'analyse existantes. Il doit connaître les concepts de base de la chimie, sachant qu'il arrive souvent qu'un composé donné puisse être dosé par des méthodes différentes. Le choix de la méthode la plus adéquate, exige la connaissance de beaucoup de paramètres. On doit se poser plusieurs questions pour bien définir les besoins :

- Quelle est la nature de l'analyte à analyser ?
- De quel type d'échantillon s'agit-il (acier, terre, eau...) ?
- Est-ce un constituant majeur, mineur ou à l'état de trace ?
- S'agit-il d'une analyse partielle ou complète de l'échantillon ?
- L'échantillon doit-il être récupéré après la mesure ?
- L'analyse demandée est-elle unique ou sera-t-elle répétitive ?
- Quel est le degré d'exactitude nécessaire ?
- Dispose-t-on du personnel compétent pour mener à bien l'analyse ?
- Quel sera le coût de l'analyse ?
- Quel est le laps de temps dont on dispose pour fournir le résultat ?
- Quelle est la fiabilité des résultats de la méthode envisagée ?
- Quelles sont les conséquences d'erreurs possibles ?
- Quelle est la limite de détection et la sensibilité de la méthode envisagée ?
- L'analyse est-elle destructive ou non ?
- Autre...

La réponse minutieuse à ces questions permettra de bien définir ces besoins et par conséquent de sélectionner adéquatement la bonne méthode.

### 2. Développement

Est considéré comme étant la phase qui suit la sélection d'une méthode, elle consiste à optimiser les conditions opératoires de la méthode analytique pour qu'elle réponde aux besoins de l'analyste. Pour cela la méthodologie la mieux adaptés à cet objectif est celle des plans d'expériences, en particulier, les surfaces de réponses. Toutefois, quelle que soit la nature du

plan d'expérience adopté, les valeurs minimales et maximales de chaque facteur devront être définies afin de déterminer le domaine expérimental qui sera étudié lors de l'optimisation.

Les designs les plus communs utilisés pour construire les surfaces de réponse sont : le plan central composite, le plan Box-Behnken, le plan Doehlert et les plans de mélange. Les plans factoriels sont aussi souvent utilisés pour déterminer les facteurs qui affectent significativement les résultats.

En phase de développement l'utilisation des plans d'expériences, est d'une grande importance, car cela permis d'obtenir des informations indispensables sur les performances de la procédure analytique. Ces prérequis à la validation concernent notamment la pertinence du modèle de régression retenu pour établir la fonction de réponse, la connaissance de la variabilité des résultats, les limites de quantification et l'intervalle de dosage.

A la fin, lorsque la phase développement est achevée, la procédure est formalisée sous la forme de ce qu'on appelle dans le cadre des pratiques de laboratoires (BPL) un mode opératoire normalisé ou Standard Operating Procedure (SOP).

### 3. Validation

Les méthodes analytiques sont utilisées pour générer des données dans différents domaines d'application. Comme ces données servent de base aux décisions, leur validité est extrêmement importante. Ainsi, les méthodes doivent être en mesure de fournir ces données en qualité constante. L'étape de validation intervient après le développement d'une nouvelle procédure d'analyse. En effet, les performances de la méthode vont évoluer tout au long du cycle de vie, et plus particulièrement au cours des deux premières étapes. Ainsi, la fiabilité du résultat analytique fourni par la méthode doit être améliorée lors de ces premières phases, pour tendre vers une confiance accrue qui sera attestée durant cette troisième étape de validation.

On distingue deux types de validation, la validation inter-laboratoire et la validation intra-laboratoire. La première concerne principalement les méthodes analytiques destinées à être utilisées par plusieurs laboratoires, ou bien dont les résultats vont servir lors d'échanges commerciaux. Ainsi, ce type de validation se rencontre rarement dans l'industrie pharmaceutique où les méthodes sont utilisées en interne, et très fréquemment dans l'industrie agro-alimentaire. En effet, il faut impérativement réaliser une validation inter-laboratoire pour des méthodes destinées à mesurer la conformité d'une denrée lors d'un échange commercial. Ce type de validation permet en outre de calculer les limites de reproductibilité de la méthode.

## Chapitre 2 : Validation des méthodes analytiques

---

La validation intra-laboratoire est une validation interne concernant l'ensemble des méthodes analytiques développées par un laboratoire.

Les méthodes analytiques doivent être validées, vérifiées ou revalidées dans les cas suivants :

- Avant la première utilisation dans les tests de routine.
- Lorsqu'elles sont transférées à un autre laboratoire.
- Chaque fois que les conditions ou les paramètres de la méthode, pour lesquels elle a été validée, changent (par exemple, un instrument avec des caractéristiques différentes ou des échantillons avec une matrice différente) et que la modification est en dehors de la portée originale de la méthode.

L'étude de validation devrait inclure les sources de variabilité qui peuvent être couramment rencontrés lors de l'application de la méthode en routine et au moins différents types d'équipement et différents analystes qui vont appliquer la méthode tous les jours. Si l'analyse est effectuée toujours avec le même équipement et par le même opérateur, d'autres équipements ou opérateurs ne devront donc pas être pris en compte. Enfin, avant que l'équipement ne soit utilisé pour l'étape de validation ainsi que pour des analyses de routine, sa performance doit être vérifiée [54].

### 3.1. Critères de validation

La validation analytique permet d'évaluer les performances de la méthode dans un contexte analytique préalablement déterminé par l'étude d'un certain nombre de paramètres communément appelés « critères de validation » au moyen d'outils statistiques appropriés.

Généralement, les critères suivant sont utilisés pour évaluer la validité d'une méthode :

- Spécificité-sélectivité ;
- Fonction de réponse (courbe d'étalonnage) ;
- Linéarité ;
- Fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire) ;
- Justesse ;
- Exactitude ;
- Limite de détection (LD) ;
- Limite de quantification (LQ) ;
- Intervalle de dosage ;



- Sensibilité.

Il y a lieu de noter que d'autres critères spécifiques sont exigés par les domaines d'activités concernés, par exemple :

- Stabilité de l'analyte ;
- Rendement d'extraction ;
- Effet de dilution ;
- Autre...

Plusieurs documents normatifs et réglementaires ont défini les critères de validation à tester d'une façon hétérogène [47-51]. En conséquence, des confusions existent entre certains critères. C'est ainsi que la notion de linéarité apparaît ou non et que son interprétation peut être différente d'un document à l'autre. Il en va de même avec la justesse qui, selon les documents, est confondue avec l'exactitude. C'est pourquoi, nous avons jugé nécessaire de définir les termes fréquemment rencontrés en validation et qui créent confuses.

### **3.1.1. Linéarité**

La linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité à l'intérieur d'un certain intervalle, à donner des résultats directement proportionnels à la quantité en analyte à doser dans le matériau d'essai [50].

### **3.1.2. Fonction de réponse (courbe d'étalonnage)**

La fonction de réponse nous permet de choisir le modèle d'étalonnage qui sera utilisé en routine afin de montrer avec plus de perfection la relation entre la variable dépendante Y, généralement une réponse instrumentale, et la variable X qui représente la quantité d'analyte et qui est une variable indépendante génératrice de la réponse Y.

La fonction de réponse peut être linéaire (droite), mais il n'y a aucune raison de la rattacher obligatoirement à ce type de modèle. En effet, il existe des situations de non linéarité liées notamment à certains systèmes de détection ou à l'étendue de l'intervalle de dosage. En revanche, il est nécessaire que la fonction de réponse soit strictement croissante ou décroissante, c'est-à-dire monotone. Signalons encore que l'estimation d'une telle fonction par les méthodes habituelles d'ajustement (exemple : méthode des moindres carrés) postule la constance de la variabilité (variance) de la réponse à toutes les concentrations (homoscédasticité) ; or cette hypothèse ne se vérifie pas toujours lorsque l'intervalle de dosage est plus étendu.

### 3.1.3. Justesse

La justesse exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de résultats d'essais et une valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie, soit comme une valeur de référence acceptée (standard international, standard pharmacopée).

La mesure de la justesse est généralement exprimée en termes de recouvrement et de biais absolu ou relatif (erreur systématique)[55].

### 3.1.4. Exactitude

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat d'essai et la valeur de référence acceptée, aussi appelée valeur conventionnellement vraie [55].

L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématique et aléatoire, en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat. Par conséquent, l'exactitude est l'expression de la somme de la justesse et de la fidélité.

## 4. Routine

La vie d'une procédure s'étend par son utilisation en routine. En revanche, contrôler régulièrement la performance des résultats fournis est primordial. Ce contrôle qui est effectué en se basant sur les informations acquises lors de développement et de la validation de la méthode, ainsi que les outils de qualité telle que la carte de contrôle. Cette dernière qui comprend une ligne centrale représentant la valeur cible du processus de contrôle (moyenne, valeur de référence, ...) et deux lignes horizontales dites limite de contrôle inférieure et limite de contrôle supérieure et qui se base sur la comparaison entre les résultats obtenus d'une façon chronologique et les limites de contrôles qui sont choisis de façon que presque toutes les valeurs soient comprises entre ses limites aussi longtemps que le processus reste sous contrôle :

- Si la carte montre qu'il y a des variations aléatoires autour de la valeur cible et que les limites de ces variations restent entre les limites de contrôle fixées, on dit que le système est sous contrôle statistique.
- Si la carte montre qu'il y a des variations autres que celles liées au hasard, on peut supposer que le système est perturbé.

### 5. Revalidation

Certaines améliorations peuvent être apportées à une méthode analytique lors de l'utilisation en routine. Ces modifications vont alors conduire à une procédure plus ou moins complète de revalidation. Un test simple devra être effectué pour déterminer l'impact de ces modifications. En règle générale, une modification est considérée comme mineure si elle concerne seulement le réglage, mais si la modification affecte le principe de la méthode elle va être considérée comme majeure. Dans ce dernier cas, une procédure de validation complète devra de nouveau être appliquée.

### IV. Stratégies de validation des méthodes analytiques

La validation est fondée sur une analyse statistique basée sur un certain nombre de critères aboutissant à des méthodes analytiques permettant de donner des résultats fiables. Donc, elle a pour but de démontrer qu'elles correspondent à l'utilisation pour laquelle elles sont proposées.

En effet, plusieurs approches ont été élaborées pour valider les procédures analytiques [56, 57-59, 60-62]. D'un point de vue statistique, elles présentent certaines insuffisances, notamment le manque de considération de la prise de décision en fonction de limites d'acceptabilité définies a priori et du risque relatif à l'usage futur de la méthode. En outre, certaines de ces approches définissent les critères de validation à tester, mais ne proposent pas des approches expérimentales et se limitent surtout à des notions générales [52]. Comme les documents réglementaires relatifs à la validation analytique sont d'ordre général, il y a place à l'interprétation par les analystes afin de choisir la règle de décision qui permettra de déclarer valide une méthode analytique. Face à cette situation, de nouvelles approches de validation ont été proposées dans le but de surmonter ces difficultés et faciliter la prise de décision aux analystes.

### 1. Approches de validation classiques

#### 1.1 Les fondements statistiques

L'approche de validation classique (ou conventionnelle) consiste à définir des critères qui vont servir à valider une procédure quantitative, vérifier ces critères par des tests d'hypothèses statistiques, dans le but de démontrer si une méthode analytique est bien adaptée à ses objectifs. Elle permet l'évaluation distincte de l'ensemble des critères de performance de la méthode.

##### 1.1.1 Test d'hypothèse

Lorsqu'on examine la situation actuelle en ce qui concerne les règles de décision utilisées par les approches classiques de validation, on constate que ces dernières reposent sur l'utilisation du test d'hypothèse. En effet, les tests d'hypothèses ou test de signification ont pour but de vérifier, à partir des données d'un ou plusieurs échantillons, la validité de certaines hypothèses relatives à une ou plusieurs populations.

##### 1.1.2 Principe des tests

D'une manière générale, dans tout test de signification, on émet pour commencer une hypothèse dite hypothèse nulle, généralement désignée par le symbole  $H_0$ . On mesure ensuite l'écart observé, soit entre certaines caractéristiques de la population et de l'échantillon, dans le cas des tests d'ajustement et de conformité, soit entre certaines caractéristiques des divers échantillons, dans le cas des tests d'égalité, et on calcule la probabilité d'observer, quand l'hypothèse nulle est vraie.

Si cette probabilité est relativement élevée, on considère l'hypothèse émise au départ comme plausible, et on l'accepte. Par contre, si la probabilité calculée est faible, et plus précisément si elle est inférieure ou égale à un niveau de signification préalablement fixé, l'écart observé apparaît comme peu compatible avec l'hypothèse, et on rejette  $H_0$  en admettant implicitement la validité d'une autre hypothèse  $H_1$ , dite alternative ou opposée.

##### 1.1.3 Les étapes d'un test d'hypothèse

Différentes étapes doivent être suivies pour tester une hypothèse :

- Définir l'hypothèse nulle (notée  $H_0$ ) à contrôler et l'hypothèse alternative (notée  $H_1$ ) ;
- Définir le niveau de signification du test ou région critique notée  $\alpha$  ;
- Choisir un test statistique ou une statistique pour contrôler  $H_0$  ;

## Chapitre 2 : Validation des méthodes analytiques

- Calculer, à partir des données fournies par l'échantillon, la valeur de la statistique ;
- Prendre une décision concernant l'hypothèse posée et faire une interprétation.

### 1.1.4 Tests statistiques appliqués aux approches classiques de validation

Dans la littérature, on trouve une liste abondante des tests statistiques. Il en existe plusieurs centaines. Parmi ceux-ci, seulement un nombre restreint connaît des applications régulières. En ce qui concerne les tests statistiques souvent rencontrés et indispensables à la validation classique des procédures analytiques, sont rassemblés dans le tableau suivant :

**Tableau 2.1 : Tests statistiques utilisés pour la validation analytique**

Test	Objectif
Test de Cochran	Vérifier l'homogénéité de plusieurs variances
Test de Student	Vérifier l'égalité de deux moyennes
Test de Fisher	Vérifier l'égalité de deux variances
Test de Dixon	Rechercher les données aberrantes
Test de Grubbs	Rechercher les moyennes aberrantes
ANOVA	Vérifier l'égalité de plusieurs moyennes
	Vérifier la linéarité d'un modèle d'étalonnage (Pente significatif - Manque d'ajustement)

### 1.2. Classification des approches conventionnelles

Si on regarde les processus de décision classiques rencontrés pour la validation analytique, soit à l'échelle industrielle ou dans la littérature scientifique, on remarque qu'ils peuvent être classés en trois groupes selon la stratégie statistique adoptée :

- Approche descriptive ;
- Approche par la différence ;
- Approche par équivalence.

### 1.2.1. Approche descriptive [63]

Usuellement, avec des résultats analytiques quantitatifs, les critères de décision portent sur les deux types d'erreur que sont l'erreur systématique ou manque de justesse (biais) et l'erreur aléatoire ou défaut de fidélité (variance). Il faut ainsi montrer que :

- En moyenne, le biais global de la méthode à valider est comparable à une limite d'acceptabilité (justesse),
- La variabilité des résultats (fidélité) de la méthode étudiée est acceptable.

Si ces deux critères sont remplis, alors la méthode peut être acceptée.

La première approche statistique que nous décrivons dans ce paragraphe est purement descriptive, elle est basée sur l'estimation et la comparaison du biais et des coefficients de variations des résultats.

#### ➤ *Justesse*

La justesse est évaluée par la comparaison à chaque niveau de concentration de l'estimation du biais relatif à une valeur limite (limite d'acceptabilité  $\lambda$ ), définie a priori. Par exemple, en industrie pharmaceutique la limite d'acceptabilité du biais relatif est fixée à 2%.

#### ➤ *Fidélité*

De la même manière, il faut démontrer que le coefficient de variation (CV) de la fidélité intermédiaire pour chaque niveau de concentration est inférieur à une valeur limite  $\lambda$  pour que la méthode soit acceptée au niveau étudié.

Dans une étude par simulation, Bouabidi et al. [64] ont démontré que l'approche descriptive n'est pas un outil de décision adéquat car elle ne contrôle ni le risque de rejeter une méthode valide (risque fournisseur), ni celui d'accepter une méthode non valide dans la réalité (risque consommateur).

### 1.2.2. Approche par différence [63, 65, 66]

#### ➤ *Justesse*

L'approche par différence consiste que la justesse de la procédure analytique est évaluée sur la base du test  $t$  de Student classique. On construit un intervalle de confiance à un niveau

## Chapitre 2 : Validation des méthodes analytiques

de confiance  $(1-\alpha)$  pour le biais relatif global, c'est-à-dire un intervalle dans lequel on a de bonnes raisons de croire qu'il contient la valeur zéro. La décision s'effectue comme suit :

- Si l'intervalle de confiance de biais global calculé contient la valeur 0, la justesse est alors satisfaisante ;
- Sinon la méthode est rejetée pour ce critère.

### ➤ *Fidélité*

L'évaluation de la fidélité par cette approche tend à observer si la valeur maximale du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire ( $CV_{FI}$ ) est incluse à l'intérieur de l'intervalle de confiance de 95 % de  $CV_{FI}$  observé et cela, pour chaque niveau de concentration. Une revue critique de l'approche par différence [64] a montré qu'il n'est pas compatible avec l'objectif de la validation analytique :

- Si la méthode n'est pas fidèle, c'est à dire plus grande est la variance, plus il est probable que l'intervalle de confiance contient la valeur 0% de biais relatif comme illustré par la situation 4 et 5 de la Figure 2.2.
- Plus petite est la variance, c'est à dire une excellente fidélité, plus il est probable que l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 0% de biais relatif, conduisant à rejeter la procédure comme l'illustre le cas 2 de la Figure 2.2. En conséquence, l'hypothèse nulle ne peut pas donc être utilisée pour statuer sur la validité d'une procédure analytique.

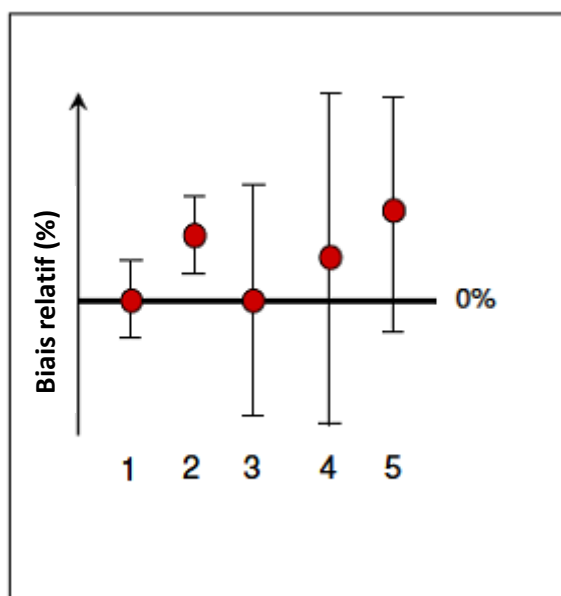


Figure 2.2 : Application de l'approche par différence pour statuer sur la validité de 5 méthodes par rapport au biais relatif.

### 1.2.3. Approche par équivalence [63, 65-67]

#### ➤ Justesse

Le test de justesse se fait en pratique par la construction de l'intervalle de confiance  $(1-2\alpha)$  pour le biais relatif à chaque niveau de concentration que l'on compare aux limites  $\pm\lambda$ .

La décision sur la justesse de la méthode se prend alors comme suit :

- Si l'intervalle de confiance à  $(1-2\alpha)$  pour le biais relatif n'est pas inclus dans l'intervalle  $[-\lambda, \lambda]$ , alors la méthode ne peut être considérée comme juste ;
- Sinon la méthode est considérée comme juste.

#### ➤ Fidélité

Le principe de cette stratégie consiste à comparer la borne supérieure  $L_S$  de l'intervalle de confiance unilatéral à  $(1-\alpha)$  du coefficient de variation de fidélité intermédiaire de la méthode à une limite d'acceptabilité  $\lambda$  fixée a priori. Si la borne supérieure  $L_S$  est inférieure à  $\lambda$ , alors la méthode peut être acceptée au niveau de la fidélité.

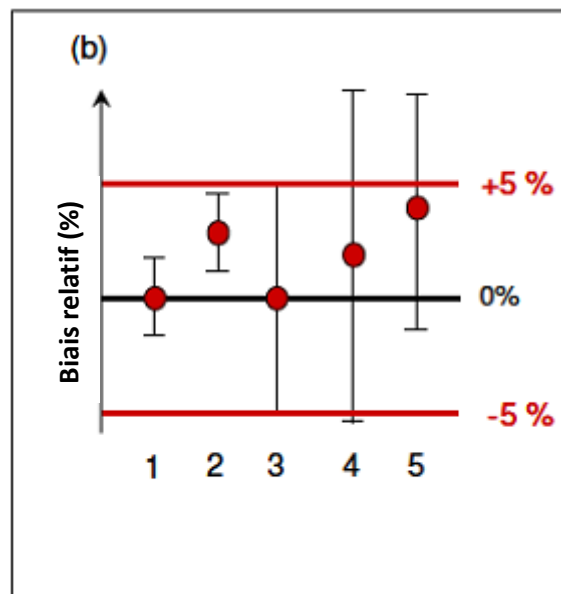


Figure 2.3 : Application de l'approche par différence comme règle de décision pour statuer sur la validité de 5 méthodes. La limite d'acceptabilité est fixée à  $\pm 5\%$ .

Bien que le risque est minimale d'accepter une méthode non valide et de refuser une méthode valide, l'approche par équivalence présente des faiblesses en tant que règle de décision. Elle ne répond pas à l'objectif de la validation analytique. En effet, les bonnes méthodes ne fournissent pas nécessairement de bons résultats comme le montre le cas (a) de la Figure 2.4.



## Chapitre 2 : Validation des méthodes analytiques

Ce n'est pas parce qu'on a le biais relatif et la fidélité intermédiaire sont inclus dans des limites prédéfinies que les résultats sont acceptables. Toutefois, le contraire est toujours vrai : des résultats acceptables sont obtenus par des méthodes d'analyse avec des biais et de fidélité intermédiaire acceptables (cas (b) de la Figure 2.4).

Pour récapituler, on peut dire qu'une analyse détaillée de ces trois approches conventionnelles dévoile des inconvénients et des faiblesses pour statuer sur la validité d'une méthode. En effet, ces approches se basent sur le test d'hypothèse comme un outil statistique décisionnel et qui y'est malheureusement inapproprié avec l'objectif de la validation analytique. Si on revient à la définition fournie par la norme ISO17025, il apparaît qu'il est impératif de confronter la méthode à son objectif pour décider de sa validité : la validation ne peut pas être une simple caractérisation de la méthode à l'aide d'une liste plus au moins longue de caractéristiques statistiques. Ainsi, dire qu'un coefficient de variation de fidélité intermédiaire ou le biais est de X% ne signifie pas qu'une méthode est valide.

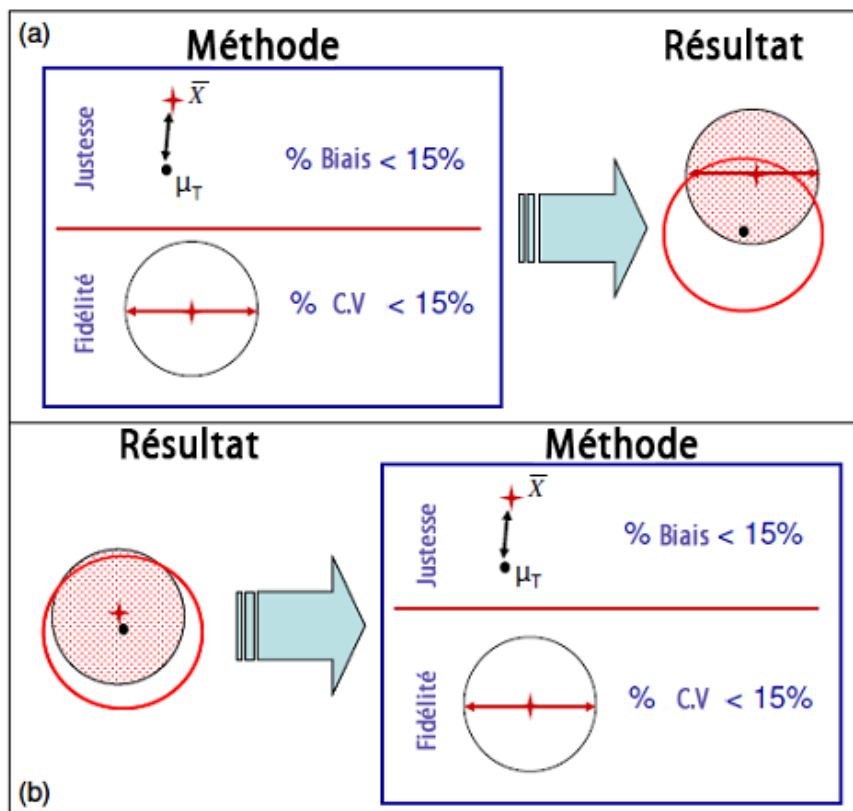


Figure 2.4 : Illustration des deux cas de la validation ;  $\mu_T$  est la valeur vraie ;  $\bar{X}$  est la moyenne des résultats ; le cercle rouge est la limite d'acceptabilité.

### 2. Validation basée sur le profil d'exactitude et l'erreur totale

#### 2.1. Objectif de la validation et objectif de la méthode

Le fait de croire et de dire que la validation n'est qu'un ensemble de tests statistiques risque de ne pas saisir l'importance de cette étape dans le cycle de vie d'une méthode. Ainsi pour bien cadrer l'objectif de la validation, il faut tout d'abord, éclaircir l'objectif d'une méthode.

En effet, une méthode analytique a pour objectif de pouvoir quantifier le plus exactement et le plus précisément possible chacune des quantités inconnues que le laboratoire aura à évaluer. En conséquence, l'objectif de la validation analytique n'est pas uniquement, d'appliquer des tests statistiques pour vérifier certaines hypothèses, encore moins d'obtenir des estimateurs de la justesse et de la fidélité. Néanmoins, la validation a pour but de donner au laboratoire et aux autorités compétentes des garanties suffisantes que chacune de ces mesures qui seront réalisées en routine avec une méthode donnée seront proches de la "vraie valeur".

Au déchiffrement de cet objectif, deux notions fondamentales émergent, celles de :

- ✓ « Proche de la vraie valeur », signifiant qu'il faut fixer une limite d'acceptabilité, au-delà de laquelle la mesure réalisée en routine ne doit pas dépasser, puisque la vraie valeur en réalité restera toujours inconnue ;
- ✓ « Garanties », signifiant, qu'il faut minimiser le risque d'accepter une procédure qui ne serait pas suffisamment exacte (risque client) ou, au contraire, de rejeter une procédure qui serait valide (risque producteur).

Dans cette perspective, il est d'une importance capitale de faire la différence entre les critères qui permettent de prendre des décisions sur la validité de la procédure, de celles qui servent à faire des diagnostics, tel que par exemple de vérifier la linéarité de la courbe d'étalonnage. A cet effet, il faut savoir que la justesse, la fidélité et la linéarité sont seulement que des critères utilisés pour confirmer la performance d'une méthode et ne constituent en aucun cas des objectifs d'une procédure. En d'autres termes, ce que l'analyste attend d'une procédure analytique, c'est que la différence entre le résultat rendu et la « vraie valeur » inconnue de l'échantillon, qui par ailleurs restera toujours inconnue, soit petite ou du moins inférieure à une limite d'acceptabilité. Pour cette raison, il faut choisir une règle de décision en harmonie avec l'objectif de la méthode pour permettre à la validation de remplir sa mission.

### 2.2. Règles de décision

L'objectif suprême de toute méthode d'analyse, c'est qu'elle soit susceptible de fournir un résultat aussi exact que possible pour chaque échantillon inconnu à venir. Cela peut être traduit par l'équation I.1, qui stipule que la différence entre une mesure ( $x$ ) et sa vraie valeur ( $\mu_T$ ) doit être inférieure à une limite d'acceptabilité ( $\lambda$ ) définie a priori.

Le choix de la valeur de  $\lambda$  dépend largement du contexte d'application, et qui peut être variable selon les exigences de l'analyse ou la finalité de la procédure analytique. Communément admises, la limite d'acceptabilité est de 1% ou 2 % pour le dosage de principes actifs dans une matière première [68], de 5 % pour les formes pharmaceutiques et de 15 % pour les analyses dans les matrices biologiques ou environnementales [69].

$$|x - \mu_T| < \lambda \quad (\text{Eq 2.1})$$

Dès lors, il paraît raisonnable de prétendre que l'objectif de la validation analytique est de fournir des garanties aux demandeurs d'analyse et/ou aux autorités de contrôle que chaque résultat qui sera obtenu en routine -une fois la procédure validée- sera suffisamment proche de la vraie valeur inconnue de l'échantillon ou du moins compris dans une limite acceptable. En d'autres termes, le but est de minimiser le risque tant au niveau du producteur de résultat que du futur utilisateur. Par conséquent, en phase de validation l'objectif n'est pas simplement, contrairement à ce que la pratique courante ou la lecture de certains guides de validation pouvaient laisser entrevoir, d'obtenir des estimations correctes de la justesse et de la fidélité. Toutefois, il n'en reste pas que ces critères sont des éléments indispensables à l'établissement des garanties précitées.

Ainsi, traduire cet objectif en termes statistiques, signifie que l'analyste veut connaître la probabilité selon laquelle la différence entre la valeur mesurée ( $x$ ) et la valeur de référence ( $\mu_T$ ) reste inférieure à une limite d'acceptabilité fixée à l'avance et, si possible mais non nécessairement, que cette différence soit petite. Cet objectif peut alors être représenté par l'équation I.2.

$$\Pr(|x - \mu_T| < \lambda) \geq \beta \quad (\text{Eq 2.2})$$

Avec  $\beta$  la probabilité considérée acceptable que l'erreur sur les futures mesures réalisées, une fois la méthode validée, se situent en dessous de la limite d'acceptabilité fixée.

Dans ce contexte, une nouvelle approche statistique a été introduite, par une commission SFSTP en 2003 [52, 70, 71] pour statuer sur la validité d'une procédure analytique. Cette approche est née sur le constat d'une part des limitations des approches

statistiques conventionnelles et, d'autre part, qu'une méthode juste et fidèle ne donne pas nécessairement des résultats exacts. En effet, cette nouvelle stratégie se base sur l'estimation de l'erreur totale, c'est-à-dire la combinaison des erreurs systématique et aléatoire, de la méthode analytique en utilisant un outil statistique appelé « $\beta$ -expectation tolérance intervalle» qui a été transformé en un outil de décision final appelé profil d'exactitude. Ce profil permet de garantir qu'une proportion définie des futurs résultats qui seront fournis par la méthode lors de son utilisation en routine sera bien incluse dans les limites d'acceptabilité fixées a priori en fonction des besoins des utilisateurs.

### 2.3. $\beta$ -Expectation tolérance intervalle

La théorie et le calcul des intervalles de tolérance ont été développés à un rythme exponentiel au cours de ces dernières décennies. Aujourd'hui, les statistiques des limites de tolérance sont appliquées dans des domaines tels que : le contrôle de qualité, l'environnement, l'industrie, la santé et autres . . .

Deux principaux types d'intervalles de tolérance ont reçu une attention considérable :

- $\beta$ -expectation tolérance intervalle ( $\beta$ -ETI) ;
- $\beta$ -content,  $\gamma$ -confiance tolérance intervalle ( $\beta, \gamma$ -CTI).

### 2.4.Procédure de construction du profil d'exactitude [52,70,71]

Le profil d'exactitude est un outil de décision graphique efficace pour accepter ou rejeter une méthode selon son usage prévu. Cette approche offre la possibilité de contrôler le risque d'acceptation d'une méthode non conforme, aussi de fournir la garantie que les résultats des mesures qui seront obtenus lors de l'utilisation future de la méthode validée seront inclus dans les limites d'acceptabilité fixées a priori selon les exigences définies.

L'élaboration pratique du profil d'exactitude se fait à travers les étapes suivantes :

- i. Sélection des limites d'acceptabilité et de la proportion  $\beta$  en considérant l'usage attendu de la méthode ;
- ii. Ajustement des modèles de régression à partir des standards de calibration ;
- iii. Calcul des concentrations des standards de validation à partir du modèle sélectionné ;
- iv. Détermination du biais moyen à chaque niveau de concentration ;
- v. Calcul des limites de tolérance bilatérales pour les résultats attendus au niveau  $\beta$  à chaque niveau de concentration en considérant le biais et l'écart-type de fidélité intermédiaire ;

- vi. Etablissement du profil d'exactitude, représentant comme fonction de la concentration, le biais moyen, l'intervalle de tolérance des valeurs attendues au niveau  $\beta$  et les limites d'acceptabilité.

Une fois avoir reporté les limites d'acceptabilité sur le graphique du profil d'exactitude, l'interprétation visuelle directe des résultats peut être faite. Pour une méthode donnée, est dite valide si et seulement si ces intervalles de tolérance sont compris entre les limites d'acceptabilité. Dès que, l'intervalle de tolérance sort de la limite d'acceptabilité, on peut conclure que la méthode n'est plus capable de fournir suffisamment de résultats acceptables.

### V. Conclusion

La validation est l'ensemble des opérations nécessaires en vue de prouver qu'une procédure analytique est suffisamment exacte et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis pour l'usage prévu. Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu sur les approches classiques applicables à la validation analytique. C'est ainsi que l'on a montré les fondements statistiques de ces approches basés sur l'étude des tests d'hypothèses.

Nous avons également élucidé l'approche globale et harmonisée de la validation des procédures analytiques quantitatives. En effet, cette stratégie a été élaborée par la commission SFSTP, avec pour objectif de recadrer certains critères de validation analytique et de proposer des protocoles harmonisés en distinguant entre les règles de diagnostic et les règles de décision. Cette démarche basée sur le profil d'exactitude et la notion de l'erreur totale (biais + écart type) permet non seulement de simplifier l'approche de la validation d'une procédure analytique mais aussi de contrôler le risque associé à son utilisation.

*Chapitre 3 : Incertitude de mesure et  
profil de décision*

### I. Introduction

Un autre principe majeur autour duquel s'articule la norme ISO CEI 17025 est l'incertitude de mesure, définie comme étant un paramètre qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à une mesurande. C'est vrai que le terme incertitude n'est connu que récemment par les chimistes, mais à nos jours il est considéré comme la problématique capitale des laboratoires, car il exige non seulement une technicité élevée, mais aussi une maîtrise parfaite des outils statistiques.

Mesurer une grandeur n'est pas simplement rechercher la valeur de cette grandeur mais aussi lui associer une incertitude afin de pouvoir qualifier la qualité de la mesure. Cette incertitude est associée aux erreurs de mesures qui peuvent être dues à l'instrument de mesure, à l'opérateur ou à la variabilité de la grandeur mesurée.

Deux méthodes sont utilisées dans ce travail pour calculer l'incertitude de mesure, la méthode décrite dans l'approche AMC (Analytical Methods Committee) connue sous le nom de "top-down", et la méthode la plus populaire et la plus utilisable dans le domaine chimique décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM connue sous le nom de "bottom-up".

Dans ce chapitre nous proposons, les fondements théoriques d'une approche innovante qui a acquis la validation de la méthode ainsi que l'estimation de l'incertitude en même temps sans faire référence à des efforts ou des essais supplémentaires. Une stratégie graphique, nommée le profil de décision, a été développée à cet égard. Elle a l'avantage de faciliter la prise de décision basée sur l'interprétation graphique très simple et visuelle qui ne s'embarrasse pas de tests statistiques toujours délicats à décrypter. Son principe consiste à utiliser des critères de validation (justesse, répétabilité...) mesurés en condition de fidélité intermédiaire pour obtenir les limites des intervalles de tolérance de type ( $\beta, \gamma$ -content) dans le but d'estimer l'incertitude de mesure. En fait, cet outil utilise le concept de l'incertitude pour évaluer la performance des méthodes analytiques.

### II. Concept d'incertitude de mesure

Il est généralement accepté parmi les analystes qu'une interprétation correcte des résultats de mesure (également appelée mesurande) nécessite une estimation fiable de leur incertitude [73, 74]. En effet, comme l'illustre la Figure 3.1, la comparaison d'un résultat avec des spécifications de produit ou des seuils réglementaires est différente lorsqu'on considère l'incertitude de mesure. Pour le cas (a) de la Figure II.1, l'incertitude de mesure n'est pas prise en compte, le résultat reste acceptable (dans la limite de spécification ou légale), dans le cas où

une petite incertitude est observée (b), le résultat est acceptable et le produit peut être considéré avec suffisamment de confiance comme conforme, tandis que dans le cas (c), l'incertitude est trop importante pour que les résultats et le produit ne soient pas conformes.

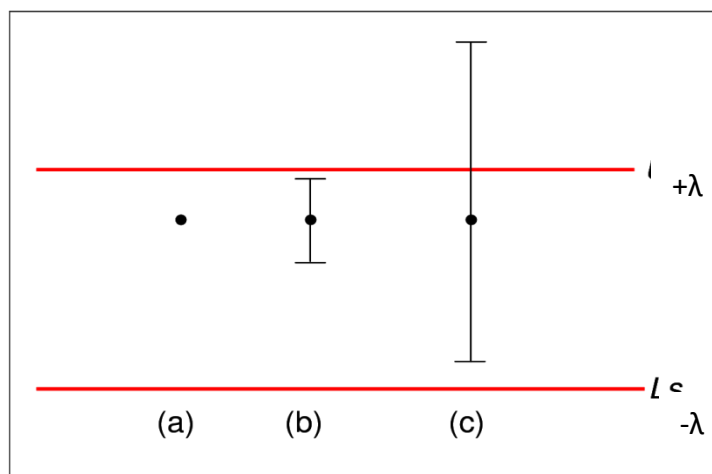


Figure 3.1 : Comparaison d'un résultat (point noir) avec et sans son incertitude de mesure (barres verticales) à des limites d'acceptabilité ( $±λ$ ).

Bien qu'importante, la détermination de l'incertitude n'est pas évidente. Deux approches principales pour estimer ce paramètre dans les mesures analytiques sont proposées :

- L'approche ISO 98-3 [72] également appelée «bottom-up» publiée dans le Guide d'incertitude de mesure (GUM) [75]; Ce guide a été adapté par EURACHEM [76] pour l'analyse chimique.
- Celui présenté par le Comité des Méthodes Analytiques communément appelé «top-down» et utilisant des études inter-laboratoires [73].

### 1. L'approche ISO 98-3 "bottom-up"

L'Eurachem, la JCGM, et la BIPM ont été réunies afin d'inventer une méthode destinée à estimer l'incertitude de mesure, ce qui a donné naissance pour l'instant à la plus importante et la plus populaire approche décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM et qui est basée sur l'identification et la quantification de tous les composants de l'incertitude de mesure, cette approche est connue aussi par les noms « bottom-up », « error-budget », « error propagation », ou bien « component by component ».

Pour évaluer les incertitudes, le GUM propose une approche avec 4 étapes importantes qui constituent la partie purement technique à savoir :



### 1.1. Spécification du mesurande

Dans le contexte de l'estimation de l'incertitude, la « spécification du mesurande » exige d'établir d'une façon claire et sans ambiguïté ce qui va être mesuré et de donner une expression quantitative reliant la valeur du mesurande aux paramètres dont il dépend. Ces paramètres peuvent être d'autres mesurandes, des grandeurs qui ne sont pas directement mesurées ou des constantes. Si une étape d'échantillonnage est prévue dans la procédure, elle doit être bien précisée. Si c'est le cas, l'estimation des incertitudes associées à la procédure d'échantillonnage doit être prise en compte. Dans les mesures analytiques, il est particulièrement important de distinguer les mesures qui vont produire des résultats indépendants de la méthode utilisée. Des résultats qui dépendent de la méthode sont souvent observés lorsque les mesures sont effectuées par des méthodes conventionnelles.

### 1.2. Identification des sources d'incertitude

Une liste exhaustive des sources significatives d'incertitude devra être dressée. A cette étape il est inutile de se préoccuper de la quantification de chaque composante ; le but est d'avoir une vision parfaitement claire de ce qui doit être pris en compte.

Les qualitatifs ont développé de nombreuses méthodes pour analyser un processus. En métrologie la méthode la plus courante est celle dite des « 5M » due à Kaoru Ishikawa. On parle également de diagramme cause-effet. L'idée est de structurer sous une forme visuelle (l'arête de poisson) les différentes sources d'incertitudes.

### 1.3. Quantification des composants d'incertitude

Une fois les sources d'incertitude identifiées comme expliqué à l'étape 2, l'étape suivante consiste à quantifier l'incertitude générée par ces sources, en évaluant l'incertitude générée par chaque source individuelle avant de les combiner.

Quelle que soit l'approche utilisée, il est probable que la plupart des informations nécessaires à l'évaluation de l'incertitude étaient déjà fournies par les résultats des études de validation, les données QAQC et d'autres travaux expérimentaux qui ont été réalisés pour vérifier les performances de la méthode.

On classe les évaluations des incertitudes en deux catégories : le type A et le type B.

L'évaluation de Type A de l'incertitude-type est obtenue par l'analyse statistique de séries d'observations. En pratique, le métrologue parle souvent d'étude de répétabilité. Puisqu'on

réalise une étude statistique, on obtient au minimum un écart-type et éventuellement, des indications sur la densité de probabilité que l'on peut raisonnablement attribuer aux résultats. L'évaluation de Type B de l'incertitude-type est obtenue par d'autres moyens. On pourra utiliser des éléments issus de la bibliographie, de certificats d'étalonnage, des spécifications du fabricant voire de ce que l'on nomme pudiquement l'avis de l'expert, ce qui consiste à demander son avis à un pair plus expérimenté.

### 1.4. Calcul de l'incertitude combinée

Les contributions d'incertitude évaluées à l'étape (c) doivent toutes être exprimées sous la forme d'un écart-type. L'approche de propagation des erreurs est ensuite appliquée pour combiner les différentes composantes à l'incertitude-type combinée,  $u(Z)$ .

## 2. Les approches "top-down" ou descendantes

### 2.1. Approche inter-laboratoires

Comme méthode alternative pour mesurer l'incertitude liée à chaque composant d'un résultat de mesure chimique, le Comité des Méthodes Analytiques de la Royal Society of Chemistry (AMC) a proposé une approche descendante, basée sur des données de précision évaluées dans une étude inter-laboratoires [73]. Dans cette approche, le laboratoire est vu à partir d'un niveau supérieur et ainsi les erreurs systématiques et aléatoires dans un laboratoire deviennent des erreurs aléatoires lorsqu'elles sont considérées de ce point de vue.

### 2.2. Approche basée sur la validation analytique

L'incertitude peut également être dérivée des données de validation. Lors de la validation d'une méthode analytique, la justesse et la fidélité sont testées. Les résultats de ce processus de validation pourraient être utilisés pour faire une déclaration d'incertitude [79-83]. Hund et al. [84] ne considèrent que la fidélité intermédiaire pour estimer l'incertitude de mesure, qui contient la répétabilité et l'effet entre les séries. D'autres approches fondées sur des données de validation ont également été proposées en utilisant la méthodologie du profil d'exactitude [81, 82]. En effet Feinberg et al. [81] ont montré la relation entre la validation et l'incertitude de mesure. Un autre élément de validation de la méthode qui a pris de l'importance dans l'estimation de l'incertitude est l'évaluation de la fidélité, la plupart du temps réalisée avec des expériences de récupération [85].

### 2.3. Approche basée sur la robustesse

Les études de robustesse peuvent être considérées comme imitant ou simulant des études inter-laboratoires. En effet, chaque expérience de l'étude de robustesse peut être considérée comme un «laboratoire» et la variance globale observée est une estimation de la variance inter-laboratoire de reproductibilité [84, 86]. Cette approche est intéressante car il n'est pas nécessaire de mettre en œuvre une étude collaborative complète. Il a été montré que l'incertitude estimée par les études de robustesse est en bon accord avec l'incertitude estimée par des études inter-laboratoires [87]. Barwick et al., [79] ont également proposé une méthodologie détaillée pour inclure les données de robustesse dans l'estimation de l'incertitude globale.

### 3. Expression de l'incertitude

Enfin, l'incertitude de mesure peut être exprimée sous deux formes. L'écart-type obtenu dans l'évaluation de l'incertitude peut être considéré, ce que l'on appelle l'incertitude-type combinée  $u(Z)$ . L'incertitude élargie  $U(Z)$  définit un intervalle autour du résultat d'une mesure  $Z \pm U(Z)$  avec  $U(Z) = ku(Z)$ . Le facteur  $k$  est appelé le facteur de couverture. En général,  $k = 2$ , de sorte que l'incertitude élargie est grossièrement équivalent à la moitié de la longueur d'un intervalle de confiance à 95%, on peut donc s'attendre à ce que le vrai résultat se situe avec une confiance de 95% dans l'intervalle :  $Z \pm U(Z)$ .

## III. NOTIONS DE L'INCERTITUDE Vs. ERREUR TOTALE

### 1. Relation entre Incertitude et Erreur

Depuis de nombreuses années, le concept d'erreur a été utilisé pour évaluer les performances quantitatives des procédures analytiques. L'erreur est généralement séparée en deux types : une composante systématique et une composante aléatoire. Dans ce contexte, la méthodologie commune consiste à étudier les caractéristiques de performance des méthodes analytiques telles que la justesse et la fidélité [88]. Les méthodes analytiques sont ensuite déclarées conformes à leurs objectifs si chacun de ces critères est jugé acceptable. Néanmoins, les analystes ont observé que ces méthodologies communes utilisées pour évaluer les critères de performance des méthodes n'étaient pas suffisantes pour garantir des résultats fiables [65, 89-91]. Le risque de telles approches est que l'erreur totale peut être inacceptable même si, à l'issue d'une évaluation séparée de ses composantes, elles semblent acceptables [89, 92].

Cependant, depuis 1993, le concept d'incertitude de mesure a été introduit principalement par le GUM [75]. Le principal écueil du concept d'erreur est que la valeur vraie n'est jamais

### Chapitre 3 : Incertitude de mesure et profil de décision

parfaitement connue et donc l'erreur, définie comme la différence entre un résultat et sa vraie valeur n'est jamais atteignable. Le concept d'incertitude de mesure permet de prendre en compte toutes les sources d'incertitude, y compris celle qui résulte de la valeur vraie supposée, de la valeur vraie conventionnelle ou de la valeur de référence. Une autre différence est qu'il est supposé dans le concept d'incertitude que toutes les sources d'influences systématiques ont été éliminées [75].

Habituellement, pour les méthodes analytiques, pour obtenir une estimation de toutes les sources d'incertitude de mesure et de toutes les sources d'influences systématiques, il faut une combinaison bien pensée d'approche ascendante (bottom-up) et d'approche descendante (top-down). De plus, l'élimination de toutes les sources d'influences systématiques est rarement réalisable pour les méthodes analytiques, et leurs effets doivent ensuite être inclus dans l'évaluation globale de l'incertitude de mesure [93-97]. Par conséquent, à une étape finale, et quelle que soit l'approche ou la combinaison d'approches utilisées, les effets aléatoires et les effets systématiques devront être combinés ensemble pour obtenir une estimation globale adéquate de l'incertitude de mesure. Cette incertitude finale obtenue permettra d'évaluer l'adéquation de l'objectif des méthodes analytiques requises par exemple par les normes ISO

17025 [51] ou ISO 15189 [98]. Il y a donc de plus en plus d'applications faisant référence au concept d'incertitude de mesure globale pour évaluer la fiabilité des résultats générés par des méthodes analytiques.

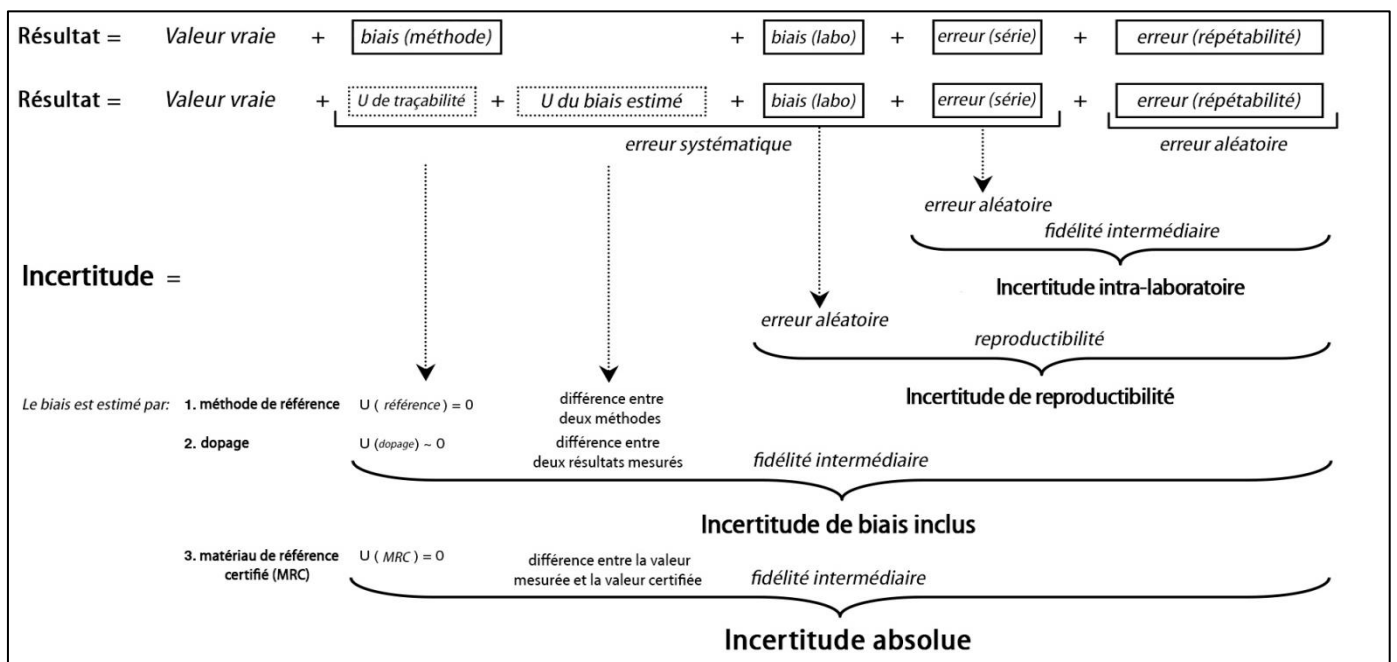


Figure 3.2 : Composition de l'erreur d'un résultat analytique liée à l'incertitude de mesure [99].

### 2. Différentes sources de l'incertitude

Comme l'illustre la Figure 3.2, l'erreur d'un résultat analytique pour une concentration d'analyte spécifiée comprend différentes composantes, formant ensemble « l'échelle des erreurs » :

- Le biais de la méthode, une erreur systématique associée à la méthode en tant que telle ;
- Le biais de laboratoire, qui est soit une erreur systématique - si le laboratoire est considéré seul, soit une erreur aléatoire - si le laboratoire est considéré comme faisant partie d'un groupe, comme c'est le cas dans les études inter-laboratoires ;
- L'erreur de la série, considérée comme une erreur systématique pour une série seule et comme une variation aléatoire pour plusieurs séries dans une étude intra-laboratoire ;
- L'erreur de répétabilité, qui est une erreur aléatoire provenant des mesures répétées effectuées au cours d'une même série [93].

Comme l'erreur considérée ne s'applique qu'à une concentration spécifiée d'analyte isolée à partir d'un échantillon ou d'une matrice spécifique, les erreurs d'échantillonnage et les effets de variation de matrice ne sont pas inclus ici [90].

La distinction plus traditionnelle entre les composantes d'erreur se situe entre les erreurs aléatoires et les erreurs systématiques. Dans cette approche classique, les erreurs aléatoires sont généralement appelées « fidélité » (répétabilité, fidélité intermédiaire et reproductibilité), tandis que les erreurs systématiques sont généralement attribuées à l'incertitude sur l'estimation du biais et l'incertitude d'étalonnage. À cette classification, s'ajoutent d'autres contributions d'incertitude, telles que les effets d'échantillonnage, les effets de matrice et les incertitudes associées à certaines hypothèses qui sous-tendent la méthode de mesure et/ou l'équation de calcul [69].

Comme mentionné ci-dessus, chacune de ces composantes d'erreur est une source potentielle d'incertitude. Selon les conditions dans lesquelles l'analyse est effectuée, différentes sources d'incertitude contribuent à l'incertitude globale. Hund et al. [93] ont introduit différentes définitions opérationnelles de l'incertitude, en fonction du nombre et du type de sources d'incertitude considérées (Figure 3.2) :

- Incertitude intra-laboratoire, dérivée de la fidélité intermédiaire et incluant uniquement l'erreur de répétabilité et l'erreur de série ;
- Incertitude de reproductibilité, dérivée de la reproductibilité (essais inter-laboratoires) et prise en compte : l'erreur de répétabilité, de la série et les effets de laboratoire ;
- Incertitude incluse dans le biais et l'incertitude absolue tiennent également compte du biais de la méthode, qui est la source d'incertitude la plus importante car elle renvoie à une référence ou à une norme à laquelle la méthode est considérée comme traçable. Si la méthode de travail n'est pas une méthode primaire - qui est traçable aux unités SI

### IV. Profil de décision

Ce paragraphe a l'ambition de présenter une nouvelle stratégie pour évaluer la performance des procédures analytiques quantitatives développée dans le cadre de ce travail de doctorat. Notre objectif principal est surtout de rejoindre deux concepts importants à savoir la validation et l'incertitude, pour élaborer une procédure servant à vérifier si une méthode est bien adaptée à ses objectifs. A cette fin, nous avons introduit, un outil décisionnel graphique à la fois simple et efficace appelé profil de décision. Cet outil utilise la notion de l'incertitude basée sur l'erreur totale pour évaluer la performance des méthodes analytiques. Tout aussi important, la stratégie proposée permet une bonne estimation de l'incertitude de mesure en utilisant les données de la validation sans avoir recours à d'autres expériences supplémentaires. De plus, le profil de décision est basé sur la simulation de Monte Carlo pour le calcul de l'intervalle de tolérance de type «  $\beta, \gamma$ -content », et le calcul de l'incertitude de mesure.

#### 1. $\beta, \gamma$ -Content tolérance intervalle

Cette section est consacrée à exposer et à discuter la modalité de calcul du  $\beta, \gamma$ -content tolérance intervalle bilatéral toujours dans le cas d'une ANOVA équilibrée à un seul effet aléatoire (One-Way ANOVA Random Model).

##### 1.1. Simulation Monte Carlo [100]

C'est une méthode plus générale qui est utilisée très tôt en métrologie pour estimer l'incertitude de mesure lorsque l'approche de GUM n'est pas facilement applicable, en reconstituant artificiellement un phénomène aléatoire, et en simulant un échantillon fictif de réalisation à partir des variables d'entrées. Elle permet d'obtenir directement la distribution des valeurs du mesurande caractérisé à partir des distributions des grandeurs d'entrée, ce qui mène à avoir un niveau de confiance au résultat de l'estimation de l'incertitude de mesure.

On peut donc dire que la méthode de Monte-Carlo permet de fournir une approximation numérique de la distribution de mesurande et il est alors aisé de déterminer une moyenne et un écart-type

### 1.1.1. Sélectionner le nombre M d'essai Monte Carlo [100,101]

Le nombre d'essais de Monte Carlo M, c'est-à-dire le nombre d'évaluations de modèles à effectuer, peut être choisi a priori, auquel cas il n'y aura pas de contrôle direct sur la qualité des résultats numériques fournis par MCM. Le nombre d'essais nécessaires pour fournir ces résultats avec une tolérance numérique prescrite dépendra de la "forme" de la fonction de densité de probabilité pour la quantité produite et de la probabilité de couverture requise. En outre, les calculs sont de nature stochastique, étant basés sur un échantillonnage aléatoire.

On peut souvent s'attendre à ce qu'une valeur de  $M = 10^6$  fournisse un intervalle de couverture de 95 % pour la quantité produite, de sorte que cette longueur soit correcte à un ou deux chiffres décimaux significatifs

Il convient de choisir une valeur de M qui est grande par rapport à  $1/(1-p)$ , par exemple M au moins 104 fois plus grande que  $1/(1-p)$ . On peut alors s'attendre à ce que G fournisse une représentation discrète raisonnable de GY ( $\eta$ ) dans les régions proches des extrémités d'un intervalle de couverture de 100p % pour Y.

Comme il n'est pas garanti que ce nombre ou tout autre nombre spécifique prédéfini suffira, on peut utiliser une procédure qui sélectionne M de manière adaptative, c'est-à-dire au fur et à mesure de l'avancement des essais.

### 1.1.2. Évaluation du modèle [101]

Le modèle est évalué pour chacun des M tirés des fonctions de densité de probabilité pour les N quantités d'entrée. Plus précisément, les M tirages sont désignés par  $x_1, \dots, x_M$ , où le  $r^{\text{ième}}$  tirage  $x_r$  contient  $x_{1,r}, \dots, x_{M,r}$ , avec  $x_{i,r}$  un tirage de la fonction de densité de probabilité pour  $X_i$ . Ensuite, les valeurs du modèle sont

$$y_r = f(x_r), \quad r = 1, \dots, M.$$

Les évaluations de modèles et de dérivées sont effectuées lors de l'application de la loi de propagation de l'incertitude, en utilisant des dérivées exactes, aux meilleures estimations des quantités d'entrée. Les évaluations de modèles ne sont effectuées lors de l'application de la loi de propagation de l'incertitude que lorsque des approximations numériques (en différences finies) des dérivées sont utilisées. Ces évaluations sont effectuées, si la recommandation du GUM [GUM:1995 5.1.3 note 2] est adoptée, aux meilleures estimations des quantités d'entrée et aux points perturbés par  $\pm$  une incertitude type de chaque estimation à tour de rôle. Avec la

MCM, les évaluations des modèles sont faites au voisinage de ces meilleures estimations, c'est-à-dire à des points dont on peut s'attendre à ce qu'ils soient éloignés de ces estimations de plusieurs incertitudes types. Le fait que les évaluations de modèles soient effectuées à des points différents selon l'approche utilisée peut soulever des problèmes concernant la procédure numérique utilisée pour évaluer le modèle, par exemple pour assurer sa convergence (lorsque des schémas itératifs sont utilisés) et sa stabilité numérique. L'utilisateur doit s'assurer que, le cas échéant, les méthodes numériques utilisées pour évaluer  $f$  sont valables pour une région suffisamment vaste contenant ces meilleures estimations. On ne s'attendrait qu'occasionnellement à ce que cet aspect soit critique.

### 1.2. Calcul de l'intervalle de tolérance

Soit  $[L(X), U(X)]$  est un intervalle basé sur le vecteur de données  $X$ , avec  $X = (X_1, \dots, X_n)$  est un échantillon de données tiré d'une distribution cumulative (continue)  $F$  d'une variable aléatoire  $Z$ . l'intervalle  $[L(X), U(X)]$  est dit être un intervalle de tolérance pour  $F$  de  $\beta$  contenu avec une confiance  $\gamma$  (ou bien  $(\beta, \gamma)$  - intervalle de tolérance) si

$$P(F(U(X)) - F(L(X)) \geq \beta) = \gamma \quad (\text{Eq. 3.1})$$

Cela signifie qu'au moins une proportion  $\beta$  de la population modélisée par  $F$  est contenue dans l'intervalle  $[L, U]$  avec un coefficient de confiance de  $\gamma$ .

Dans ce travail on va procéder avec la méthode de liao-lin-lyer [100] basée sur la simulation de Monte-Carlo pour le calcul de l'intervalle de tolérance en utilisant l'algorithme suivant avec un nombre de simulations de  $M=10000$  pour  $i = 1, 2, \dots, M$  :

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad \text{avec} \quad n = \sum_{i=1}^p n_i \quad (\text{Eq. 3.2})$$

$$SS_b = \sum_{i=1}^p n_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \quad \text{et} \quad SS_e = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \quad (\text{Eq. 3.3})$$

Nous identifions également les carrés moyens  $MS_b$  et  $MS_e$  :

$$MS_b = \frac{SS_b}{(p-1)} \quad \text{et} \quad MS_e = \frac{SS_e}{(n-p)} \quad (\text{Eq. 3.4})$$



$$L = \frac{\left(\frac{1}{n_i}\right)\left(1+\frac{1}{p}\right)SS_b}{T_{b,i}^2} + \frac{\left(1-\frac{1}{n_i}\right)SS_e}{T_{e,i}^2} \quad (\text{Eq. 3.5})$$

Avec  $T_{b,i}^2 \sim \chi_{p-1}^2$  et  $T_{e,i}^2 \sim \chi_{n-p}^2$  des nombres aléatoires générés à partir de la distribution du khi-carré.

La racine carrée de cette L multipliée par le quantile d'une distribution normale  $(Z(1+\beta)/2)$  donne une marge d'erreur statistique D utilisée pour calculer l'intervalle de tolérance de type  $\beta$ - content selon la formule suivante :

$$U_k = \bar{y} + D \quad \text{et} \quad L_k = \bar{y} - D \quad (\text{Eq. 3.6})$$

Avec  $U_k$  est la limite supérieure de l'intervalle de tolérance pour un niveau de concentration k,  $L_k$  est la limite inférieure de l'intervalle de tolérance pour un niveau de concentration k.

### 2. Nouvelle stratégie pour l'estimation de l'incertitude de mesure

Selon le protocole LGC/VAM et les recommandations du guide ISO/DTS 21748 [102], le modèle de base qui formule l'incertitude d'un mesurande Z est :

$$u^2(Z) = S_R^2 + u^2(\hat{\delta}) + \sum c_i^2 u^2(x_i) \quad (\text{Eq. 3.7})$$

Avec :

$S_R$  : la reproductibilité de la méthode ;

$u(\hat{\delta})$  : l'incertitude associée au biais de la méthode ;

$\sum c_i^2 u^2(x_i)$  : la somme de tous les effets de déviations.

Feinberg a proposé d'estimer l'incertitude de mesure en se basant sur le concept de profil d'exactitude [103]. Pour cela, il a ignoré le troisième terme de l'équation (3.7), l'incertitude prend donc la forme suivante :

$$u^2(Z) = S_R^2 + u^2(\hat{\delta}) \quad (\text{Eq. 3.8})$$

Par conséquent, le modèle mathématique qui rassemble l'incertitude de mesure et l'intervalle de tolérance est exprimé par :

$$\bar{Y} \pm t(\nu)u(Z) \quad (\text{Eq. 3.9})$$

Si on développe l'équation (3.9), on écrit que :

$$U = \bar{Y} + t(\nu)u(Z) \quad (\text{Eq. 3.10})$$

Et

$$L = \bar{Y} - t(\nu)u(Z) \quad (\text{Eq. 3.11})$$

Avec :

U : la limite de tolérance supérieure ;

L : la limite de tolérance inférieure.

Finalement, l'incertitude du mesurande Z sera exprimée de la manière suivante :

$$u(Z) = \frac{U-L}{2t(\nu)} \quad (\text{Eq. 3.12})$$

Il y' a lieu de noter que deux scénarios se présente pour estimer l'incertitude en utilisant l'équation (3.12) :

1. Si on considère que l'incertitude de mesure s'exprime selon l'équation (3.7), alors les limites [L, U] sont calculées en utilisant le  $\beta$ -expectation tolérance intervalle ; avec  $t(\nu)$  est  $(1+\beta)/2$  quantile de la distribution  $t$  de Student avec  $\nu$  degré de liberté.
2. Si on considère que l'incertitude de mesure s'exprime selon l'équation (3.8), cela veut dire de prendre en compte d'autres sources d'erreurs qui affecte le mesurande, alors les limites [L, U] sont calculées en utilisant le  $\beta, \gamma$ -content tolérance intervalle ; avec  $t(\nu)$  est  $(1+\gamma)/2$  quantile de la distribution  $t$  de Student avec  $\nu$  degré de liberté.

Le nombre de degré de liberté est calculé en utilisant l'approximation de Satterthwaite :

$$\nu = \frac{(\hat{R}+1)^2}{\frac{(\hat{R}+n^{-1})^2}{(a-1)} + \frac{(1-n^{-1})}{(an)}} \quad (\text{Eq. 3.13})$$

Avec :

$$\hat{R} = \max\left[0, \left(\frac{MS_b}{MS_e} - 1\right) \frac{1}{n}\right] \quad (\text{Eq. 3.14})$$

Par conséquent, nous proposons l'équation suivante pour construire le profil de décision afin de l'utiliser comme outil de décision pour la validation des méthodes analytiques.

$$|\bar{Y} \pm ku(Z)| < \lambda \quad (\text{Eq. 3.15})$$

Avec  $k$  est le facteur de couverture. Le choix du facteur  $k$  est basé sur le niveau de confiance désiré. Pour un niveau de confiance approximatif de 95%,  $k = 2$ .

Également, nous pouvons exprimer le profil de décision en termes d'erreur par l'équation suivante :

$$|biais \pm ku(Z)| < \lambda \quad (\text{Eq. 3.16})$$

### 3. Procédure de construction du profil de décision

Le profil de décision est un outil décisionnel graphique à la fois simple et efficace dont l'objectif principal est surtout de rassembler deux concepts importants à savoir la validation analytique et l'incertitude de mesure, pour élaborer une stratégie globale servant à vérifier si une méthode analytique est bien adaptée à ses objectifs. A cette fin, cette approche décisionnelle graphique a été introduite pour aider les analystes à tester d'une manière efficace la validité de leurs résultats et de mieux estimer l'incertitude de mesure. En effet, l'examen visuel du graphique permet de sélectionner le modèle de régression le plus approprié pour l'étalonnage, de déterminer les limites de quantification et ensuite de choisir l'intervalle de dosage. Cet outil utilise la notion de l'incertitude pour évaluer la performance des méthodes analytiques. Tout aussi important, l'approche proposée permet une bonne estimation de l'incertitude de mesure en utilisant les données de la validation sans avoir recours à d'autres expériences supplémentaires.

La mise en pratique de cette stratégie de validation peut être atteinte selon les étapes suivantes :

- Choisir des limites d'acceptabilité appropriées en tenant compte de l'utilisation prévue de la méthode ;
- Générer tous les modèles d'étalonnage possible, en utilisant les données de calibration ;
- Calculer les concentrations prédites de tous les standards de validation en fonction du modèle de calibration sélectionné ;
- Calculer les  $\beta, \gamma$ -content tolérance intervalles bilatéraux pour chaque niveau, selon l'une des trois méthodes statistiques proposées ;
- Déterminer l'incertitude pour chaque niveau en utilisant l'équation (3.12) ;
- Construire le profil de décision conformément à l'équation (3.16) et établir le graphique 2D comme fonction de la concentration, les limites d'acceptabilité et de l'incertitude ;
- Comparer l'intervalle d'incertitude avec les limites d'acceptabilité  $(-\lambda, \lambda)$  ;
- Si l'intervalle d'incertitude tombe totalement dans  $(-\lambda, \lambda)$ , la méthode est acceptée, sinon, la méthode n'est pas valide.

### 4. Démarches pratiques

#### 4.1.Plans expérimentales d'étalonnage et de validation

Le plan expérimental doit être choisi de manière à respecter les conditions de fidélité intermédiaire, en effectuant les mesures par séries en tenant compte de diverses sources d'incertitude. Le plus souvent, une série est équivalente à un jour, ce qui permet de prendre en compte un certain nombre de sources d'incertitude : évolution des échantillons, changements d'opérateurs, changement des étalonnages, évolution des réactifs, modification des réglages instrumentaux, etc... Il faut ensuite fixer le nombre de séries (jours) de mesures, le nombre de répétitions par niveau et par jour, et le nombre de niveaux de concentration. Ces choix dépendent non seulement de contraintes statistiques, mais également pratiques et économiques. Par exemple, le nombre de jours de travail va dépendre de la stabilité de l'échantillon ; la durée de préparation de l'échantillon et le temps d'analyse vont influencer le nombre de répétitions. Une fois le plan expérimental de validation est défini, en connaissance du coût d'une analyse, le coût de la validation et sa durée peuvent être évalués. Les quantités nécessaires d'échantillons et un calendrier des analyses à réaliser peuvent ainsi être planifiés.

Pour les méthodes indirectes, la phase de validation est précédée par celle d'étalonnage. Ce dernier a pour objectif de permettre l'estimation des coefficients du modèle de la courbe d'étalonnage. Il n'est obligatoire que pour les méthodes indirectes qui requièrent un étalonnage pour réaliser la quantification. Dans le cas des méthodes directes la quantification se fait sans étalonnage, souvent par une pesée, l'analyte étant défini par la méthode. Les standards d'étalonnage (SE) et le dispositif expérimental utilisé (nombre de niveaux d'étalonnage, de répétitions par niveau et l'étendue du domaine d'étalonnage) doivent refléter le plus exactement possible ce qui sera fait en routine.

Le nombre de niveaux et de répétitions pour le plan d'étalonnage peut différer de celui du plan de validation. En revanche, le nombre de séries doit être identique à celui du plan de validation puisque l'on va vérifier sur plusieurs jours si la méthode est capable de quantifier de la même façon dans le temps les échantillons de validation. Le nombre de niveaux est fixé suivant le modèle d'étalonnage étudié durant le développement de la méthode.

### 4.2. Fonction de réponse

Une fois les expériences réalisées et les données collectées, il convient tout d'abord de déterminer, sur la base des standards d'étalonnage (SE), la relation entre la réponse (signal ou réponse de l'instrument) Y et la quantité (concentration) X. Cette relation se caractérise à l'aide d'une fonction qui doit être strictement monotone (strictement croissante ou décroissante) sur l'intervalle de dosage envisagé.

Deux familles de fonctions se dégagent de cet ensemble : les fonctions dites linéaires en leurs paramètres et les fonctions non linéaires. Une fonction est dite linéaire si elle est une combinaison linéaire de ses paramètres. On peut noter que la fonction quadratique, bien que sa représentation graphique ne soit pas droite, est effectivement linéaire en ses paramètres. Si ce n'est pas le cas, comme dans le cas des fonctions logistiques, la fonction est dite non linéaire en ses paramètres. La façon d'ajuster ces fonctions de réponse dépend de cette distinction.

Différentes fonctions de réponse peuvent être envisagées lors de la validation de la méthode, comme illustré dans le Tableau 3.1. Le choix dépend du type de méthode (méthode physicochimique, bioanalytique, immuno-dosage, etc.).

Des transformations mathématiques pourraient être introduites. Par exemple, le logarithme népérien ou la racine carrée pourrait être appliquée à la concentration X ainsi qu'à la réponse Y. Il est cependant recommandé de n'appliquer ce type de transformation qu'avec les modèles linéaires du Tableau 3.1.

**Tableau 3.1 : Exemples de fonctions de réponse.**

Fonction de réponse	Equation	Paramètre	Linéarité
Fonction d'une droite passant par l'origine	$Y = bX$	b	Oui
Fonction linéaire	$Y = bX + a$	b et a	Oui
Fonction quadratique	$Y = cX^2 + bX + a$	c, b et a	Oui
Fonction logistique à 4 paramètres	$Y = a + \frac{d - a}{1 + \left(\frac{X}{c}\right)^b}$	a, b, c et d	Non
Fonction logistique à 5 paramètres	$Y = a + \frac{d - a}{\left[1 + \left(\frac{X}{c}\right)^b\right]^h}$	a, b, c, d et h	Non

### 4.2.1. Ajustement des fonctions de réponse

La méthode de maximum de vraisemblance pour l'estimation des paramètres d'une fonction de réponse consiste à trouver les valeurs des paramètres qui maximisent la fonction représentant la vraisemblance d'observer les données générées. Deux hypothèses de travail sont en théorie requises : la normalité de la réponse à chaque niveau de concentration et l'homogénéité des variances (homoscédasticité) des réponses dans l'intervalle des concentrations choisies. En théorie seulement, parce que ce qui nous intéresse est la qualité des prédictions inverses (ou valeurs calculées en retour) plutôt que la qualité de l'ajustement, on préférera un modèle donnant de bons résultats plutôt qu'un modèle présentant de bonnes qualités d'ajustement, quitte à violer certaines des hypothèses statistiques requises. Mais dans la pratique, les deux aspects - qualité des résultats et hypothèses d'application - vont souvent de paire, sans que l'on puisse en faire une généralité.

Pour les fonctions non linéaires, l'ajustement est plus difficile car la maximalisation de la fonction de vraisemblance ne donne pas de solutions analytiques. Ce cas requiert des valeurs initiales des différents paramètres et l'utilisation de méthodes itératives pour obtenir des estimations. Cependant, il n'y a pas de garantie qu'une solution sera trouvée. Pour l'ajustement de modèles non linéaires, il est recommandé de recourir à des ouvrages de référence et d'utiliser des logiciels spécialisés.

### 4.2.2. Prédiction inverse

On désigne par prédiction inverse le calcul des concentrations en retour par la fonction de réponse. Il est préférable de s'assurer qu'au sein d'un niveau de concentration, les concentrations sont toutes identiques. Si ce n'est pas le cas, il vaut mieux alors les aligner. Les différentes prédictions inverses, selon les modèles de régression cités, dans le Tableau 3.2., s'obtiennent comme suit :

**Tableau 3.2 : Exemples de prédictions inverses des concentrations introduites selon les fonctions de réponses adoptées.**

Fonction de réponse	Concentration calculée
$Y = bX$	$X = \frac{Y}{\hat{b}}$
$Y = bX + a$	$X = \frac{Y - \hat{a}}{\hat{b}}$
$Y = cX^2 + bX + a$	$X = \frac{-b + \sqrt{\hat{b}^2 - 4\hat{c}(\hat{a} - Y)}}{2\hat{c}}$

$\hat{b}$  et  $\hat{c}$  représentent respectivement les coefficients des termes de premier et seconde ordre. Si une transformation a été utilisée il ne faut pas oublier d'effectuer la transformation inverse après ce calcul en retour.

### 4.2.3. Choix de la fonction de réponse

La fonction de réponse joue un rôle crucial dans la validation analytique, telle que l'utilisation de certaines fonctions qui ne permet pas à la procédure analytique d'atteindre ses objectifs en raison de certaines concentrations, les limites d'incertitude sortent des limites d'acceptabilité. Par ailleurs, parmi les fonctions de réponses qui fournissent des résultats ou des limites d'incertitude à l'intérieur des limites d'acceptabilité, on pourra remarquer que certaines fournissent des résultats ou des profils meilleurs que d'autres. Ce seront ces dernières qui devront être retenues.

Nous attirons également l'attention sur le fait, que pour l'ensemble des modèles choisis, le coefficient de détermination ( $R^2$ ) est très souvent utilisé erronément pour évaluer la qualité du modèle. Une fois de plus nous tenons à souligner ici que ce coefficient n'est pas une indication fiable de la qualité des résultats que le modèle rendra. En effet, il est largement utilisé dans la pratique et exprime, en réalité, la part de la variabilité des réponses pouvant être expliquées par un modèle de régression. Il est souvent abusivement interprété comme une évaluation de la qualité d'ajustement d'un modèle. A cet effet, il ne sert à rien de s'imposer des contraintes du type  $R^2 > 0.99$  qui n'est pas un gage de qualité des résultats obtenus.

### 4.3. Linéarité

La linéarité s'applique aux résultats (concentration calculée =  $f$  (concentrations introduites)), pas aux réponses (signal =  $f$  (concentrations introduites)). C'est un prérequis à l'estimation de la justesse. A l'inverse, l'existence d'une relation linéaire entre la concentration estimée et la concentration introduite n'implique pas que la méthode soit juste.

### 4.4. Justesse

La justesse (ou le biais) de la méthode au niveau de concentration est obtenue en calculant la différence entre la moyenne arithmétique des concentrations introduites (valeur de référence  $\hat{\mu}$ ) et la moyenne des concentrations calculées ( $\bar{Y}$ ). Le biais peut s'exprimer en termes absolu, relatif ou de recouvrement par rapport aux quantités introduites, comme suit :

$$\text{biais} = \hat{\mu} - \bar{Y} \quad (\text{Eq. 3.17})$$

Et

$$\text{biais}(\%) = \frac{\hat{\mu} - \bar{Y}}{\bar{Y}} \times 100 \quad (\text{Eq. 3.18})$$

$$\text{Recouvrement}(\%) = \frac{\hat{\mu}}{\bar{Y}} \times 100 \quad (\text{Eq. 3.19})$$

### 4.5. Fidélité

La fidélité représente les erreurs dues au hasard ou les erreurs aléatoires. Elle a été estimée en calculant la répétabilité et la fidélité intermédiaire à chaque niveau de concentration utilisée en validation.

L'estimation de la variance intra-série donne une estimation de la variance de répétabilité tandis que la somme des estimations des variances intra- et inter-série donne une estimation de la variance de fidélité intermédiaire :

➤ *Répétabilité*

$$\hat{\sigma}_r^2 = \hat{\sigma}_b^2 \quad (\text{Eq. 3.20})$$

➤ *Fidélité intermédiaire*

$$\hat{\sigma}_{FI}^2 = \hat{\sigma}_b^2 + \hat{\sigma}_e^2 \quad (\text{Eq. 3.21})$$

### 4.6. Limite de quantification (LQ)

L'écart-type de la réponse : La pente de la courbe d'étalonnage sur la Figure I.4 on note qu'il existe une concentration à partir de laquelle au moins une des bornes de l'intervalle de tolérance coupe une des limites d'acceptabilité. Au-dessus de ce seuil, l'analyste peut garantir que la méthode produira une proportion de résultats au moins égale à  $\beta$ . Selon les règles de décision proposées, la méthode est donc valide puisqu'elle permet de garantir les objectifs fixés. En revanche, en dessous de ce seuil, il n'est plus possible de conclure à la validité. Tout naturellement, on peut proposer de définir ce seuil comme la limite de quantification (LOQ) de la méthode.

La LQ peut être obtenue exactement en calculant l'abscisse du point d'intersection. Mais les calculs doivent être réalisés sur les valeurs absolues des limites d'acceptabilité et d'incertitude car le fait de passer aux valeurs relatives, utilisées en pratique pour la représentation graphique du profil, introduit une interpolation hyperbolique. En effet, le calcul des coordonnées du point d'intersection de deux droites est un problème d'algèbre bien connu. Pour calculer la LQ entre deux niveaux



### Chapitre 3 : Incertitude de mesure et profil de décision

de concentration notés  $A$  et  $B$ , les notations suivantes sont utilisées. La détermination de  $LQ$  s'effectue algébriquement selon la démarche :

Où :

- $Z$  : Les valeurs absolues lues sur l'axe des ordonnées ;
- $X$  : Les valeurs de référence fournies par l'axe des abscisses ;
- $X_A$  et  $X_B$  : Les abscisses des deux niveaux  $A$  et  $B$  ;
- $X_{At}$  et  $X_{Bt}$  : Ordonnées à l'origine de la limite supérieure (ou inférieure) de l'intervalle d'incertitude.
- $X_{Aa}$  et  $X_{Ba}$  : Ordonnées à l'origine de la limite supérieure (ou inférieure) d'acceptabilité.
- $X_{LQ}$  : L'abscisse du point d'intersection, avec  $LQ = X_{LQ}$ .

Les deux droites peuvent être représentées par un système de deux équations, la première concerne la limite de l'intervalle d'incertitude où  $t_0$  et  $t_1$  représentent l'ordonnée à l'origine et la pente respectivement et la deuxième, dont les paramètres  $a_0$  et  $a_1$ , représente la limite d'acceptabilité.

$$Z = t_0 + t_1 X \quad (\text{Eq. 3.22})$$

$$Z = a_0 + a_1 X \quad (\text{Eq. 3.23})$$

Avec  $a_0$  égale 0, car la limite d'acceptabilité passe toujours par zéro.

On obtient la pente  $t_1$  :

$$t_1 = \frac{(Z_{Bt} - Z_{At})}{(X_B - X_A)} \quad (\text{Eq. 3.24})$$

Pour l'ordonnée à l'origine  $t_0$  :

$$t_0 = Z_{At} - X_A t_1 \quad (\text{Eq. 3.25})$$

Par analogie :

$$a_1 = \frac{(Z_{Ba} - Z_{Aa})}{(X_B - X_A)} \quad (\text{Eq. 3.26})$$

Et

$$a_0 = Z_{Aa} - X_A a_1 \quad (\text{Eq. 3.27})$$

La résolution du système d'équations donne :

$$X_{LQ} = \frac{(a_0 - t_0)}{(t_1 - a_1)} \quad (\text{Eq. 3.28})$$

### 5. Interprétation du profil de décision

Le profil de décision de la méthode s'obtient en reliant d'une part les bornes inférieures entre elles et d'autre part les bornes supérieures entre elles comme l'illustre l'exemple de la Figure 3.3.

En vue d'utiliser le profil de décision pour valider une méthode, il faut fixer au préalable les critères de décision suivants :

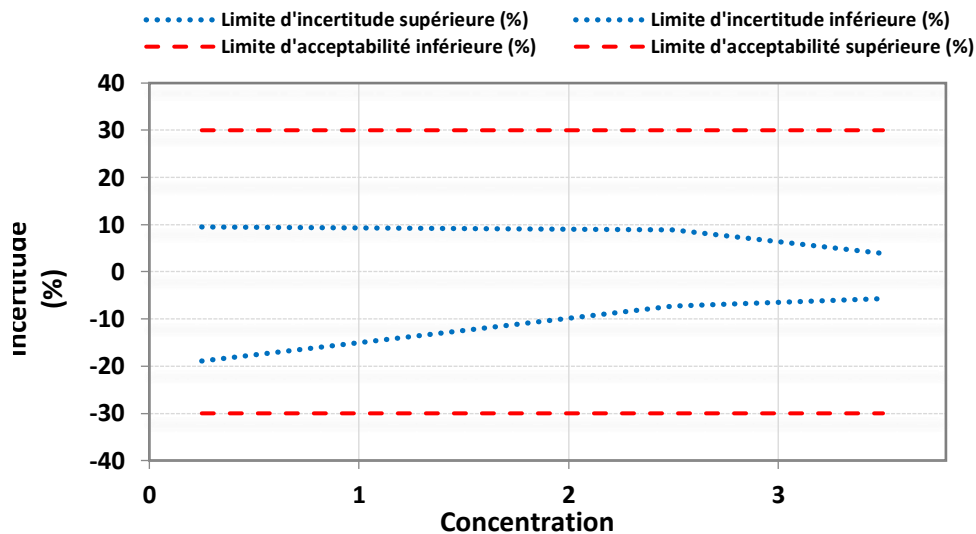


Figure 3.3 : Exemple de profil de décision

- **Les limites d'acceptabilité  $\pm\lambda$ .** Elles servent à traduire les objectifs pratiques des utilisateurs. Elles délimitent un intervalle autour de la valeur de référence. Le plus souvent, ces limites sont réglementaires ou issues de la réglementation. Mais dans le cas où il n'existe pas de référence établie, il convient de prendre en compte les attentes des utilisateurs finaux ou déterminées par consensus des spécialistes ;
- **La proportion  $\beta$ .** Elle représente la proportion de futurs résultats qui seront en moyenne compris dans les intervalles d'incertitude. La valeur choisie pour  $\beta$  dépend largement du champ d'application (contrôle sanitaire, contrôle de fabrication, etc.).
- **Le terme de confiance  $\gamma$ .** Il représente la probabilité d'avoir une proportion  $\beta$  des futurs résultats inclus dans les limites d'acceptabilité. Une valeur de  $\gamma$  égale à 95 % signifie qu'on a une probabilité de 95 % d'avoir la proportion  $\beta$  dans les limites  $\pm\lambda$ .

La Figure 3.3 illustre une situation où toute la partie de l'intervalle d'incertitude est comprise dans les limites d'acceptabilité. En général, si l'intervalle d'incertitude s'insère totalement dans les limites d'acceptabilité, la méthode est acceptée, sinon, la méthode n'est pas valide.

### V. Conclusion

Le profil de décision est un outil très utile pour décider si une méthode est adaptée à son usage prévu. C'est une combinaison, sous la forme d'un graphique, de plusieurs intervalles d'incertitude calculés à partir de mesures réalisées sur des échantillons à différents niveaux de concentration et des limites d'acceptabilité. Il permet également : de sélectionner le modèle de régression le plus approprié pour la calibration ; de déterminer les limites de quantification ; d'estimer facilement l'incertitude de mesure et subséquemment de décider sur la validité de la méthode.

D'un point de vue statistique, cette stratégie de validation répond aux besoins des analystes quant à la prise de décision en rapport avec les résultats fournis en considérant des limites d'acceptabilité prédéfinies ainsi que le risque relatif à l'usage futur de la méthode. De ce fait, l'utilisation du profil de décision se trouve en accord avec l'objectif d'une méthode qui peut être résumé en sa capacité à quantifier le plus exactement possible chacune des quantités inconnues et devant être déterminées par le laboratoire.

Au moyen du critère de l'incertitude sur lequel se base cette stratégie de validation, l'analyste peut envisager de contrôler le risque du fournisseur et le risque du client indispensables d'un point de vue garantie et confiance.

Finalement, comme on pourra la voir dans les chapitres 4 et 5 de ce travail, cette approche s'applique à différents types de procédures analytiques, ce qui démontre son universalité et flexibilité pour évaluer la performance d'une méthode analytique, indépendamment de la nature de l'analyte, de la matrice et du champ d'application.

***Chapitre 4 : la Validation analytique et  
l'estimation de l'incertitude de mesure  
d'une méthode de dosage de l'uranium  
dans les matrices phosphatées par  
ICP-MS***

### I. Introduction

Le Maroc à lui seul contrôle 77% des réserves mondiales avec 50 milliards de tonnes des roches phosphatées, cette roche qui est essentielle à la croissance des cultures et à la production alimentaire, puisque la plus grande partie du phosphore épandu sur les terres agricoles provient de cette roche phosphatée. Plusieurs études ont signalé la présence pertinente en uranium dans ces roches, avec une concentration qui peut arriver jusqu'au 220ppm, ce qui traduit avec un grand pourcentage la présence des charges d'uranium dans les sols agricoles, donc c'est essentiel d'avoir une garantie que les valeurs obtenues ultérieurement sont proches de la concentration exacte d'uranium présente pour connaître la dose de rayonnement reçu par les travailleurs et les consommateurs.

Dans ce contexte, on s'est intéressé dans ce chapitre à confirmer la fiabilité et la flexibilité du profil de décision dans la validation de la méthode d'analyse d'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées, et aussi à estimer l'incertitude de mesure en utilisant deux différentes méthodes : une décrite dans AMC (Analytical Methods Committee) connue sous le nom de "Top-down", et la méthode la plus populaire et la plus utilisable dans le domaine chimique décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM connue sous le nom de "Bottom-up".

### II. Analyse du phosphate par ICP

Afin d'étudier les éléments présents dans le phosphate marocain, nous avons pris comme échantillons trois roches phosphatées appartenant à différents endroits (BOCRAA, YOUSOUFIA, et EL JADIDA), tous ces échantillons sont analysés en utilisant un Spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Tableau 4.1: les éléments présents dans le phosphate marocain

Désignation	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES
	SiO <sub>2</sub> (%)	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (%)	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (%)	CaO (%)	MgO (%)	K <sub>2</sub> O (%)	MnO (%)	TiO <sub>2</sub> (%)	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (%)	SO <sub>3</sub> (%)	As (g/t)
Phosphate Bocraa	24,99	3,15	1,03	34,3	0,25	0,23	0,01	0,19	14,37	1,45	144
Phosphate Youssoufia	4,18	1,14	0,5	53,28	<0.10	0,05	0,01	0,03	29,9	2,2	53
Phosphate El Jadida	8,71	2,09	0,88	43,52	1,87	0,19	0,01	0,1	21,18	1,99	123
Désignation	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES
	B (g/t)	Ba (g/t)	Be (g/t)	Bi (g/t)	Cd (g/t)	Co (g/t)	Cr (g/t)	Cu (g/t)	Ge (g/t)	Li (g/t)	Mo (g/t)
Phosphate Bocraa	24	74	<0.2	<20	38	70	268	150	<10	26	45
Phosphate Youssoufia	21	120	<0.2	<20	7	56	164	99	<10	27	51
Phosphate El Jadida	16	96	<0.2	<20	32	60	325	131	<10	31	47
Désignation	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-AES	ICP-MS
	Nb (g/t)	Ni (g/t)	Pb (g/t)	Sb (g/t)	Se (g/t)	Sn (g/t)	Sr (g/t)	W (g/t)	Y (g/t)	Zn (g/t)	U (g/t)
Phosphate Bocraa	77	100	<26	49	47	<20	659	<23	132	452	<0.1
Phosphate Youssoufia	12	79	<26	51	51	<20	1374	<23	151	274	<0.1
Phosphate El Jadida	63	125	<26	48	49	<20	792	<23	173	413	<0.1

D'après le tableau, nous constatons la présence de plusieurs éléments avec une toxicité modérée, élevée ou extrêmement élevée pour l'environnement. Tous ces éléments peuvent entrer dans la chaîne alimentaire en tant que composants des engrais phosphatés, où ils peuvent présenter des risques pour la santé humaine.

### III. Validation de la méthode d'analyse d'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

#### 1. Matériel et méthode

##### 1.1. Réactif

- Une solution multi-éléments "A-25" (Thermo Fisher, France) a été utilisée pour préparer une solution de réglage contenant plusieurs éléments, tels que Li, Y, Tl, Co et Ce, permettant de couvrir une large gamme de masses.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

---

- La solution multi-éléments "TUNE F25REV" (Thermo Fisher, France) a été utilisée pour obtenir une réponse linéaire du détecteur entre modems pulsés et analogiques.
- Des solutions standard 1000 mg L<sup>-1</sup> de Sc, Y, In, Re, ont été achetées (certificat SPEX, France) auprès de (Perkin Elmer, USA).
- Acide nitrique (67%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide perchlorique (50%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide fluorhydrique (48%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide chlorhydrique (37%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- L'argon et l'hélium ultra pure (99,9995%) acheté auprès d'AIR LIQUIDE.
- Tous les produits sont préparés avec une eau purifiée à l'aide d'un système de purification Milli-QTM PLUS

### 1.2. Appareil

Pour analyser les traces d'uranium dans les matrices phosphatées nous avons utilisé un spectromètre de masse à plasma à couplage inductif, Thermo Électron X Series II (Thermo Fisher Scientific, Brême, Allemagne), avec le paramétrage suivant : débit d'argon sur le nébuliseur (0,8 L min<sup>-1</sup>), débit de gaz auxiliaire 0,84 L min<sup>-1</sup>, débit d'argon dans le plasma 4,5 L min<sup>-1</sup>, tension de lentille 7,30 V; Puissance dans le plasma 1100 W, température de la chambre de pulvérisation (25,5 ± 1,00 °C). La précision a été calculée pour les éléments pris en compte (0,5-5,0%)

Pour obtenir une sensibilité maximale de l'instrument aux ions M<sup>+</sup> et à la double ionisation et aux oxydes surveillés, nous avons procédé à une optimisation par les ratios entre Ba<sup>2+</sup> / Ba<sup>+</sup> et Ce<sup>2+</sup> / CeO<sup>+</sup>, ces valeurs étant toujours inférieures à 2%.

### 1.3. Logiciel

Un programme informatique a été codé en utilisant le logiciel Matlab 7.1 afin d'effectuer les calculs relatifs à la validation, calculer les incertitudes de mesure, ainsi que pour illustrer les profils de décision.

### 1.4. Préparation de l'échantillon

Une prise de 0,25g d'une roche phosphatée d'EL JADIDA, a été digérée dans un mélange d'acide perchlorique 5 ml, acide nitrique 10ml, et 5 ml d'acide fluorhydrique, l'échantillon est

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

ensuite évaporé à sec sur plaque chauffante à une température de 130°C, puis repris avec 10 ml d'acide chlorhydrique et chauffée pendant 30 min, à la fin la solution obtenue est transvasée dans une fiole de 50 ml et jaugé avec de l'eau ultra pure.

### 1.5. Solutions d'étalonnage

Pour l'analyse des ultra-traces d'uranium par ICP-MS nous avons préparé 50ml d'une solution intermédiaire en diluant une solution mère avec de l'eau ultra pure dans des fioles en plastique de 50ml, et à partir de cette solution intermédiaire et en utilisant des micropipettes automatiques ayant de différents volumes de travail (100, 1000 et 5 000  $\mu\text{L}$ ) nous avons préparé des solutions de différentes concentrations comprises entre 0  $\mu\text{g mL}^{-1}$  et 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Tous ces solutions ont été analysées dans 3 jours différents (P=3) avec 3 répétitions (n=3), donc le plan d'étalonnage a été adopté en  $5 \times 3 \times 3 = 45$ .

Une concentration de 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  Sc, Y, In et Re a été ajoutée dans chaque échantillon en tant qu'étalon interne.

**Tableau 4.2.: Données d'étalonnage d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS**

Nombre de niveau	Concentration ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	Réponse analytique		
		Série n°1	Série n°2	Série n°3
1	0	305,5	282,3	291,5
	0	189	225	188
	0	194	199	243
2	1	140847	144552	139714
	1	146452	146156	149585
	1	147366	145165	142163
3	2,5	368772	344028	356565
	2,5	357463	346192	354076
	2,5	355640	346733	351215
4	5	719626	715522	718896
	5	713266	714472	719396
	5	712233	715789	716265
5	10	1423793	1460361	1423361
	10	1429912	1426462	1405121
	10	1425731	1444171	1442477



## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

### 1.6 Solutions de validation.

Les solutions de validation ont été préparées indépendamment avec les mêmes niveaux de concentration que les solutions d'étalonnage, dans les mêmes jours et avec les mêmes répétitions, sauf que tous les solutions de validation ont été préparées en diluant les solutions intermédiaires ainsi que les solutions préparées dans la matrice phosphatée.

Une concentration de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  Sc, Y, In et Re a été ajoutée dans chaque échantillon en tant qu'étalon interne.

**Tableau 4.3: Données de validation d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées**

Nombre de niveau	Concentration ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	Réponse analytique		
		Série n°1	Série n°2	Série n°3
1	1	144557	137504	146330
	1	144985	136059	146900
	1	144415	138226	143624
2	2,5	354319	355216	358448
	2,5	349901	358105	355598
	2,5	352751	365328	355741
3	5	725677	735164	708177
	5	717982	720717	718862
	5	721402	720283	706041
4	10	1434334	1460387	1413620
	10	1435760	1458943	1414333
	10	1432909	1469055	1412623

## 2. Critères de validation

### 2.1. Fonction de réponse

La fonction de réponse est un élément délicat car il permet de sélectionner le modèle d'étalonnage qui sera utilisé en routine afin de décrire au mieux la relation entre la variable dépendante Y, généralement une réponse instrumentale, et la variable X qui représente la quantité d'analyte et qui est une variable indépendante génératrice de la réponse Y.

Les paramètres du modèle d'étalonnage sont estimés pour chaque série I, en représentant graphiquement la réponse instrumentale Y en fonction des concentrations des standards x, et ils peuvent être calculés en se basant sur différentes techniques statistiques (ex. régression par la méthode des moindres carrés).

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

---

Le modèle d'étalonnage doit être le même pour toutes les séries I, mais les paramètres estimés peuvent être différents (inter-séries = inter-jours).

A partir des résultats du plan d'étalonnage, il est possible de tester plusieurs modèles d'étalonnage et donc de construire plusieurs profils de décision pour les mêmes données. Le modèle qui génère le plus faible biais par rapport à la plage de concentration la plus large, et qui fournit le plus faible intervalle d'incertitude, c'est le modèle qui sera sélectionné pour être utilisé en routine.

Plusieurs fonctions de réponse ont été choisies dans ce travail pour établir la relation entre la concentration X et la réponse analytique Y : fonction linéaire simple, fonction linéaire pondéré ( $1/X$ ), fonction linéaire pondérée ( $1/X^2$ ), fonction racine carré, fonction logarithmique, et la fonction quadratique. D'après les résultats obtenus dans les tableaux 4.5, 4.6, et 4.7 ainsi que les profils illustrés, on peut constater que la fonction la plus adéquate pour répondre à notre objectif, est la fonction linéaire simple.

Le tableau ci-dessous présente les paramètres des différents modèles d'étalonnage calculés pour chaque série I.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

**Tableau 4.4: Paramètres des différents modèles d'étalonnage de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS**

Fonction de réponse	Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	Terme quadratique
Linéaire Simple	Série N°1	142501,09	2198,54	NA
	Série N°2	144466,89	-4506,90	NA
	Série N°3	142456,18	882,49	NA
Linéaire Pondérée (1/X)	Série N°1	142445,24	2949,09	NA
	Série N°2	143747,23	-2364,10	NA
	Série N°3	142506,33	810,93	NA
Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Série N°1	142681,19	2393,93	NA
	Série N°2	141888,20	2010,09	NA
	Série N°3	142353,70	1170,05	NA
Racine Carrée	Série N°1	373,33	11,44	NA
	Série N°2	375,19	7,56	NA
	Série N°3	373,26	10,36	NA
Racine Carrée Pondérée (1/X)	Série N°1	376,41	4,44	NA
	Série N°2	376,71	1,81	NA
	Série N°3	376,89	1,76	NA
Racine Carrée Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Série N°1	376,87	3,83	NA
	Série N°2	371	9,35	NA
	Série N°3	375,83	3,15	NA
Logarithmique	Série N°1	0,99	5,16	NA
	Série N°2	1,00	5,15	NA
	Série N°3	1,00	5,16	NA
Logarithmique Pondérée (1/X)	Série N°1	0,99311	5,16107	NA
	Série N°2	0,98659	5,15936	NA
	Série N°3	0,9953	5,15689	NA
Logarithmique Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Série N°1	0,9937	5,16099	NA
	Série N°2	0,97253	5,16145	NA
	Série N°3	0,9918	5,1574	NA
Quadratique	Série N°1	143546,44	1035,08	-102,24
	Série N°2	139895,23	581,28	447,14
	Série N°3	143941,05	-770,15	-145,23

### 2.2. Justesse

La justesse se réfère à l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de mesures et de la valeur de référence acceptée. Elle peut être estimée à partir des concentrations calculées par prédiction inverse, sous diverse formes, comme un biais moyen absolu ou relatif. Comme elle peut être évalué à l'aide du taux de recouvrement moyen R% qui correspond au rapport entre la moyenne des concentrations calculées par prédiction inverse et la valeur de référence ou la valeur conventionnellement vraie.

Les résultats fournis dans le (tableau 4.5) montrent d'une part que, quelle que soit la fonction de réponse utilisée et le niveau de concentration étudié, le biais relatif est inférieur à la limite d'acceptabilité de 15%, et d'autre part ils montrent que le taux de recouvrement calculé est proche de la valeur optimale de 100%. De ce fait la méthode peut être déclarée comme juste.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Tableau 4.5: Paramètres de justesse pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	Biais Absolu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Biais Relatif (%)	Recouvrement (%)
linéaire simple	1	-0,001	-0,10	99,90
	2,5	-0,009	-0,35	99,65
	5	0,029	0,58	100,58
	10	0,041	0,41	100,41
linéaire pondérée 1/X	1	-0,006	-0,59	99,41
	2,5	-0,011	-0,44	99,56
	5	0,031	0,61	100,61
	10	0,052	0,52	100,52
linéaire pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	-0,012	-1,17	98,83
	2,5	-0,010	-0,41	99,59
	5	0,042	0,84	100,84
	10	0,084	0,84	100,84
Racine carrée	1	-0,033	-3,29	96,71
	2,5	-0,036	-1,42	98,58
	5	0,027	0,54	100,54
	10	0,109	1,09	101,09
Racine carrée pondérée 1/X	1	-0,010	-0,97	99,03
	2,5	-0,012	-0,48	99,52
	5	0,038	0,77	100,77
	10	0,082	0,82	100,82
Racine carrée pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	-0,013	-1,35	98,65
	2,5	-0,007	-0,29	99,71
	5	0,062	1,25	101,25
	10	0,151	1,51	101,51
Logarithmique	1	-0,008	-0,76	99,24
	2,5	-0,013	-0,52	99,48
	5	0,034	0,68	100,68
	10	0,076	0,76	100,76
Logarithmique pondérée 1/X	1	-0,012	-1,22	98,78
	2,5	-0,012	-0,48	99,52
	5	0,055	1,11	101,11
	10	0,158	1,58	101,58
Logarithmique pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	-0,014	-1,43	98,57
	2,5	-0,003	-0,14	99,86
	5	0,094	1,88	101,88
	10	0,279	2,79	102,79
Quadratique	1	-0,002	-0,22	99,78
	2,5	-0,005	-0,19	99,81
	5	0,035	0,71	100,71
	10	0,035	0,35	100,35

### 2.3.Fidélité

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites. La fidélité fournit une indication sur les erreurs liées au hasard. La fidélité peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité, la fidélité intermédiaire (intra laboratoire) et la reproductibilité (inter laboratoires).

La fidélité traduit uniquement la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée. La mesure de fidélité est calculée à partir de l'écart-type des résultats d'essais et peut être exprimée sous forme de coefficients de variation (CV).

D'après les résultats présentés dans (le tableau 4.6), les coefficients de variation de répétabilité ainsi que les coefficients de variation de fidélité intermédiaire ne dépassent pas 4,11% ce qui montre que la fidélité de la méthode ICP-MS est satisfaisante, quelle que soit la fonction de réponse et le niveau de concentration étudié.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Tableau 4.6: Paramètres de fidélité pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	Ecart-type de répétabilité	Ecart-type de Fidélité intermédiaire	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
linéaire simple	1	0,0084	0,019	0,84	1,87
	2,5	0,0236	0,037	0,95	1,50
	5	0,0465	0,054	0,93	1,07
	10	0,0229	0,122	0,23	1,21
linéaire pondérée 1/X	1	0,0084	0,023	0,85	2,36
	2,5	0,0237	0,038	0,95	1,54
	5	0,0466	0,056	0,93	1,12
	10	0,0230	0,141	0,23	1,40
linéaire pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	0,0085	0,032	0,86	3,28
	2,5	0,0240	0,039	0,96	1,58
	5	0,0470	0,068	0,93	1,34
	10	0,0233	0,192	0,23	1,91
Racine carrée	1	0,0084	0,029	0,87	2,97
	2,5	0,0239	0,036	0,97	1,45
	5	0,0472	0,058	0,94	1,15
	10	0,0233	0,148	0,23	1,46
Racine carrée pondérée 1/X	1	0,0085	0,030	0,85	3,07
	2,5	0,0239	0,040	0,96	1,61
	5	0,0469	0,065	0,93	1,29
	10	0,0232	0,181	0,23	1,80
Racine carrée pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	0,0085	0,035	0,86	3,58
	2,5	0,0242	0,046	0,97	1,85
	5	0,0475	0,091	0,94	1,80
	10	0,0237	0,275	0,23	2,71
Logarithmique	1	0,0084	0,029	0,85	2,87
	2,5	0,0238	0,042	0,96	1,69
	5	0,0468	0,063	0,93	1,25
	10	0,0231	0,164	0,23	1,62
Logarithmique pondérée 1/X	1	0,0085	0,034	0,86	3,46
	2,5	0,0241	0,043	0,97	1,73
	5	0,0475	0,084	0,94	1,66
	10	0,0239	0,267	0,24	2,62
Logarithmique pondérée 1/X <sup>2</sup>	1	0,0085	0,037	0,86	3,72
	2,5	0,0246	0,053	0,98	2,12
	5	0,0485	0,128	0,95	2,52
	10	0,0248	0,423	0,24	4,11
Quadratique	1	0,0085	0,023	0,85	2,33
	2,5	0,0239	0,051	0,96	2,05
	5	0,0465	0,074	0,92	1,48
	10	0,0223	0,103	0,22	1,03

### 2.4.Profil de décision

Pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS nous avons utilisé l'approche de **Liao-Lin-Lyer** qui se base sur la simulation de Monte Carlo pour calculer l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$  content ».

Dans ce travail, nous avons choisi un nombre de simulations  $K=100000$ , pour  $\beta= 66.7\%$  nous avons  $Z_{(1+\beta)/2}= 0.9681$ , et en appliquant l'algorithme 1 nous avons eu la possibilité d'estimer  $L$  à  $2.933.10^{-2}$ , multipliant la racine carrée de  $L$  par le quantile d'une distribution normale ( $Z_{(1+\beta)/2}$ ) on obtient une marge d'erreur statistique  $D= Z_{0.8335} \times \sqrt{2.933.10^{-2}} = 0.1658$ , et selon l'équation (2.59) l'intervalle de tolérance obtenu est  $[2.4913 \pm 0.1658]= [2.3255 , 2.6571]$ . en outre l'incertitude de mesure peut être calculée selon l'équation (2.60) :  $u(z) = \frac{2.6571-2.3255}{2 \times 2.9125} = 0.0569$ . L'intervalle d'incertitude est donné selon l'équation (2.63):  $[2.4913 \pm (2 \times 0.0569)] = [2.3775 , 2.6051]$ .

Tenant différentes valeurs de la proportion  $\beta$  (66,7%, 80%, 90% et 95%), et en fixant la valeur de  $\gamma$ -confiance à 95%, et la limite d'acceptation à  $\pm 15\%$ , nous avons trouvé les résultats représentés dans les tableaux 4.7 ;4.8 ;4.9 ;4.10. Par ailleurs, construire les profils de décisions présentés dans les figures 4.1-4.4.

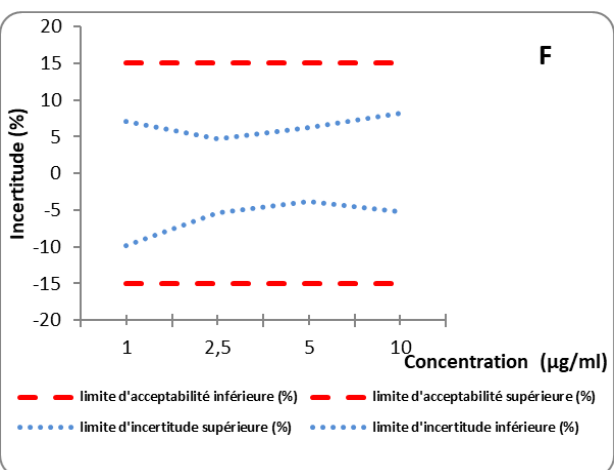
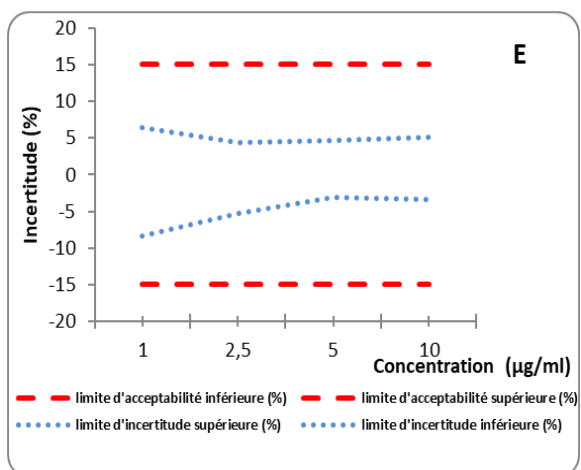
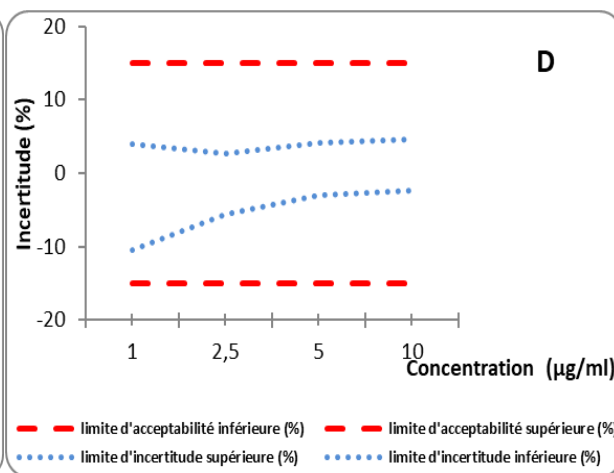
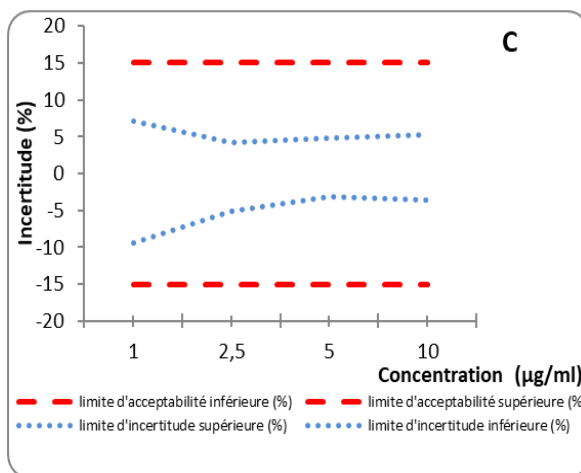
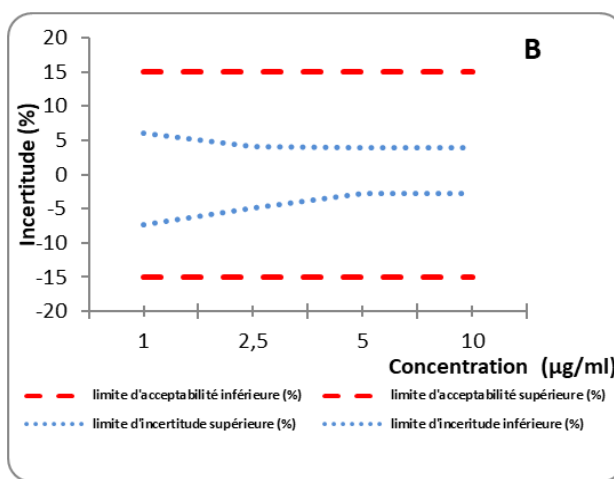
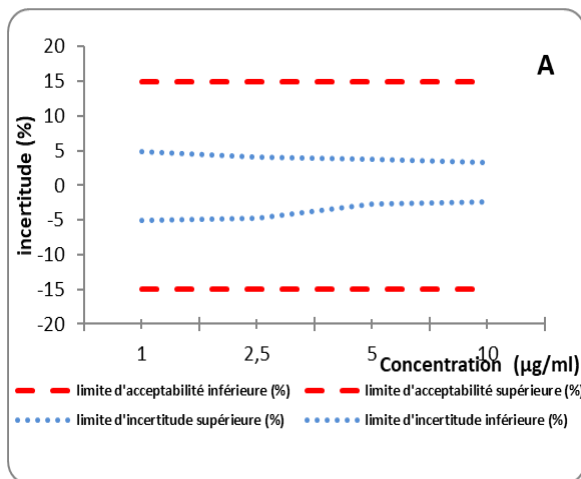


## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

**Tableau 4.7: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 66.7\%$**

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Limites d'incertitude (%)		Incetitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incetitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	1	4,85	-5,05	0,02	4,95
	2,5	4,11	-4,80	0,06	4,45
	5	3,80	-2,65	0,08	3,22
	10	3,27	-2,45	0,14	2,86
Linéaire pondérée (1/X)	1	6,02	-7,35	0,03	6,68
	2,5	4,12	-4,83	0,06	4,48
	5	3,95	-2,75	0,08	3,35
	10	3,84	-2,78	0,17	3,31
Linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	7,14	-9,48	0,04	8,31
	2,5	4,27	-5,09	0,06	4,68
	5	4,84	-3,16	0,10	4,00
	10	5,27	-3,58	0,22	4,42
Racine carrée	1	3,95	-10,52	0,04	7,23
	2,5	2,74	-5,59	0,05	4,16
	5	4,04	-2,97	0,09	3,51
	10	4,59	-2,41	0,18	3,50
Racine carrée pondérée (1/X)	1	6,42	-8,37	0,04	7,40
	2,5	4,35	-5,32	0,06	4,83
	5	4,67	-3,14	0,10	3,90
	10	5,05	-3,40	0,21	4,22
Racine carrée pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	7,13	-9,83	0,04	8,48
	2,5	4,76	-5,34	0,06	5,05
	5	6,25	-3,76	0,13	5,00
	10	8,18	-5,16	0,33	6,67
Logarithmique	1	6,27	-7,80	0,04	7,03
	2,5	4,35	-5,39	0,06	4,87
	5	4,43	-3,07	0,09	3,75
	10	4,65	-3,13	0,19	3,89
logarithmique pondérée (1/X)	1	6,99	-9,43	0,04	8,21
	2,5	4,57	-5,53	0,06	5,05
	5	5,86	-3,65	0,12	4,76
	10	7,86	-4,71	0,31	6,29
logarithmique pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	7,88	-10,75	0,05	9,31
	2,5	5,77	-6,04	0,07	5,90
	5	8,55	-4,80	0,17	6,68
	10	12,53	-6,94	0,49	9,73
Quadratique	1	5,62	-6,07	0,03	5,85
	2,5	5,43	-5,81	0,07	5,62
	5	5,14	-3,72	0,11	4,43
	10	2,75	-2,04	0,12	2,40

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées



## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

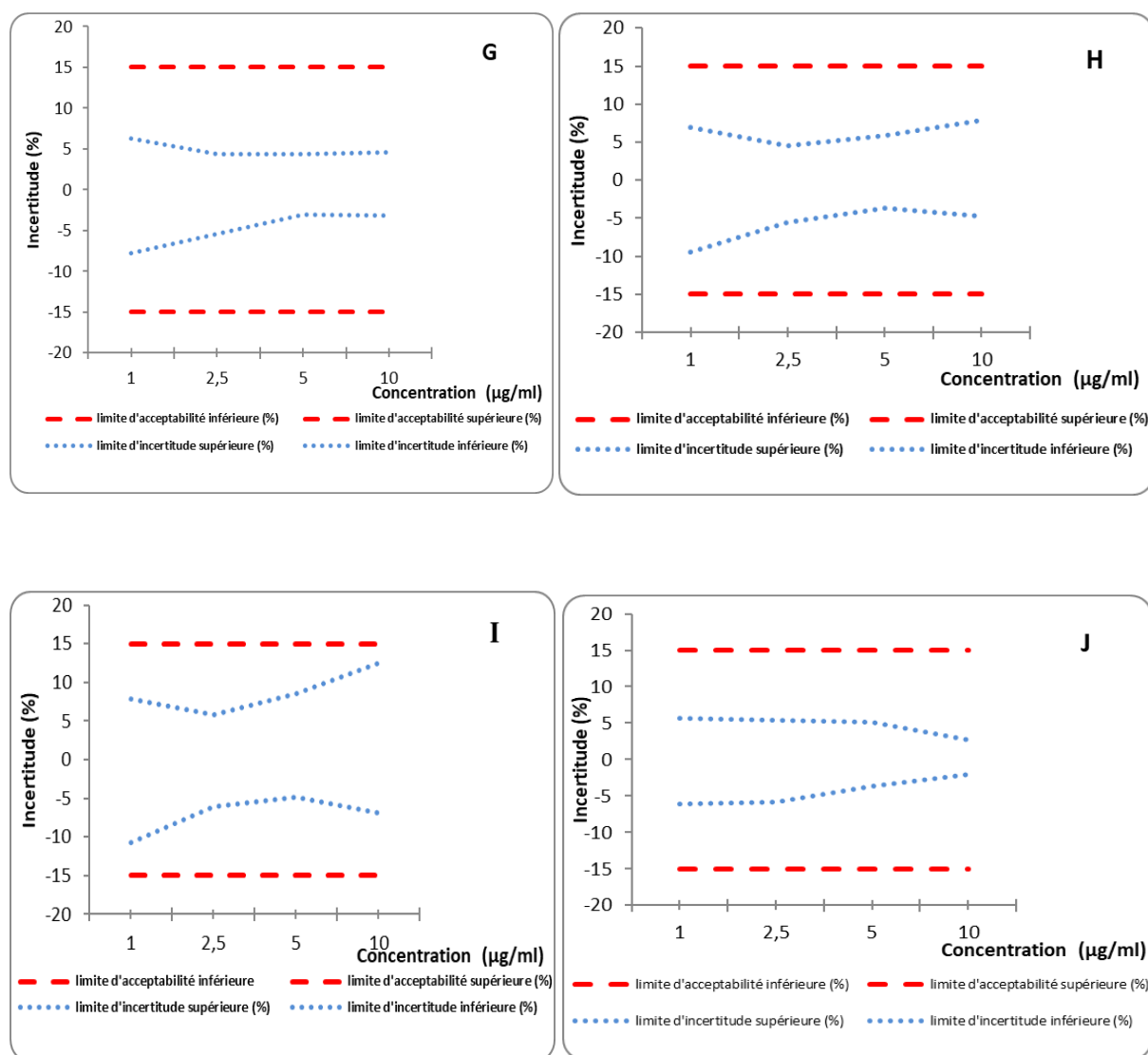


Figure 4.1 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 66.7\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée  $1/X$ , F : Racine carré pondérée  $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré  $1/X$ , I : Logarithmique pondéré  $1/X^2$ , J : Quadratique).

Pour  $\beta = 66.7\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (4.7) et la figure (4.1) montrent que la méthode étudiée est déclarée valide quelle que soit la fonction de réponse utilisée, car les limites d'incertitude sont incluses dans les limites d'acceptabilité de 15%.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

**Tableau 4.8: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 80\%$**

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	1	6,63	-6,83	0,03	6,73
	2,5	5,43	-6,12	0,07	5,77
	5	4,75	-3,60	0,10	4,18
	10	4,29	-3,47	0,19	3,88
Linéaire pondérée (1/X)	1	8,25	-9,59	0,04	8,92
	2,5	5,40	-6,11	0,07	5,76
	5	4,97	-3,77	0,11	4,37
	10	4,91	-3,84	0,22	4,37
Linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	9,35	-11,68	0,05	10,52
	2,5	5,51	-6,33	0,07	5,92
	5	6,15	-4,47	0,13	5,31
	10	6,65	-4,96	0,29	5,80
Racine carrée	1	6,10	-12,67	0,05	9,38
	2,5	4,10	-6,95	0,07	5,52
	5	5,08	-4,01	0,11	4,54
	10	5,82	-3,64	0,24	4,73
Racine carrée pondérée (1/X)	1	8,77	-10,71	0,05	9,74
	2,5	5,76	-6,73	0,08	6,25
	5	6,02	-4,49	0,13	5,25
	10	6,35	-4,70	0,28	5,52
Racine carrée pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	10,22	-12,92	0,06	11,57
	2,5	6,43	-7,02	0,08	6,73
	5	7,93	-5,44	0,17	6,68
	10	9,95	-6,93	0,42	8,44
Logarithmique	1	8,46	-9,99	0,05	9,22
	2,5	5,76	-6,79	0,08	6,27
	5	5,67	-4,31	0,12	4,99
	10	5,92	-4,40	0,26	5,16
logarithmique pondérée (1/X)	1	9,69	-12,13	0,05	10,91
	2,5	6,12	-7,08	0,08	6,60
	5	7,33	-5,12	0,16	6,23
	10	9,65	-6,50	0,40	8,08
logarithmique pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	10,21	-13,07	0,06	11,64
	2,5	7,40	-7,67	0,09	7,54
	5	10,80	-7,05	0,22	8,92
	10	15,43	-9,85	0,63	12,64
Quadratique	1	7,99	-8,44	0,04	8,21
	2,5	6,74	-7,12	0,09	6,93
	5	6,80	-5,38	0,15	6,09
	10	3,72	-3,01	0,17	3,37

De même Pour  $\beta = 80\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (4.8) et la figure (4.2) montrent que, quelle que soit la fonction de réponse utilisée toutes les limites d'incertitude sont incluses dans les limites d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode étudiée peut être déclarée valide pour toutes les fonctions de réponses.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Tableau 4.9: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta=90\%$

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	1	8,28	-8,48	0,04	8,87
	2,5	7,08	-7,78	0,09	7,43
	5	5,96	-4,81	0,13	5,38
	10	5,27	-4,45	0,24	4,86
Linéaire pondérée (1/X)	1	10,85	-12,18	0,06	11,51
	2,5	7,07	-7,78	0,09	7,42
	5	6,30	-5,10	0,14	5,70
	10	6,32	-5,26	0,29	5,79
Linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	12,34	-14,68	0,07	13,51
	2,5	7,32	-8,14	0,10	7,73
	5	7,58	-5,90	0,17	6,74
	10	8,32	-6,64	0,37	7,48
Racine carrée	1	8,87	-15,45	0,06	12,16
	2,5	5,62	-8,47	0,09	7,04
	5	6,39	-5,31	0,15	5,85
	10	6,86	-4,68	0,29	5,77
Racine carrée pondérée (1/X)	1	11,88	-13,83	0,06	12,85
	2,5	7,38	-8,35	0,10	7,86
	5	7,40	-5,86	0,17	6,63
	10	7,98	-6,33	0,36	7,16
Racine carrée pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	12,83	-15,53	0,07	14,18
	2,5	8,40	-8,98	0,11	8,69
	5	9,74	-7,24	0,21	8,49
	10	12,09	-9,07	0,53	10,58
Logarithmique	1	11,20	-12,73	0,06	11,96
	2,5	7,48	-8,52	0,10	8,00
	5	7,05	-5,69	0,16	6,37
	10	7,45	-5,93	0,33	6,69
logarithmique pondérée (1/X)	1	12,86	-15,30	0,07	14,08
	2,5	8,01	-8,96	0,11	8,48
	5	9,11	-6,90	0,20	8,00
	10	12,19	-9,04	0,53	10,62
logarithmique pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	13,54	-16,40	0,07	14,97
	2,5	9,36	-9,63	0,12	9,50
	5	12,91	-9,16	0,28	11,03
	10	19,86	-14,27	0,85	17,07
Quadratique	1	9,76	-10,21	0,05	9,98
	2,5	9,13	-9,51	0,12	9,32
	5	8,10	-6,68	0,18	7,39
	10	4,63	-3,92	0,21	4,27

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

---

Pour  $\beta = 90\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (4.9) et la figure (4.3) montrent que les limites d'incertitude sont incluses dans la limite d'acceptabilité de 15% sauf si nous utilisons la fonction linéaire, linéaire pondérée  $1/X$ , linéaire pondérée  $1/X^2$ , racine carrée pondérée  $1/X$ , logarithmique, et quadratique. Donc la méthode peut être déclarée valide pour ces fonctions de réponse.

Par contre pour les autres fonctions de réponse (racine carrée, racine carrée pondérée  $1/X^2$ , logarithmique pondérée  $1/X$ , et logarithmique pondérée  $1/X^2$ ) nous constatons que pour le plus faible niveau de concentration les limites d'incertitude inférieures dépassent très légèrement la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée valide pour les niveaux de concentration de 2.5ppm, 5ppm, et 10ppm et non valide pour la concentration de 1ppm.

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

**Tableau 4.10: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 95\%$**

Fonction de réponse	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Limites d'incertitude (%)		Incertainitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertainitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	1	9,93	-10,13	0,05	10,03
	2,5	8,67	-9,36	0,11	9,01
	5	7,10	-5,95	0,16	6,53
	10	6,20	-5,38	0,29	5,79
Linéaire pondérée (1/X)	1	12,86	-14,20	0,07	13,53
	2,5	8,71	-9,42	0,11	9,07
	5	7,37	-6,17	0,17	6,77
	10	7,23	-6,16	0,33	6,70
Linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	15,66	-17,99	0,08	16,82
	2,5	9,06	-9,88	0,12	9,47
	5	8,95	-7,27	0,20	8,11
	10	9,80	-8,11	0,45	8,95
Racine carrée	1	11,36	-17,94	0,07	14,65
	2,5	7,00	-9,85	0,11	8,43
	5	7,64	-6,57	0,18	7,10
	10	8,18	-6,00	0,35	7,09
Racine carrée pondérée (1/X)	1	14,47	-16,42	0,08	15,44
	2,5	8,86	-9,83	0,12	9,35
	5	8,54	-7,00	0,19	7,77
	10	9,41	-7,76	0,43	8,59
Racine carrée pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	16,28	-18,97	0,09	17,63
	2,5	10,24	-10,83	0,13	10,53
	5	11,54	-9,04	0,26	10,29
	10	14,15	-11,13	0,63	12,64
Logarithmique	1	13,48	-15,01	0,07	14,24
	2,5	9,34	-10,38	0,12	9,86
	5	8,27	-6,91	0,19	7,59
	10	8,63	-7,11	0,39	7,87
logarithmique pondérée (1/X)	1	15,91	-18,35	0,09	17,13
	2,5	9,20	-10,15	0,12	9,67
	5	11,18	-8,97	0,25	10,07
	10	13,37	-10,22	0,59	11,79
logarithmique pondérée (1/X <sup>2</sup> )	1	16,71	-19,58	0,09	18,14
	2,5	11,83	-12,10	0,15	11,96
	5	15,24	-11,49	0,33	13,37
	10	22,77	-17,19	1,00	19,98
Quadratique	1	11,62	-12,07	0,06	11,84
	2,5	11,18	-11,56	0,14	11,37
	5	9,68	-8,26	0,22	8,97
	10	5,21	-4,50	0,24	4,86

Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (4.10) et la figure (4.4) montrent que les limites d'incertitude sont incluses dans la limite d'acceptabilité de 15% sauf si nous utilisons la fonction linéaire, linéaire pondérée  $1/X$ , et quadratique. Donc la méthode peut être déclarée valide pour ces fonctions de réponse.

Par contre pour les autres fonctions de réponse (racine carrée, racine carrée pondérée  $1/X^2$ , logarithmique, logarithmique pondérée  $1/X$ , et logarithmique pondérée  $1/X^2$ ) nous constatons que pour le plus faible niveau de concentration les limites d'incertitude inférieures et supérieures dépassent la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée valide pour les niveaux de concentration de 2.5ppm, 5ppm, et 10ppm et non valide pour la concentration de 1ppm.

#### IV. Incertitude de mesure

##### 1. L'approche "top-down" ou descendante

Pendant la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS en utilisant le profil de décision, on a pu calculer l'incertitude de mesure en prenant compte les intervalles de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$  content » selon l'équation (4.1).

$$u(z) = \frac{U_k - L_k}{2t(\nu)} \quad (\text{Eq. 4.1})$$

Avec  $t(\nu)$  est  $(1+\gamma)/2$  quantile de la distribution t de Student avec un degré de liberté calculé selon l'équation suivante :

$$\nu = \frac{(R + 1)^2}{(R + n_i^{-1})^2 / (a - 1) + (1 - n_i^{-1}) / (an_i)} \quad (\text{Eq. 4.2})$$

$$R = \max\left[0, \left(\frac{1}{n_i}\right) * \left(\left(\frac{MS_b}{MS_e}\right) - 1\right)\right] \quad (\text{Eq. 4.3})$$

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 4.7, 4.8, 4.9, et 4.10.

##### 3. L'approche ISO 98-3 "Bottom-up"

L'incertitude de mesure dans cette partie est calculée en se basant sur l'approche décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM [75] comme étant l'approche la plus populaire et la plus utilisée, et qui est basée sur l'identification et la quantification de tous les composants de l'incertitude de mesure.

Cette approche qui propose 4 étapes clés pour la réussir à savoir :



### 3.1. La définition de le mesurande

Cette étape a pour objectif de définir en particulier les formules de calcul du résultat permettant de poser par écrit la relation qui lie le mesurande et les grandeurs introduites [75,76].

Dans notre travail, la relation entre le mesurande et les grandeurs introduites est exprimée selon la formule suivante :

$$C \text{ (g/t)} = C_{obs} * \frac{\text{Volume (50ml)}}{\text{Masse (0,5g)}} * D$$

Avec 
$$D = \frac{\text{Volume (10 ml tube)}}{V_{pipete}(1ml)}$$

### 3.2. Identification de toutes les sources possibles de l'incertitude

Cette étape est considérée comme étant la plus délicate, car, dans cette étape il faut essayer d'établir une liste complète de toutes les sources qui contribuent à l'incertitude sur les grandeurs liées au mesurande défini dans l'étape précédente, et la méthode la plus courante pour identifier ces sources est celle dite des « 5M » due à kaoru Ishikawa. On parle ici de diagramme cause-effet, qui permet de structurer sous forme visuelle (l'arête de poisson) les différentes sources d'incertitude [75,76]. La figure ci-dessous présente toutes les sources de l'incertitude de mesure de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS.

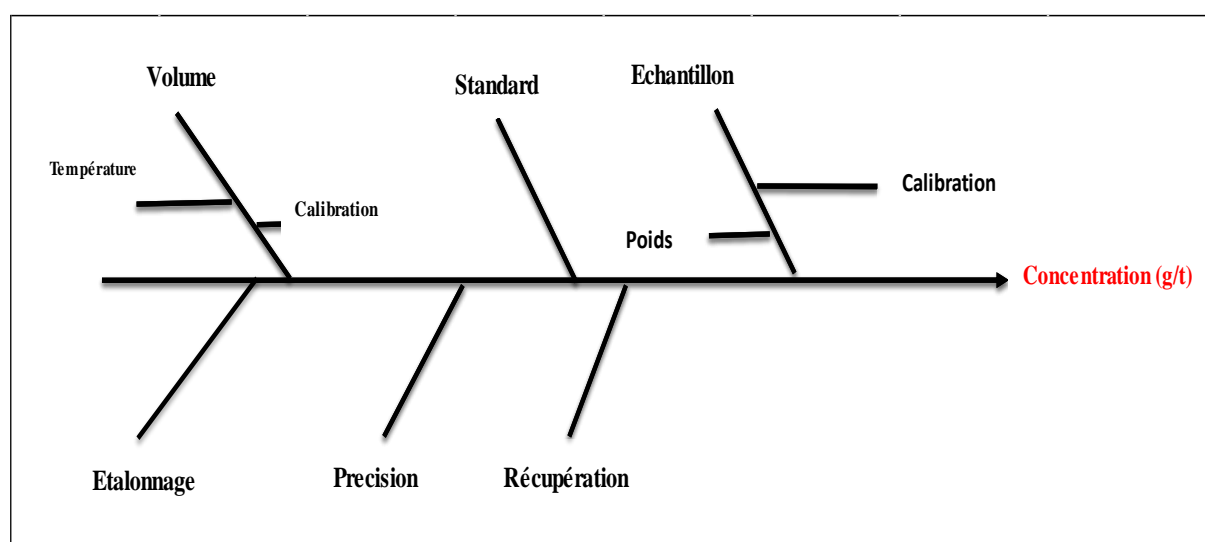


Figure 4.2: Sources d'incertitude présentées dans le diagramme d'Ishikawa

**3.3. La quantification de tous les composants et les sources liées à l'incertitude de mesure.**

➤ **Volume [104,105]**

Dans notre travail on a préparé des solutions de différentes concentrations comprises entre LOQ et  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  en utilisant des micropipettes automatiques ayant de différents volumes de travail (100, 1000 et 5 000  $\mu\text{L}$ ), ainsi que des fioles de 50 et des tubes de 10 ml. 2 sources d'incertitude majeures peuvent contribuer à l'incertitude de volume:

- (1) L'incertitude de calibration  $u_c(v)$
- (2) L'incertitude de température  $u_T(v)$

- l'incertitude de calibration d'une pipette, ou bien une fiole est calculée en divisant l'incertitude fournie par le fabricant par la  $\sqrt{6}$ , par exemple pour une pipette de 2 ml le fabricant fournit les informations suivantes : ( $1 \pm 0.0051$  ml dans  $20^\circ\text{C}$ )

Donc, l'incertitude de calibration est égale à :  $u_c(v) = \frac{0.0051}{\sqrt{6}} \text{ mL} = 0.0021 \text{ mL}$

- L'incertitude de température peut être calculée à partir de la variation de la température de laboratoire et le volume expansion du liquide selon l'équation suivante :

$$u_T(v) = \frac{V_{\text{pipette}} \times V_{\text{exp.coef}} \times \Delta T}{\sqrt{3}} \quad (\text{Eq.4.4})$$

Avec  $V_{\text{pipette}}$  est le volume de la pipette (mL),  $V_{\text{exp.coef}}$  est le coefficient du volume expansion de l'eau ( $^\circ\text{C}^{-1}$ ), et le  $\Delta T$  est la variation de température du laboratoire ( $^\circ\text{C}$ )

Par exemple une pipette de 2 ml qui est calibrée à une température de  $20^\circ\text{C}$  avec une température de laboratoire qui varie de  $\pm 3$ , l'incertitude de température est égale à :

$$u_T(v) = \frac{2 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 3}{\sqrt{3}} = 0.0073$$

L'incertitude de mesure globale provenant du volume peut être calculée selon l'équation suivante :

$$u_{\text{vol}} = \sqrt{\sum_{i=1}^m \left( \frac{u(v_{\text{pip}})}{v_{\text{pip}}} \right)^2 + \sum_{i=1}^k \left( \frac{u(v_{\text{fl}})}{v_{\text{fl}}} \right)^2} \quad (\text{Eq. 4.5})$$

Avec  $\frac{u(v_{\text{pip}})}{v_{\text{pip}}}$ , et  $\left( \frac{u(v_{\text{fl}})}{v_{\text{fl}}} \right)$  sont respectivement l'incertitude relative de la pipette et de la fiole calculée selon l'équation suivante :

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

$$\frac{u(V_{pip,fl})}{V_{pip,fl}} = \frac{\sqrt{u_c(v)^2 + u_T(v)^2}}{V_{pip,fl}} \quad (Eq. 4.6)$$

Avec  $V_{pip}$  et  $V_{fl}$  sont respectivement le volume de pipette et de fiole.

**Tableau 4.11: calcul de l'incertitude de volume**

Instrument	Volume (ml)	Nbe utilisé	Étalonnage	Incertitude -type étalonnage	Effet de Température	Incertitude-type température	Incertitude de volume	Incertitude volume relative	(Inc-relative) <sup>2</sup>	Incertitude dilution relative
Pipette	1	1	0,005	0,0020	0,00063	0,00036	0,00207	0,0021	0,000004	0,002995
Tube	10	1	0,050	0,0204	0,0063	0,00364	0,02073	0,0021	0,000004	
Fiole	50	1	0,060	0,0245	0,0315	0,01819	0,03051	0,0006	0,000000	

### ➤ Pesage [105]

L'incertitude de pesage peut être calculée selon l'équation suivante :

$$u(m) = \sqrt{(u_{cer,m})^2 + \mu_{temp,m}^2 + 2 \times \mu_{linéarité}^2} \quad (Eq. 4.7)$$

Avec  $u_{cer,m}$  est l'incertitude de certificat d'étalonnage,  $u_{t,m}$  est l'incertitude de température, et  $u_{linéarité}$  est l'incertitude de linéarité

- L'incertitude de certificat d'étalonnage ( $u_{cer,m}$ ) est calculée en divisant le double de l'incertitude donnée par le fournisseur ( $u_B$ ) par  $\sqrt{6}$

$$u_{cer,m} = \frac{u_B}{\sqrt{6}} \quad (Eq. 4.8)$$

- L'incertitude de température concernant le pesage est calculée selon l'équation suivante :

$$\mu_{temp,m} = \frac{K \times m \times \Delta T}{\sqrt{3}} \quad (Eq. 4.9)$$

Avec  $m$  est la masse de la prise d'essai,  $K$  est la constante de sensibilité, et  $\Delta T$  est la variation de température du laboratoire (°C).

Donc avec une prise d'essai de 0.5g, l'incertitude de température est égale à :

$$\mu_{temp,m} = \frac{1.5 \times 10^{-6} \times 0.5 \times 3}{\sqrt{3}}$$

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

- L'incertitude de linéarité est calculée selon l'équation suivante :

$$\mu_{\text{linéarité}} = \frac{L}{\sqrt{3}} = \frac{0.0001}{\sqrt{3}}$$

Avec L est le coefficient de linéarité donnée par le fournisseur.

L'incertitude relative de pesage est:

$$u_{\text{rel}} = \frac{u(m)}{m} \quad (\text{Eq. 4.10})$$

### ➤ Précision [104,105]

L'incertitude relative de précision ( $u_{\text{prec}}$ ), est calculée en prenant compte l'écart type trouvé pendant l'étude de répétabilité selon l'équation suivante :

$$u_{\text{prec}} = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (\text{Eq. 4.11})$$

Avec S est l'écart type, et n est le nombre d'essais réalisés.

**Tableau 4.12: résultats obtenus pour le calcul de l'incertitude de précision**

	QC- 1	QC- 2,5	QC- 5	QC- 10
	0,999	2,47	5,08	10,05
	1,002	2,44	5,02	10,06
	0,998	2,46	5,05	10,04
	0,983	2,49	5,12	10,14
	0,973	2,51	5,12	10,13
	0,988	2,56	5,02	10,20
	1,021	2,51	4,97	9,92
	1,025	2,49	5,04	9,92
	1,002	2,49	4,95	9,91
	0,985	2,51	5,01	9,98
<b>moy</b>	<b>1,00</b>	<b>2,49</b>	<b>5,04</b>	<b>10,03</b>
<b>Sr</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,06</b>	<b>0,10</b>
<b>CVr</b>	<b>1,64</b>	<b>1,33</b>	<b>1,14</b>	<b>1,02</b>
<b>(n)</b>	<b>10,00</b>	<b>10,00</b>	<b>10,00</b>	<b>10,00</b>

**Tableau 4.13: Calcul de l'incertitude de précision**

item	type	Valeur moyenne	Ecart-type	incertitude -type	Incrtitude relative
QC- 1	A	0,9976	0,0164	0,0052	0,0052
QC- 2,5	A	2,4934	0,0330	0,0105	0,0042
QC- 5	A	5,0371	0,0572	0,0181	0,0036
QC- 10	A	10,0349	0,1019	0,0322	0,0032

➤ **Courbe d'étalonnage [104]**

La source principale de l'incertitude de calibration est la linéarité, cette dernière qui doit être déterminé dans une plage de concentration bien définie. Dans notre étude la linéarité est déterminé en préparant des solutions de différentes concentrations comprises entre LOQ et 10 µg mL<sup>-1</sup>. Tous ces solutions ont été analysées 3 fois.

L'incertitude de calibration est calculée selon la formule suivante :

$$u_{cal} = \frac{S_R}{b} \sqrt{\frac{1}{P} + \frac{1}{n} + \frac{(C_0 - \bar{C})^2}{SCEX}} \quad (Eq. 4.12)$$

Avec  $S_R$  est l'écart type résiduel,  $b$  est la pente de la courbe d'étalonnage,  $p$  est le nombre de répétition pour chaque standard de calibration,  $n$  est le nombre de standard d'étalonnage à analyser,  $C_0$  (ug ml<sup>-1</sup>) est la concentration préparée d'un standard d'étalonnage,  $\bar{C}$  est la valeur moyenne des différents standard d'étalonnage,  $SCEX = \sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C})^2$  avec  $C_i$  est la concentration calculé à partir de la courbe d'étalonnage.

**Tableau 4.14: calcul de l'incertitude de calibration.**

Ecart type résiduel	Pente	P	n	C-Moy	C-Prédite	SCEX	S/B1	Incertitude -type
19 696,62	149 335	3,00	5,00	5	4,95	63,80	0,13	0,0963

➤ **Récupération [105]**

L'incertitude de la récupération est calculée en prenant compte le biais, l'écart-type calculé ainsi que l'écart-type indiqué dans les matériaux de référence certifiés selon l'équation suivante :

$$u_{rec} = \sqrt{\frac{(biais)^2}{3} + \mu_{biais}^2} \quad (Eq.4.13)$$

$$biais = |\bar{C} - C_0| \quad (Eq.4.14)$$

$$\mu_{biais} = \sqrt{S^2 + S_{MRC}^2} \quad (Eq.4.15)$$

## Chapitre 4 : Validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées

Avec  $S$  est l'écart-type calculé,  $S_{MRC}$  est l'écart-type indiqué dans les matériaux de référence certifiés,  $\bar{c}$  est la valeur moyenne trouvée,  $c_0$  est la concentration préparée d'un standard d'étalonnage, et  $n$  est le nombre d'essais réalisés.

**Tableau 4.15: Calcul de l'incertitude de récupération.**

	Valeur certifiée	Valeur moyenne trouvée	biais	Ecart type	Incertitude biais	Ecart-type de MRC	Incertitude-type	Incertitude relative
QC- 1	1	1,00	0,0024	0,016	0,048	0,045	0,048	0,048
QC- 2,5	2,5	2,49	0,0066	0,033	0,105	0,100	0,105	0,042
QC- 5	5	5,04	0,0401	0,057	0,161	0,150	0,163	0,033
QC- 10	10	10,03	0,0349	0,102	0,270	0,250	0,271	0,027

**Tableau 4.16: l'incertitude de tous les sources influençant sur le résultat pour chaque niveau de concentration.**

QC- 1				QC- 2,5			
terme	Valeur	Incertitude $u(x)$	Incertitude rel $u(x)/x$	terme	Valeur	incertitude $u(x)$	Incertitude rel $u(x)/x$
Volume	1,00	0,0030	0,0030	Volume	1,00	0,00300	0,00300
Echantion	0,500	0,0002	0,0004	Echantion	0,50	0,00022	0,00043
Précision	1	0,0052	0,0052	Précision	1,00	0,01045	0,00419
Standard solution	4,95	0,0963	0,0195	Standard solution:	4,95	0,09633	0,01946
Récupération	1,00	0,0452	0,0479	Récupération	1,00	0,10028	0,04216

QC- 5				QC- 10			
terme	Valeur	incertitude $u(x)$	Incertitude rel $u(x)/x$	terme	Valeur	incertitude $u(x)$	Incertitude rel $u(x)/x$
Volume	1,00	0,00300	0,00300	Volume	1,00	0,00300	0,00300
Echantion	0,50	0,00022	0,00043	Echantion	0,50	0,00022	0,00043
Précision	1,00	0,01839	0,00365	Précision	1,00	0,03223	0,00321
Standard solution:	4,95	0,09633	0,01946	Standard solution:	4,95	0,09633	0,01946
Récupération	1,00	0,15232	0,03251	Récupération	1,00	0,25293	0,02707

**3.4. Le rassemblement de tous les composants de l'incertitude de mesure [75,76,104,105]**

Cette étape a pour objectif de calculer l'incertitude de mesure composée selon l'équation suivante :

$$u_c(y) = \sqrt{\left(\frac{\partial y}{\partial x_1}\right)^2 u^2(x_1) + \left(\frac{\partial y}{\partial x_2}\right)^2 u^2(x_2) + \dots + \left(\frac{\partial y}{\partial x_n}\right)^2 u^2(x_n)} \quad (Eq4.16)$$

Avec  $u^2(x_1), u^2(x_2), \dots, u^2(x_n)$  sont l'incertitude de contribution

Et  $\left(\frac{\partial y}{\partial x_1}\right)^2, \left(\frac{\partial y}{\partial x_2}\right)^2, \dots, \left(\frac{\partial y}{\partial x_n}\right)^2$  sont le coefficient de sensibilité.

Le tableau ci-dessous présente l'incertitude composée calculée pour chaque concentration.

**Tableau 4.17: l'incertitude composée calculée pour chaque niveau de concentration**

MRC	Concentration Moyenne trouvée	Incetitude-type composé u(t)	Incetitude-type élargie U(e)	Incetitude-type relative élargie u(er) % (K=2)
QC- 1	0,998	<b>0,0519</b>	<b>0,104</b>	<b>10,41</b>
QC- 2,5	2,49	<b>0,1165</b>	<b>0,233</b>	<b>9,34</b>
QC- 5	5,04	<b>0,1924</b>	<b>0,385</b>	<b>7,64</b>
QC- 10	10,03	<b>0,3375</b>	<b>0,675</b>	<b>6,73</b>

Avec U(x) est l'incertitude élargie obtenue en multipliant l'incertitude type composée avec le facteur d'élargissement K. dans la plupart des cas il est recommandé de fixer la valeur K à 2.

$u_{er}$  est l'incertitude relative élargie calculé selon la formule suivante :

$$u_{er} = \frac{u_e}{c} \times 100 \quad (Eq 4.17)$$

Avec C est la concentration introduite.

**4. Etude comparative entre les deux méthodes de calcul de l'incertitude de mesure.**

**Tableau 4.18: Etude comparative entre l'incertitude relative élargie calculé en utilisant l'approche Top-down et celle calculée en utilisant l'approche Bottom-up**

Eléments	C (µg/ml)	GUM	β=66,7	F	p-value	β=80	F	p-value	β=90	F	p-value	β=95	F	p-value
u(re)	1	10,41	4,95	4,42	<b>0,0101</b>	6,73	2,39	<b>0,085</b>	8,87	1,00	<b>0,431</b>	10,03	1,08	<b>0,394</b>
	2,5	9,34	4,45	4,40	<b>0,0103</b>	5,77	2,62	<b>0,066</b>	7,43	1,58	<b>0,218</b>	9,01	1,07	<b>0,395</b>
	5	7,64	3,22	5,61	<b>0,0034</b>	4,18	3,34	<b>0,030</b>	5,38	2,01	<b>0,131</b>	6,53	1,37	<b>0,280</b>
	10	6,73	2,86	5,54	<b>0,0036</b>	3,88	3,00	<b>0,043</b>	4,86	1,91	<b>0,148</b>	5,79	1,35	<b>0,286</b>

En se basant sur les données de validation obtenue à partir de notre nouvelle approche nous avons pu calculer les incertitudes de mesure plus facilement, et pour prouver la fiabilité des résultats obtenus, nous avons comparé en utilisant le test de Fisher les incertitudes de mesure élargie calculées avec notre approche « Top-down » avec celles calculées avec la méthode décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM. Une différence est signalée comme significative si la valeur p (risque observé) ne dépasse pas le seuil fixé à  $\alpha = 0,05$ . Les résultats du test de comparaison, à chaque niveau de concentration et pour chaque valeur de la proportion  $\beta$  (66,7%, 80%, 90% et 95%), sont présentés dans le tableau 4.18.

D'après ce tableau, quand la proportion  $\beta$  égale à 66,7% ou bien 80% nous constatons la présence d'une différence significative dans toute la plage de concentration entre l'incertitude de mesure calculée par notre méthodologie, et celle calculée par la méthode GUM, car la valeur F calculé est supérieure à F critique ainsi que des valeurs p inférieures à 5%, et cela montre que même si la méthode est déclarée valide selon notre profil, il y a un risque que notre décision soit fausse parce que les incertitudes de mesures estimées par les deux méthodes sont pas équivalentes.

Par contre quand la proportion  $\beta$  prend les valeurs 90% et 95% nous constatons l'équivalence des incertitudes de mesures provenant des deux méthodologies de calcul, puisque les valeur F calculées sont inférieures à F critique ainsi que les valeurs p supérieures à 5%, et ceci indique que, pour prédire parfaitement les critères de performance quantitatifs de la méthode ICP-MS lorsqu'elle est appliquée pour l'analyse d'uranium dans les matrices phosphatées, la proportion  $\beta$  doit être supérieure ou égale à 90%. Dans ces conditions, la



méthode donne toutes les garanties nécessaires pour que ses futurs résultats soient fiables. Ce qui prouve que le bon choix de la proportion  $\beta$  rend la méthode analytique capable de protéger simultanément les intérêts du laboratoire et ceux du client.

### V. Conclusion

Ce chapitre démontre la flexibilité d'une nouvelle stratégie basée sur la simulation de Monte Carlo dans la validation analytique d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées.

Tenant plusieurs valeurs de  $\beta$ , et en fixant  $\gamma$  à 95%, et utilisant plusieurs fonctions de réponse on a pu illustrer plusieurs profils montrant dans un premier temps le modèle de régression adéquat à l'usage en routine et dans un deuxième temps montre que chaque mesure qui sera réalisée ultérieurement en routine sera suffisamment proche de la vraie valeur.

Les résultats obtenus de nos calculs ont indiqué que notre stratégie peut supporter plusieurs fonctions de réponse, mais la fonction la plus adéquate à l'usage en routine est la fonction linéaire simple.

Par ailleurs, dans la deuxième partie de cet article, on a démontré en utilisant une étude comparative que les incertitudes de mesure calculées en se basant sur les données de validation sont statistiquement égales aux incertitudes de mesure calculées en utilisant la méthode décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM si la valeur de  $\beta$  est supérieure ou égale à 90%, ce qui prouve que notre approche permet d'estimer parfaitement l'incertitude de mesure.

Pour conclure, nous soulignons que cette nouvelle approche basée sur la simulation Monte Carlo peut harmoniser et combiner les deux exigences essentielles pour réussir l'accréditation ISO CEI 17025 à savoir la validation analytique, et l'estimation de l'incertitude de mesure.

*Chapitre 5 : Validation analytique et  
Transfert d'une méthode d'analyse de  
l'uranium par ICP-AES dans les  
matrices phosphatées*

### I. Introduction

Le transfert d'une méthode analytique est considéré comme l'un des étapes cruciales dans le cycle de vie d'une méthode ou d'un processus, il est la dernière étape avant l'utilisation en routine d'une méthode dans le laboratoire destinataire [106].

Le transfert d'une méthode analytique est un processus complet qui consiste à transférer une méthode analytique d'un laboratoire où elle a été initialement développée et validée (Émetteur) à un autre laboratoire qui maîtrise cette méthode dans son environnement (Récepteur). Le récepteur doit donc donner des garanties qu'il a la capacité de mettre en œuvre la méthode et, surtout, qu'il est en mesure d'obtenir des résultats fiables.

Le but principal du transfert d'une méthode d'analyse est donc de donner des garanties aux laboratoires ainsi qu'aux organismes de réglementation que chaque résultat futur qui sera obtenu lors de l'analyse de routine par le laboratoire récepteur sera suffisamment proche de la quantité réelle inconnue de l'analyte présent dans l'échantillon analysé [106,107].

### II. Méthodologie du transfert analytique [108,109]

De manière générale, on considère qu'un transfert s'effectue d'une unité qui maîtrise vers une unité qui devra maîtriser. Le transfert d'une méthode analytique peut s'effectuer, par exemple, d'une unité de recherche vers une autre unité de recherche ou de développement, d'un laboratoire de développement au contrôle qualité d'un site de fabrication, d'un site de production à un autre, vers ou à partir de sous-traitants.

La mise en place d'un processus de transfert peut avoir divers objectifs tels que qualifier un laboratoire receveur en y apportant formation et expertise, prouver que le laboratoire receveur sait mettre en œuvre les méthodes décrites, prouver l'équivalence des résultats entre les laboratoires, démontrer que les résultats sont indépendants du site qui les génère, confirmer les sources de variations intra-sites et, enfin, évaluer la robustesse de la méthode. Notons que ces deux derniers objectifs font idéalement partie de la validation d'origine.

Le transfert analytique peut être effectué et démontré par plusieurs méthodes :

#### 1. Test comparatif

Les essais comparatifs sont la forme de transfert la plus courante. Il implique deux ou plusieurs laboratoires ou sites exécutant un protocole pré-approuvé qui détaille les critères selon

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

lesquels le laboratoire destinataire est considéré comme qualifié pour utiliser la ou les méthodes transférées. Les données qui en résultent sont analysées statistiquement et comparées aux critères d'acceptation. Ces critères comprennent des plages définies de linéarité, de fidélité et de justesse. Les essais comparatifs sont également utilisés dans d'autres scénarios pendant le développement et après l'approbation.

### 2. La covalidation entre laboratoires

Il s'agit d'une autre approche qui comprend la validation complète ou partielle des procédures analytiques par l'unité réceptrice. Pour effectuer un tel transfert, il est nécessaire d'identifier les paramètres de validation qui doivent être générés ou remis en question par chaque partenaire. Une approche raisonnable consiste à impliquer le laboratoire destinataire dans la qualification interlaboratoire, générant ainsi une matrice de données qui résume l'effet du site d'essai, de l'analyste, de la date d'analyse et de l'instrumentation. En présentant les résultats de la validation par rapport aux critères d'acceptation prédéfinis dans le rapport de validation de la méthode, et en décrivant entièrement le plan d'expérience pour l'exercice de validation, il est possible de faire en sorte que ce document serve de preuve du transfert analytique.

### 3. Vérification ou revalidation de la méthode

La vérification ou la revalidation de la méthode est une autre approche acceptable pour le transfert d'une procédure validée. Le laboratoire récepteur qui est considéré comme qualifié répète tout ou une partie de la validation. Le choix des paramètres de validation dépend fortement du type de méthode transférée [110].

## III. Critères d'acceptation du transfert analytique

Le choix des critères d'acceptation est basé sur l'usage prévu de la méthode, sa validation et les données historiques générées par le laboratoire émetteur. Il dépend également de la méthode et de la forme des résultats générés. Ils sont utilisés afin de vérifier l'équivalence des résultats et de conclure sur l'habilitation du laboratoire receveur, avec un risque accepté et acceptable.

Les valeurs limites dépendent du type de composé étudié, de sa concentration, de la matrice dans laquelle l'analyte ou le composé est dosé, mais aussi de la technique analytique utilisée et des données de validation. Dans tous les cas, l'historique de la technique à transférer

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

doit être pris en considération, lors de la revue de la documentation, pour fixer ces critères d'acceptation.

La rigueur dans le choix des limites d'acceptabilité nous permet de se prémunir contre d'éventuels problèmes futurs dus à une mauvaise procédure de mesure (large biais ou large CV de fidélité intermédiaire) lors du travail de routine.

L'évaluation d'un transfert analytique se distingue par l'utilisation de deux groupes de méthodes statistiques : les statistiques conventionnelles qui évaluent séparément le critère de justesse (biais) et de fidélité (variance de fidélité intermédiaire) et les statistiques basées sur l'erreur totale de mesure qui évaluent l'exactitude des résultats (biais et variance simultanément).

Quelle que soit l'approche choisie, une analyse de variance (ANOVA) doit être préalablement effectuée, pour chacun des laboratoires considérés, afin de permettre l'estimation de différents paramètres utiles à l'évaluation de la fidélité et de la justesse de la stratégie de transfert. Cette ANOVA doit contenir un effet fixe pour le laboratoire et un effet aléatoire pour la série par laboratoire. L'effet fixe permettra d'estimer les moyennes de chaque laboratoire ( $\mu_i$ ) et, l'effet aléatoire, d'estimer les variances intra- et inter-séries des deux laboratoires ( $\sigma_{w,i}^2; \sigma_{B,i}^2$ ) [104,109].

Le modèle ANOVA utilisé est le suivant :

$$X_{ijk} = \mu_i + \alpha_j(i) + \varepsilon_{jk}(i) \quad (\text{Eq 5.1})$$

- $X_{ijk}$  est la  $k$ ème répétition de la série  $j$  du laboratoire  $i$ ,
- $\mu_i$  est la moyenne générale des résultats du laboratoire  $i$ ,
- $\alpha_j(i)$  correspond à l'écart entre la moyenne de la  $j$ -ème série et la moyenne  $\mu_i$  du laboratoire  $i$ ;  $\alpha_j(i)$  est considéré comme une variable aléatoire ayant une distribution normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_{B,i}^2$ .
- $\mu_i + \alpha_j(i)$  est la moyenne dans la série  $j$  du laboratoire  $i$  ;
- $\varepsilon_{jk}(i)$  est l'erreur expérimentale qui correspond à la différence entre l'observation  $X_{ijk}$  et la moyenne de la série  $j$  du laboratoire  $i$  ;  $\varepsilon_{jk}(i)$  est considéré comme une variable aléatoire ayant une distribution normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_{w,i}^2$ .

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

- $\sigma_{B,i}^2$  représente la variance inter-série du laboratoire i.
- $\sigma_{w,i}^2$  représente la variance intra-série du laboratoire i.

Les paramètres des modèles  $\mu_i$ ,  $\sigma_{w,i}^2$  et  $\sigma_{B,i}^2$  sont estimés par la méthode de la vraisemblance restreint. Cette dernière consiste à trouver les valeurs des paramètres qui maximisent la fonction représentant la vraisemblance d'observer les données générées [104,110].

Nous pouvons calculer le biais relatif par la formule suivante :

$$Biais \% = \frac{\hat{\mu}_2 - \hat{\mu}_1}{\hat{\mu}_1} \times 100 \quad (\text{Eq 5.2})$$

Où  $\hat{\mu}_1$  correspond à la moyenne générale des résultats du laboratoire émetteur et  $\hat{\mu}_2$  correspond à la moyenne générale des résultats du laboratoire receveur.

D'autre part, la variance de fidélité intermédiaire dans chaque laboratoire est estimée par la somme des estimations des variances intra- et inter-séries :

$$\sigma_{FI,i}^2 = \sigma_{w,i}^2 + \sigma_{B,i}^2 \quad (\text{Eq 5.3})$$

Le coefficient de variation de fidélité intermédiaire ( $CV_{FI,i}$ ) exprimé en pourcentage par la relation suivante :

$$CV_{FI,i} = \frac{\sigma_{FI,i}}{\hat{\mu}_i} \times 100 \quad (\text{Eq 5.4})$$

A partir de ces différents paramètres, il est alors possible d'étudier la comparaison entre les résultats des sites donneur(s) et receveur(s) et d'estimer, au moyen de trois approches statistiques classiques, la fidélité et la justesse du transfert réalisé, également via la nouvelle approche basée sur l'erreur totale, d'évaluer l'exactitude du transfert.

### 1. Approches statistiques conventionnelles

L'erreur systématique ou justesse (biais) et l'erreur aléatoire ou fidélité (variance) sont les deux types d'erreur sur lesquelles portent les critères décision.

Il faut donc montrer que :

- En moyenne, les résultats dans le laboratoire receveur sont comparables à ceux fournis par le laboratoire émetteur (justesse),
- La variabilité des résultats (fidélité) du laboratoire receveur est acceptable.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Si ces deux critères sont remplis, alors le transfert de la méthode peut être accepté.

### 1.1.Fidélité

#### 1.1.1. Approche descriptive

Dans cette méthode, la fidélité est estimée en comparant les CV du laboratoire receveur à une valeur limite  $\lambda$  définie a priori par l'équipe de transfert. En tenant compte de la planification expérimentale, ces coefficients de variation calculés définissent la répétabilité ou la fidélité intermédiaire du receveur.

Le transfert peut être accepté au niveau de la fidélité, si le CV observé est inférieur à  $\lambda$ ,

#### 1.1.2. Approche par l'équivalence

Cette méthode a pour objectif de comparer la borne supérieure LS de l'intervalle de confiance unilatéral à  $(1-\alpha)$  du coefficient de variation de fidélité intermédiaire du receveur à une limite d'acceptation  $\lambda$  fixée a priori

Si la borne supérieure est inférieure à  $\lambda$ , alors le transfert peut être accepté au niveau de la fidélité.

Si  $MSER < MSMR$

Avec  $MSER$  : carré moyen de l'erreur résiduelle du laboratoire receveur par l'ANOVA et  $MSMR$  : carré moyen du modèle ANOVA pour le laboratoire receveur ;

Alors

$$L_{s, \sigma_{FI,i}^2} = \sigma_{FI,R}^2 + \sqrt{\left(\frac{J-1}{Q_{X^2(\alpha, J-1)}} - 1\right)^2 \left(\frac{MSMR}{K}\right)^2 + \left(\frac{JK-1}{Q_{X^2(\alpha, JK-1)}} - 1\right)^2 \left(1 - \frac{1}{K}\right)^2 MSE_R^2} \quad (\text{Eq 5.5})$$

Où  $\sigma_{FI,R}$  est l'écart-type de fidélité intermédiaire du laboratoire receveur

$Q_{X^2(\alpha, J-1)}$  et  $Q_{X^2(\alpha, JK-1)}$  correspondent aux quantiles de la loi Chi-carré à respectivement J-1 et JK-1 degrés de liberté.

Sinon :

$$L_{s, \sigma_{FI,i}^2} = \frac{(JK-1)\sigma_{FI,R}^2}{Q_{X^2(\alpha, JK-1)}} \quad (\text{Eq 5.6})$$

Où  $Q_{X^2(\alpha, JK-1)}$  est la quantile de la loi Chi-carré à JK-1 degrés de liberté.

Cette borne supérieure peut être exprimée de manière relative par la relation suivante :

$$L_{s,CV_{FI,R}} = 100 \times \frac{\sqrt{L_{s,\sigma_{FI,i}^R}}}{\hat{\mu}_R} \quad (\text{Eq 5.7})$$

Si la borne supérieure  $L_s$  est inférieure à  $\lambda$ , alors le transfert peut être accepté en termes de fidélité.

### 1.2. Justesse

#### 1.2.1. Approche descriptive

La justesse est évaluée en comparant l'estimation du biais relatif à la limite d'acceptation  $\lambda$ , définie à priori par l'équipe responsable du transfert.

#### 1.2.2. Approche par l'équivalence

La comparaison des moyennes repose désormais sur deux tests unilatéraux. Les limites d'acceptabilité  $\lambda_1$  (négatif) et  $\lambda_2$  (positif) sont fixées a priori par l'équipe chargée du transfert et correspondent aux différences maximales tolérées entre les moyennes de l'émetteur et du receveur ou encore aux différences entre les vraies moyennes qui seraient considérées comme « analytiquement » significatives.

Pratiquement, un intervalle de confiance est construit  $(1-2\alpha)$  pour la différence entre les deux moyennes, et comparé aux limites d'acceptabilité  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  [111,113].

La décision sur l'équivalence des moyennes se prend alors comme suit :

Si l'intervalle de confiance à  $(1-2\alpha)$  pour la différence entre les moyennes est inclus dans l'intervalle d'acceptabilité  $[\lambda_1, \lambda_2]$ , alors les moyennes peuvent être considérées comme égales ; Sinon les moyennes sont considérées comme différentes.

Deux tests d'hypothèses unilatéraux sont utilisés afin de comparer les deux moyennes des deux laboratoires

$$H_{01}: \mu_E - \mu_R < \lambda_1 \text{ vs. } H_{11}: \mu_E - \mu_R \geq \lambda_1$$

$$H_{02}: \mu_E - \mu_R > \lambda_2 \text{ vs. } H_{12}: \mu_E - \mu_R \leq \lambda_2$$

Où  $\lambda$  représente la différence maximale tolérée entre le laboratoire receveur et le laboratoire émetteur. Dans la majorité des cas, nous avons  $\lambda_1 = -\lambda_2$ .

Si, selon le test de Student, les deux hypothèses nulles  $H_{01}$  et  $H_{02}$  sont rejetées, cela signifie que la moyenne du receveur est probablement située à une distance inférieure à  $\lambda$  de la



## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

moyenne de l'émetteur et par conséquent peut être considérée comme comparable à celle de l'émetteur [114-119].

Pratiquement on construit un l'intervalle de confiance à  $(1-2\alpha)$  pour la différence entre les moyennes puis on le compare à  $[\lambda_1 ; \lambda_2]$  :

$$[(\hat{\mu}_R - \hat{\mu}_E) - Q_t(1 - \alpha; \nu)\hat{\sigma}_{\mu_R - \mu_E}; (\hat{\mu}_R - \hat{\mu}_E) + Q_t(1 - \alpha; \nu)\hat{\sigma}_{\mu_R - \mu_E}] \quad (\text{Eq 5.8})$$

Et

$$\hat{\sigma}_{\mu_R - \mu_E}^2 = \hat{\sigma}_{\mu_R}^2 + \hat{\sigma}_{\mu_E}^2 = \left( \frac{\hat{\sigma}_{B,R}^2}{J_R} + \frac{\hat{\sigma}_{W,R}^2}{J_R k_R} \right) + \left( \frac{\hat{\sigma}_{B,E}^2}{J_E} + \frac{\hat{\sigma}_{W,E}^2}{J_E k_E} \right) \quad (\text{Eq 5.9})$$

Où :

- $Q_t(1 - \alpha; \nu)$  est le quantile supérieur  $(1-\alpha)$  de la loi t de Student à  $\nu$  degré de liberté
- $\nu$  représente de degré de liberté calculé selon méthode de Satterthwaite.

La décision sur l'équivalence des moyennes se prend alors comme suit :

- Si l'intervalle de confiance à  $(1-2\alpha)$  pour la différence entre les moyennes calculées sous  $H_0$  n'est pas inclus dans l'intervalle  $[\lambda_1, \lambda_2]$ , alors les moyennes sont considérées comme différentes;
- Sinon les moyennes sont considérées comme équivalentes.

### 1.2.3. Approche par la différence.

Dans ce cas, il s'agit de la comparaison de deux moyennes à l'aide de test de Student classique. Un intervalle de confiance est construit à un niveau de confiance  $(1-\alpha)$  pour la différence entre les deux moyennes c'est-à-dire un intervalle dans lequel il y a de bonnes raisons de croire qu'il contient la vraie valeur de la différence [112].

La décision s'effectue comme suit :

- Le transfert est dit acceptable, si l'intervalle de confiance de la différence entre les moyennes calculées contient 0.
- Sinon le transfert est rejeté pour ce critère.

## 2. Approche basée sur l'erreur totale

Cette approche est née sur le constat, d'une part, des restrictions des approches statistiques conventionnelles et, d'autre part, qu'une méthode juste et fidèle ne produit pas nécessairement des résultats exacts. Il convient de rappeler que l'objectif de toute méthode analytique

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

quantitative est d'obtenir des résultats suffisamment proches de la vraie valeur (inconnue) de la quantité mesurée.

Il faut donc montrer que, pour la plupart des échantillons analysés par le receveur, l'écart entre le résultat obtenu ( $X$ ) et la vraie valeur ( $\mu$ ) est inférieur à une limite d'acceptation  $\lambda$  qui peut varier selon la finalité de la méthode. Statistiquement, il faut s'assurer que la probabilité c'obtenir une différence entre le résultat et la vraie valeur en dessous de  $\lambda$  est supérieure à un niveau  $\beta$ :  $P(|X - \mu| < \lambda) > \beta$  (Eq 5.10)

Cette approche combine les erreurs systématique et aléatoire, du laboratoire receveur en utilisant un outil statistique appelé « Intervalle de Tolérance » dans lequel nous nous attendons à trouver  $\beta\%$  des futurs résultats ( $\beta$ -expectation tolerance interval en anglais) :

$$[\hat{\mu}_R - k\hat{\sigma}_{FI,R}; \hat{\mu}_R + k\hat{\sigma}_{FI,R}] \quad (\text{Eq 5.11})$$

Où  $\hat{\mu}_R$  est l'estimation de la moyenne des résultats du laboratoire receveur,  $\hat{\sigma}_{FI,R}$ , variance de fidélité intermédiaire du laboratoire receveur, et  $k$  est déterminé de telle façon que la proportion attendue  $\beta$  de la population soit dans cet intervalle.

L'objectif donc est de prouver que la quasi-totalité des résultats sont proches de la valeur vraie, nous devons comparer cet intervalle de tolérance à la valeur de référence.

Cependant, la valeur de référence est donnée par le laboratoire émetteur car un transfert analytique est souvent effectué en utilisant un lot d'échantillons de concentration en analyte inconnue et rarement des échantillons reconstitués. La différence entre les résultats et la valeur nominale du lot pourrait très bien être due, par exemple, à son instabilité, surtout s'il n'est pas récent. En outre, la référence ne doit pas être la moyenne des résultats obtenus chez l'émetteur mais plutôt l'intervalle de confiance de la moyenne. En effet, l'émetteur peut commettre des erreurs même s'il maîtrise la méthode, et la moyenne des résultats est entachée d'incertitude.

Par conséquent, en notant, d'une part,  $L_E$  et  $U_E$  respectivement sont les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance de la moyenne du laboratoire émetteur, et d'autre part,  $L_R$  et  $U_R$  les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de tolérance des résultats pour le laboratoire receveur. Ce dernier  $[L_R, U_R]$  qui doit se trouver dans l'intervalle de décision exprimé comme suit  $[U_E(1 - \lambda); L_E(1 + \lambda)]$  pour accepter le transfert. Sinon, il n'y a pas de garantie suffisante que le receveur donne des résultats suffisamment proches de ceux donnés par l'émetteur et nous rejetons le transfert.

L'intervalle de tolérance pour le laboratoire receveur est exprimé comme suit :

$$\left[ \hat{\mu}_j - Q_t \left[ v, \frac{1+\beta}{2} \right] \sqrt{1 + \frac{1}{pnB_R^2}} \hat{\sigma}_{FI,R}; \hat{\mu}_j + Q_t \left[ v, \frac{1+\beta}{2} \right] \sqrt{1 + \frac{1}{pnB_R^2}} \hat{\sigma}_{FI,R} \right] \quad (\text{Eq 5.12})$$

Où :

$\hat{\mu}_R$  : Moyenne des résultats,

$$\sigma_{FI,R}^2 = \sigma_{W,R}^2 + \sigma_{B,R}^2 \quad (\text{Eq 5.13})$$

$$R_R = \frac{\sigma_{B,R}^2}{\sigma_{W,R}^2} \quad (\text{Eq 5.14})$$

$$B_R = \sqrt{\frac{R_R+1}{nR_R+1}} \quad (\text{Eq 5.15})$$

n: Nombre de répétitions par série,

p: nombre de séries,

$$v = \frac{(R_R+1)^2}{\frac{(R_R+\frac{1}{n})^2}{p-1} + \frac{1-\frac{1}{n}}{pn}} \quad (\text{Eq 5.16})$$

$Q_t \left[ v, \frac{1+\beta}{2} \right]$  est le quantile  $\beta$  de la distribution t de Student à  $v$  degrés de liberté [111].

$\beta$  : proportion attendue de résultats dans l'intervalle de tolérance.

### IV. Validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

#### 1. Matériel et méthode

##### 1.1. Réactif

- Une solution multi-éléments "A-25" (Thermo Fisher, France) a été utilisée pour préparer une solution de réglage contenant plusieurs éléments, tels que Li, Y, Tl, Co et Ce, permettant de couvrir une large gamme de masses
- Des solutions standard 1000 mg L<sup>-1</sup> de Sc, Y, In, Re, ont été achetées (certificat SPEX, France) et auprès de (Perkin Elmer, USA).
- Acide nitrique (67%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide perchlorique (50%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide fluorhydrique (48%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- Acide chlorhydrique (37%) acheté auprès de VWR (Fontenay-sous-Bois, France).
- L'argon et l'hélium ultra pure (99,9995%) acheté auprès d'AIR LIQUIDE.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

---

- Tous les produits sont préparés avec une eau purifiée à l'aide d'un système de purification Milli-QTM PLUS

### 1.2. Appareil

Pour analyser l'uranium dans les matrices phosphatées nous avons utilisé un Spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif, **OPTIMA 7000 DV**,

### 1.3. Logiciel

Une programme informatique a été codé en utilisant le logiciel Matlab 7.1 afin d'effectuer la validation, calculer les incertitudes de mesure, ainsi que pour illustrer les profils de décision.

### 1.4. Préparation de l'échantillon

Une prise de 0,25g d'une roche phosphatée d'EL JADIDA, a été digérée dans un mélange d'acide perchlorique 5 ml, acide nitrique 10ml, et 5 ml d'acide fluorhydrique, l'échantillon est ensuite évaporé à sec sur plaque chauffante à une température de 130°C, puis repris avec 10 ml d'acide chlorhydrique et chauffé pendant 30 min, à la fin la solution obtenue est transvasé dans une fiole de 50 ml et jaugé avec de l'eau ultra pure.

### 1.5. Solutions d'étalonnage

Pour l'analyse des ultra-traces d'uranium par ICP-AES nous avons préparé 50ml d'une solution intermédiaire en diluant une solution mère avec de l'eau ultra pure dans des fioles en plastique de 50ml, et à partir de cette solution intermédiaire nous avons préparé des solutions de différentes concentrations comprises entre 0mg L<sup>-1</sup> et 50 mg L<sup>-1</sup>. Toutes ces solutions ont été analysées dans 4 jours différents (P=3) avec 3 répétitions (n=3), donc le plan d'étalonnage a été adopté en 5×4×3=60.

Une concentration de 10 mg L<sup>-1</sup> Sc, Y, In et Re a été ajoutée dans chaque échantillon en tant qu'étalon interne.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Tableau 5.1 : Données d'étalonnage d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES

Concentration (mg/l)	Réponse analytique			
	Série n°1	Série n°2	Série n°3	Série n°4
0	39789,61719	40478,4	44401,0889	39512,80213
0	39731,25781	39740,8	44831,2297	38782,28711
0	40580,57767	37984,1	44091,2315	39094,68796
5	103313,9362	91700,4	117365,44	114160,6369
5	105686,6989	90227,0	119696,57	111979,4707
5	104707,1215	89529,5	117971,522	113623,9185
10	181137,3187	154859,9	202960,085	194123,8738
10	182038,8607	155275,5	202179,608	194308,518
10	183922,8258	162375,3	204857,743	199266,3526
20	295101,7762	275487,2	359127,441	337350,7174
20	290683,6883	280500,6	347781,877	348712,7937
20	295677,6598	266967,7	353355,143	350844,1408
50	741969,5157	622257,6	807822,142	804911,1638
50	738436,4253	646891,5	820300,767	800947,209
50	745880,2313	616307,2	813830,097	800298,8804

### 1.6.Solutions de validation.

Les solutions de validation ont été préparé indépendamment avec une concentration comprise entre 5 mg L<sup>-1</sup> et 100 mg L<sup>-1</sup>, dans les mêmes jours et avec les mêmes répétitions, sauf que tous les solutions de validation ont été préparées en diluant les solutions intermédiaires ainsi que les solutions préparées dans la matrice phosphatée préparée.

Une concentration de 10 mg L<sup>-1</sup> Sc, Y, In et Re a été ajoutée dans chaque échantillon en tant qu'étalon interne.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Tableau 5.2.: Données de validation d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES

Nbre de niveau	Concentration (mg/l)	Réponse analytique			
		Série n°1	Série n°2	Série n°3	Série n°4
1	5	104 955,49	96 472,85	119 924,69	116 932,52
	5	103 972,12	96 742,88	121 029,82	118 187,45
	5	104 647,68	95 091,70	121 908,36	118 638,38
2	10	175 784,98	155 377,84	193 241,44	190 340,73
	10	179 012,92	156 903,00	195 945,29	191 254,64
	10	175 620,81	154 497,84	194 111,64	190 437,96
3	20	318 470,70	273 391,29	350 781,60	345 968,59
	20	320 698,63	268 093,38	350 391,84	350 387,86
	20	317 306,52	277 072,59	351 266,24	346 603,15
4	50	738 605,69	634 979,63	798 406,45	809 477,62
	50	739 612,18	631 319,42	799 676,48	807 570,04
	50	736 788,28	634 035,96	797 175,78	807 815,29
5	100	1 461 970,56	1 232 306,72	1 556 612,24	1 583 544,88
	100	1 465 259,27	1 230 961,45	1 565 223,78	1 577 824,96
	100	1 460 079,75	1 234 635,38	1 570 880,20	1 569 152,09

### 2. Critères de validation

#### 2.1.Fonction de réponse

Afin de connaître le modèle d'étalonnage le plus approprié pour l'utilisation en routine, nous avons travaillé avec 4 fonctions de réponse pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées à savoir : la fonction linéaire simple, la fonction linéaire pondérée  $1/X$ , la fonction linéaire pondérée  $1/X^2$ , et la fonction quadratique.

Le tableau ci-dessous présente les paramètres des différents modèles permettant de calculer la concentration inverse.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.3: Paramètres des différents modèles d'étalonnage de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES**

Fonction de réponse	Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	Terme quadratique
Linéaire Simple	Série N°1	14024,46	34161,41	NA
	Série N°2	11838,48	36784,63	NA
	Série N°3	15394,17	45003,94	NA
	Série N°4	15258,91	39793,05	NA
Linéaire Pondérée (1/X)	Série N°1	13897,83	35384,12	NA
	Série N°2	11991,00	32889,48	NA
	Série N°3	15478,90	43344,09	NA
	Série N°4	15325,36	38546,75	NA
Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Série N°1	13779,91	36658,94	NA
	Série N°2	12213,26	30486,66	NA
	Série N°3	15696,06	40996,43	NA
	Série N°4	15500,76	36650,49	NA
Quadratique	Série N°1	12175,49	44222,29	35,32
	Série N°2	11869,79	36614,30	-0,60
	Série N°3	15645,74	43635,07	-4,81
	Série N°4	15492,47	38522,17	-4,46

### 2.2. Justesse

Les paramètres permettant d'étudier la justesse sont présentés dans le tableau 5.4

D'après ces résultats nous constatons que, indépendamment de la fonction de réponse utilisée et le niveau de concentration étudié, la valeur maximale du biais relatif est 3.17%, ce qui prouve que la méthode est juste.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Tableau 5.4: Paramètres de justesse pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées.

Fonction de réponse	Concentration (mg.L <sup>-1</sup> )	Biais Absolu (mg/L)	Biais Relatif (%)	Recouvrement (%)
linéaire simple	5	0,020	0,41	100,41
	10	-0,049	-0,49	99,51
	20	0,070	0,35	100,35
	50	-0,021	-0,04	99,96
	100	0,569	0,57	100,57
linéaire pondérée 1/X	5	0,110	2,20	102,20
	10	0,024	0,24	100,24
	20	0,110	0,55	100,55
	50	-0,082	-0,16	99,84
	100	0,342	0,34	100,34
linéaire pondérée 1/X <sup>2</sup>	5	0,159	3,17	103,17
	10	0,032	0,32	100,32
	20	0,031	0,15	100,15
	50	-0,419	-0,84	99,16
	100	-0,424	-0,42	99,58
Quadratique	5	-0,005	-0,11	99,89
	10	0,028	0,28	100,28
	20	0,247	1,24	101,24
	50	-0,096	-0,19	99,81
	100	-1,046	-1,05	98,95

### 2.3.Fidélité

La fidélité de la méthode a été évaluée au niveau de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire.

D'après le tableau 5.5, les coefficients de variation de répétabilité ainsi que les coefficients de variation de fidélité intermédiaire sont compris entre 2,1% et 4,8%, donc inférieurs à la limite d'acceptabilité de 15%, ce qui montre que la fidélité de la méthode ICP-AES est satisfaisante, quelle que soit la fonction de réponse et le niveau de concentration étudié.



## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.5: Paramètres de fidélité pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées**

Fonction de réponse	Concentration (mg.L-1)	Ecart-type de répétabilité	Ecart-type de Fidélité intermédiaire	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
linéaire simple	5	0,0600	0,091	1,195	1,809
	10	0,0978	0,215	0,983	2,158
	20	0,2155	0,267	1,074	1,333
	50	0,1089	0,702	0,218	1,405
	100	0,3546	1,370	0,3526	1,362
linéaire pondérée 1/X	5	0,0596	0,148	1,167	2,892
	10	0,0978	0,234	0,976	2,336
	20	0,2134	0,286	1,061	1,424
	50	0,1082	0,791	0,217	1,585
	100	0,3531	1,840	0,3519	1,834
linéaire pondérée 1/X <sup>2</sup>	5	0,0589	0,199	1,141	3,853
	10	0,0974	0,229	0,971	2,286
	20	0,2102	0,369	1,050	1,842
	50	0,1070	1,104	0,216	2,227
	100	0,3491	2,778	0,3506	2,790
Quadratique	5	0,0603	0,117	1,206	2,340
	10	0,1017	0,397	1,014	3,955
	20	0,2158	0,700	1,066	3,455
	50	0,1070	0,685	0,214	1,372
	100	0,3644	4,751	0,368	4,802

### 2.4.Profil de décision

Pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées, nous avons utilisé la nouvelle approche appelée le profil de décision qu'elle a comme principe de valider une méthode en se basant sur un intervalle d'incertitude estimé à partir d'un intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$  content » calculé en utilisant la simulation de Monte Carlo.

Tenant différentes valeurs de la proportion  $\beta$  (66,7%, 80%, 90% et 95%), et en fixant la valeur de  $\gamma$ -confiance à 95%, et la limite d'acceptation à  $\pm 15\%$ , nous avons trouvé les résultats représentés dans les tableaux 5.6 ;5.7 ;5.8 ;5.9. Par ailleurs, construire les profils de décisions présentés dans les figures 5.1-5.4.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.6: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 66.7\%$ .**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	5	4,40	-3,58	0,10	3,99
	10	4,26	-5,25	0,24	4,76
	20	3,19	-2,49	0,28	2,84
	50	2,87	-2,95	0,73	2,91
	100	3,33	-2,19	1,38	2,76
Linéaire pondérée ( $1/X$ )	5	8,42	-4,02	0,16	6,22
	10	5,14	-4,66	0,25	4,90
	20	3,68	-2,58	0,31	3,13
	50	2,94	-3,27	0,78	3,10
	100	4,05	-3,37	1,85	3,71
Linéaire pondérée ( $1/X^2$ )	5	11,35	-5,01	0,20	8,18
	10	5,29	-4,66	0,25	4,98
	20	4,15	-3,84	0,40	4,00
	50	3,55	-5,23	1,10	4,39
	100	5,23	-6,08	2,83	5,65
Quadratique	5	4,99	-5,21	0,13	5,10
	10	8,38	-7,83	0,41	8,11
	20	8,39	-5,92	0,72	7,16
	50	2,60	-2,98	0,70	2,79
	100	8,61	-10,70	4,83	9,66

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

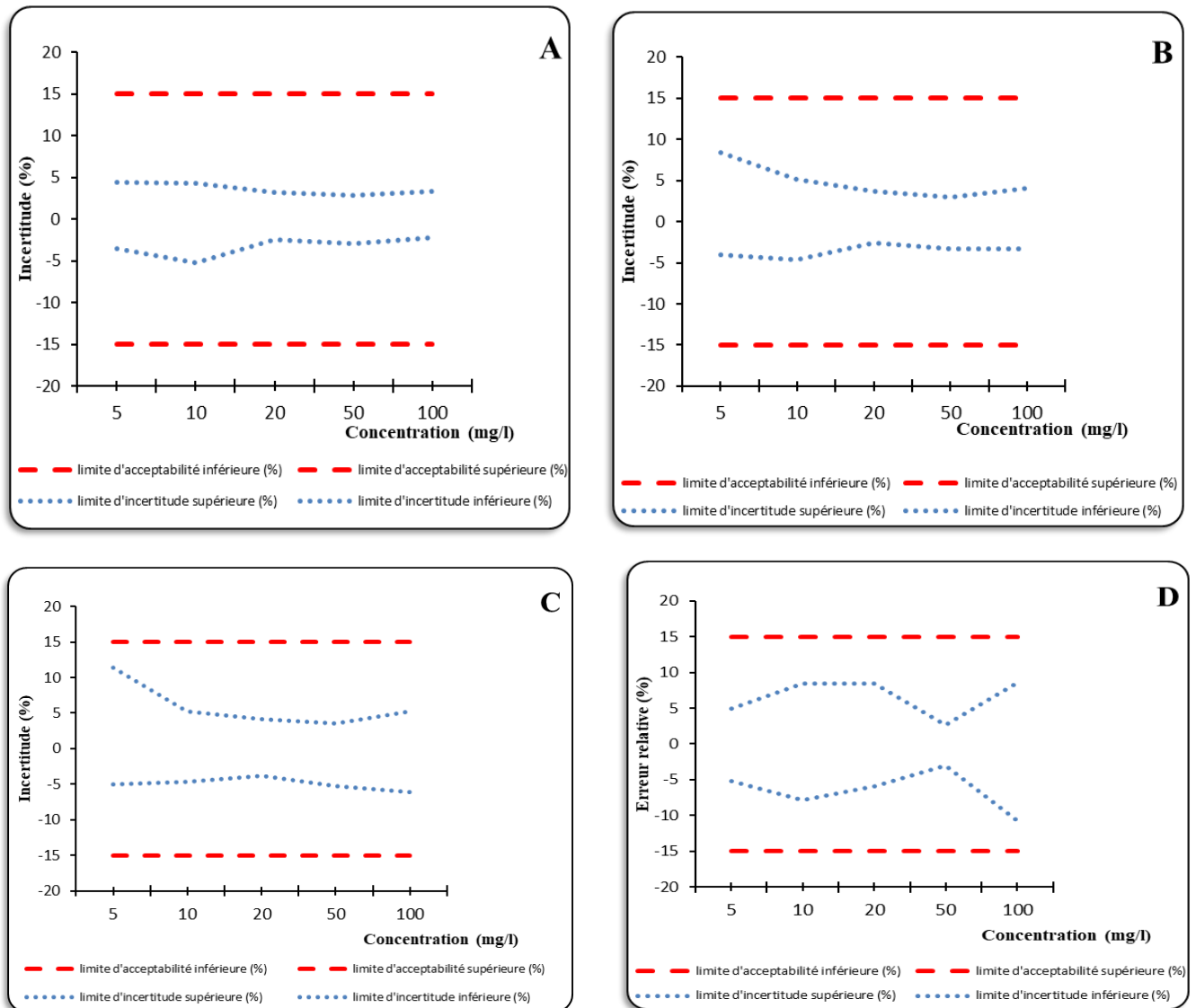


Figure 5.1 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées (Pour  $\beta = 66.7\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda = \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée 1/X, C : linéaire pondérée 1/X<sup>2</sup>, D: Quadratique).

Pour  $\beta = 66.7\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (5.6) et la figure (5.1) montrent que la méthode étudiée est déclarée valide quelle que soit la fonction de réponse utilisée, car les limites d'incertitude sont incluses dans les limites d'acceptabilité de 15%.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.7: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 80\%$**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	5	5,63	-4,82	0,13	5,22
	10	5,69	-6,67	0,31	6,18
	20	4,22	-3,52	0,39	3,87
	50	3,63	-3,72	0,92	3,68
	100	4,31	-3,17	1,87	3,74
Linéaire pondérée ( $1/X$ )	5	10,50	-6,11	0,21	8,30
	10	6,92	-6,44	0,33	6,68
	20	4,68	-3,58	0,41	4,13
	50	4,03	-4,36	1,05	4,20
	100	5,23	-4,54	2,44	4,88
Linéaire pondérée ( $1/X^2$ )	5	14,14	-7,79	0,27	10,97
	10	6,74	-6,11	0,32	6,43
	20	5,47	-5,16	0,53	5,32
	50	4,91	-6,59	1,44	5,75
	100	6,88	-7,72	3,65	7,30
Quadratique	5	6,48	-6,69	0,16	6,58
	10	11,00	-10,44	0,54	10,72
	20	10,96	-8,48	0,97	9,72
	50	3,51	-3,89	0,92	3,70
	100	11,44	-13,53	6,24	12,48

De même Pour  $\beta = 80\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (5.7) et la figure (5.2) montrent que, quelle que soit la fonction de réponse utilisée toutes les limites d'incertitude sont incluses dans les limites d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode étudiée peut être déclarée valide pour toutes les fonctions de réponses.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.8: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta=90\%$**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	5	7,25	-6,44	0,17	6,85
	10	7,18	-8,17	0,38	7,67
	20	5,25	-4,55	0,49	4,90
	50	4,77	-4,85	1,20	4,81
	100	5,25	-4,11	2,34	4,68
Linéaire pondérée ( $1/X$ )	5	12,91	-8,52	0,27	10,71
	10	8,90	-8,42	0,43	8,66
	20	5,82	-4,72	0,53	5,27
	50	5,21	-5,54	1,34	5,37
	100	6,71	-6,02	3,18	6,36
Linéaire pondérée ( $1/X^2$ )	5	17,21	-10,87	0,35	14,04
	10	8,57	-7,94	0,41	8,26
	20	6,89	-6,58	0,67	6,74
	50	6,84	-8,51	1,92	7,67
	100	9,05	-9,90	4,74	9,48
Quadratique	5	8,46	-8,68	0,21	8,57
	10	14,03	-13,48	0,69	13,76
	20	13,22	-10,75	1,20	11,98
	50	4,57	-4,95	1,19	4,76
	100	15,13	-17,22	8,09	16,18

Pour  $\beta = 90\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (5.8) et la figure (5.3) montrent que les limites d'incertitude sont incluses dans la limite d'acceptabilité de 15% sauf si nous utilisons la fonction linéaire, linéaire pondérée  $1/X$ , Donc la méthode peut être déclarée valide pour ces fonctions de réponse.

Par contre pour la fonction linéaire pondérée  $1/X^2$  nous constatons que pour le plus faible niveau de concentration les limites d'incertitude inférieures dépassent très légèrement la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée valide pour les niveaux de concentration de 10ppm, 20ppm, 50ppm, et 100ppm et non valide pour la concentration de 5ppm.

Pour la fonction quadratique nous constatons que pour le plus grand niveau de concentration les limites d'incertitude inférieure et supérieure dépassent très légèrement la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée valide pour les niveaux de concentration de 5ppm, 10ppm, 20 ppm, et 50ppm et non valide pour la concentration de 100ppm.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.9: Résultats de validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées pour  $\gamma=95\%$  et  $\beta= 95\%$**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Limites d'incertitude (%)		Incertitude ( $\mu\text{g/ml}$ )	Incertitude élargie relative (%)
		Supérieure	Inférieure		
Linéaire simple	5	8,35	-7,54	0,20	7,94
	10	8,73	-9,72	0,46	9,22
	20	6,26	-5,56	0,59	5,91
	50	5,67	-5,75	1,43	5,71
	100	6,10	-4,96	2,76	5,53
Linéaire pondérée (1/X)	5	15,03	-10,63	0,32	12,83
	10	10,34	-9,86	0,51	10,10
	20	6,96	-5,86	0,64	6,41
	50	6,35	-6,68	1,63	6,52
	100	7,77	-7,09	3,71	7,43
Linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	5	19,56	-13,21	0,41	16,39
	10	10,18	-9,55	0,49	9,87
	20	8,33	-8,03	0,82	8,18
	50	7,95	-9,63	2,20	8,79
	100	10,76	-11,61	5,59	11,19
Quadratique	5	9,92	-10,14	0,25	10,03
	10	16,79	-16,24	0,83	16,51
	20	15,53	-13,05	1,43	14,29
	50	5,32	-5,70	1,38	5,51
	100	17,59	-19,68	9,32	18,63

Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$ , le tableau (5.9) et la figure (5.4) montrent que les limites d'incertitude sont incluses dans la limite d'acceptabilité de 15% sauf si nous utilisons la fonction linéaire. Donc la méthode peut être déclarée valide pour cette fonction de réponse.

Par contre pour la fonction linéaire pondérée 1/X, et linéaire pondérée 1/X<sup>2</sup> nous constatons que pour le plus faible niveau de concentration les limites d'incertitude inférieures dépassent très légèrement la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée valide pour les niveaux de concentration de 10ppm, 20ppm, 50ppm, et 100ppm et non valide pour la concentration de 5ppm.

Pour la fonction quadratique nous constatons que les limite d'incertitude inférieures et supérieures dépassent à plusieurs niveaux de concentration la limite d'acceptabilité de 15%. Donc la méthode peut être déclarée non valide.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

### V. Transfert de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Dans le cadre de ce travail, nous avons proposé une nouvelle approche basée sur l'incertitude de mesure comme critère de décision pour évaluer le transfert des méthodes analytiques. C'est un outil qui utilise la notion de l'incertitude basée sur l'erreur totale, et qui est basée sur le calcul de l'intervalle de tolérance de type «  $\beta, \gamma$ -content » en utilisant la simulation de Monte Carlo.

La décision sur le rejet ou l'acceptation d'un transfert d'une méthode analytique repose sur l'intervalle de décision. Ce dernier est estimé à partir de l'intervalle de confiance  $[L_E; U_E]$  du laboratoire émetteur et l'intervalle de tolérance ou d'incertitude  $[L_R; U_R]$  des résultats du laboratoire receveur.  $L_R$  et  $U_R$  représentent respectivement les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle d'incertitude du laboratoire receveur et  $L_E$  et  $U_E$  représentent respectivement les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance du laboratoire émetteur.

Les limites d'incertitude sont estimées en utilisant l'approche illustrée dans le chapitre 3 (IV.2)

L'analyse de l'uranium dans le laboratoire receveur a été effectuée selon le protocole suivant :

Nous avons préparé une solution de 10 mg/l dans une matrice phosphatée selon le protocole décrit dans le (chap 4. II.1.4.)

Puis nous avons analysé cette solution par ICP-AES dans 4 jours différents ( $p=4$ ), et pour chaque jour nous avons réalisé 3 répétitions ( $n=3$ )

En ce qui concerne le laboratoire émetteur, il a analysé une solution de 10mg/l dans une matrice phosphatée préparée avec le même mode opératoire du laboratoire récepteur. L'analyse a été effectuée 10 fois ( $n=10$ ).

En ce qui concerne la fonction de réponse nous avons travaillé avec la fonction, linéaire simple, linéaire pondérée ( $1/X$ ), linéaire pondérée ( $1/X^2$ ), et quadratique. Le tableau 5.10 et 5.11 présentent respectivement les paramètres des fonctions de réponse de l'émetteur et le receveur.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.10: Paramètres de fonctions de réponse de l'émetteur**

Fonction de réponse	Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	Terme quadratique
Linéaire Simple	Série N°1	11611,10	32998,00	NA
Linéaire Pondérée	Série N°1	11651,20	31359,00	NA
Linéaire Pondérée	Série N°1	11718,00	30642,00	NA
Quadratique	Série N°1	11087,00	1035,08	-102,24

**Tableau 5.11 : Paramètres de fonctions de réponse du receveur**

Fonction de réponse	Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	Terme quadratique
Linéaire Simple	Série N°1	14024,46	34161,41	NA
	Série N°2	11838,48	36784,63	NA
	Série N°3	15394,17	45003,94	NA
	Série N°4	15258,91	39793,05	NA
Linéaire Pondérée (1/X)	Série N°1	13897,83	35384,12	NA
	Série N°2	11991,00	32889,48	NA
	Série N°3	15478,90	43344,09	NA
	Série N°4	15325,36	38546,75	NA
Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Série N°1	13779,91	36658,94	NA
	Série N°2	12213,26	30486,66	NA
	Série N°3	15696,06	40996,43	NA
	Série N°4	15500,76	36650,49	NA
Quadratique	Série N°1	12175,49	44222,29	35,32
	Série N°2	11869,79	36614,30	-0,60
	Série N°3	15645,74	43635,07	-4,81
	Série N°4	15492,47	38522,17	-4,46

Les concentrations prédites du laboratoire émetteur et du laboratoire receveur sont calculées en utilisant les paramètres mentionnés dans le (tableau 5.11).



## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.12 : concentration prédite obtenu par le laboratoire émetteur pour les différentes fonctions de réponse utilisées**

Concentration introduite (mg/l)	Concentration Trouvée (mg/l)			
	Linéaire simple	linéaire pondérée (1/X)	linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Quadratique
10	10,10	10,10	10,10	10,10
10	10,11	10,11	10,11	10,11
10	10,06	10,06	10,06	10,06
10	9,89	9,89	9,89	9,89
10	9,88	9,88	9,88	9,88
10	9,93	9,93	9,93	9,93
10	10,00	10,00	10,00	10,00
10	10,03	10,03	10,03	10,03
10	9,89	9,89	9,89	9,89
10	9,99	9,99	9,99	9,99

Les paramètres de variabilité pour le laboratoire émetteur sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5.13 : paramètres de variabilité pour le laboratoire émetteur**

Fonction de réponse	Linéaire Simple	Linéaire Pondérée (1/X)	Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Quadratique
Moyenne $\mu_E$	9,99	10,09	10,10	10,11
Variance $\sigma_E^2$	0,01	0,01	0,01	0,01

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.14 : concentrations prédites obtenus par le laboratoire Recepteur pour les différentes fonctions de réponse utilisées**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Concentration trouvée (mg/l)			
		Série n°1	Série n°2	Série n°3	Série n°4
Linéaire Simple	10	10,10	10,02	9,63	9,87
	10	10,33	10,15	9,81	9,93
	10	10,09	9,94	9,69	9,87
Linéaire Pondérée (1/X)	10	10,10	10,22	9,68	9,90
	10	10,33	10,34	9,86	9,96
	10	10,09	10,14	9,74	9,91
Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	10	10,10	10,23	9,70	9,92
	10	10,33	10,35	9,87	9,97
	10	10,08	10,15	9,76	9,92
Quadratique	10	10,49	10,01	9,59	9,83
	10	10,74	10,14	9,76	9,89
	10	10,47	9,94	9,65	9,83

Puisque dans le laboratoire receveur on a 4 séries donc une variance de répétabilité ( $\sigma_{w,R}^2$ ) et une variance de fidélité intermédiaire ( $\sigma_{FI,R}^2$ ) faut être estimées en plus de la moyenne ( $\mu_R$ ):

**Tableau 5.15 : paramètres de variabilité pour le laboratoire Recepteur**

Fonction de réponse	Linéaire Simple	Linéaire Pondérée (1/X)	Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Quadratique
Moyenne $\mu_E$	9,951	10,023	10,032	10,028
variance de répétabilité $\sigma_{w,R}^2$	0,010	0,009	0,009	0,010
variance de fidélité intermédiaire $\sigma_{FI,R}^2$	0,046	0,054	0,053	0,157

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

### 1. Approches statistiques conventionnelles

#### 1.1. Justesse

Les deux échantillons sont indépendants. On va supposer que le premier (Emetteur) est généré par une loi normale d'espérance  $\hat{\mu}_E$  et d'écart-type  $\sigma_E$  et le second (Receveur) par une loi normale d'espérance  $\hat{\mu}_R$  et d'écart-type  $\sigma_R$ . La différence entre les deux espérances va être estimée par

$$\hat{\mu}_E - \hat{\mu}_R \quad (\text{Eq 5.17})$$

L'intervalle de confiance de la différence entre les moyennes ( $\hat{\mu}_E - \hat{\mu}_R$ ) venant de deux échantillons indépendants de taille  $n_E$  et  $n_R$  est

$$\hat{\mu}_E - \hat{\mu}_R \pm t \times \hat{\sigma} \sqrt{\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_R}\right)} \quad (\text{Eq 5.18})$$

Où t est à lire dans la table de la loi de Student à la ligne  $n_E+n_R-2$  ddl

$$\text{Avec } \hat{\sigma} = \sqrt{\frac{(n_E-1) \times \sigma_E^2 + (n_R-1) \times \sigma_R^2}{n_1+n_2-2}} \quad (\text{Eq 5.19})$$

**Tableau 5.16 : les intervalles de confiance calculés pour étudier la justesse**

Fonction de réponse	linéaire simple	linéaire pondérée (1/X)	linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Quadratique
Intervalle de confiance	[-0,079 ; 0,15]	[-0,055 ; 0,20]	[-0,06 ; 0,19]	[-0,12 ; 0,28]

Quel que soit la fonction de réponse utilisée et pour  $\beta=95\%$ , la valeur zéro appartient à tous les intervalles de confiance obtenus, donc le transfert est considéré acceptable.

#### 1.2. Fidélité

Pour le critère de fidélité, le CV de fidélité intermédiaire du receveur est compris entre 2,16% et 3,95%. Etant donné que ces coefficients de variation sont inférieurs à la limite d'acceptation de 15%, le transfert est accepté au niveau de la fidélité quel que soit la fonction de réponse utilisée.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

**Tableau 5.17: Paramètres de fidélité pour étudier le transfert de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Ecart-type de répétabilité	Ecart-type de Fidélité intermédiaire	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
linéaire simple	10	0,098	0,21	0,98	2,16
linéaire pondérée (1/X)	10	0,097	0,23	0,97	2,33
linéaire pondérée 1/X <sup>2</sup>	10	0,097	0,23	0,97	2,29
Quadratique	10	0,102	0,40	1,01	3,96

### 2. Approche basée sur l'incertitude de mesure

C'est une approche qui repose sur l'estimation de l'intervalle de décision calculé à partir de l'intervalle de confiance  $[L_E; U_E]$  du laboratoire émetteur, aussi sur l'intervalle d'incertitude  $[L_R; U_R]$  calculé à partir de l'intervalle de tolérance du laboratoire receveur de type «  $\beta, \gamma$  content » en se basant sur la simulation de Monte Carlo.

Afin de bâtir l'intervalle de décision, tout d'abord nous avons calculé l'intervalle de confiance de la moyenne des résultats de l'émetteur pour  $\alpha=50\%$

**Tableau 5.18 : l'intervalle de confiance et de décision du laboratoire émetteur**

	linéaire simple	linéaire pondérée (1/X)	linéaire pondérée (1/X <sup>2</sup> )	Quadratique
Intervalle de confiance	[9,92 ; 10,05]	[10,03 ; 10,16]	[10,03 ; 10,16]	[10,04 ; 10,18]
Intervalle de décision	[8,54 ; 11,41]	[8,64 ; 11,54]	[8,64 ; 11,54]	[8,65 ; 11,55]

En ce qui concerne l'estimation de l'intervalle d'incertitude du laboratoire receveur, nous calculons dans un premier temps l'intervalle de tolérance de type «  $\beta, \gamma$  content » selon l'équation (Eq 3.6)

Deuxièmement nous estimons l'incertitude de mesure en utilisant l'équation (Eq 3.12). Finalement, et en se basant sur l'équation (Eq 3.15) nous pouvons calculer l'intervalle d'incertitude.

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

Par exemple pour une fonction linéaire simple et pour  $\beta=66.7\%$  et  $\gamma=95\%$ , l'intervalle de tolérance vaut à :

$$[9.31 ; 10.59]$$

L'incertitude de mesure obtenue égale à

$$u(z) = \frac{U_k - L_k}{2t(v)} = 0.2302$$

A la suite, l'intervalle d'incertitude estimé est :

$$[9.49 ; 10.41]$$

**Tableau 5.19 : l'intervalle d'incertitude pour  $\gamma=95\%$  et différentes valeurs de  $\beta$**

Fonction de réponse	Concentration (mg/l)	Valeur $\beta$ (%)	Intervalle de tolérance	Incertitude de mesure	Intervalle d'incertitude
Linéaire Simple	10	66,7	[9,31 ; 10,59]	0,23	[9,49 ; 10,41]
		80	[9,08 ; 10,82]	0,31	[9,32 ; 10,58]
		90	[8,88 ; 11,02]	0,38	[9,18 ; 10,72]
		95	[8,62 ; 11,28]	0,48	[8,99 ; 10,91]
Linéaire Pondérée (1/X)	10	66,7	[9.32 ; 10.73]	0.25	[9.52 ; 10.52]
		80	[9.06 ; 10.99]	0.34	[9.34 ; 10.70]
		90	[8.85 ; 11.20]	0.41	[9.19 ; 10.85]
		95	[8.56 ; 11.49]	0.52	[8.99 ; 11.06]
Linéaire Pondérée (1/X <sup>2</sup> )	10	66,7	[9.36 ; 10.70]	0.24	[9.55 ; 10.51]
		80	[9.14 ; 10.93]	0.32	[9.40 ; 10.67]
		90	[8.85 ; 11.21]	0.42	[9.19 ; 10.87]
		95	[8.62 ; 11.44]	0.50	[9.03 ; 11.03]
Quadratique	10	66,7	[8.80 ; 11.26]	0.40	[9.22 ; 10.84]
		80	[8.39 ; 11.66]	0.54	[8.95 ; 11.11]
		90	[7.97 ; 12.08]	0.68	[8.67 ; 11.38]
		95	[7.58 ; 12.48]	0.81	[8.41 ; 11.64]

Pour les fonctions linéaire simple, linéaire pondérée (1/X), et linéaire pondérée (1/X<sup>2</sup>), on constate que quel que soit la valeur de  $\beta$ , l'intervalle d'incertitude tombe totalement dans

## Chapitre 5 : Validation analytique et Transfert d'une méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées

---

l'intervalle de décision, donc le transfert de la méthode est acceptable. Par contre pour la fonction quadratique on constate que l'intervalle d'incertitude tombe totalement dans l'intervalle de décision si la valeur de  $\beta$  égale à 66,7% ou bien 80% ou 90% mais pour une valeur de  $\beta$  égale à 95% l'intervalle d'incertitude ne se trouve pas dans l'intervalle de décision. De ce fait, on peut déclarer que le laboratoire receveur maîtrise totalement la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées, et qu'il est capable de l'utiliser en routine.

### VI. Conclusion

En liant le transfert analytique à l'incertitude de mesure, nous avons essayé dans ce chapitre de donner les garanties aux laboratoires ainsi qu'aux organismes réglementaire que chaque résultat futur qui sera obtenu lors de l'analyse de routine par le laboratoire récepteur sera suffisamment proche de la quantité réelle inconnue de l'analyte.

Deux approches sont utilisées pour étudier le transfert analytique : l'approche conventionnelles basée sur l'étude de la fidélité et la justesse séparément, et l'approche basée sur l'incertitude de mesure en utilisant notre profil de décision. Les résultats obtenus ont montré la réussite du transfert pour plusieurs fonctions de réponses. En choisissant la bonne valeur de  $\beta$ , les résultats obtenus à partir des deux approches utilisées, ont montré la réussite du transfert pour plusieurs fonctions de réponses.

# Conclusion générale

## Conclusion générale

---

Cette thèse de recherche s'intéresse à trois outils chimométriques majeurs pour prouver que les résultats fournis par le laboratoire seront fiables et répondent aux besoins de client.

Dans un premier temps on s'est focalisé à développer une nouvelle stratégie globale pour la validation analytique en se basant sur le concept de l'incertitude. Cette stratégie qui a été convertie en dispositif décisionnel graphique appelé le profil de décision, s'appuie sur la simulation de Monte Carlo comme une voie de calcul pour prédire l'intervalle de d'incertitude en passant tout d'abord par l'estimation de l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$ -content ». Cette approche permet de donner aux autorités les garanties que chaque mesure obtenue ultérieurement en routine soit fiable et inclus dans un intervalle d'acceptation.

Pour tester la fiabilité de notre stratégie, on a utilisé son algorithme pour la validation de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les matrices phosphatées. Tentant plusieurs valeurs de  $\beta$ , les résultats obtenus de nos calculs ont indiqués que notre stratégie peut supporter plusieurs fonctions de réponse, mais la fonction la plus adéquate à l'usage en routine est la fonction linéaire simple. De ce fait notre recherche a démontré une fiabilité et flexibilité dans la prise de décision en restreignant les tests statistiques utilisés dans l'approche classique de la validation

La deuxième partie de cette thèse concerne l'estimation de l'incertitude de mesure puisque cette dernière est considéré comme l'un des prescriptions techniques fondamentales pour prouver la fiabilité des résultats. Dans ce travail on a essayé d'estimer l'incertitude de mesure en utilisant deux méthode : une approche descendante « Top-down » décrite par le Comité des Méthodes Analytiques de la Royal Society of Chemistry (AMC), et qui est basé sur les données de validation et plus particulièrement l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$ -content » calculé lors de l'évaluation du profil de décision. La deuxième méthode utilisée pour estimer l'incertitude est la méthode ascendante « Bottom-up » et qui est décrite dans le « guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » GUM comme étant l'approche la plus populaire et la plus utilisée, et qui est basée sur l'identification et la quantification de tous les composants de l'incertitude de mesure.

Pour prouver la fiabilité des incertitudes calculé à partir des données de validation on a procédé à une étude statistiquement comparative en utilisant le test de Fisher entre ces deux méthodes de calcul Top-Down et Bottom-up. Cette étude comparative qui nous a aidé à démontré que les incertitudes de mesure estimées en utilisant ces deux méthodes sont statistiquement égale si la valeur de  $\beta$  est supérieure à 66.7%, ce qui prouve que notre approche permet d'estimer parfaitement l'incertitude de mesure.



## Conclusion générale

---

La dernière partie de ce travail concerne l'un des étapes les plus cruciales dans le cycle de vie d'une méthode, on parle ici du transfert analytique. A ce stade on a essayé de démontrer que l'échec ou la réussite du transfert de méthode est lié à l'évaluation de l'incertitude de mesure. De ce fait on a utilisé notre outil décisionnel appelé le profil de décision et qui est basé sur la notion de l'incertitude ainsi que sur l'intervalle de tolérance de type «  $\beta$ - $\gamma$ -content » afin de décider de la réussite du transfert analytique de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les matrices phosphatées tout en contrôlant, strictement, le risque associé à l'utilisation de la procédure par le laboratoire receveur.

Deux approches sont utilisées ici pour étudier le transfert analytique : l'approche conventionnelles basée sur l'étude de la fidélité et la justesse séparément, l'approche basée sur l'incertitude de mesure en utilisant notre profil de décision, et les résultats obtenus ont montré la réussite du transfert pour plusieurs fonctions de réponses.

## Références bibliographiques

---

- [1]. Cordell. D "The story of phosphorus. Sustainability implications of global phosphorus scarcity for food security". Linköping University; 2010.
- [2]. Liu. Y, Villalba. G, Ayres. RU, Schroder. H. "Global phosphorus flows and environmental impacts from a consumption perspective". *Journal of Industrial Ecology* 2008;12:229–47.
- [3]. Smil. S. V. "Phosphorus in the environment: natural flows and human interferences". *Annual Review of Energy and the Environment* (2000);25:53–88.
- [4]. Smit. AL, Bindraban. PS, Schröder. JJ, Conijn. JG, Van Der Meer. HG. "Phosphorus in agriculture: global resources trends and developments". Wageningen, The Netherlands: Plant Research International B.V; 2009.
- [5]. Brunner. PH. "Substance flow analysis as a decision support tool for phosphorus management". *Journal of Industrial Ecology* (2010);14(6):870–3.
- [6]. Johnston. AE, Steen. I. "Understanding phosphorus and its use in agriculture. Brussels, Belgium: European Fertilisers Manufacturers' Association; 2000.
- [7]. Filippelli GM. Phosphate rock formation and marine phosphorus geochemistry: the, deep time perspective". *Chemosphere* (2011);84:759–66.
- [8]. Jasinski. SM. "Phosphate Rock, Mineral Commodity Summaries". U.S. Geological Survey; 2008
- [9]. USGS. "Mineral Commodity Summaries" 2011. U.S. Geological Survey, U.S. Department of the Interior; 2011.
- [10]. USGS. "Mineral Commodity Summaries" 2018. Washington: U.S. Geological Survey & U.S. Department of the Interior; 2018.
- [11]. Jasinski. SM. "Phosphate Rock, Mineral Commodity Summaries". U.S. Geological Survey; 2010.
- [12]. Rosemarin. A, Bruijne. DE, Caldwell. GI. "The next inconvenient truth – peak phosphorus". *The Broker* 2009(August):6–9.
- [13]. BP. *Statistical Review of World Energy*; June 2010.
- [14]. Elser. J, White. S. "Peak Phosphorus. *Foreign Policy*", April 20, 2010.
- [15]. Jasinski. SM. "Phosphate Rock, Mineral Commodity Summaries". U.S. Geological Survey; 2011.
- [16]. Butterman. W, Reese. R.G. "Mineral Commodity Profiles, Rubidium". U.S. Geological Survey, Washington, DC, USA. 2003

## Références bibliographiques

---

- [17]. Graedel. T.E. "On the future availability of the energy metals". *Annu. Rev. Mater. Sci.* (2011) 41, 323-335
- [18]. Jandová. J, Dvorak. P, Formánek. J, Vu. H.N. "Recovery of rubidium and potassium alums from lithium-bearing minerals". *Hydrometallurgy* (2012) 119, 73-76.
- [19]. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). "National Primary Drinking Water Regulations". U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (2009), p. 6.
- [20]. Chen. M, Graedel. T.E. "The potential for mining trace elements from phosphate rock". *J. Clean. Prod.* (2015) 91, 337–346.
- [21]. Polyxeni Paschalidou, Ioannis Pashalidis. "Recovery of uranium from phosphate rock with EDTA-mediated dissolution and cation exchange". *Hydrometallurgy* (2019) 189
- [22]. Fang. D-W, Wang. H, Xiong. Y, Gu. X-J, et Zang. S-L., "Fluid Phase Equilib". 300, 116.
- [23]. A. Choukri. "Application des méthodes de datation par les séries de l'uranium à l'identification des niveaux marins sur la côte égyptienne de la Mer Rouge au moyen de coraux, radioles d'oursin et coquilles, et sur la côte atlantique du Haut Atlas, au moyen de coquilles". Thèse de Doctorat d'Etat, Univ. Med V, Rabat, Maroc, (1994) 192p
- [24]. O. Hakam, A. Choukri et J-L. Reyss. "Impact des gisements des phosphates sur la radioactivité dans les échantillons d'eau naturelle et d'air au Maroc". *Afrique SCIENCE* 01(2) (2005) 253 – 259
- [25]. Karine DESBOEUF, "Technologie plasma et applications en chimie analytique : ICP-AES et ICP-MS". Laboratoire Interuniversitaire des Systèmes Atmosphériques (LISA), Université Paris Diderot, UMR CNRS 7583
- [26]. New Mexico State University, College of Arts and Sciences, Department of Chemistry and Biochemistry, Inductively Coupled Plasma.
- [27]. Marion CORNEILLAT. "Instrumentation en ICP-AES". UFR Sciences et Techniques, Université de Bourgogne, novembre 2007.
- [28]. Laurence DEBEAUVAIS. "Analyses des éléments traces par ICP-AES et ICP-MS" Université des Sciences et Technologies de Lille, ELICO UMR CNRS 8013, Equipe de Chimie Analytique et Marine, octobre 2010
- [29]. Manuel VARIAN "Guide d'utilisation du logiciel ICP VISTA PRO, novembre 2001, version 3.0
- [30]. HORIBA JOBIN YVON. "Les nébuliseurs en ICP". septembre 2007

- [31]. Philippe BIENVENU, Nadège ARNAL. "Application des détecteurs à transfert de charges en ICPAES : Une photographie panoramique du spectre d'émission atomique". *Spectra Analyse* n°240, (2004), pp 14 – 20
- [32]. J. MOUTTE. "Notes sur l'analyse par spectrométrie d'émission atomique à source plasma". Ecole des Mines de Saint-Etienne
- [33]. J.M.B. Moreno, M. Betti, J.I.G. Alonso. "Determination of neptunium and plutonium in the presence of high concentrations of uranium by ion chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, (1997), 12, 3, p. 355-361
- [34]. E.P. Horwitz, M.L. Dietz, R. Chiarizia, H. Diamond, S.L. Maxwell, M.R. Nelson. "Separation and preconcentration of actinides by extraction chromatography using a supported"192 / 207
- [35]. C. Pin, S. Joannon. "Combined cation-exchange and extraction chromatography for the concomitant separation of Zr, Hf, Th, and the Lanthanides from geological materials". *Talanta*, (2002), 57, 2, p. 393-403
- [36]. F. Chartier, M. Aubert, M. Pilier. "Determination of Am and Cm in spent nuclear fuels by isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry and isotope dilution thermal ionization mass spectrometry after separation by high-performance liquid chromatography". *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, (1999), 364, 4, p. 320-327
- [37]. A.L. Gray. "The ICP as an ion source, origins, achievements and prospects". *Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy*, (1985), 40, 10-12, p. 1525-1537
- [38]. N. Yamada, J. Takahashi, K. Sakata. "The effects of cell-gas impurities and kinetic energy discrimination in an octopole collision cell ICP-MS under non-thermalized conditions". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, (2002), 17, 10, p. 1213-1222
- [39]. T.W. Burgoyne, G.M. Hieftje, R.A. Hites. "Reducing the energy distribution in a plasmasource sector-field mass spectrometer interface". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, (1997), 12, 10, p. 1149-1153
- [40]. P.K. Appelblad, I. Rodushkin, D.C. Baxter. "The use of Pt guard electrode in inductively coupled plasma sector field mass spectrometry: advantages and limitations". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, (2000), 15, 4, p. 359-364

- [41]. F. Vanhaecke, R. Dams, C. Vandecastelle. "Zone model as an explanation for signal behaviour and non-spectral interferences in inductively coupled plasma mass spectrometry". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1993, 8, 3, p. 433-438
- [42]. S.D. Tanner, V.I. Baranov, D.R. Bandura. "Reaction cells and collision cells for ICP-MS: a tutorial review". *Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy*, 2002, 57, 9, p. 1361-1452
- [43]. R.S. Houk, N. Praphairaksit. "Dissociation of polyatomic ions in the inductively coupled plasma". *Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy*, 2001, 56, 7, p. 1069-1096
- [44]. K. Kehm, E.H. Hauri, C.M.O. Alexander, R.W. Carlson. "High precision iron isotope measurements of meteoritic material by cold plasma ICP-MS". *Geochimica Et Cosmochimica Acta*, 2003, 67, 15, p. 2879-2891
- [45]. M. Segura, Y. Madrid, C. Camara. "Elimination of calcium and argon interferences in iron determination by ICP-MS using desferrioxamine chelating agent immobilized in sol-gel and cold plasma conditions". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2003, 18, 9, p. 1103-1108
- [46]. K.E. Milgram, F.M. White, K.L. Goodner, C.H. Watson, D.W. Koppenaal, C.J. Barinaga, B.H. Smith, J.D. Winefordner, A.G. Marshall, R.S. Houk, J.R. Eyler. "High resolution inductively coupled plasma Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry". *Analytical Chemistry*, 1997, 69, 18, p. 3714-3721
- [47] B. Magnusson and U. Örnemark, *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*, 2nd edn. Eurachem. 2014, pp. 1-70.
- [48] FDA, "Guidance for Industry: Bioanalytical method validation," *Guidance for Industry: Bioanalytical method validation*, p. Food and Drug Administration, 2001.
- [49] P. Feldsine, C. Abeyta, and W. H. Andrews, "AOAC International methods committee guidelines for validation of qualitative and quantitative food microbiological official methods of analysis," *Journal of AOAC International*, 2002, vol. 85, no. 5, pp. 1187-1200.
- [50] ICH, "ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology," *ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology*, no. November 1996, p. International Conference on Harmonization, 2005.

## Références bibliographiques

---

- [51] ISO/IEC 17025:2005, "General requirements for the competence of testing and calibration laboratories," pp. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 2005.
- [52] P. Hubert et al., "Validation des procédures analytiques quantitatives Harmonisation des démarches," STP Pharma Pratiques, 2003 ;vol. 13, no. 3, pp. 101-138.
- [53] M. Feinberg, "Approche globale et harmonisée de la validation," Spectra analyse 2006 ; vol. 35, no. 249, p. 16.
- [54] E. Rozet, "Improvement of the Predictive Character of Test Results Issued from Analytical Methods Life Cycle," Université de Liège, Liège, Belgique, 2008.
- [55] ISO 5725, "Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Parts 1–4, Part 6," International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 1994.
- [56] J. Caporal-Gautier, J. Nivet, and P. Algranti, "Guide to analytical validation. Report of an SFSTP commission. I. Methodology," STP Pharma pratiques (1992); vol. 2, no. 4, pp. 205-26.
- [57] Food and D. Administration, "International conference on harmonisation. Guideline on validation of analytical procedures: definitions and terminology," Federal Register (1995), vol. 60, no. 40, pp. 11259-11262.
- [58] Food and D. Administration, "International conference on Harmonization: Guideline on validation of analytical procedures: Methodology " Fed registry (1997), vol. 62, pp. 27463-27467.
- [59] E. Chapuzet et al., "Méthodes chromatographiques de dosage dans les milieux biologiques: stratégie de validation. Rapport d'une commission SFSTP," STP pharma sciences (1997), vol. 7, no. 3, pp. 169-194.
- [60] P. Hubert et al., "The SFSTP guide on the validation of chromatographic methods for drug bioanalysis: from the Washington Conference to the laboratory," Analytica Chimica Acta (1999), vol. 391, no. 2, pp. 135-148.
- [61] M. Feinberg and N. Raguènès, "Development and application of a standardized validation procedure for food chemistry laboratories," Analytica chimica acta (1999), vol. 391, no. 2, pp. 239-252.
- [62] J. Ermer, "Validation in pharmaceutical analysis. Part I: An integrated approach," Journal of pharmaceutical and biomedical analysis (2001), vol. 24, no. 5, pp. 755-767.

## Références bibliographiques

---

- [63] B. Boulanger, P. Chiap, W. Dewé, J. Crommen, and P. Hubert, "An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations," *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* (2003), vol. 32, no. 4, pp. 753-765.
- [64] A. Bouabidi et al., "Critical analysis of several analytical method validation strategies in the framework of the fit for purpose concept," *Journal of Chromatography A* (2010), vol. 1217, no. 19, pp. 3180-3192.
- [65] C. Hartmann, J. Smeyers-Verbeke, D. Massart, and R. McDowall, "Validation of bioanalytical chromatographic methods," *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* (1998), vol. 17, no. 2, pp. 193-218.
- [66] C. Hartmann, J. Smeyers-Verbeke, W. Penninckx, Y. Vander Heyden, P. Vankeerberghen, and D. L. Massart, "Reappraisal of hypothesis testing for method validation: detection of systematic error by comparing the means of two methods or of two laboratories," *Analytical Chemistry* (1995), vol. 67, no. 24, pp. 4491-4499.
- [67] D. J. Schuirmann, "A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability," *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 15, no. 6, pp. 657-680, 1987.
- [68] EDQM, "Guide technique pour l'élaboration des monographies," 7e Edition, 2015.
- [69] Eudralex, "Specifications and Control Tests on the Finished Product " 3AQ11a, 1993.
- [70] P. Hubert et al., "Validation des procédures analytiques quantitatives: Harmonisation des démarches Partie II-Statistiques," *STP pharma pratiques* (2006), vol. 16, no. 1, pp. 30-60.
- [71] P. Hubert et al., "Validation des procédures analytiques quantitatives: harmonisation des démarches. Partie III. Exemples d'application," *STP pharma pratiques* (2006), vol. 16, no. 2, pp. 87-121.
- [72] G. ISO, "ISO/IEC GUIDE 98-3: 2008, Guide to the expression of uncertainty in measurement," International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland, 2008.
- [73] A. M. Committee, "Uncertainty of measurement: implications of its use in analytical science," *Analyst* (1995), vol. 120, no. 9, pp. 2303-2308.
- [74] S. Ellison, W. Wegscheider, and A. Williams, "Peer Reviewed: Measurement Uncertainty," *Analytical Chemistry* (1997), vol. 69, no. 19, pp. 607A-613A.
- [75] ISO, "Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)," International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 1995.

## Références bibliographiques

---

- [76] S. L. Ellison, M. Rosslein, and A. Williams, "Quantifying uncertainty in analytical measurement," in *Quantifying uncertainty in analytical measurement: Eurachem*, 2000.
- [77] W. Horwitz and R. Albert, "Quality Issues The Concept of Uncertainty as Applied to Chemical Measurements," *Analyst* (1997), vol. 122, no. 6, pp. 615-617.
- [78] B. Jülicher, P. Gowik, and S. Uhlig, "A top-down in-house validation based approach for the investigation of the measurement uncertainty using fractional factorial experiments," *Analyst* (1999), vol. 124, no. 4, pp. 537-545.
- [79] V. J. Barwick and S. L. Ellison, "Development and harmonisation of measurement uncertainty principles—Part (d): Protocol for uncertainty evaluation from validation data," VAM Project (version 5.1, January 2000), <http://www.vam.org.uk/publications>, 2000.
- [80] A. Maroto, J. Riu, R. Boqué, and F. X. Rius, "Estimating uncertainties of analytical results using information from the validation process," *Analytica Chimica Acta* (1999), vol. 391, no. 2, pp. 173-185.
- [81] M. Feinberg, B. Boulanger, W. Dewé, and P. Hubert, "New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2004), vol. 380, no. 3 SPEC.ISS., pp. 502-514.
- [82] A. G. González, M. Á. Herrador, and A. G. Asuero, "Practical digest for evaluating the uncertainty of analytical assays from validation data according to the LGC/VAM protocol," *Talanta* (2005), vol. 65, no. 4, pp. 1022-1030.
- [83] T. Saffaj and B. Ihssane, "Uncertainty profiles for the validation of analytical methods," *Talanta* (2011), vol. 85, no. 3, pp. 1535-1542.
- [84] E. Hund, D. L. Massart, and J. Smeyers-Verbeke, "Comparison of different approaches to estimate the uncertainty of a liquid chromatographic assay," *Analytica Chimica Acta* (2003), vol. 480, no. 1, pp. 39-52.
- [85] A. Maroto, R. Boqué, J. Riu, and F. X. Rius, "Measurement uncertainty in analytical methods in which trueness is assessed from recovery assays," *Analytica chimica acta* (2001), vol. 440, no. 2, pp. 171-184.
- [86] R. Marini, B. Boulanger, Y. Vander Heyden, P. Chiap, J. Crommen, and P. Hubert, "Uncertainty assessment from robustness testing applied on an LC assay for R-timolol and other related substances in S-timolol maleate," *Analytica chimica acta* (2005), vol. 531, no. 1, pp. 131-140.
- [87] R. Marini et al., "LC method for the determination of R-timolol in S-timolol maleate: validation of its ability to quantify and uncertainty assessment," *Talanta* (2006), vol. 68, no. 4, pp. 1166-1175.



## Références bibliographiques

---

- [88] E. Rozet et al., "Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation," *Journal of Chromatography A* (2007), vol. 1158, no. 1, pp. 111-125.
- [89] D. Hoffman and R. Kringle, "A total error approach for the validation of quantitative analytical methods," *Pharmaceutical research* (2007), vol. 24, no. 6, pp. 1157-1164.
- [90] P. Hubert et al., "Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal—part I," *J. Pharm. Biomed. Anal* (2004), vol. 36, no. 3, pp. 579-586.
- [91] E. Rozet et al., "Using tolerance intervals in pre-study validation of analytical methods to predict in-study results: The fit-for-future-purpose concept," *Journal of Chromatography A* (2007), vol. 1158, no. 1, pp. 126-137.
- [92] B. Boulanger, E. Rozet, F. Moonen, S. Rudaz, and P. Hubert, "A risk-based analysis of the AAPS conference report on quantitative bioanalytical methods validation and implementation," *Journal of Chromatography B* (2009), vol. 877, no. 23, pp. 2235-2243.
- [93] E. Hund, D. L. Massart, and J. Smeyers-Verbeke, "Operational definitions of uncertainty," *Trac trends in analytical chemistry* (2001), vol. 20, no. 8, pp. 394-406.
- [94] S. D. Phillips, K. R. Eberhardt, and B. Parry, "Guidelines for expressing the uncertainty of measurement results containing uncorrected bias," *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology* (1997), vol. 102, no. 5, p. 577.
- [95] M. Patriarca, M. Castelli, F. Corsetti, and A. Menditto, "Calculation of measurement uncertainty in clinical chemistry-Reply," *CLINICAL CHEMISTRY* (2005), vol. 51, no. 1, pp. 277-277.
- [96] V. Synek, "Attempts to include uncorrected bias in the measurement uncertainty," *Talanta* (2005), vol. 65, no. 4, pp. 829-837.
- [97] P. H. Petersen, D. Stöckl, J. O. Westgard, S. Sandberg, K. Linnet, and L. Thienpont, "Models for combining random and systematic errors. Assumptions and consequences for different models," *Clinical chemistry and laboratory medicine* (2001), vol. 39, no. 7, pp. 589-595.
- [98] ISO 15189:2003, "15189 (2003) Medical laboratories—particular requirements for quality and competence," *Medical laboratories—particular requirements for quality and competence*, pp. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 2003.

## Références bibliographiques

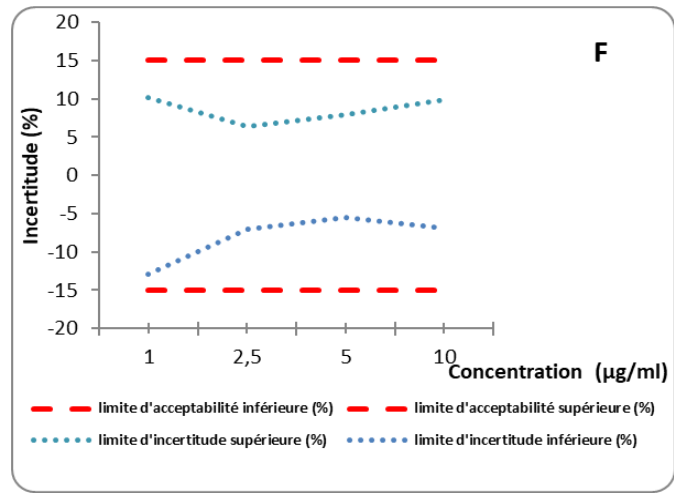
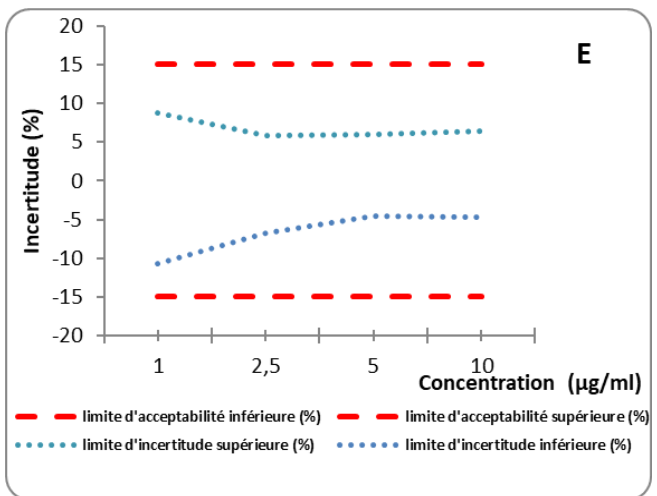
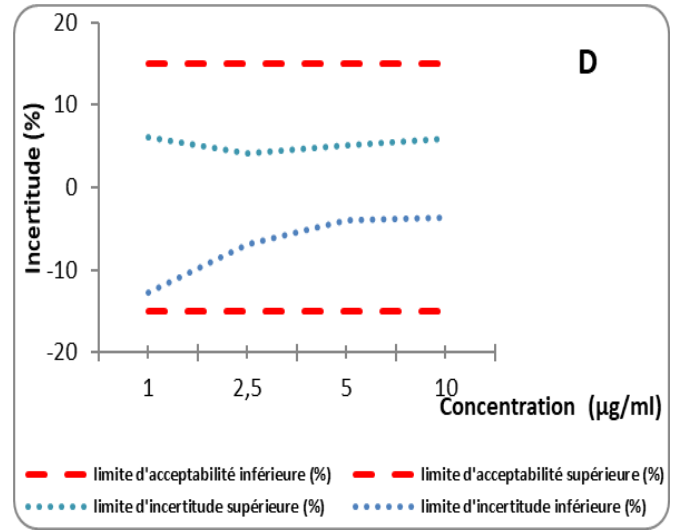
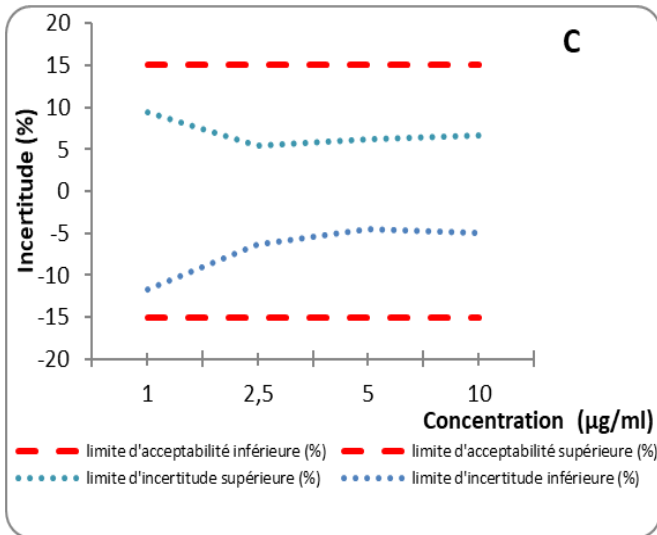
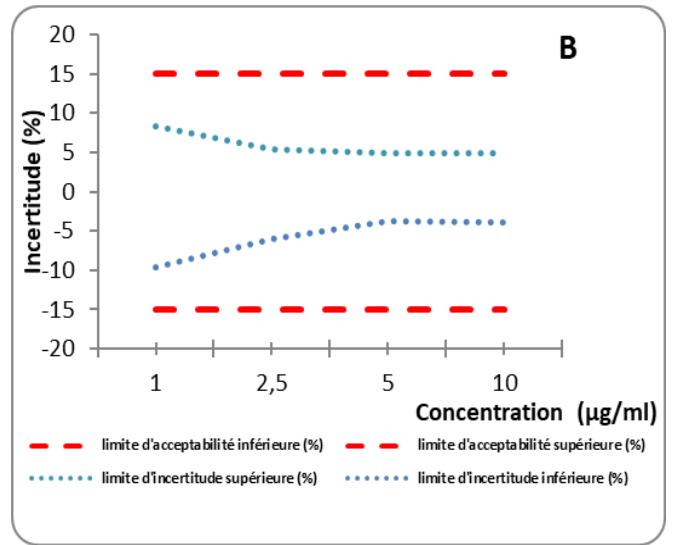
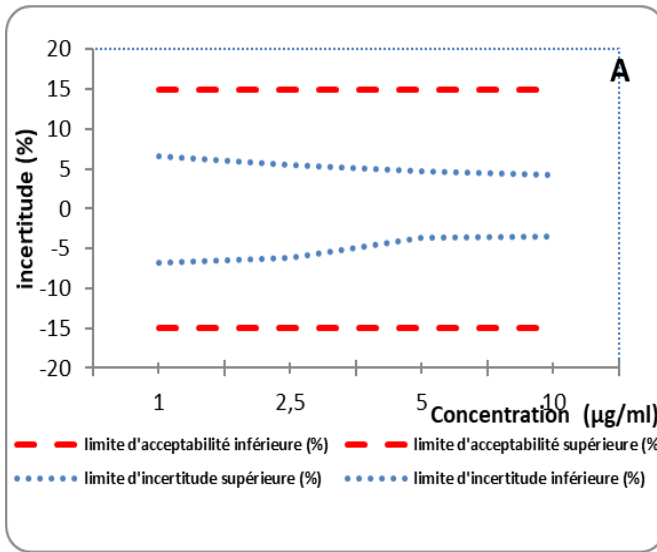
---

- [99] I. Taverniers, M. De Loose, and E. Van Bockstaele, "Trends in quality in the analytical laboratory. I. Traceability and measurement uncertainty of analytical results," *Trac Trends in Analytical Chemistry* (2004), vol. 23, no. 7, pp. 480-490.
- [100] C.-T. Liao, T.-Y. Lin, and H. Iyer, "One- and two-sided tolerance intervals for general balanced mixed models and unbalanced one-way random models," *Technometrics* (2005), vol. 47, no. 3, pp. 323-335.
- [101] Evaluation of measurement data\_ Supplement 1 to the "guide to the expression of uncertainty in measurement propagation of distributions using a Monte Carlo method; JCGM 101:2008
- [102] ISO/DTS 21748, "Guide to the Use of Repeatability, Reproducibility and Trueness Estimates in Measurement Uncertainty Estimation," pp. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 2003.
- [103] M. Feinberg, *Labo-Stat: "Guide de validation des méthodes d'analyse"*. Tec et Doc, 2009.
- [104] Ozlem Tunç Dede, "A case study for measurement uncertainty of heavy metal analysis in drinking water with inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) " *The Royal Society of Chemistry, Anal. Methods*, (2016), vol 8, 5087-5094
- [105] Ion Gh. Tanase, Dana Elena Popa, Gabriela Elena Udriștioiu, Andrei A. Bunaciu and Hassan Y. Aboul-Enein "Estimation of the uncertainty of the measurement results of some trace levels elements in document paper samples using ICP-MS" *The Royal Society of Chemistry, RSC Adv* (2015), vol 5, 11445–11457
- [106]. Rozet E., Dewé, W., Ziemons, E., Bouklouze, A., Boulanger, B., Hubert. Ph., "Methodologies for the transfer of analytical methods": A review . *Journal of Chromatography B* (2009), vol 877: 2214 – 2223.
- [107]. Fontenay G ., "Analytical method transfer: New descriptive approach for acceptance criteria definition". *J Pharm Biomed Anal* (2008), vol 46: 104 –112 .
- [108]. Unites State Pharmacopeia (USP). Unites States Pharmacopoeia Convention. ; 33, (2010) .
- [109]. Stephen S., Darry R., Mary O. and Joseph, E., "Pharmaceutical Research and Manufacturers Association Acceptable Analytical Practice for Analytical Method Transfer" . *Pharm Tech*, (2002), vol 3: 84 – 88

## Références bibliographiques

---

- [110]. Crowther, J. B., Jimidar, M. L, Niemeijer, N., and Salomons, P. "Qualification of laboratory instrumentation, validation, and transfer of analytical methods". In *Analytical Chemistry in a GMP Environment* (2000), pp. 453-456. Wiley, New York.
- [111]. : D.J. Schuirmann – Pharmacometrics. "A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability", *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* (1987), vol 15 (657-680).
- [112]. W. Dewé, B. Govaerts, B. Boulanger, E. Rozet, P. Chiap, Ph. Hubert, "Using total error as decision criterion in analytical method transfer", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (2007), vol 85 (262–268).
- [113]. L. Kaminski<sup>1</sup>, U. Schepers<sup>1</sup>, H. Wätzig, "Analytical method transfer using equivalence tests with reasonable acceptance criteria and appropriate effort: Extension of the ISPE concept". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2010), vol 53 (1124–1129).
- [114]. ISPE, *Good Practice Guide: Technology Transfer*, 2003.
- [115]. U. Schepers, H. Wätzig, "Application of the equivalence test according to a concept for analytical method transfers from the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) ", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2005), vol 39 (310–314).
- [116]. R. Kringle, R. Khan-Malek, F. Snikeris, P. Munden, C. Agut, M. Bauer, A unified approach for design and analysis of transfer studies for analytical methods, *Drug Information Journal* (2001), vol 35 (1271–1288).
- [117]. J. Vial, A. Jardi, P. Anger, A. Brun, J.M. Menet, "Methodology for transfer of liquid chromatography methods based on statistical considerations". *Journal of Chromatography A* (1998), vol 815 (173–182).
- [118]. C. Hartmann, J. Smeyers-Verbeke, W. Penninckx, Y. Vander Heyden, P. Vankeerberghen, D. Masart, "Reappraisal of hypothesis testing for method validation: detection of systematic error by comparing the means of two methods or of two laboratories", *Analytical Chemistry* (1995), vol 67 (4491–4499).
- [119]. D.J. Schuirmann, "A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability". *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* (1987), vol 15 (657–680).



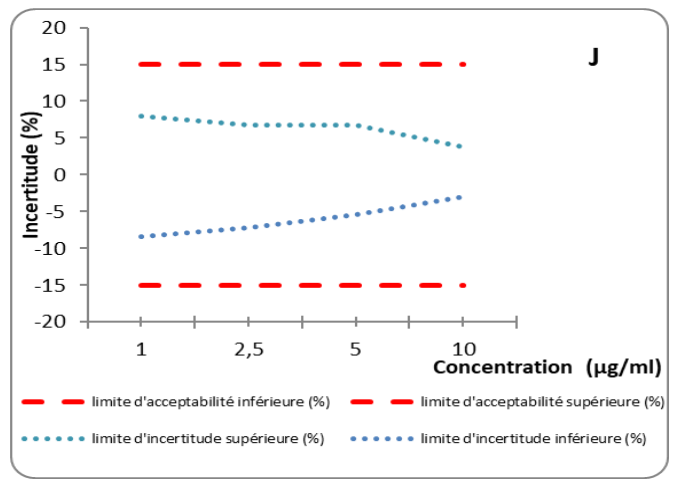
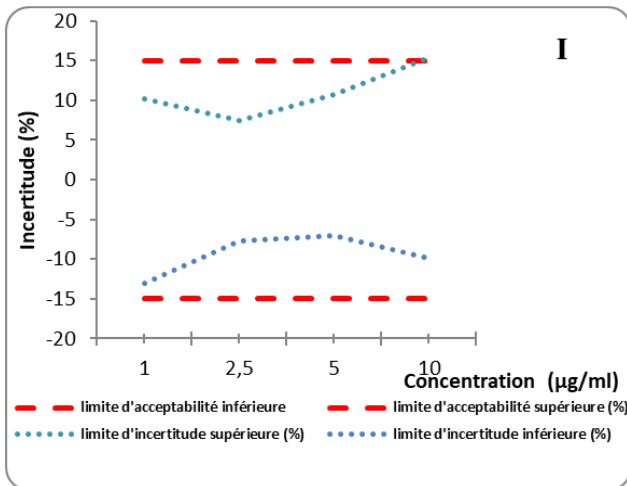
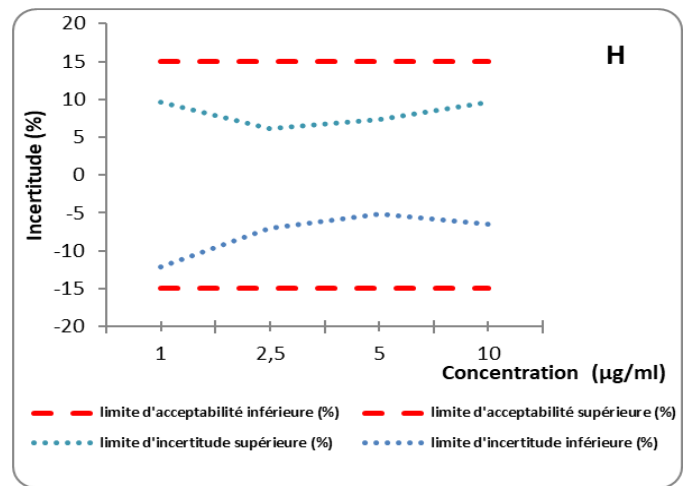
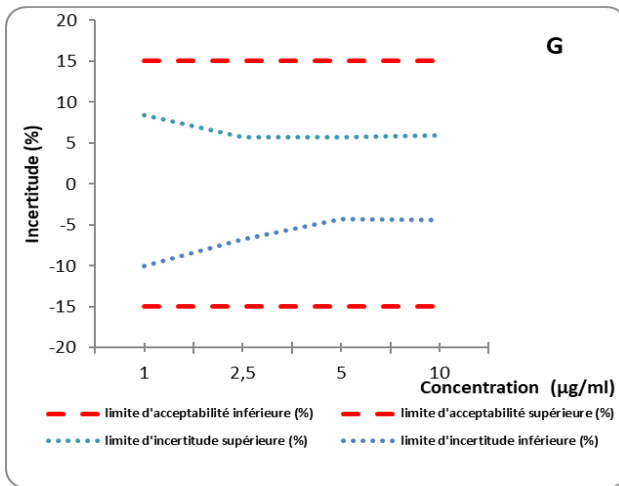
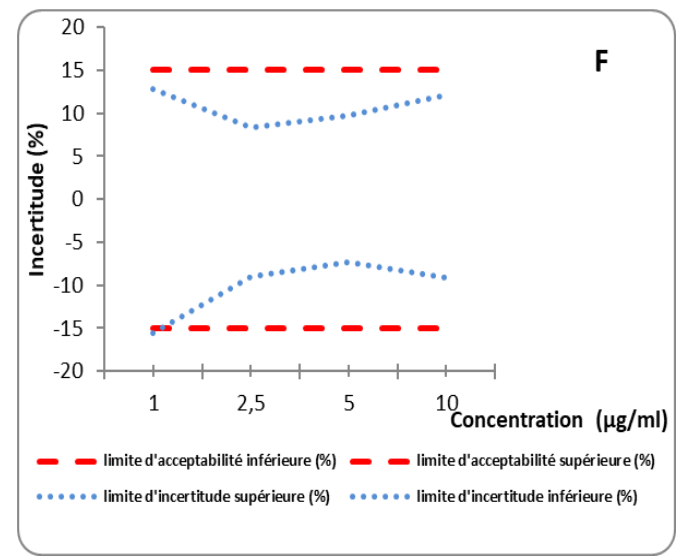
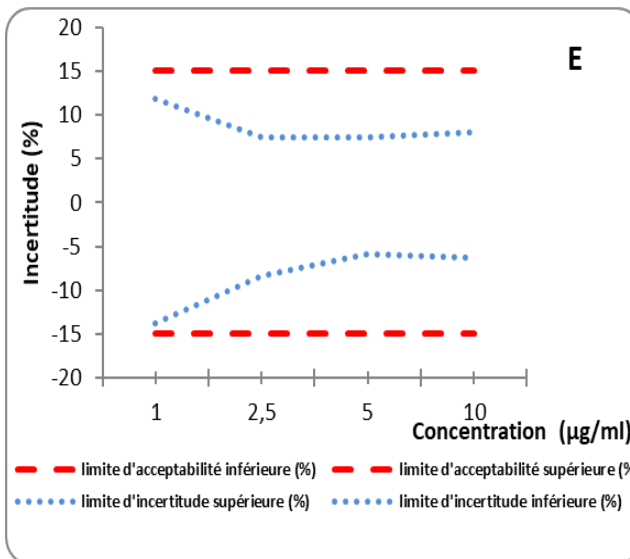
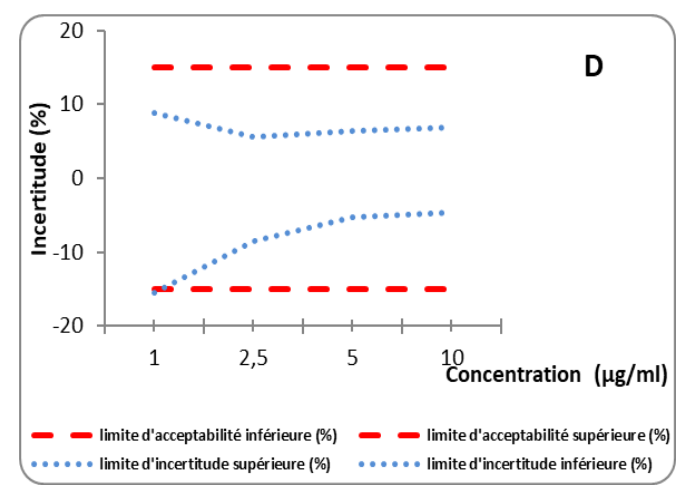
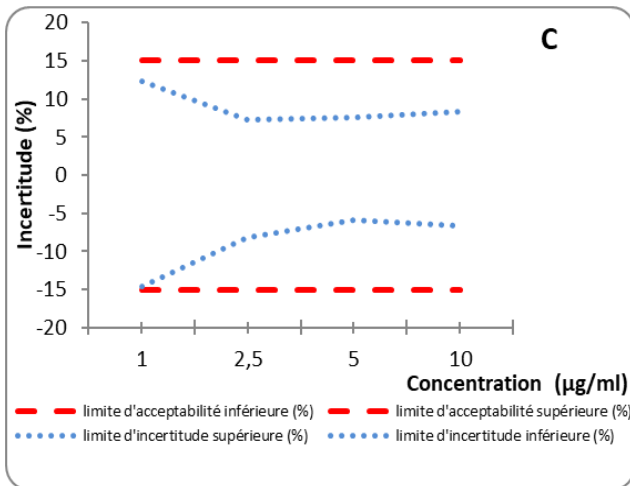
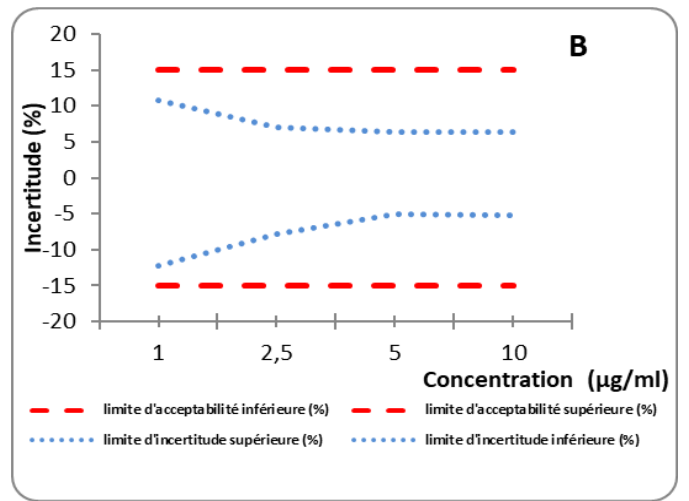
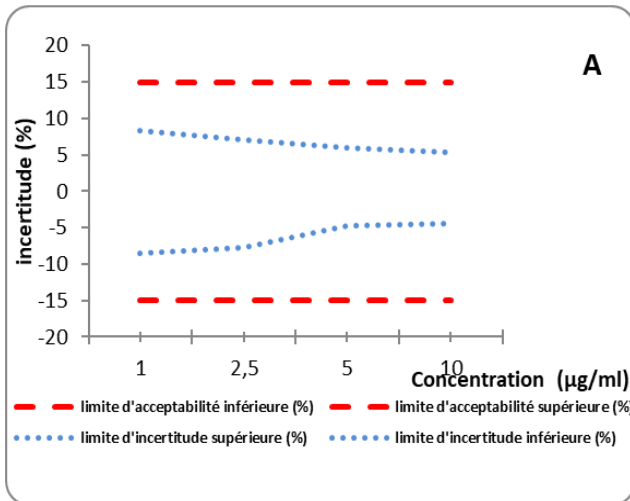


Figure 4.2 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 80\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée  $1/X$ , F : Racine carré pondérée  $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré  $1/X$ , I : Logarithmique pondéré  $1/X^2$ , J : Quadratique).



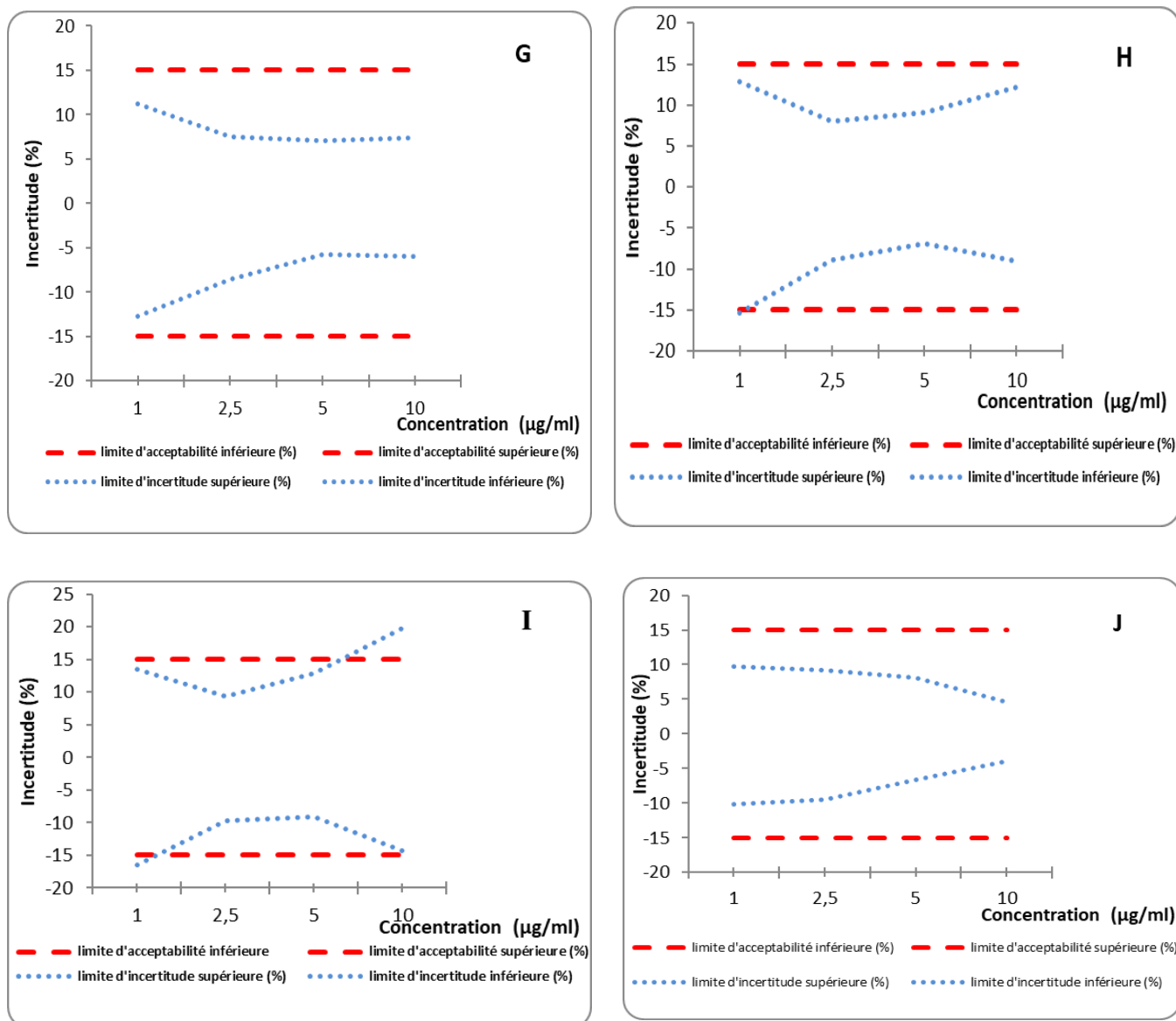
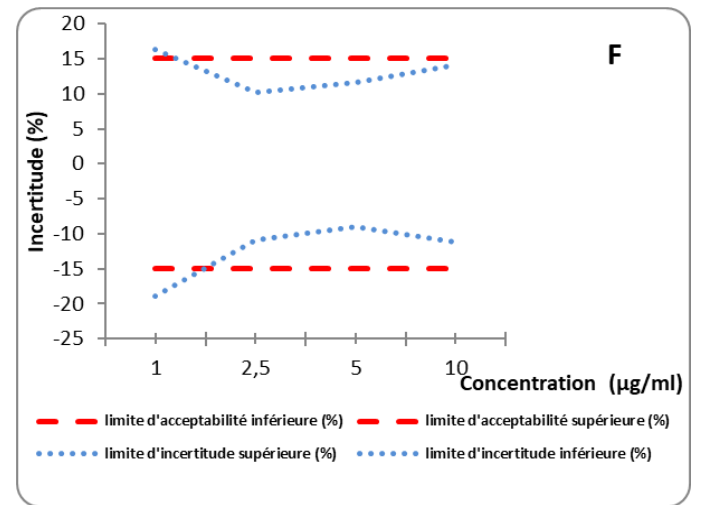
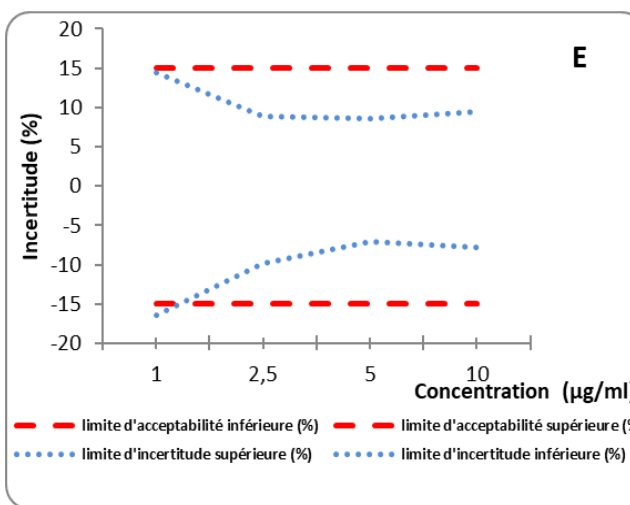
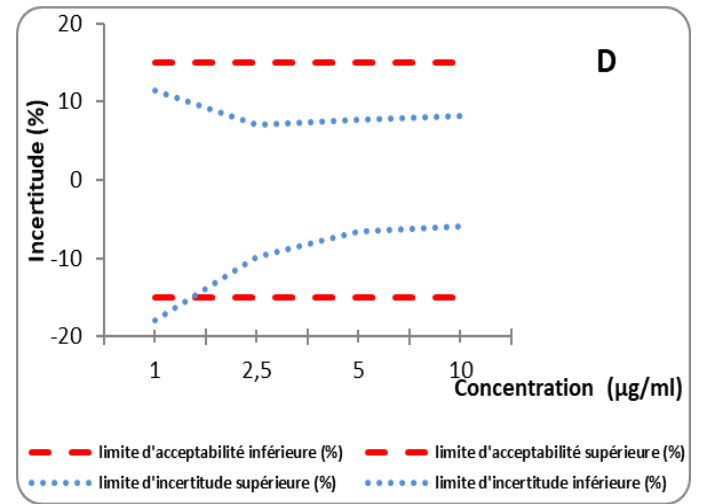
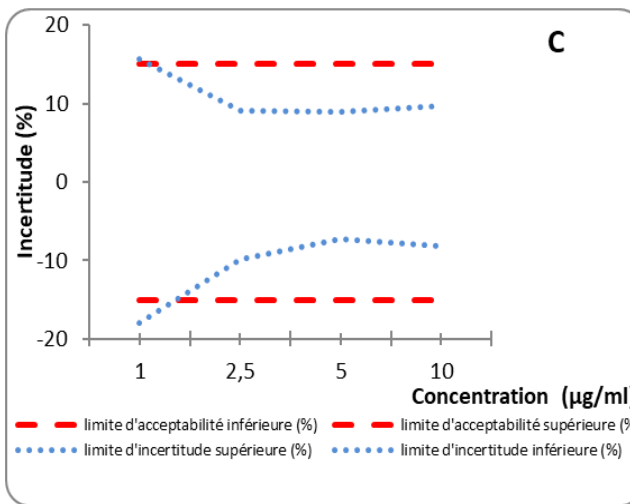
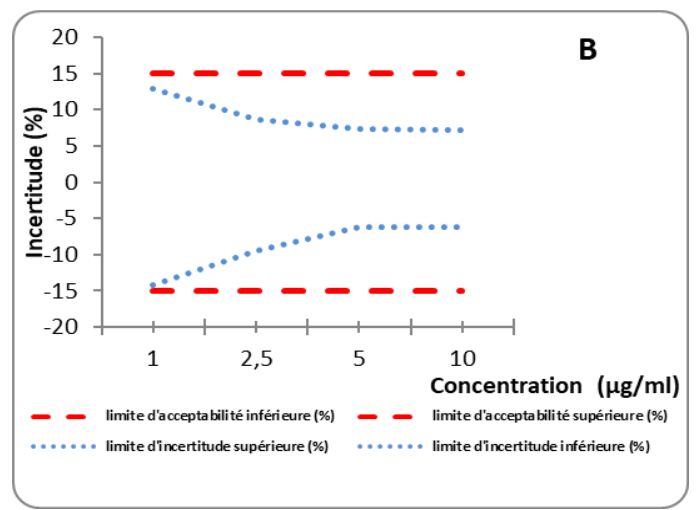
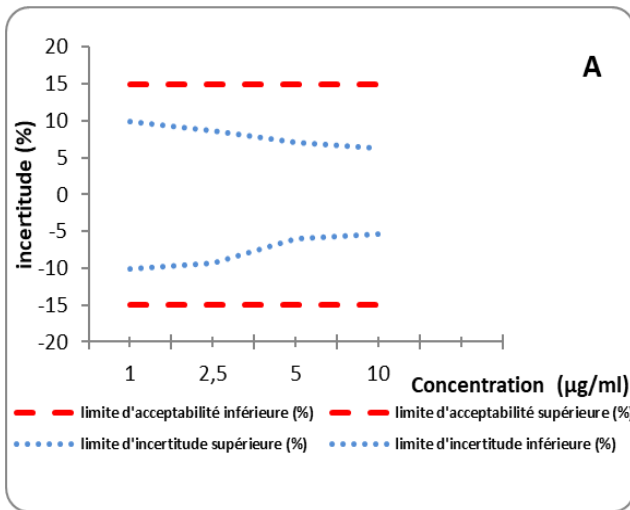


Figure 4.3 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 90\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée  $1/X$ , F : Racine carré pondérée  $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré  $1/X$ , I : Logarithmique pondéré  $1/X^2$ , J : Quadratique).





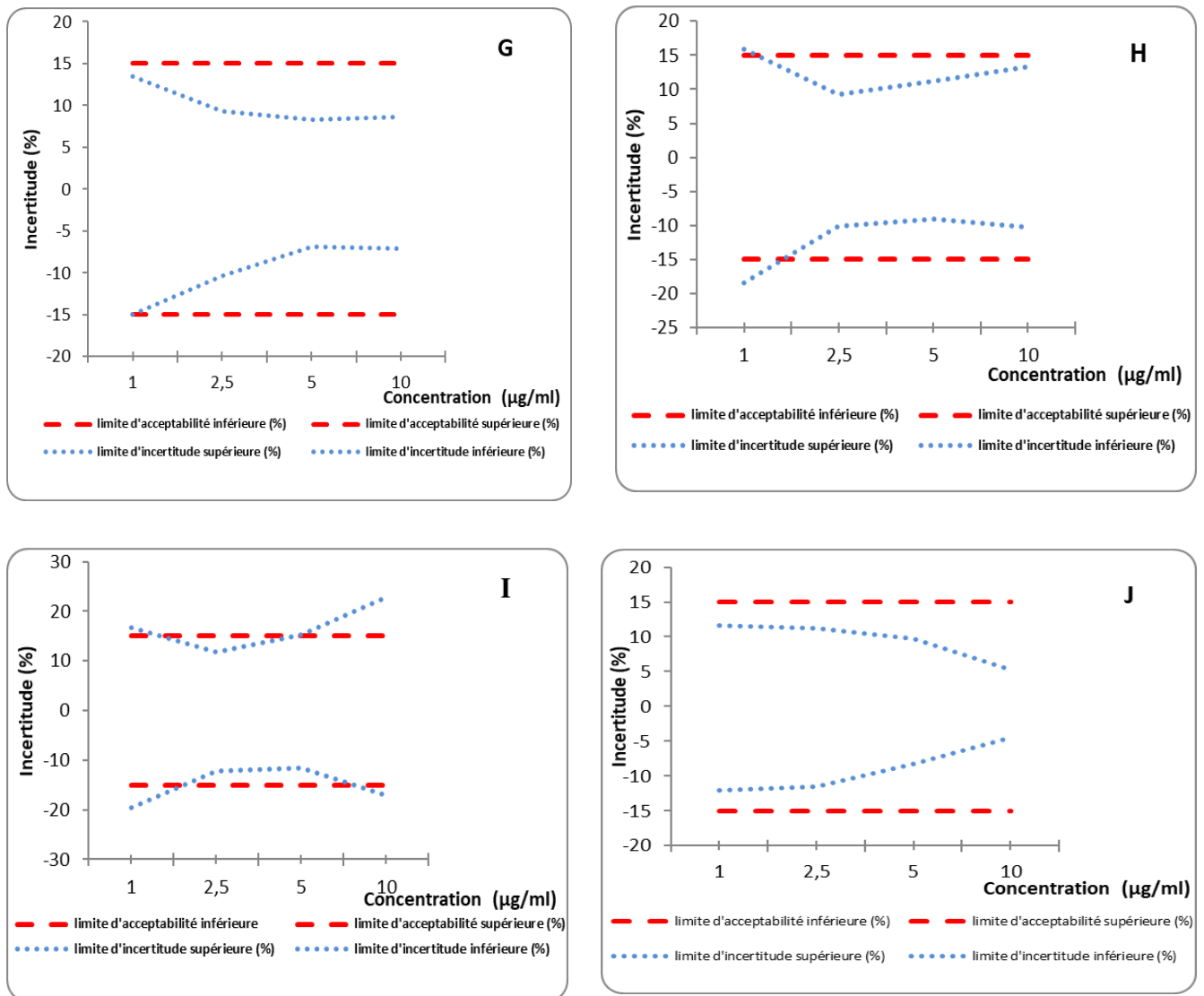


Figure 4.4 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-MS dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée  $1/X$ , C : linéaire pondérée  $1/X^2$ , D : Racine carré, E : Racine carré pondérée  $1/X$ , F : Racine carré pondérée  $1/X^2$ , G : Logarithmique, H : Logarithmique pondéré  $1/X$ , I : Logarithmique pondéré  $1/X^2$ , J : Quadratique).

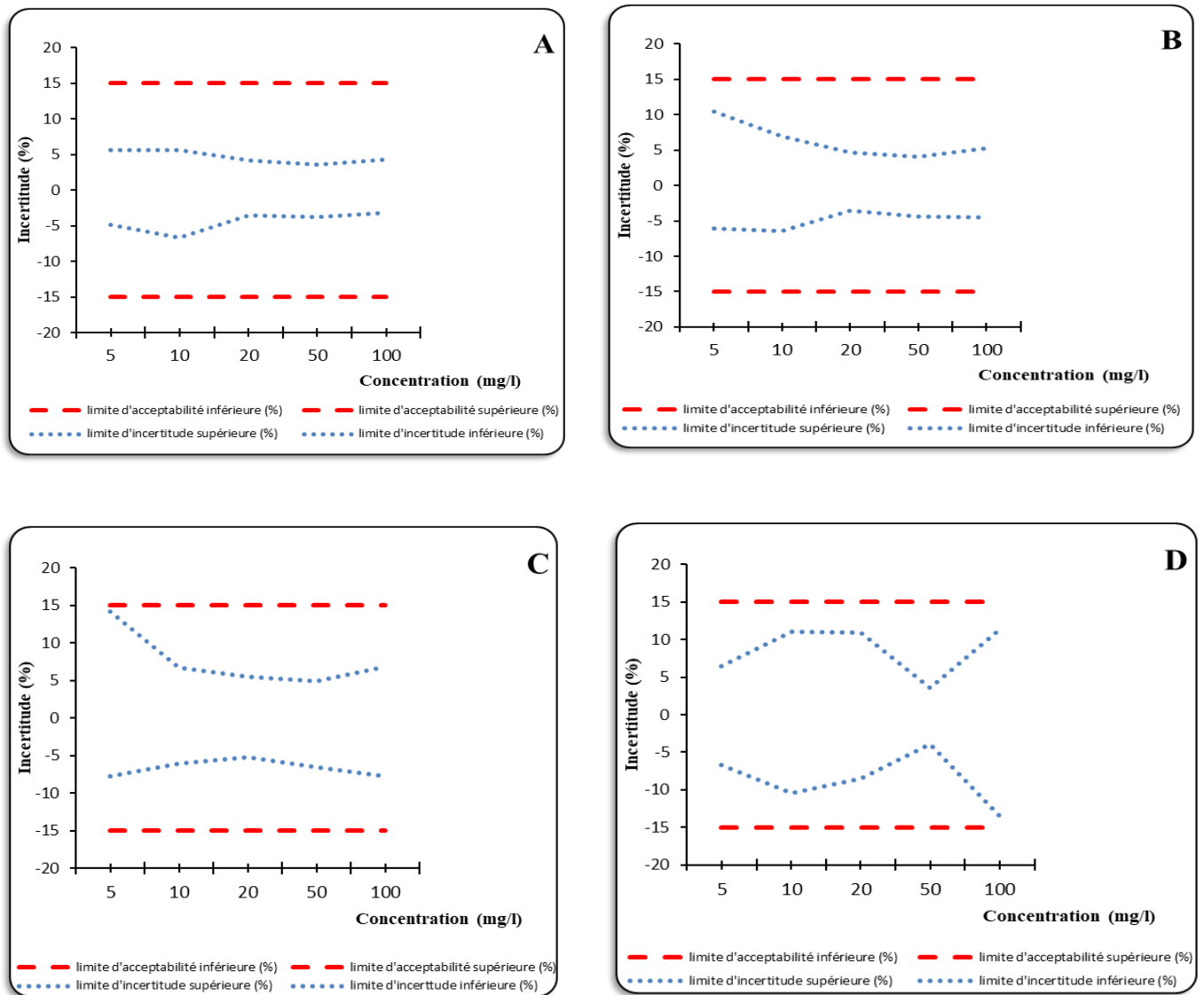
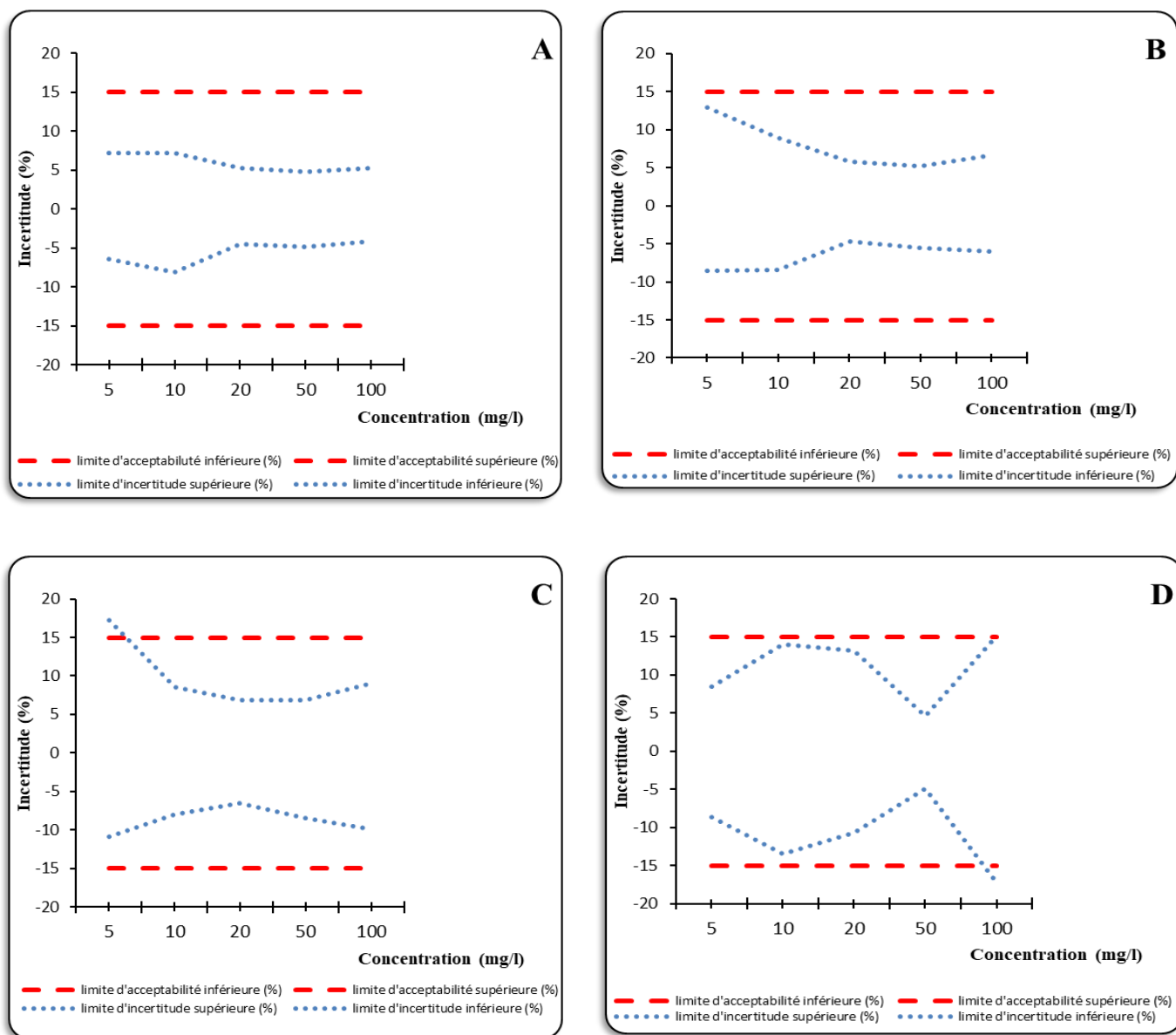


Figure 5.2 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 80\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée 1/X, C : linéaire pondérée 1/X<sup>2</sup>, D: Quadratique).



**Figure 5.3 : Profils de décision de la méthode d'analyse de l'uranium par ICP-AES dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 90\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée 1/X, C : linéaire pondérée 1/X<sup>2</sup>, D: Quadratique).**

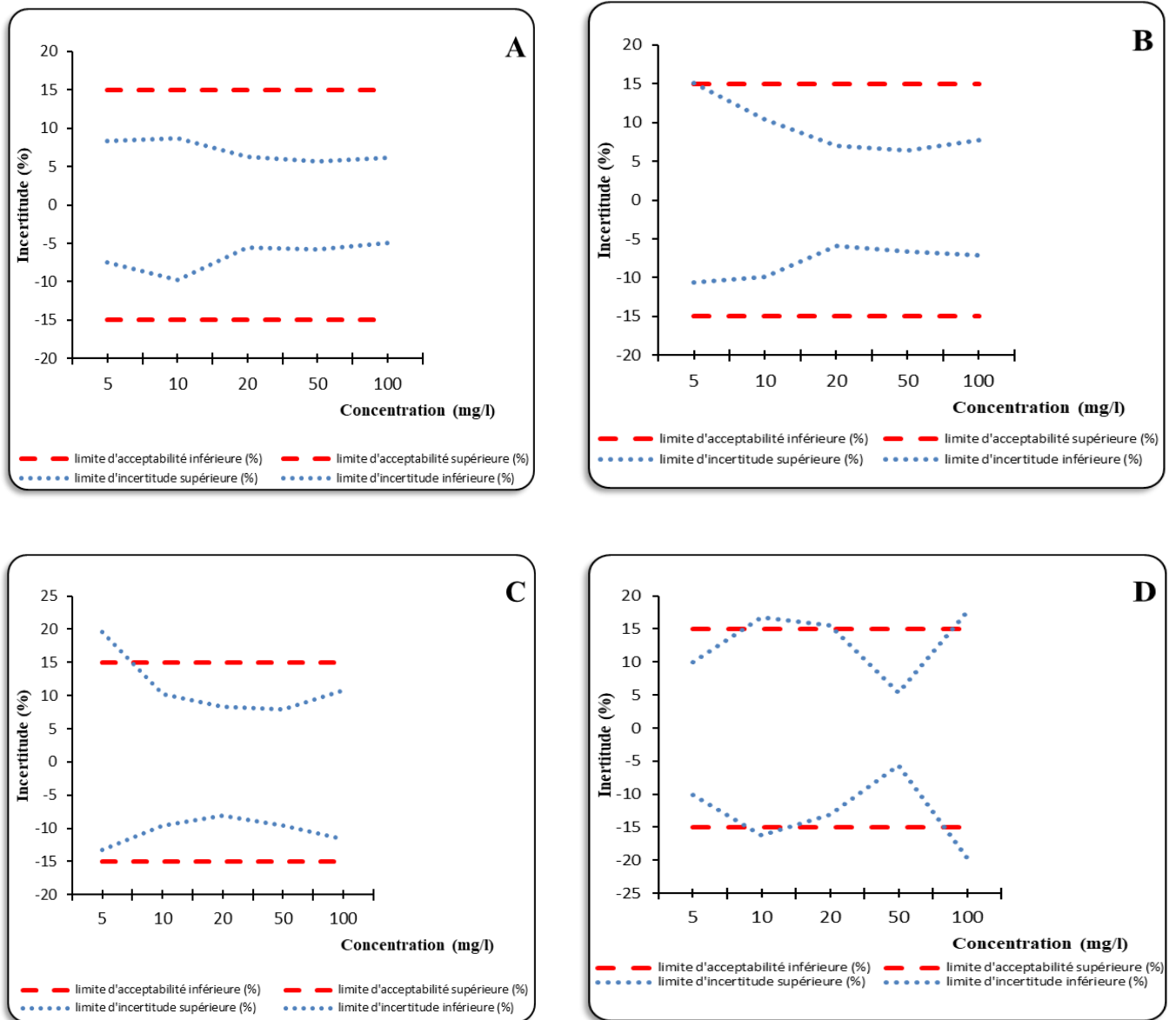


Figure 5.4 : Profils de décision de la méthode d’analyse de l’uranium par ICP-AES dans les patrices phosphatées (Pour  $\beta = 95\%$ ,  $\gamma = 95\%$  et  $\lambda \pm 15\%$ ). (A : Linéaire simple, B : linéaire pondérée 1/X, C : linéaire pondérée 1/X<sup>2</sup>, D: Quadratique).