جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

N° d'ordre : 93/2023

Centre des Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales
Formation Doctorale :Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie
Discipline :Chimie Analytique
Spécialité* : Chimiométrie
Laboratoire : Chimie Organique Appliqué (COA)

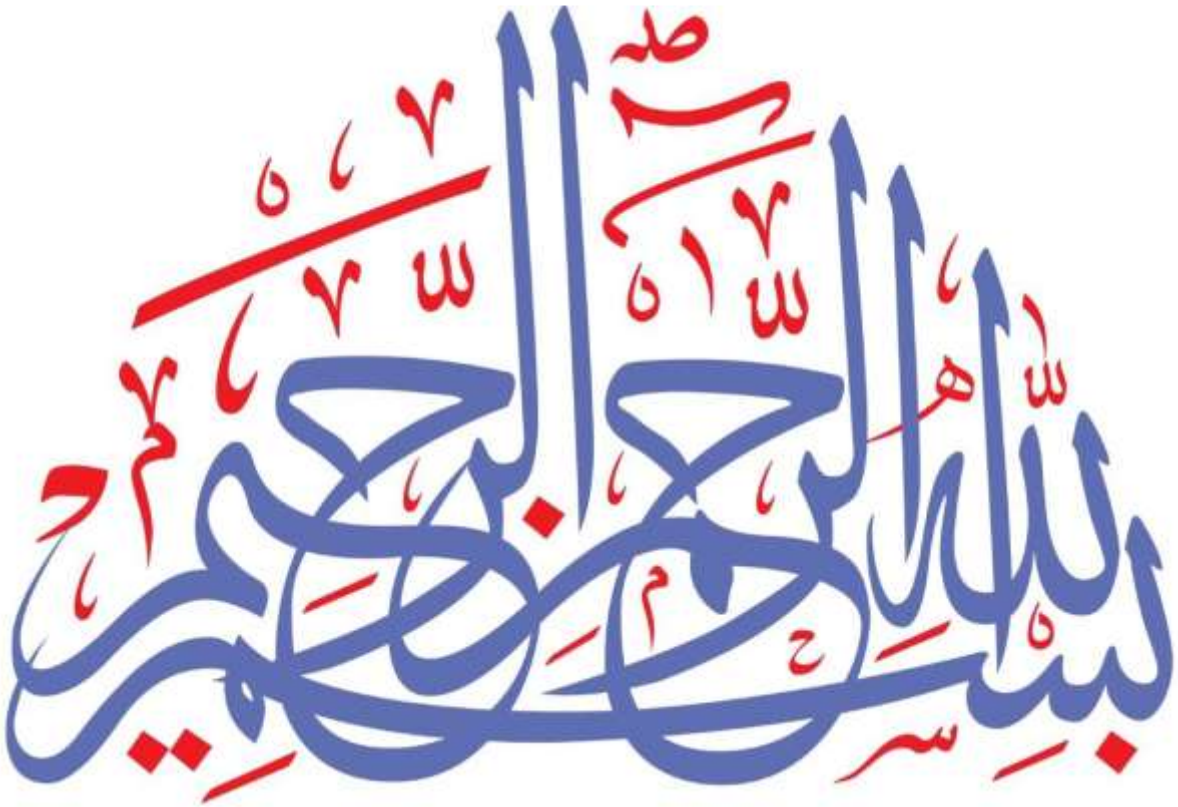
Thèse pour l'obtention de DOCTORAT

Nouvelles Avancées dans la Qualimétrie des méthodes chromatographiques pour la quantification des amines azoïques dans les textiles : une étude comparative des approches basées sur l'incertitude de mesure

Préparée par : Mlle Raja AIT LHAJ

Thèse présentée et Soutenue le samedi 02 décembre 2023 à 10h à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
Abdellah FARAH	**PES**	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Rachid MAMOUNI	**PES**	Faculté des Sciences d'Agadir	Rapporteur
ElMestafa EL HADRAMI	**PES**	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Miloud EL KARBANE	**PH**	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Mustapha TALEB	**PES**	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès	Examinateur
Mouhcine FADIL	**PH**	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examinateur
Bouchaib IHSSANE	**PES**	École Normale Supérieure de Rabat	Directeur de thèse
Taoufiq SAFFAJ	**PES**	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Co-Directeur de thèse


بسم الله الرحمن الرحيم

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma très chère mère Fatima BOUNASSIR

A mon très cher père Omar AIT LHAJ

A ma chère sœur Asmaa

A mon cher frère Anas

A ma famille, et mes amies

A tous mes professeurs durant mon cursus d'étude du primaire au supérieur

A toutes les personnes qui me sont chères

Raja AIT LHAJ

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie Dieu le TOUT PUISSANT de m'avoir accordé la volonté, la patience et l'énergie pour la réalisation de cette thèse.

Ce projet de recherche n'aurait pas pu aboutir sans la riche collaboration et l'aide précieux et le soutien infaillible de nombreuses personnes. Je désire leur témoigner ma gratitude via ces quelques lignes.

Je tiens à remercier mes deux directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Taoufiq SAFFAJ, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser un travail de recherche passionnant. Je désire lui exprimer ma profonde gratitude pour son aide constante, ses conseils toujours judicieux et ses préceptes qui se sont constamment révélés être d'une profonde sagesse.

Et

Monsieur le Professeur Bouchaib IHSSANE sans lui cette aventure n'aurait pu commencer. Je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, son suivi, sa disponibilité, les idées scientifiques et les précieux conseils apportés tout au long de ce travail. Ce travail n'aurait probablement pas pu être entamé et atteindre de telles dimensions sans sa contribution tout au long de ces années, a été d'une très grande disponibilité. Son encadrement et sa confiance m'ont permis de mener ce travail à bien. Je lui témoigne de ma profonde reconnaissance.

Je souhaiterais remercier les rapporteurs pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture de cette thèse et à l'élaboration de leur rapport :

Je remercie Monsieur EL Mestafa EL HADRAMI de Faculté des Sciences et Techniques de Fès, de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ma thèse, pour sa disponibilité, c'est avec joie que je le remercie l'intérêt qu'il a porté à mes travaux.

C'est également avec plaisir que je remercie Monsieur Miloud EL KARBANE. Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Je lui suis reconnaissant du temps qu'il m'a accordé et de m'avoir fait l'honneur de rapporter ce travail.

Un grand merci à Monsieur Rachid MAMOUNI, professeur à la Faculté des sciences Agadir, d'avoir accepté la charge d'être le rapporteur de ma thèse. Veuillez trouver la manifestation de mes remerciements et de mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à Monsieur le Professeur *Abdellah FARAH* de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de thèse. Mes sincères remerciements s'adressent également aux Messieurs les professeurs *Mustapha TALEB et Mouhcine FADIL, qui me font l'honneur de juger et examiner ce travail.*

Je tiens aussi à remercier Mr Reda MOUBARIK Business Manager, Mme Rajaa NBAOUI Manager de laboratoire, Mr Jaouad AIT BIKOUNTAR Superviseur de laboratoire de la Chimie, les techniciens de laboratoire de chimie et à tous les membres de laboratoire de CRS Casablanca, SGS Maroc pour leurs aides, leur soutien moral et leurs conseils. Qu'ils trouvent ici, le respect que j'éprouve pour eux.

Je remercie du fond du cœur mes parents, ma sœur et mon frère, pour leur soutien inconditionnel, leur compréhension et leur encouragement inestimable.

Mes sincères remerciements s'adressent aussi à tout le personnel et aux membres de laboratoire de Chimie Organique Appliquée (COA) de la FST de Fès.

Je tiens à remercier également toute l'équipe de recherche en chimiométrie, et en particulier mes collègues Hassna HAIDARA, Ridouane EL HAJJI, Yassine HAMEDA BENCHEKROUN et Hamza BELMIR pour leurs aides, encouragements incessants tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier très chaleureusement mes amis, Youssra IMAJADE et Saoussan ANNEMER pour leur temps et leur aide et qui m'ont soutenu par leurs paroles et leurs encouragements.

Enfin, je n'oublierais pas d'exprimer toute ma reconnaissance à ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail et qui ont pris de leur temps pour me soutenir et m'encourager tout au long de ces années de thèse.

Valorisation des travaux

Publication dans des revues à comité de lecture

1- ***The Uncertainty Profile Used for Full Validation of the HPLC Method to Determine 22 Azo Amines in Fabrics.***

Raja Ait Lhaj, Taoufiq Saffaj, Hamza Belmir, et Bouchaib Ihssane

Journal of AOAC International, Volume 106, Issue 3, May-June 2023, Pages 813–824, https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsac129

2- ***The Flexibility of β-Content, γ-Confidence Tolerance Intervals to Qualimetry a Simultaneous 22 Aromatic Amines Derived from Azo Dyes in Fabric Using a Sensitive GC–MS Technique.***

Raja Ait Lhaj, Taoufiq Saffaj et Bouchaib Ihssane

Journal of AOAC International, Volume 106, Issue 5, Sept-October 2023, Pages 1330–1347

https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad055

3- ***Use of an Uncertainty Profile to Validate High- Performance Liquid Chromatography (HPLC) for the Simultaneous Determination of Statins in Synthetic Pharmaceutical Products.***

Hamza Belmir, Houda Bouchafra, Abdelmajid Abbouriche, Taoufiq Saffaj, **Rajae Ait Lhaj**, Miloud El karbane et Bouchaib Ihssane

Analytical Letters, Volume 56, Issue 15, 2023, Pages 2491–2504

https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2177664

Communications orales

1- ***Qualimétrie par les intervalles statistiques de tolérance de type β-content, γ-confidence d'une méthode LC-MS² pour le dosage des pesticides dans le thé bio.***
R. Ait Lhaj, M. Talbi, M. Elachouri, B. Ihssane, T. Saffaj, R. Bouachrine, A. AH Ouali et O. Charaf
7éme Rencontre Internationale sur la Chimiométrie et la Qualité, FST Fès, du 24 à 25 octobre 2018

2- ***Comparaison statistique de deux méthodes instrumentales GC-MS et HPLC-DAD pour le dosage des amines azoïques dans la matrice textile.***
Raja Ait Lhaj, Bouchaib Ihssane, Taoufiq Saffaj et Ridouane El Hajji
Journées pratiques francophones des sciences analytiques JPFSA 2019, Hôtel Adam Park Marrakech, du 25 à 26 avril 2019.

3- ***Comparaison entre deux méthodes d'estimation d'incertitude, ISO GUM et ISO 11352 pour la détermination de la concentration des amines azoïques dans le textile par GC-MS.***
Raja Ait Lhaj, Bouchaib Ihssane et Taoufiq Saffaj
Journées pratiques francophones des sciences analytiques JPFSA 2022, Hôtel Adam Park Marrakech, du 02 à 03 juin 2022.

Communication par affiche

1- ***Validation complète par les intervalles de type β,γ-content, confidence de la méthode de dosage d'anhydride phosphorique P2O5 dans les engrais MAP par Spectrophotométrie UV-Visible.***
Raja Ait Lhaj, Bouchaib Ihssane, Taoufiq Saffaj et El Mestafa El Hadrami
7éme Rencontre Internationale sur la Chimiométrie et la Qualité, FST Fès, du 24 à 25 octobre 2018

Résumé de la thèse

Aujourd'hui, l'art de quantifier l'incertitude de mesure s'est imposé comme une nécessité incontournable au sein des laboratoires d'analyses. En effet, il est devenu l'une des pierres angulaires de la quête d'excellence métrologique, jouxtant la validation des méthodes comme une étape cruciale dans la quête de l'acquisition de l'accréditation selon les normes ISO 17025. L'incertitude, de par sa nature, se révèle être un indicateur essentiel de la qualité intrinsèque des résultats obtenus. Sans ce paramètre, la comparabilité entre les résultats ou leur mise en perspective par rapport à une norme deviendrait une entreprise dépourvue de tout fondement. Ainsi, l'incertitude s'impose comme un compagnon inestimable dans le paysage décisionnel, offrant une assurance raisonnable quant à la fiabilité des méthodes analytiques employées.

Dans cette lignée, nos recherches se sont articulées autour de plusieurs objectifs ambitieux. Tout d'abord, nous nous sommes efforcés d'entreprendre une exploration approfondie des différentes approches d'estimation de l'incertitude de mesure, embrassant tant les méthodes ascendantes que descendantes. Les méthodes préconisées par l'ISO GUM et la simulation de Monte Carlo ont constitué le point de départ de notre exploration ascendante. Quant aux approches descendantes, nous avons scrupuleusement étudié l'ISO 11352, les méthodes interlaboratoires et celles basées sur le concept d'Erreur Totale, avec une attention particulière portée aux intervalles de tolérance β-Expectation TI et β-content, γ-confidence TI. Ces recherches ont contribué à notre compréhension des méthodes complexes d'estimation de l'incertitude de mesure, renforçant ainsi notre arsenal pour aborder ces défis métrologiques exigeants, en particulier dans les domaines analytiques et bioanalytiques.

Ensuite, nous avons soumis ces diverses méthodes d'estimation de l'incertitude de mesure à l'épreuve du terrain, à travers l'étude de deux cas concrets relatifs au dosage de 22 amines azoïques dans des matrices textiles, par le biais de l'HPLC-DAD et de la GC-MS. Cette approche nous a permis de mettre en lumière les avantages et les limites de chaque approche, offrant ainsi un éclairage précieux sur la meilleure méthode à adopter selon le contexte analytique.

Enfin, nous avons orchestré une comparaison rigoureuse des estimations d'incertitude issues de ces différentes approches. Cette comparaison s'est appuyée sur une analyse statistique robuste, impliquant une régression linéaire multiple, suivie de deux tests de contraste, à savoir le test de Tukey HSD et le test de Scheffé, pour permettre des comparaisons pairwise des approches utilisées. L'objectif de cette démarche était de mettre en exergue de manière incontestable la simplicité et la supériorité du profil d'incertitude par rapport à l'estimation d'incertitude de mesure classique. Ainsi, grâce à cette investigation approfondie, nous sommes en mesure de proposer aux laboratoires d'analyses, notamment ceux évoluant dans le secteur textile, une solution globale garantissant la qualité et la fiabilité des résultats de mesure. Cette approche novatrice confère aux laboratoires une confiance renouvelée dans leurs mesures, en offrant une méthode simple et efficace pour évaluer l'incertitude de mesure à partir des données de validation analytique, évitant ainsi le recours à des expérimentations supplémentaires.

Mots clés: *Incertitude de mesure, validation analytique, Méthodes Bottom-up, ISO GUM, Monte Carlo, Méthodes Top-down, ISO 11352, interlaboratoire, Profil d'incertitude.*

Abstract

Today, the art of quantifying measurement uncertainty has emerged as an indispensable necessity within analytical laboratories. Indeed, it has become one of the cornerstones in the pursuit of metrological excellence, standing alongside method validation as a crucial step in the quest for accreditation according to ISO 17025 standards. Uncertainty, by its very nature, proves to be a vital indicator of the intrinsic quality of obtained results. Without this parameter, comparability between results or their contextualization with respect to a standard would become a foundationless endeavor. Thus, uncertainty asserts itself as an invaluable companion in the decision-making landscape, offering reasonable assurance regarding the reliability of employed analytical methods.

In this vein, our research has focused on a number of ambitious objectives. Firstly, we set out to undertake a thorough exploration of the various approaches to estimating measurement uncertainty, embracing both bottom-up and top-down methods. The methods advocated by ISO GUM and Monte Carlo simulation formed the starting point for our bottom-up exploration. As for top-down approaches, we scrupulously studied ISO 11352, interlaboratory methods and those based on the concept of Total Error, with particular attention paid to the tolerance intervals β-Expectation TI and β-content, γ-confidence TI. This research has contributed to our understanding of complex measurement uncertainty estimation methods, strengthening our arsenal for tackling these demanding metrological challenges, particularly in the analytical and bioanalytical fields.

We then put these various methods for estimating measurement uncertainty to the test in the field, by studying two concrete cases involving the determination of 22 azo amines in textile matrices, using HPLC-DAD and GC-MS. This approach enabled us to highlight the advantages and limitations of each approach, providing valuable insight into the appropriate method to adopt depending on the analytical context.

Finally, we conducted a rigorous comparison of the uncertainty estimates derived from these different approaches. This comparison was based on a robust statistical analysis, involving multiple linear regression, followed by two contrast tests, namely the Tukey HSD test and the Scheffé test, to enable pairwise comparisons of the approaches used. The aim of this approach was to highlight the simplicity and superiority of the uncertainty profile over conventional measurement uncertainty estimation. Thanks to this in-depth investigation, we are now in a position to offer analysis laboratories, particularly those operating in the textile sector, a global solution guaranteeing the quality and reliability of measurement results. This innovative approach gives laboratories renewed confidence in their measurements, by offering a simple and effective method for assessing measurement uncertainty from analytical validation data, thus avoiding the need for further experimentation.

Keywords: *Uncertainty, validation, Bottom-up, ISO GUM, Monte Carlo, Top-down, ISO 11352, interlaboratory, comparison, uncertainty profile.*

Liste des tableaux

Tableau I-1 : Liste des amines aromatiques……7

Tableau III-1 : Exemples des fonctions de réponse …… 22

Tableau III-2 : Quelques exemples de formules de calcul de la prédiction inverse ……23

Tableau IV-1 : Aperçu des principales lois de probabilité utilisées pour les mesures en laboratoire, ainsi qu'un résumé de leurs propriétés et de certaines applications courantes en laboratoire ……...43

Tableau IV-2 : Valeurs de t-Student bilatéral à 95% pour quelques degrés de liberté…….46

Tableau VIII-1 : Calcul de l'incertitude relative des dilutions……121

Tableau VIII-2 : Calcul de l'incertitude relative de l'extraction des 22 amines azoïque……121

Tableau VIII-3: Résultats de calcul de l'incertitude relative de la pureté pour les 22 amines azoïque……..122

Tableau VIII-4: Résultats de calcul d'incertitude relative de la préparation pour les 22 amines azoïque…….....123

Tableau VIII-5: Valeurs des incertitudes relatives associées à la répétabilité pour les 22 amines azoïque……..123

Tableau VIII-6: Incertitude-type associée au système GC-MS……..125

Tableau VIII-7: Evaluation de l'incertitude-relative associée au recouvrement……126

Tableau VIII-8: Incertitude associée à la courbe d'étalonnage……..128

Tableau VIII-9: Résumé des résultats de l'incertitude-type combinée, l'incertitude élargie et de l'incertitude élargie relative, pour les 22 amines en utilisant GUM 1P et MP…….129

Tableau VIII-10: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 106-47-8……132

Tableau VIII-11: Résultats de la simulation de Monte-Carlo…….133

Tableau VIII-12: Validation des résultats de l'approche GUM 1P par la MCS…….134

Tableau IX-1 : Incertitude estimée par ISO 11352 pour l'analyse GC-MS des amines azoïques dans les échantillons de textile……..147

Tableau IX-2 : Incertitude estimée par l'approche d'interlaboratoire pour l'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile par la GC-MS……...148

Tableau IX-3 : Tableau récapitulatif des estimées de l'incertitude composée relative pour les différentes approches Bottom-up et quelques approches Top-down pour l'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile par la GC-MS……..150

Tableau IX-4 : Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 90-04-0: test de Tukey……..159

Tableau IX-5 : Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 90-04-0: test de Scheffé……160

Tableau IX-6 : Synthèse du test de Scheffé pour les sept amines, illustrant les regroupements d'équivalence entre les différentes approches……...162

Tableau X-1 : Récapitulatif des paramètres statistique calculés par Excel et Matlab pour l'amine 95-53-4 pour β = 67 % et γ = 90 %.....169

Tableau X-2 : Résultats statistiques de la comparaison par F-Test entre les estimations d'incertitude élargie obtenues par Excel et celles issues de Matlab pour l'amine 95-53-4 (β = 67 % et γ = 90 %)..170

Tableau X-3 : Récapitulatif des paramètres statistique calculés par Excel et Matlab pour le Stalol dans le plasma humain pour β = 67 % et γ = 90 %.....171

Tableau X-4 : Résultats statistiques de la comparaison par F-Test entre les estimations d'incertitude élargie obtenues par Excel et celles issues de Matlab pour le Stalol (β = 67 % et γ = 90 %)……..171

Liste des figures

Figure II-1 : Schéma général de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse……..15

Figure II-2 : Le couplage de la chromatographie liquide à haute performance au détecteur à barrette diode……...16

Figure III-1 : Exemple d'une illustration du profil d'exactitude……...20

Figure III-2 : Exemple de profile d'exactitude avec six niveaux de concentration……..25

Figure III-3 : Exemple d'une illustration du profil d'incertitude……..26

Figure IV-1 : Présentation du concept d'incertitude et de l'erreur……...32

Figure IV-2 : Les différentes zones de décision établie dans la norme ISO 14253-1……...33

Figure IV-3 : Influence de l'incertitude sur la déclaration de conformité d'un produit……34

Figure IV-4 : Principe de la méthode de GUM…….36

Figure IV-5 : Diagramme de cause-effet ou Ishikawa……..37

Figure IV-6 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi normale……...39

Figure IV-7 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi triangulaire……..40

Figure IV-8 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi rectangulaire……...41

Figure IV-9 : Illustration de principe de la méthode de Monte-Carlo……...50

Figure VIII-1 : (A) Illustration de la loi de propagation de l'incertitude selon la méthode de GUM, (B) Illustration de la propagation des distributions méthode de Monte-Carlo……....115

Figure VIII-2 : Diagramme d'Ishikawa présentant les différentes sources identifiées de la procédure d'analyse de dosage des 22 amines azoïque par GC-MS pour un seul point d'étalonnage……119

Figure VIII-3 : Diagramme d'Ishikawa présentant les différentes sources identifiées de la procédure d'analyse de dosage des 22 amines azoïque par GC-MS pour un étalonnage multiple……120

Figure VIII-4 : Représentation graphique approximative de la fonction de densité de probabilité (PDF) de la quantité de sortie en fonction de la concentration en amine azoïque 106-47-8…….133

Figure IX-1 : Comparaison graphique des sept approches d'évaluation de l'incertitude composée relatives en fonction de la concentration, pour l'analyse des sept amines……...152

Figure IX-2 : Illustration graphique individuelle des sept approches d'évaluation de l'incertitude composée relatives en fonction de la concentration, pour l'analyse des sept amines……..153

Figure IX-3 : Variation du R^2 ajusté à travers les 25 modèles pour les sept amines……...155

Figure IX-4 : Analyse de l'évolution des valeurs de l'AIC et du BIC des 25 modèles……156

Figure X-1 : Extrait de la feuille de mode emploi de profil d'incertitude……...167

Figure X-2 : Exemple de feuille de calcul pour le niveau 1 de concentration extraite de classeur de profil d'incertitude……168

Figure X-3 : Profil d'exactitude de la méthode GC-MS pour la détermination de l'amine 95-53-4 dans le textile…….170

Figure X-4 : Profil d'incertitude de la méthode GC-MS pour la détermination de l'amine 95-53-4 dans le textile…….170

Liste des abréviations

AAz: Amine Azoïque

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique

AIC: Akaike Information Criterion

ANOVA: Analysis Of Variance

BIC: Bayesian Information Criterion

CAS: Chemical Abstracts Service

CQ : Contrôle Qualité

CRM: Certified Reference Material

DAD: Diode Array Detector

EA: Essais d'Aptitude

EI: Electronic Ionization

GUM: Guide to the expression of Uncertainty in Measurement

GC: Gas Chromatograph

GPS: Geometric Product Specification

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HSD: Honest Significant Difference

ICP: Inductively coupled plasma

ICH: International Council for Harmonisation

ISO: International Organization for Standardization

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

JCGM: Joint Committee of Metrology Guides

LQ: Limite de Quantification

MCS: Monte Carlo Simulation

MR: Matériau de référence

MS: Mass Spectrometry

NF: Norme Française

PDF: Probability Density Function

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RSD: Relative standard deviation

SFSTP: Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SIM: Selected Ion Monitoring

TI: Tolerance Interval

UPLC: Ultra Performance Liquid Chromatography

VIM : Vocabulaire international de métrologie

β-Exp TI: β-Expectation Tolerance Interval

β,γ-CCTI: β-Content, γ-Confidence Tolerance Interval

TABLE DE MATIÈRES

Introduction générale ... 1

I-Généralité sur les colorants azoïques ... 5

II-Aspect de qualité : recommandation règlementaire sur les moyens d'analyse ... 10

1. Evaluation de la performance des analyses : ISO/CEI 17025 :2017 ... 11

1.1 Exigences générales ... 12

1.2 Exigences structurelles ... 12

1.3 Exigences relatives aux ressources ... 13

1.4 Exigences relatives aux processus ... 13

1.5 Exigences relatives au système de management ... 14

2. Les techniques d'analyse ... 14

2.1 Technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC-MS ... 15

2.2 Technique de chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes HPLC-DAD ... 16

III-Qualimétrie des méthodes d'analyse ... 18

1. Qualimétrie des méthodes d'analyse par l'erreur totale ... 19

1.1 Les étapes de construction de profil d'exactitude: ... 21

1.2 Interprétation de profil d'exactitude: ... 25

2. Qualimétrie des méthodes d'analyse par l'incertitude de mesure ... 26

2.1 Les étapes de construction de profil d'incertitude: ... 27

2.2 L'interprétation du profil et le calcul de limite de quantification : ... 28

IV-Approches d'estimation de l'incertitude de mesure ... 31

1. Approche Bottom-up ... 35

1.1 Méthode d'ISO-GUM ... 35

1.1.1 Les étapes de la démarche de GUM ... 36

1.1.2 Méthode d'ISO-GUM un seul point ... 46

1.1.3 Méthode d'ISO-GUM multiple point ... 47

1.1.4 Limitation de l'approche de GUM ... 48

1.2 Méthode de Monté Carlo ... 49

1.2.1 La procédure du cadre stimulation de Monte Carlo ... 50

1.2.2 Validation des résultats de l'approche ISO-GUM par la méthode MCM ... 51

1.2.3 Limitations de la méthode de Monte-Carlo ... 52

2. Approche Top-down ... 52

2.1 Approche de l'Erreur Totale par β-Expectation TI ... 52

2.1.1 Calcul d'incertitude à partir de profil d'exactitude: ... 52

2.1.2 Limitation de calcul d'incertitude à partir de β-Expectation TI: ... 54

2.2 Approche de l'erreur totale par β, γ-Content Confidence TI ... 54

2.3 Méthode de la norme ISO 11352 55

2.3.1 Calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoire 56

2.3.2 Calcul de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire 58

2.3.3 Calcul de l'incertitude élargie 61

2.3.4 Avantage et limitation de l'estimation de l'incertitude avec ISO 11352 61

2.4 Méthode basée sur les études inter-laboratoires 62

2.4.1 Traitement statistique des résultats 62

2.4.2 Calcul de l'incertitude élargie 64

2.4.3 Avantage et limitation de l'estimation de l'incertitude par l'étude interlaboratoire 65

V-Comparaison statistiques des approches d'estimation de l'incertitude de mesure 66

1. Modèle linéaire multiple 67

1.1 Paramètre R^2-ajusté 68

1.2 Les critères de pénalisation 68

1.2.1 Akaike Information Criterion (AIC) 68

1.2.2 Bayesian Information Criterion (BIC) 69

2. Comparaison multiple deux à deux 69

2.1 Test de Tuckey HSD 70

2.2 Test de Scheffé 70

VI-Profil d'incertitude utilisé pour la validation complète d'une méthode HPLC pour la détermination de 22 amines azoïques dans le textile 72

1. Synthèse et conclusion 74

2. Article 74

VII- La flexibilité des intervalles de tolérance de β-Content, γ-Confidence pour la qualimétrie d'une méthode simultanée de 22 amines aromatiques dérivées de colorants azoïques dans le textile à l'aide d'une technique sensible de GC-MS. 87

1. Synthèse et conclusion 89

2. Article 90

VIII- Évaluation Bottom-up de l'incertitude de la méthode GC-MS pour la quantification des colorants azoïques : Comparaison entre la méthode ISO-GUM et la méthode Monte Carlo 109

1. Introduction 111

2. Expérimental 112

2.1 Conditions chromatographiques 113

2.2 Approche ISO-GUM 113

2.3 Approche de Monte Carlo 115

2.4 Application de la méthode Monte-Carlo à la validation des résultats obtenus par l'approche ISO-GUM 116

3. Résultats et discussion 117

3.1 Application de la méthode ISO-GUM 117

3.1.1 Spécification du mesurande 117
3.1.2 Analyse et quantification des sources d'incertitude 118
3.1.3 Calcul de l'incertitude-type combinée 129
3.2 Application de la méthode Monte-Carlo 130
3.3 Comparaison entre GUM et MCS 134
4. Conclusion 135
IX- Comparaison des méthodes Top-down et Bottom-up pour l'évaluation des incertitudes : étude de cas sur une méthode d'analyse des amines azoïques dans le textile par GC-MS 137
1. Introduction 139
2. Expérimental 141
2.1 Standards et réactifs 141
2.2 Instrumentation et condition chromatographique 141
2.3 Calcul d'incertitude 142
2.3.1 La norme ISO 11352 142
2.3.2 Etude interlaboratoire 145
3. Résultats et discussions 145
3.1 Incertitude de la norme ISO 11352 145
3.2 Interlaboratoire 147
3.3 Comparaison de différentes approches de l'évaluation de l'incertitude de mesure 148
3.3.1 Comparaison graphique 149
3.3.2 Comparaison statistique 154
4. Conclusion 164
X- Mise en pratique d'Excel pour le calcul de l'incertitude de mesure à partir des données de validation analytique selon l'approche du profil d'incertitude : Validation des formules de calcul 168
1. Application 1 169
2. Application 2 171
3. Conclusion 172
Conclusion Générale 173
Références 177
Annexes 188
Annexe I 189
Annexe II.....211

Introduction générale

L'exigence de la Qualimétrie des méthodes d'analyses s'est imposée comme un impératif réglementaire et économique incontestable, touchant de nombreux secteurs où la validité et la fiabilité des résultats de mesure revêtent une importance cruciale. Les laboratoires doivent impérativement s'appuyer sur des méthodes analytiques valides pour démontrer leur adéquation à l'usage prévu. Cette nécessité est d'autant plus prégnante dans le domaine de textile, où l'évolution rapide, notamment dans le domaine de la synthèse chimique, implique que la conformité des produits textiles soit évaluée essentiellement à travers des analyses et des contrôles. Cette démarche est d'autant plus critique que la présence de substances nocives dans les textiles peut avoir des répercussions significatives sur la santé. Dans ce contexte exigeant, la Qualimétrie des méthodes d'analyses devient un pilier essentiel pour garantir la confiance dans les résultats de mesure, assurer la conformité aux normes réglementaires, et répondre aux préoccupations croissantes liées à la sécurité des produits textiles.

La confiance dans les données obtenues représente une condition sine qua non, et cela est étayé par les préconisations de la norme ISO/CEI 17025 [1], qui définit de manière exhaustive les exigences techniques essentielles pour la production de résultats de qualité, en particulier dans son chapitre central, le chapitre 7. Deux impératifs fondamentaux émergent de ces directives : la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure. Cette dernière revêt une importance capitale pour les laboratoires, requérant non seulement une expertise technique de haut niveau, mais également une maîtrise approfondie des outils statistiques.

L'évaluation de l'incertitude de mesure s'inscrit comme un élément incontournable dans l'évaluation de l'adéquation, de la fiabilité des résultats et des performances des méthodes analytiques. Elle constitue un paramètre de première importance dans le domaine de la qualité analytique. En effet, interpréter correctement une mesure, en particulier une mesure analytique, ou comparer les résultats de laboratoires différents devient une entreprise ardue en l'absence d'une connaissance précise de son niveau d'incertitude. Omettre cette évaluation expose à des risques substantiels de sous-estimation ou de surestimation des résultats.

Parmi les méthodes d'évaluation de l'incertitude de mesure, la méthode ISO-GUM occupe une position prééminente, largement adoptée et reconnue, en particulier dans le domaine de la physique. Toutefois, en pratique, en chimie analytique notamment, cette approche se heurte à sa complexité intrinsèque et à la difficulté de son application dans des systèmes complexes, où plusieurs approximations mathématiques et hypothèses statistiques sont requises. Cette

complexité peut mettre en péril la validité des résultats et rendre les laboratoires incapables de satisfaire aux exigences normatives.

Dans cette optique, le Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) a émis le supplément 1 du Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM) dans le but d'enrichir son utilité en proposant des orientations sur les aspects de l'évaluation de l'incertitude qui ne sont pas explicitement traités dans la norme ISO-GUM. Ce supplément repose sur l'usage de la méthode de Simulation de Monte-Carlo (MCS) pour la propagation des distributions, une approche numérique qui résout des problèmes mathématiques en simulant des variables aléatoires. Elle se positionne comme une alternative pragmatique lorsque le cadre d'incertitude GUM se révèle inapplicable ou lorsque sa validité est sujette à des interrogations.

L'objectif principal des chercheurs était de développer une méthode d'estimation de l'incertitude de mesure qui soit à la fois simple et applicable dans le contexte des méthodes analytiques et bioanalytiques. C'est pourquoi diverses approches de type "Top-down" ont émergé dans la littérature scientifique, axées notamment sur la validation des méthodes, notamment l'approche de l'Erreur Totale, l'utilisation de données de contrôle de qualité, ainsi que les comparaisons interlaboratoires.

Dans cette perspective, et dans un souci de contribution significative, il nous est apparu essentiel et opportun de développer une stratégie statistique visant à surmonter les limitations et les défis inhérents à l'approche "Bottom-up" surtout pour les laboratoires d'essai et de production qu'ont besoin d'une méthode d'estimation d'incertitude simple a appliquée et au même temps qui donne des résultats plus précis. Notre contribution, ancrée dans le domaine de la métrologie des méthodes analytiques, se concentre spécifiquement sur les méthodes chromatographiques pour le dosage des amines azoïques dans des matrices textiles. L'objectif de notre travail est de proposer une nouvelle approche à la fois accessible, efficiente et praticable, contribuant ainsi à une amélioration substantielle de la qualité métrologique des méthodes analytiques. Cette thèse est organisée en dix chapitres étroitement liés, dont la description détaillée est exposée ci-dessous :

Le Chapitre I inaugure notre exploration en introduisant une vue d'ensemble sur les colorants azoïques, mettant en lumière leurs propriétés cancérogènes et exposant la méthodologie sous-jacente à la préparation et à l'analyse des échantillons textiles.

Le Chapitre II élargit le cadre de notre réflexion en abordant de manière exhaustive la question de la qualité au sein des laboratoires d'analyses. Il offre un résumé des exigences

générales énoncées dans la norme ISO/IEC 17025: 2017. De plus, il propose une brève définition des techniques analytiques qui serviront de base à notre étude : la chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse GC-MS et la chromatographie liquide à haute performance couplée au détecteur à barrette diode HPLC-DAD.

Le Chapitre III se consacre à la Qualimétrie des méthodes d'analyses, explorant tant l'approche de l'Erreur Totale que l'estimation de l'incertitude de mesure.

Dans le Chapitre IV, nous entrons plus en profondeur dans la notion d'incertitude de mesure, la replaçant dans le contexte des concepts métrologiques et de l'assurance qualité. Ce chapitre a pour ambition de clarifier le véritable rôle de l'incertitude de mesure dans le domaine de la science analytique et bioanalytique. Nous y présentons également les approches statistiques ainsi que les étapes cruciales d'évaluation et d'estimation de ce paramètre critique. Parmi ces approches, nous étudions en détail les méthodes "Bottom-up" et "Top-down", dont la célèbre méthode "GUM" de l'ISO/CEI 98-3 et son supplément 1, le guide 98-3/Suppl.1 "Monte Carlo Simulation" (MCS), l'ISO 11352, ainsi que les méthodes basées sur les études interlaboratoires et l'approche de l'Erreur Totale à travers les intervalles de tolérances de type β-Expectation et de type β-content, γ-confidence.

Le Chapitre V se penche sur la comparaison statistique des différentes approches d'estimation de l'incertitude de mesure, incluant les trois méthodes "Bottom-up" et les quatre méthodes "Top-down". Cette comparaison est réalisée par le biais de techniques telles que la régression linéaire multiple, accompagnée de tests de contraste tels que le test de Tukey et le test de Scheffé.

Le Chapitre VI porte sur l'application pratique du profil d'incertitude dans le contrôle qualité des textiles. Notre objectif est de démontrer la faisabilité et la pertinence de la stratégie du profil d'incertitude. Nous nous concentrons sur la validation et l'estimation de l'incertitude d'une méthode d'analyse portant sur 22 amines azoïques dans la matrice textile, en utilisant la technique HPLC-DAD.

Le Chapitre VII se focalise également sur l'application concrète du profil d'incertitude, cette fois-ci dans le contexte de la technique GC-MS pour le dosage des mêmes 22 amines azoïques dans des échantillons textiles.

Le Chapitre VIII est consacré au calcul de l'incertitude de mesure par la méthode "GUM", tant pour un point que pour plusieurs points, ainsi que par la simulation de Monte-Carlo. Cette

analyse est menée sur une méthode de dosage des amines azoïques dans les textiles, en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse GC-MS. Une validation des résultats obtenus par la méthode "GUM" est ensuite réalisée, les comparant à ceux issus de la simulation de Monte-Carlo, dans le but d'identifier et de discuter les avantages et limites de chaque méthode employée.

Le Chapitre IX, d'une importance majeure, englobe une étude statistique comparative des estimations d'incertitude obtenues par les méthodes "Bottom-up" telles que l'ISO-GUM pour un point et pour plusieurs points, la simulation de Monte-Carlo, et celles de l'approche "Top-down" comme l'ISO 11352, les études interlaboratoires, et l'approche de l'Erreur Totale à travers les intervalles de tolérances de type β-Expectation et β,γ-Content Confidence. Cette comparaison est réalisée au moyen de régressions linéaires multiples et de tests de contraste tels que le test de Tukey HSD et le test de Scheffé, mettant en œuvre une méthode chromatographique GC-MS pour le dosage simultané des 22 amines azoïques dans des échantillons textiles.

Finalement, dans le Chapitre X, nous explorons l'utilisation d'Excel comme un logiciel largement accessible au sein des entités pour la mise en pratique du profil d'incertitude. L'objectif est de simplifier le calcul des critères de validation et de l'incertitude de mesure, en particulier pour les laboratoires d’analyse et d’essais.

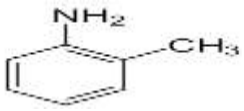
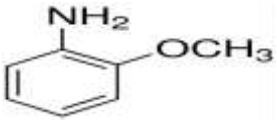
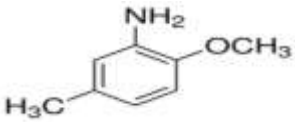
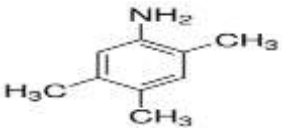
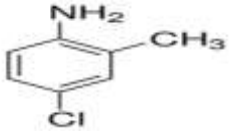
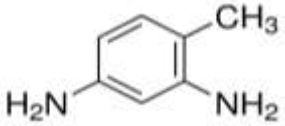
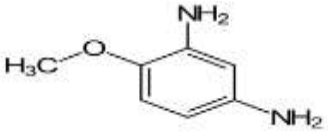
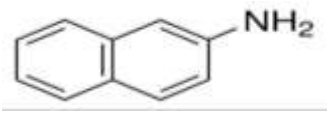
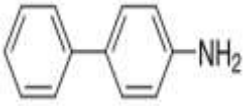
I- Généralité sur les colorants azoïques

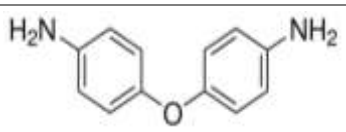
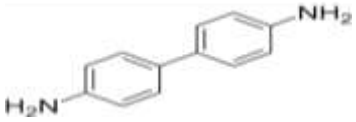
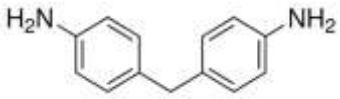
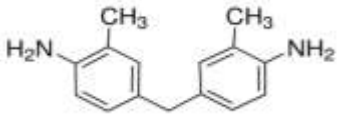
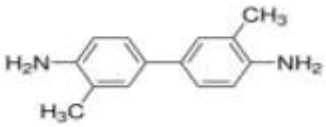
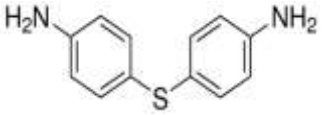
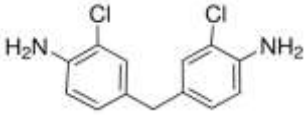
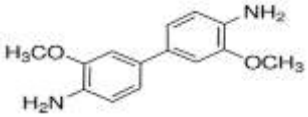
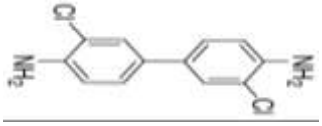
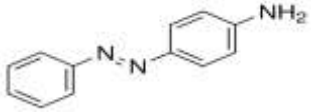
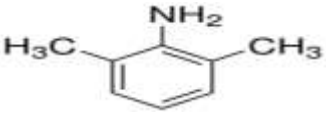
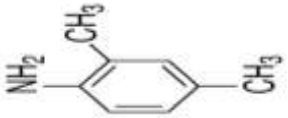
Les colorants azoïques représentent près des deux tiers de tous les colorants synthétiques, ce qui les fait la classe de colorants organiques la plus répandue et la plus variée sur le plan structurel actuellement disponible dans le commerce. Ils sont utilisés pour colorer les fibres textiles synthétiques et naturelles, produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les plastiques, le cuir, les cheveux, le papier et certains aliments. Ils sont composés d'une ou de plusieurs parties amines (-N=N-) disposées dans un système conjugué sur le plan structurel. Comme l'indique leur structure générale, les amines aromatiques sont des précurseurs essentiels des colorants azoïques. Pour fabriquer des colorants azoïques, on utilise des amines aromatiques avec un groupe aminé primaire ($-NH_2$), secondaire (-NHR) ou tertiaire ($-NR_2$) relié à un anneau carbo-cyclique ou hétérocyclique. Ces composés ont un système de 4n plus 2 électrons π. Leurs diverses structures comprennent des hétérocycles, ainsi que des benzènes, des naphtalènes et des naphtalènes amino-substitués. Les amines aromatiques peuvent être hydrophobes ou hydrophiles, simples ou complexes, et présenter un large éventail de caractéristiques électroniques (donneur/accepteur).[2]

La toxicité de certains de ces colorants azoïques est due à la réduction de la liaison azoïque, qui produit des amines aromatiques. Lorsqu'il est ingéré par voie orale, le colorant atteint le tractus gastro-intestinal et la microflore intestinale où les azoréductases des mammifères coupent la liaison azoïque. Les amines aromatiques, qui sont souvent le produit final de la réduction des colorants azoïques, sont ensuite hydroxylées ou acétylées, ce qui accroît la mutagénicité et la cancérogénicité de ces composés. La consommation de colorants azoïques peut également augmenter le risque de cancer de la vessie, de sarcomes spléniques, d'hépato-carcinomes et d'anomalies nucléaires chez l'homme. Ils peuvent également provoquer des allergies, des dermatites, et même des lésions de l'ADN qui entraînent la formation de tumeurs malignes [3-4]. Les colorants azoïques sont parmi les colorants les plus utilisés dans l'industrie textile. Lorsque le textile touche la peau, il subit une biotransformation sous l'action d'enzymes et de bactéries, libérant ainsi une série d'amines aromatiques qui sont absorbées par le corps humain à travers la peau. Certaines de ces amines aromatiques sont connues pour provoquer des cancers et des irritations cutanées [3]. Le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) interdit actuellement l'utilisation de 22 amines cancérigènes dans les textiles. Malgré ces réglementations, la situation de conformité des produits à base de colorants azoïques est loin d'être parfaite. De nombreux produits testés en laboratoire dépassent systématiquement les niveaux acceptables de colorants azoïques.

Les amines aromatiques interdites en vertu du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) [5] sont présentées dans le tableau 1. Selon REACH, il n'est pas permis d'utiliser plus de 30 $mg.kg^{-1}$ de l'une des 22 amines aromatiques dans un produit ou un composant d'un produit textile ou en cuir.

Tableau I-1 : Liste des amines aromatiques

N°	Amines	CAS n°	Structure
1	**O-toluidine**	95-53-4	
2	**O-anisidine**	90-04-0	
3	**4-chloroaniline**	106-47-8	
4	**6-methoxy-m-toluidine**	120-71-8	
5	**2,4,5-trimethylaniline**	137-17-7	
6	**4-chloro-o-toluidine**	95-69-2	
7	**2,4-diaminotoluene**	95-80-7	
8	**4-methoxy-m-phenylenediamine**	615-05-4	
9	**2-naphtylamine**	91-59-8	
10	**4-aminobiphenyl**	92-67-1	

11	**4,4'-oxydianiline**	101-80-4	
12	**Benzidine**	92-87-5	
13	**4,4'-methylenedianiline**	101-77-9	
14	**4,4'-methylenedi-o-toluidine**	838-88-0	
15	**O-tolidine**	119-93-7	
16	**4,4'-thiodianiline**	139-65-1	
17	**2,2'dichloro-4,4'-methylenedianiline**	101-14-4	
18	**3,3'-dimethoxybenzidine**	119-90-4	
19	**3,3'-dichlorobenzidine**	91-94-1	
20	**4-aminoazobenzene**	60-09-3	
21	**2,6-xylidine**	87-62-7	
22	**2,4-xylidine**	95-68-1	

La détermination des colorants azoïques a été effectuée conformément à la méthode normalisée ISO 14362-1 [6] sauf pour le 4-aminoazobenzène, qui se réalise selon la norme ISO

14362-3 [7]. Ainsi, l'extraction des colorants de textile s'effectue à l'aide de 25 mL de xylène sous reflux, qui est ensuite concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu d'extraction est traité avec 15 mL de tampon de citrate d'ammonium contenant de l'acide citrique et de l'hydroxyde de sodium à pH=6, le flacon de réaction est chauffé pendant 30 ± 1 min à 70 ± 2 °C, ensuite, 3 mL de solution aqueuse de dithionite de sodium a été ajouté pour réduire les colorants azoïques en amines aromatiques. Le flacon est mis immédiatement de nouveau à 70 ± 2 °C pendant 30 ± 1 min, après refroidissement de la solution ajoutée 0,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, 7 g de chlorure de sodium et 5 ml d'éthyle acétate et agité pendant 15 min à une vitesse de 280 ± 5 $rot.min^{-1}$.

Pour le 4-aminoazobenzène, le résidu d'extraction est traité avec de 9 mL de l'hydroxyde de sodium et de 1 mL dithionite de sodium, le flacon de réaction est chauffé pendant 30 ± 1 min à 40 ± 2 °C. Après refroidissement de la solution ajoutée 5 ml d'éther t-butylméthylique, agité pendant 45 min à une vitesse de 300 ± 5 $rot.min^{-1}$.

La détection et la quantification de ces amines peuvent être effectuées avec des techniques ou des méthodes chromatographiques valides telles que la chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (GC-MS) [8-9] ou de la chromatographie liquide (HPLC) couplée à un détecteur à barrette diode (DAD) ou spectroscopie de masse en tandem (MS/MS) [10].

II- Aspect de qualité : recommandation règlementaire sur les moyens d'analyse

Dans de nombreux domaines, les analyses chimiques sont importantes en raison des décisions prises à partir des résultats fournis, par exemple le contrôle de la qualité des produits, qui est indispensable à effectuer pour les industries de textiles, pharmaceutiques et alimentaires, etc.

Le coût des "résultats erronés" peut être énorme dans tous les domaines, et une évaluation erronée de la qualité des produits entraîne une perte de confiance dans la fiabilité des résultats analytiques. Cette fiabilité est importante, car elle permet de répondre aux besoins des clients et de toutes les autres parties prenantes pour acquérir leur confiance. Donc il est important d'avoir une évaluation de la qualité des résultats, c'est-à-dire, de leur niveau de fiabilité pour l'application en question, en prenant des mesures nécessaires pour assurer la qualité dans le laboratoire de CQ. Ces mesures incluent l'utilisation des méthodes d'analyse valides; l'utilisation de procédures définies de contrôle de qualité (CQ); la participation à des essais d'aptitude (EA); l'estimation de l'incertitude de mesure, l'accréditation basée sur la norme ISO/CEI 17025 [1] et la réalisation de la traçabilité des résultats des mesures.

1. Evaluation de la performance des analyses : ISO/CEI 17025 :2017

La norme ISO/CEI 17025 version 2017 s'intitule « Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais » et constitue la principale norme de l'accréditation des laboratoires de chimie analytique. La validation d'un processus de mesure selon la norme ISO/CEI 17025 version 2017, commence avec l'expression du besoin du client et se termine par la déclaration de l'aptitude du processus à le satisfaire. Par cette démarche, on s'assure donc en amont de la qualité des futurs résultats.

L'accréditation en ISO/CEI 17025 est un processus de reconnaissance formel de la compétence d'un laboratoire dans la réalisation de tests et de mesures spécifiés. Elle évalue la capacité du laboratoire à effectuer des analyses conformément à des normes internationales ou nationales établies et reconnues. L'accréditation couvre tous les aspects liés à la réalisation de tests et de mesures, y compris les types de matériaux testés ou mesurés, les procédures d'essai et d'étalonnage utilisées, les équipements de laboratoire et la compétence du personnel impliqués, la traçabilité des mesures, la validation des méthodes, la gestion des données, et l'assurance qualité, ainsi que tous les systèmes pertinents du laboratoire. Une fois qu'un laboratoire est accrédité, il est habilité à approuver les résultats des tests avec son statut d'accréditation. Cela signifie que les clients peuvent avoir confiance dans les résultats fournis par le laboratoire, car ils ont été obtenus conformément à des normes rigoureuses et reconnues.

Le statut d'accréditation est considéré comme un gage de qualité et de fiabilité des résultats des tests. L'accréditation présente des avantages pour les laboratoires accrédités et pour les clients qui font appel à eux. Les laboratoires accrédités peuvent démontrer leur compétence dans des tests spécifiques et peuvent ainsi se distinguer de la concurrence. Les clients bénéficient quant à eux d'une assurance de la qualité et peuvent choisir parmi une sélection de laboratoires accrédités jugés compétents pour leurs besoins spécifiques.

En résumé, l'accréditation est un processus essentiel pour garantir la qualité et la fiabilité des résultats des tests et des mesures effectués dans les laboratoires. Elle offre aux clients une confiance accrue dans les résultats obtenus et permet aux laboratoires accrédités de démontrer leur expertise et leur compétence dans des tests spécifiques.

Les exigences de la norme ISO/CEI 17025 pour les laboratoires d'étalonnage et d'essais se répartissent en cinq grands volets :

1.1 Exigences générales

La présente exigence met en avant deux éléments clés : l'impartialité et la confidentialité. Un laboratoire est considéré impartial s'il est capable de fournir des résultats d'essais ou d'étalonnages sans aucune influence extérieure ou pression indue, pour garantir cette impartialité, le laboratoire doit disposer de politiques et de procédures garantissant l'impartialité, y compris l'identification et la gestion de tout risque.

La confidentialité concerne la protection des informations privées des clients. Selon la norme ISO 17025, le laboratoire doit traiter les informations relatives aux clients comme des informations secrètes et s'abstenir de les divulguer à des tiers sans l'autorisation préalable des clients.

1.2 Exigences structurelles

Cette catégorie couvre les exigences relatives à l'organisation du laboratoire et son statut juridique, ainsi que la gestion des ressources humaines. Cette dernière met l'accent sur l'importance de la disponibilité du personnel compétent pour la mise en œuvre et la maintenance du système de gestion de qualité. En outre, cette catégorie couvre également la gestion des documents et des dossiers, ce qui inclut la documentation des procédures et des enregistrements nécessaires pour assurer la cohérence dans la mise en œuvre des activités de laboratoire et la validité des résultats obtenus. En somme, cette catégorie vise à garantir la structure

organisationnelle adéquate du laboratoire, la compétence du personnel impliqué, ainsi que la documentation appropriée de toutes les procédures et enregistrements requis pour assurer des résultats fiables et cohérents.

1.3 Exigences relatives aux ressources

La clause en question impose aux laboratoires l'obligation de s'assurer que la compétence technique du personnel, y compris la formation et l'expérience, ainsi que la capacité à réaliser les essais ou étalonnages conformément aux normes et aux procédures établies y compris la traçabilité métrologique de ces résultats. Les exigences relatives à l'environnement de travail, à la sécurité et à l'hygiène, ainsi qu'à l'étalonnage, la vérification et la maintenance des équipements de laboratoire, les systèmes et les services d'appui nécessaires sont disponibles pour garantir le bon fonctionnement et la gestion efficace de toutes leurs activités. Enfin, le laboratoire est tenu de communiquer avec ses clients pour tous les produits et services fournis à l'extérieur, tel que les activités de sous-traitance, les achats de services et les fournitures, en leur fournissant des informations sur les exigences et les contrôles en vigueur. De manière générale, cette clause exige que le laboratoire s'assure que tous les éléments nécessaires à la réalisation de ses activités sont en place et que les clients sont informés pour garantir la qualité des résultats fournis.

1.4 Exigences relatives aux processus

Cette partie concerne la gestion des demandes de client, des offres et des contrats. Elle exige également la sélection, la vérification et la validation des méthodes pour garantir que le laboratoire utilise des méthodes et des procédures appropriées les plus récentes pour ses activités, l’élaboration d’un plan d'échantillonnage lorsque le laboratoire effectue des échantillonnages. Cette clause englobe également d'autres éléments tels que la manutention des objets d’essai ou d’étalonnage, la tenue des enregistrements techniques, l’évaluation de l’incertitude de mesure, la garantie de la validité des résultats, le traitement des réclamations et des travaux non conformes, le contrôle des données et la gestion des informations ainsi que la règle de décision établie dans la déclaration de conformité et la participation à des programmes d'évaluation de la compétence pour démontrer que le laboratoire répond aux exigences techniques de la norme.

1.5 Exigences relatives au système de management

Cette section propose deux options distinctes pour l'établissement d'un système de management dans le laboratoire qui couvre les exigences relatives à l'assurance qualité, y compris les audits internes, les évaluations de la performance, les programmes de contrôle qualité et la documentation de système de management.

L'option A, consiste à respecter un ensemble d'exigences énoncées dans les paragraphes 8.2 à 8.9 de la norme ISO/IEC 17025 version 2017 [1], pour établir un système de gestion de la qualité suffisant pour garantir que les tests et les étalonnages sont effectués avec précision et de manière reproductible.

La deuxième option, Option B, nécessite quant à elle que le laboratoire établisse et maintienne un système de gestion conforme aux exigences de la norme ISO 9001 version 2015 [11], qui traite des systèmes de gestion de la qualité pour les organisations en général.

2. Les techniques d'analyse

Les techniques d'analyse désignent l'ensemble des méthodes, des procédés et des outils utilisés pour réaliser des analyses chimiques, physiques, biologiques ou encore environnementales. Ces techniques ont pour objectif d'identifier et de quantifier la composition ou les propriétés d'un échantillon ou d'un matériau donné.

Il existe de nombreuses techniques d'analyse qui sont utilisées en fonction du type d'échantillon, de la nature de l'analyse à réaliser et des objectifs poursuivis. Parmi les techniques courantes, on peut citer : la chromatographie de phase (liquide, gazeuse, ou supercritique), la spectrométrie de masse, la spectrophotométrie, la spectroscopie infrarouge, la microscopie électronique, la diffraction des rayons X, la calorimétrie, la titrimétrie, la gravimétrie, etc.

Chaque technique d'analyse a ses avantages et ses limites en termes de sensibilité, de spécificité, de précision, de rapidité, de coût, etc. Il est donc important de choisir la technique d'analyse la plus adaptée à la nature de l'échantillon et aux objectifs de l'analyse.

Dans ce travail, nous présentons deux techniques analytiques pour la quantification des amines azoïques dans le textile: la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC-MS et la chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes HPLC-DAD.

2.1 Technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC-MS

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, abrégée GC-MS pour Gas Chromatography-Mass Spectrometry en anglais, est une technique d'analyse permettant de séparer et d'identifier les composés d'un échantillon. Elle est largement utilisée dans de nombreux domaines tels que la chimie analytique, la pharmacologie, la toxicologie, l'industrie alimentaire, l'environnement et le textile.

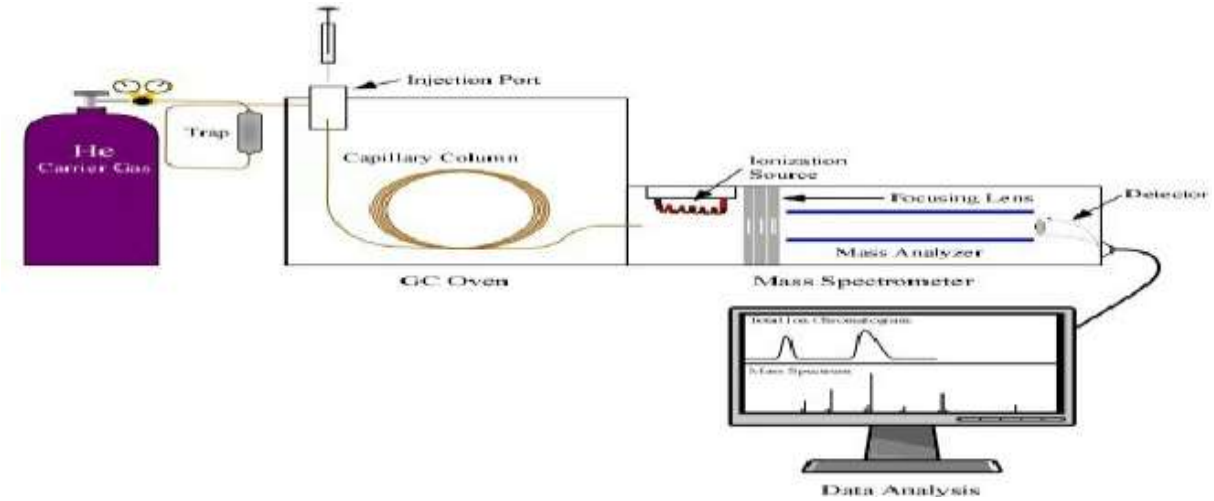


Figure II-1 : Schéma général de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Le principe de la GC-MS Figure II-1 repose sur la séparation des composés d'un mélange en phase gazeuse en utilisant une colonne de chromatographie en phase gazeuse, suivie de leur identification par spectrométrie de masse. Les composés sont introduits dans le système à l'aide d'une seringue ou d'un injecteur automatique, puis sont vaporisés à haute température et transportés par un gaz vecteur à travers la colonne de chromatographie. Les différents composants sont alors séparés en fonction de leurs propriétés physiques et chimiques, tels que leur polarité, leur taille et leur poids moléculaire.

Une fois séparés, les composés sont ensuite ionisés en phase gazeuse et leurs ions sont détectés et analysés par spectrométrie de masse. Cette technique permet de détecter et d'identifier les composés individuels à l'aide de leur spectre de masse caractéristique, qui est unique pour chaque composé.

La GC-MS est une technique très sensible, qui peut aider à détecter des composés à l'état de traces et permettre l'identification et la quantification de molécules complexes, même en présence de matrices complexes. Elle est également très sélective, car elle permet d'identifier

les composés individuels avec une grande précision, même en présence d'autres composés similaires.

2.2 Technique de chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes HPLC-DAD

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique d'analyse chimique qui permet la séparation des composants d'un mélange. Elle est souvent couplée à un détecteur à barrette de diodes (DAD) Figure II-2, pour détecter les différents composants séparés.

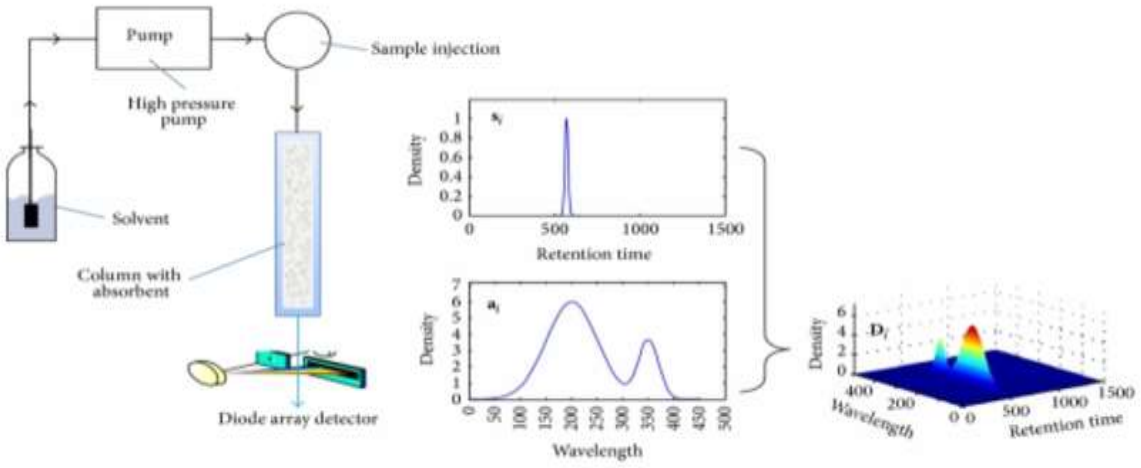


Figure II-2 : Le couplage de la chromatographie liquide à haute performance au détecteur à barrette diode

L'HPLC est basée sur la séparation des différents composants du mélange à analyser grâce à leur différente affinité pour une phase mobile liquide et une phase stationnaire solide. La phase mobile est un solvant qui est pompé à haute pression à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. Les différents composants interagissent différemment avec la phase stationnaire, ce qui permet leur séparation.

Le détecteur à barrette de diodes (DAD) est un détecteur universel qui permet de détecter les composants séparés par le système HPLC en utilisant la différence d'absorption de la lumière par les différents composants. Cette technique permet d'obtenir des spectres d'absorption pour chaque composant, ce qui permet leur identification et leur quantification.

La combinaison du HPLC et du DAD permet donc une analyse très précise des différents composants d'un mélange. Cette technique est largement utilisée dans les domaines de la pharmacologie, de la chimie analytique, de la biologie et de l'environnement.

III- Qualimétrie des méthodes d'analyse

1. Qualimétrie des méthodes d'analyse par l'erreur totale

La qualité des méthodes d'analyse peut être évaluée à l'aide de différentes approches, dont l'erreur totale est l'une d'entre elles. La qualimétrie par l'erreur totale est une méthode d'évaluation qui vise à mesurer l'exactitude globale d'une méthode d'analyse en tenant compte à la fois l'erreur systématique et aléatoire. Cette approche est standardisée dans la norme NF V03-110 [12], présente plusieurs avantages par rapport aux approches classiques, notamment sa mise en œuvre est indépendante du domaine d'activité (pharmaceutique, agroalimentaire, environnementale, etc.) et de la nature de matrice étudiée, comme déclaré par la commission de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) qui a publié un guide de trois parties nommées «Validation des procédures analytiques quantitatives harmonisation des démarches» [13-15]. Cette dernière approche présente un outil de prise de décision graphique pratique et visuelle, aide les analystes à déterminer si la méthode analytique objet d'étude est valide dans la plage de concentration étudiée ou non et avec une exactitude donnée. Elle repose sur la combinaison des intervalles de tolérance et les limites d'acceptabilité dans un seul graphique appelé profil d'exactitude [16]. Avec cette méthode de validation les estimations de la justesse et la fidélité sont donc des éléments de diagnostic et non pas de prise de décision, mais entre autres sont essentiels pour le calcul des intervalles de tolérance (qui reflète l'exactitude de la méthode).

Le profil d'exactitude repose sur l'application directe des principes énoncés dans les normes ISO 5725 [17-20]. Cette méthodologie propose un modèle statistique permettant d'estimer l'exactitude [21], qui englobe à la fois la justesse et la fidélité, d'une méthode analytique. Ainsi le modèle qui décrit un mesurande z selon la formule suivante [12]:

$$z = m + B + e \qquad \text{Eq.III-1}$$

Avec

m : La moyenne générale des mesures d'un échantillon homogène,

B : La composante du biais de la méthode sous les conditions de répétabilité,

e : L'erreur aléatoire survenant dans chaque mesurage, sous les conditions de répétabilité.

Pour une étude inter-laboratoires, le biais B est attribué au laboratoire, mais il peut également provenir d'autres sources d'incertitude, telles que le jour, l'opérateur, l'instrument, etc., lorsqu'il s'agit d'une étude intra-laboratoire.

Notons que le profil d'exactitude peut être construit à partir de différents types d'intervalles de tolérance notamment les β-Expectation tolérance intervalles (β- Exp TI) proposé par SFSTP en 2002). Comme illustré dans la Figure III-1, il permet de décider de la capacité ou non d'une procédure à fournir des résultats dans les limites d'acceptation (±λ). La zone marquée par domaine de validité montre l'intervalle de dosage dans lequel la méthode est capable de quantifier avec une exactitude connue et un risque fixé par l'analyste. C'est ainsi que dans ces conditions, si l'analyste est prêt à assumer par exemple un risque de 5%, il pourra au terme de la validation de sa procédure garantir que 95 fois sur 100 les futures mesures fournies par celle-ci seront comprises dans les limites d'acceptation fixées en fonction des contraintes de son secteur d'activité (ex: 1% ou 2% sur les matières premières, 5% sur les spécialités pharmaceutiques, 15% en environnement, etc.) [22].

Donc le principe de l'erreur totale peut se traduire par une différence entre une mesure x et sa vraie valeur μ qui doit être inférieure à la limite d'acceptation λ définie a priori selon l'équation suivante :

$$|x - \mu| \leq \lambda \Leftrightarrow -\lambda \leq x - \mu \leq \lambda \qquad \text{Eq.III-2}$$

Et en terme statistique pour calculer la probabilité que la différence entre la valeur mesurée x et la valeur de référence μ reste inférieure d'une limite d'acceptabilité λ préétablie, l'Equation III-2 peut être exprimée comme suit dans le cas d'application de β- Exp TI [22]:

$$P(|x - \mu| < \lambda) \geq \beta \qquad \text{Eq.III-3}$$

Le paramètre β représente la proportion des mesures future qui seront incluses dans les limites d'acceptabilité $\pm\lambda$.

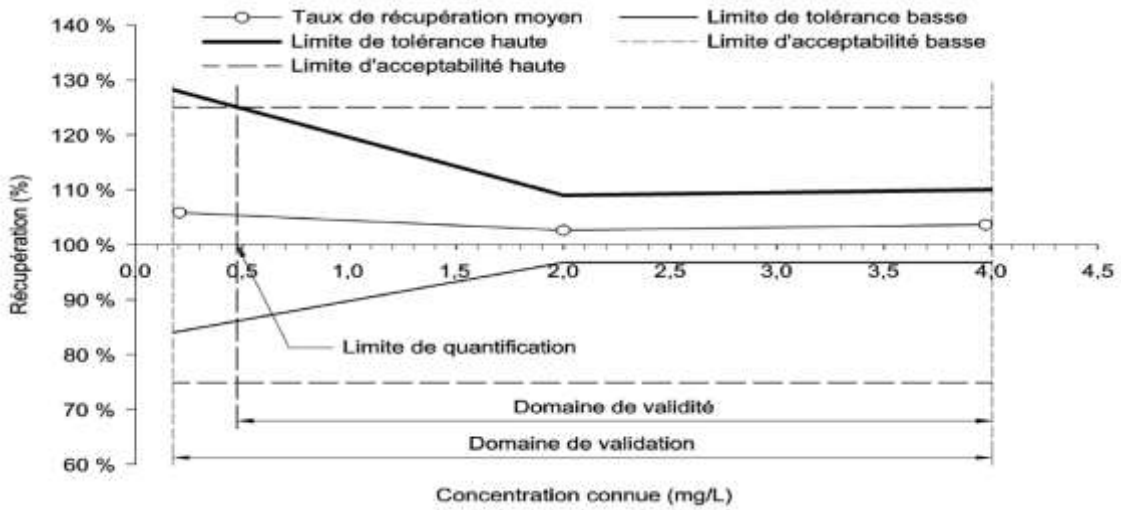


Figure III-1 : Exemple d'une illustration du profil d'exactitude.

1.1 Les étapes de construction de profil d'exactitude:

La construction de profil d'exactitude se fait selon les étapes suivantes [23-24]:

Etape 1 : Définition de la quantité mesurée.

Définir la quantité mesurée en précisant les formules de calcul de résultat final et la procédure pour établir ce résultat.

Etape 2 : Définition des objectifs de la validation et son domaine d'application.

Cette étape consiste à la sélection des limites d'acceptabilité $\pm\lambda$ et de la proportion β en considérant l'usage attendu de la méthode, c'est-à-dire la matrice à analyse (pharmaceutique, textile, agroalimentaire,…) ; l'intervalle de dosage dans lequel la linéarité est déjà étudiée ; la sélectivité ou la spécificité de la méthode.

Etape 3 : Préparation des standards d'étalonnage.

Cette partie vise à préparer des solutions d'étalonnage à partir des standards de référence de l'analyte recherché ou étudie. Son but est d'estimer les coefficients des modèles d'étalonnage générés, qui sont ensuite utilisés pour réaliser la prédiction inverse.

Etape 4 : Préparation des standards de validation.

La préparation des standards de la validation s'effectue en dopant une matrice blanche ou négative par la substance ou analyte recherché avec de différents niveaux de concentrations.

Etape 5 : Calcul des fonctions de réponse.

L'étape dont il est question est extrêmement importante, car la fiabilité des résultats de validation obtenus dépend du choix du modèle de régression. Lorsque les expériences sont procédées et les données sont rassemblées, il est essentiel de déterminer la relation entre la réponse (signal ou réponse de l'instrument) Y et la quantité (concentration) X, en se basant sur la gamme des standards d'étalonnage. Cette relation est décrite par une fonction $f(X)$:

$$Y = f(X) + \varepsilon \qquad \text{Eq.III-4}$$

Ici, ε suit une distribution normale $N(0, \sigma^2)$ et représente l'erreur résiduelle associée à la fonction de réponse $f(X)$. L'objectif est donc d'ajuster la fonction de réponse en évaluant les paramètres du modèle de manière à minimiser l'erreur résiduelle. Lors de la validation de la méthode, différentes fonctions de réponse peuvent être sélectionnées. Différentes fonctions de

réponse peuvent être prises en compte lors de la validation de l'approche, les plus courantes sont la fonction quadratique, la régression linéaire simple et la fonction linéaire simple passant par l'origine. Le Tableau III-1 donne quelques exemples des fonctions de réponse:

Tableau III-1 : Exemples des fonctions de réponse

Type de modèle	Equation	Paramètres
Droite passant par l'origine	$Y = bX$	b
Droite linéaire	$Y = a + bX$	a, b
Fonction quadratique	$Y = a + bX + cX^2$	a, b, c
Transformation logarithmique	$Ln(Y) = a + bLn(X)$	a, b
Transformation racine carré	$\sqrt{Y} = a + b\sqrt{X}$	a, b

Etape 6 : Calcul des concentrations prédites inverses.

Dans la prédiction inverse $f^{-1}(Y)$, la concentration récupérée à partir des données de plan de validation notée par Z_j est calculée pour chaque niveau de concentration à l'aide de modèle d'étalonnage sélectionnée.

Généralement l'équation de prédiction inverse s'écrit comme suit :

$$Z = f^{-1}(Y) \qquad \text{Eq.III-5}$$

Le Tableau III-2 présente quelques exemples de formules de prédiction inverse des concentrations.

Tableau III-2 : Quelques exemples de formules de calcul de la prédiction inverse

Type de modèle	Equation de prédiction inverse
Droite passant par l'origine	$Z_j = \frac{Y_j}{b}$
Droite linéaire	$Z_j = \frac{Y_j - a}{b}$
Fonction quadratique	$Z_j = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4 * c * (a - Y_j)}}{2 * c}$
Transformation logarithmique	$Z_j = e^{\left(\frac{Ln(Y_j) - a}{b}\right)}$
Transformation racine carré	$Z_j = \left(\frac{\sqrt{Y_j} - a}{b}\right)^2$

Etape 7 : Calcul des critères de validation par niveau

Calcul de la justesse

La justesse est la différence entre la moyenne d'un certain nombre de répétitions des valeurs mesurées Z_j et la concentration introduite. Elle peut être exprimée en tant que biais absolu, relatif ou récupération.

$$\text{Biais absolu} = Z_j - X_j \qquad \text{Eq.III-6}$$

$$\text{Bais relatif (\%)} = \frac{Z_j - X_j}{X_j} * 100 \qquad \text{Eq.III-7}$$

$$\text{Récupération (\%)} = \frac{Z_j}{X_j} * 100 \qquad \text{Eq.III-8}$$

Calcul de la fidélité

L'écart-type, la variance ou le coefficient de variation d'un ensemble de mesures est généralement utilisé pour exprimer la précision. Les différentes variances de fidélité ont été évaluées à l'aide d'une ANOVA équilibrée à un facteur. La variance intra-série S_w^2 et la variance inter-séries S_B^2 sont les deux principales variances estimées.

Le modèle statistique qui suit décrit les valeurs mesurées :

$$z_{ij} = \mu + b_i + e_{ij} \qquad \text{Eq.III-9}$$

Avec $j = 1,2,\dots,n.$; $i = 1,2,\dots,a$

Où z_{ij} représente la j^{ème} concentration répétée correspondant à l'i^{ème} série, μ est une moyenne générale inconnue, b_i représente les effets aléatoires, et e_{ij} représente les termes d'erreur. On suppose que b_i et e_{ij} sont tous indépendants et ont des distributions $b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ et $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$ respectivement. Ainsi $z_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2 + \sigma_e^2)$, σ_b^2 et σ_e^2 représentent les deux composantes de la variance dans le modèle.

Nous définissons $\bar{z} = \frac{1}{an}\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n} z_{ij}$; $\bar{z_i} = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} z_{ij}$

Et $SS_b = n\sum_{i=1}^{a}(\bar{z_i} - \bar{z})^2$; $SS_e = \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(z_{ij} - \bar{z_i})^2$

Le carré moyen du modèle est ensuite déterminé:

$$MS_b = \frac{SS_b}{a-1} \text{ et } MS_e = \frac{SS_e}{a(n-1)} \qquad \text{Eq.III-10}$$

Et les estimateurs ANOVA σ_b^2 et σ_e^2 sont donnés par :

$$S_b^2 = \frac{1}{n}(MS_b - MS_e) \text{ et } S_e^2 = S_w^2 = MS_e \qquad \text{Eq.III-11}$$

Si $MS_e < MS_b$

Les écarts de répétabilité et de fidélité intermédiaire seront les suivants :

$$S_r^2 = S_e^2 \text{ et } S_{IP}^2 = S_e^2 + S_b^2 \qquad \text{Eq.III-12}$$

Si non

$S_b^2 = 0$ et $S_{IP} = S_T$ où S_T^2 est la variance totale de la mesure.

Etape 8 : Calcul des intervalles de tolérance et construction du profil d'exactitude.

Pour déterminer la proportion β attendue de résultats qui se situent dans les limites d'acceptation λ, nous devons calculer un intervalle de tolérance de l'exactitude pour chaque niveau de concentration envisagée. En utilisant les paramètres calculés précédemment : bais relatif (%), S_b, S_e, S_{FI} et CV_{FI}, les limites de tolérance inférieure et supérieure (L_j, U_j) de la β-expectation sont calculées comme suit :

$$L_j = \text{biais (\%)} - t_{\left(\nu_j, \frac{1+\beta}{2}\right)} * \sqrt{1 + \frac{1}{n*p*B_j^2}} * CV_{FI} \qquad \text{Eq.III-13}$$

$$U_j = \text{biais (\%)} + t_{\left(\nu_j, \frac{1+\beta}{2}\right)} * \sqrt{1 + \frac{1}{n*p*B_j^2}} * CV_{FI} \qquad \text{Eq.III-14}$$

$$\text{Avec } R_j = \frac{S_{b_j}^2}{S_{e_j}^2} \qquad \text{Eq.III-15}$$

$$\nu_j = \frac{(R_j + 1)^2}{\frac{(R_j + \frac{1}{n})^2}{p-1} + \frac{1-\frac{1}{n}}{n*p}} \qquad \text{Eq.III-16}$$

$$B_j^2 = \frac{R_j + 1}{n * R_j + 1}$$ Eq.III-17

L_j La borne inférieure de l'intervalle de tolérance du niveau de concentration j

U_j La borne supérieure l'intervalle de tolérance du niveau de concentration j

$t_{\left(\nu_j, \frac{1+\beta}{2}\right)}$ Est le quantile β de la distribution t de Student à ν degrés de liberté.

p Est le nombre de séries et n le nombre de répétitions par série.

CV_{FI} Est le coefficient de variation de fidélité intermédiaire.

Le profil d'exactitude est construit par la combinaison dans le même graphique les intervalles de tolérance et les limites d'acceptabilité, en reliant d'une part les bornes L_j entre elles ($L_1 \rightarrow L_2 \rightarrow ... \rightarrow L_n$) et d'autre part les bornes U_j entre elles ($U_1 \rightarrow U_2 \rightarrow ... \rightarrow U_n$), ainsi que les biais ($B_1 \rightarrow B_2 \rightarrow ... \rightarrow B_n$) comme dans la Figure III-2.

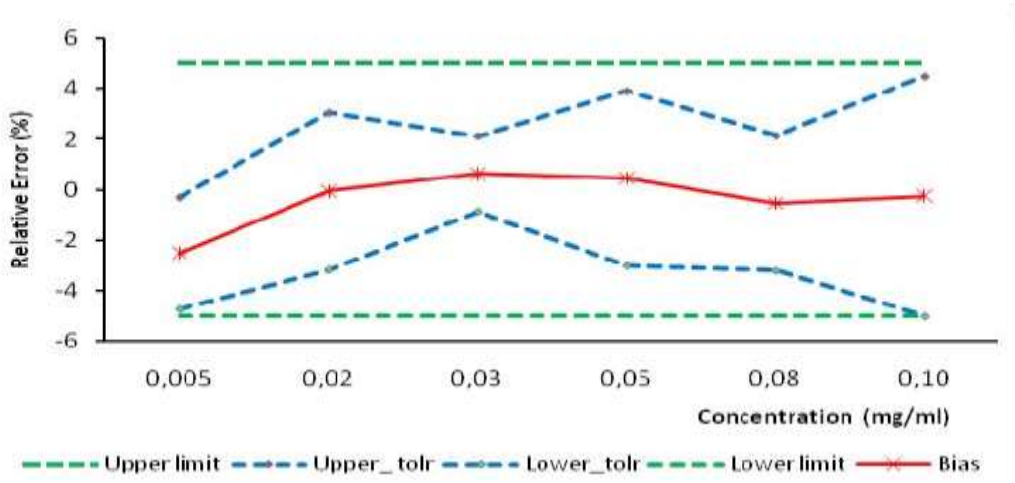


Figure III-2 : Exemple de profile d'exactitude avec six niveaux de concentration

1.2 Interprétation de profil d'exactitude:

Une méthode analytique ou bioanalytique peut être considérée comme exacte dans la gamme de concentrations étudiée, tant que les limites supérieures et inférieures des intervalles β-expectation ne dépassent pas les limites d'acceptation fixées à $\pm\lambda$ pour chaque niveau de concentration.

2. Qualimétrie des méthodes d'analyse par l'incertitude de mesure

Un de nos objectifs principaux dans cette thèse est de combiner deux concepts essentiels à savoir la validation et l'incertitude de mesure, afin d'élaborer une procédure permettant de vérifier si une méthode analytique est bien adaptée à ses objectifs. A cette fin, à côté du profil d'exactitude, une autre stratégie innovante basée aussi sur le concept de l'erreur totale, a été développée dans notre laboratoire [25-28], qui ressemble à la fois les deux notions fondamentales d'une méthode à savoir la validation analytique et l'incertitude de mesure, elle permet ainsi l'évaluation de la méthode d'analyse à travers la notion de l'incertitude de mesure.

Le profil d'incertitude, qui peut être construit à partir des intervalles de tolérance de type β-content, γ-confidence tolérance intervalles (βγ-CCTI) et les estimés de l'incertitude à chaque niveau de concentration. Cet outil graphique Figure III-3, très performant, permet non seulement d'éviter un emploi excessif de tests statistiques, mais également il aide les analystes à décider la validité de leurs méthodes, c-à-dire de sélectionner visuellement le modèle de régression le plus approprié pour l'étalonnage, de déterminer les limites de quantification et ensuite de choisir l'intervalle de validité de la méthode de dosage et de mieux estimer l'incertitude de mesure en utilisant les données de la validation sans nécessiter de nouvelles expériences supplémentaires.

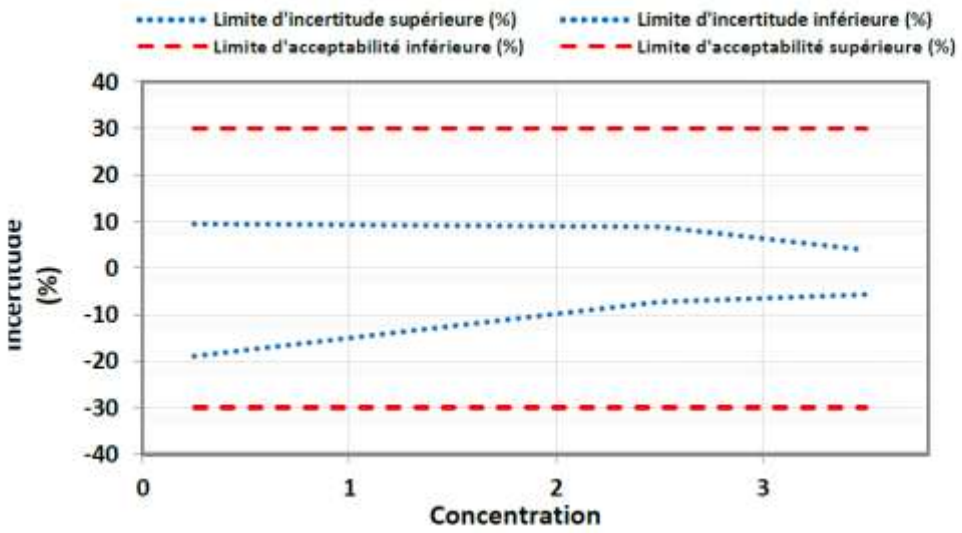


Figure III-3 : Exemple d'une illustration du profil d'incertitude.

L'efficacité de cette approche, dans la validation de méthodes d'évaluation de médicaments sous forme pharmaceutique, a été démontré par le biais de techniques telles que HPLC [29], UPLC [30] et LC-MS/MS [31]. De plus, elle a également été utilisée avec succès pour l'analyse d'éléments traces dans l'eau et le sol par le biais de la technique ICP-MS [72].

En outre, nous avons utilisé l'équation suivante pour créer le profil d'incertitude :

$$\left|Z_j \pm k\mathrm{u}_{(\mathrm{z}_j)}\right| < \lambda \qquad \text{Eq.III-18}$$

Avec k est le facteur de couverture, dépend du niveau de confiance.

La représentation relative du profil d'incertitude est donnée par l'équation suivante :

$$\left|Bias_j \pm k\mathrm{u}_{(\mathrm{z}_j)}\right| < \lambda \qquad \text{Eq.III-19}$$

2.1 Les étapes de construction de profil d'incertitude:

La mise en œuvre de l'approche de profil d'incertitude peut être résumée avec les mêmes étapes de construction de profile d'exactitude sauf quelques étapes qui n'ont pas les mêmes formules de calcul et qui seront résumé comme suit [32-33]:

Définition des objectifs de la validation et son domaine d'application.

De même façon de construction des profils d'exactitudes cette étape permet de définir les limites d'acceptation $\pm\lambda$ selon la nature de la matrice étudiée, le domine d'activité et les exigences des clients ; la valeur de β qui représente la proportion de futures mesures, représentées par les intervalles de tolérance largement dépend du champ d'application ; le niveau de confiance γ qui indique le degré de garantie d'avoir la proportion β des futurs mesures inclus dans les limites d'acceptation ; et l'intervalle de dosage.

Calcul des intervalles de tolérance βγ-CCTI

Le calcul des intervalles de tolérance inférieure et supérieure (L_j, U_j) de type β-content γ-confidence pour chaque niveau de concentration par l'application de l'approximation de Satterthwaite pour approximer la distribution Chi-deux associée à S_{FI}^2 sont données comme suivant:

$$\bar{\mathrm{Z}} \pm \mathrm{k_s}\ \mathrm{S_{FI}} \text{ avec } \mathrm{S_{FI}} = \sqrt{\mathrm{S_e^2} + \mathrm{S_b^2}} \qquad \text{Eq.III-20}$$

Equation III-20 prend la forme suivante après l'estimation de factor k_s

$$L_j = Z_j - \sqrt{\frac{f\chi^2_{1;\beta}(h)}{\chi^2_{f;1-\gamma}}} * S_{FI} \quad \text{Eq.III-21}$$

$$U_j = Z_j + \sqrt{\frac{f\chi^2_{1;\beta}(h)}{\chi^2_{f;1-\gamma}}} * S_{FI} \quad \text{Eq.III-22}$$

$$\text{Avec} \quad f = \frac{(R+1)^2}{\frac{(R+n^{-1})^2}{a-1}+\frac{(1-n^{-1})}{an}} \quad \text{Eq.III-23}$$

$$R = \frac{S_b^2}{S_e^2} \text{ Où } R_0 = \frac{S_e^2+S_b^2}{S_e^2+nS_b^2} = \frac{R+1}{nR+1} \quad \text{Eq.III-24}$$

$\chi^2_{1;\beta}(h)$ désigne le quantile β d'une distribution Chi-deux non centrale avec un degré de liberté 1 et un paramètre de non-centralité h.

h = le paramètre de non-centralité est donné par $\frac{1}{anR_0}$.

a = le nombre de séries ; n = le nombre de répétitions indépendantes par série.

2.2 L'interprétation du profil et le calcul de limite de quantification :

Après la construction du profil d'incertitude par une représentation graphique des limites d'acceptabilité et des intervalles d'incertitude. La méthode est dite acceptée si les intervalles d'incertitude sont entièrement compris entre (-λ, λ). Dans le cas contraire, la méthode n'est pas valide. Le profil construit est non seulement un outil simple et facile pour la prise de décision en ce qui concerne l'estimation de l'incertitude et la validité de la méthode étudiée, mais il permet également d'identifier graphiquement la limite de quantification.

Les limites de quantification LQ sont obtenues en calculant la plus petite et la plus grande concentration au-delà desquelles les limites de tolérance, β-content, γ-confidence, sortent des limites d'acceptation. LQ peut être déterminée précisément en calculant l'abscisse du point d'intersection entre les limites d'acceptabilité et de tolérance. Cependant, il est important d'effectuer ces calculs sur les valeurs absolues des limites d'acceptabilité et de tolérance. Cela est dû au fait que lorsqu'on passe aux valeurs relatives, souvent utilisées pour représenter graphiquement le profil, introduit à une interpolation hyperbolique. En effet, le calcul des coordonnées du point d'intersection de deux droites est un problème algébrique bien connu [22].

La détermination de LQ entre deux niveaux notés A et B s'effectue algébriquement selon la démarche suivante:

Avec

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 $= X_{LQ}$

Deux droites peuvent être exprimées à l'aide d'un système de deux équations. La première équation représente la limite de l'intervalle de tolérance avec les paramètres t_0 pour l'ordonnée à l'origine et t_1 pour la pente. La seconde équation représente la limite d'acceptabilité avec les paramètres a_0 et a_1.

$$\begin{cases} Z = t_0 + t_1 X \\ Z = a_0 + a_1 X \end{cases} \qquad \text{Eq.III-25}$$

On peut noter que :

a_0 est égale 0, car la limite d'acceptabilité passe toujours par zéro. Lorsque nous cherchons l'intersection avec la limite supérieure d'acceptabilité $Z_{At} = X_A(1+\lambda)$, si nous recherchons l'intersection avec la limite inférieure $Z_{At} = X_A(1-\lambda)$.

La pente t_1 et l'ordonnée à l'origine t_0 peuvent être obtenues en utilisant une règle de trois:

$$t_1 = \frac{Z_{Bt} - Z_{At}}{X_B - X_A} \text{ et } t_0 = Z_{At} - t_1 X_A \qquad \text{Eq.III-26}$$

De même façon pour le a_0 et a_1

$$a_1 = \frac{Z_{Ba} - Z_{Aa}}{X_B - X_A} \text{ et } a_0 = Z_{Aa} - a_1 X_A \qquad \text{Eq.III-27}$$

Pour résoudre ce système d'équation en pose :

$$t_0 + t_1 X = a_0 + a_1 X$$

$X(t_1 - a_1) = a_0 - t_0$

De cette manière, on obtient la valeur de X_{LQ}

$X_{LQ} = \frac{a_0 - t_0}{t_1 - a_1}$ Eq.III-28

IV- Approches d'estimation de l'incertitude de mesure

L'incertitude de mesure est définie selon le VIM [34] comme un paramètre non négatif associé au résultat d'un mesurage, qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribué au mesurande. Le paramètre peut être, un écart-type appelé incertitude-type (ou un de ses multiples) ou une demi-étendue d'un intervalle ayant une probabilité de couverture bien déterminée. Le terme mesurande fait référence à une grandeur soumise au mesurage, particulièrement pour notre étude, c'est la concentration de l'analyte à mesurer.

L'incertitude quantifie la nature aléatoire des valeurs attribuées au mesurande (distribution des mesures). En effet, lorsque l'on répète une mesure ou un essai dans certaines conditions, les résultats ne sont pas nécessairement identiques, une variabilité de ces résultats est logiquement observée. Cette dispersion des résultats est quantifiée par le paramètre d'incertitude.

Autrement dit, en chimie analytique l'incertitude de mesure définit un intervalle autour de la valeur mesurée $C_{mesurée}$, où la vraie valeur C_{vrai} se situe avec une certaine probabilité comme illustrée dans la Figure IV-1. L'incertitude de mesure U elle-même est la demi-largeur de cet intervalle.

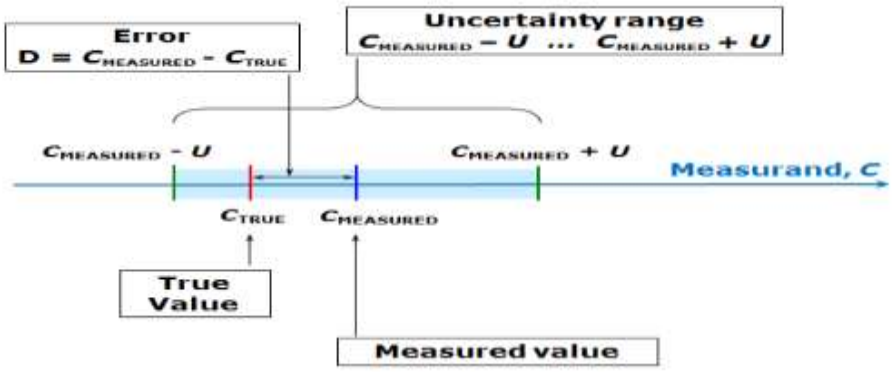


Figure IV-1 : Présentation du concept d'incertitude et de l'erreur.

Il est essentiel de faire une distinction claire entre l'incertitude et l'erreur de mesure. L'erreur de mesure est l'écart entre le résultat observé ou calculé et la valeur réelle du mesurande, sa valeur peut être appliquée comme correction de résultat tandis que l'incertitude de mesure est une plage ou un intervalle d'incertitude ou de doute spécifié par rapport au résultat du mesurage, sa valeur ne peut pas être utilisée pour corriger le résultat d'une mesure et ne devrait jamais être interprétée comme erreur.

L'évaluation de l'incertitude de mesure d'un essai, techniquement, a une grande importance dans la déclaration de la conformité comme décrit dans le ISO/IEC Guide 98-4 [35] pour l'établissement de règle de décision. En effet, en absence de ce paramètre, il existe toujours un risque de décider de manière incorrecte si un produit est conforme ou non à une exigence spécifiée sur la base de la valeur mesurée d'une propriété de produit. Ces décisions incorrectes sont de deux types : un produit accepté comme conforme peut en réalité être non conforme, et un produit rejeté comme non conforme peut en réalité être conforme. Donc l'incertitude de mesure est une base probabiliste qui reflète une connaissance sur la qualité du résultat de mesure, sa précision et caractérise sa fiabilité [36].

La norme ISO 14253-1 "Spécification géométrique des produits (GPS) — Vérification par la mesure des pièces et des équipements de mesure — Partie 1: Règles de décision pour contrôler la conformité ou la non-conformité à la spécification" [37] permet de définir les règles de décision qui compte sur le fait de soustraire aux tolérances l'incertitude de mesure pour prouver la conformité ou la non-conformité à la mesure grâce à une conception illustrée qui permet de déclarer visuellement la conformité à la spécification. Cette norme a défini 3 zones comme la montre la Figure IV-2.

- La zone de conformité : Si le résultat de l'essai est à l'intérieur de cette zone, le paramètre est déclaré conforme aux spécifications demandées.
- La zone de doute ou d'incertitude : lorsqu'un résultat de mesure se trouve dans cette zone, il n'est pas possible de statuer sur la conformité du résultat.
- La zone de non-conformité : un résultat de mesure obtenu dans cette zone permet de statuer sur la non-conformité de la mesure.

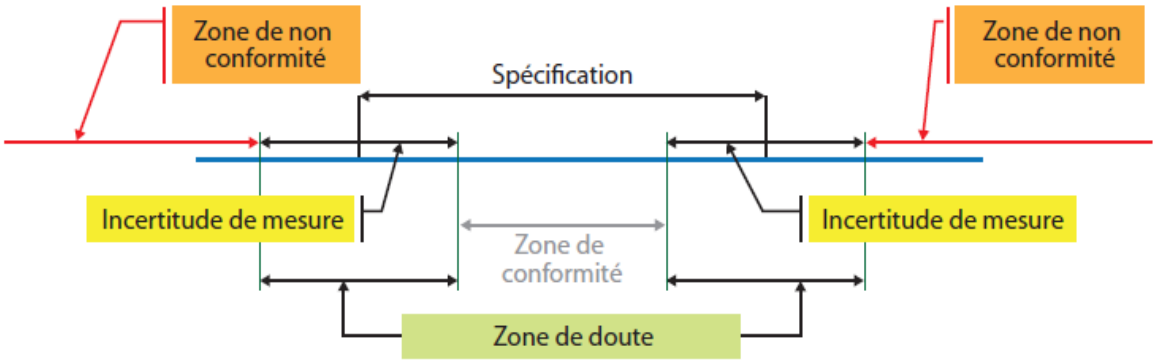


Figure IV-2 : Les différentes zones de décision établie dans la norme ISO 14253-1.

L'ISO/IEC Guide 98-4 [35] apporte une évolution majeure en métrologie en introduisant la notion de déclaration de conformité avec risque en prenant compte le risque. Cette règle de décision est fondée sur une stratégie consistant à définir une « bande de garde » qui permettra de garantir le risque client contractuel et de définir la probabilité de mesurer conforme des entités qui sont non conforme [38-40].

D'après ce que précède, il est clair que l'estimation de l'incertitude de mesure devient une étape primordiale lors de la mise en œuvre d'une analyse quantitative. Elle permet d'interpréter correctement les résultats et de confirmer leur fiabilité [41] comme décrit dans la Figure IV-3 pour le cas (a) l'incertitude de mesure n'est pas prise en compte, le résultat reste acceptable puisqu'il est dans la limite de spécification λ , 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 ce qui rend les résultats douteux et le produit ne soient pas conformes.

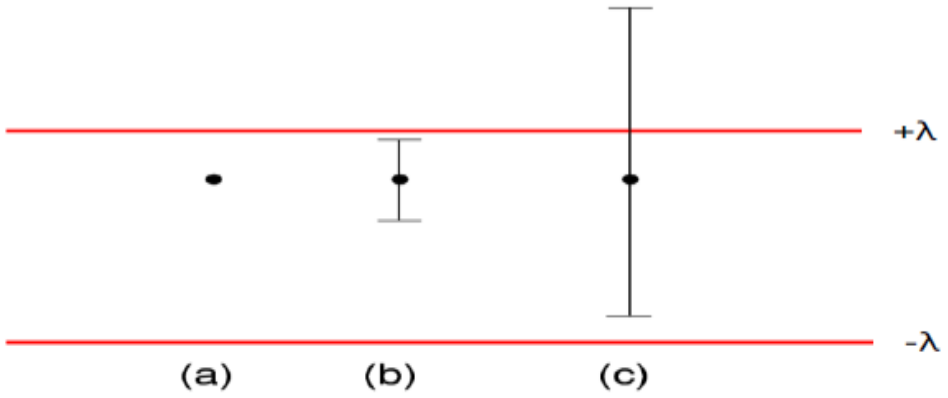


Figure IV-3 : Influence de l'incertitude sur la déclaration de conformité d'un produit.

Bien que, la validation soit une première étape importante, mais toute seule elle n'est pas suffisante si l'on veut interpréter et comparer correctement les résultats. En réalité, l'incertitude de mesure et la validation analytique sont des étapes incontournables pour tout laboratoire qui aspire à obtenir l'accréditation selon les normes ISO/CEI 17025 [1]. C'est pourquoi l'incertitude devrait être considérée comme un paramètre clé dans toute stratégie de validation.

En fait, l'estimation de l'incertitude de mesure est considérée comme la problématique majeure des laboratoires de textile, car elle exige une technicité élevée et une maîtrise des outils statistiques. L'intérêt majeur des chercheurs était principalement de trouver une méthode pratique pour évaluer ces incertitudes. Pour ce faire, plusieurs guides et des normes ont été

publiés et consacrés à l'évaluation de l'incertitude et selon les informations techniques qu'il peut être utilisé pour quantifier les incertitudes on peut distinguer deux approches globales :

- Approche Bottom-up, est une méthode d'estimation de l'incertitude de mesure qui consiste à évaluer les différentes sources d'incertitude individuellement, puis à les combiner pour obtenir une estimation globale de l'incertitude. Cette méthode est décrite dans l'ISO 98-3 [42] nommé aussi ISO-GUM et son supplément 1, guide 98-3/Suppl.1 "Monte Carlo Simulation" (MCS) [43]. ces deux guides sont affinées pour être appliqués aux méthodes chimiques par le guide Eurachem/CITAC [44].
- Approche Top-down, dans cette approche, au lieu d'évaluer chaque source d'incertitude séparément, on se concentre sur la mesure de l'incertitude combinée. Cela peut être réalisé en utilisant des méthodes telles que des essais de comparaison inter-laboratoires, ou en se basant sur les données d'analyse de routine ou les données de validation analytique.

1. Approche Bottom-up

1.1 Méthode d'ISO-GUM

Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure GUM a été initialement proposée pour quantifier l'incertitude dans les mesures physiques, actuellement disponible en tant que Guide ISO/CEI 98-3 [42], définit les règles cohérentes et transférables pour évaluer et exprimer l'incertitude de mesure. Il existe divers guides sur la mise en œuvre pratique de la GUM pour les mesures chimiques, par exemple un guide Eurachem/CITAC [44] pour la quantification de l'incertitude dans la mesure analytique, qui vise à démontrer comment les concepts de l'ISO-GUM peuvent être appliqués aux mesures chimiques. Le principe de la méthode GUM est basé essentiellement sur la loi de propagation des variances. Cette méthode traite séparément chaque source d'incertitude rencontrée dans le processus de mesure, puis les estimations des incertitudes types des différentes quantités d'entrée sont évaluées, combinées et associées via le modèle de mesure pour finalement déterminer une estimation de l'incertitude globale [45] (Figure IV-4).

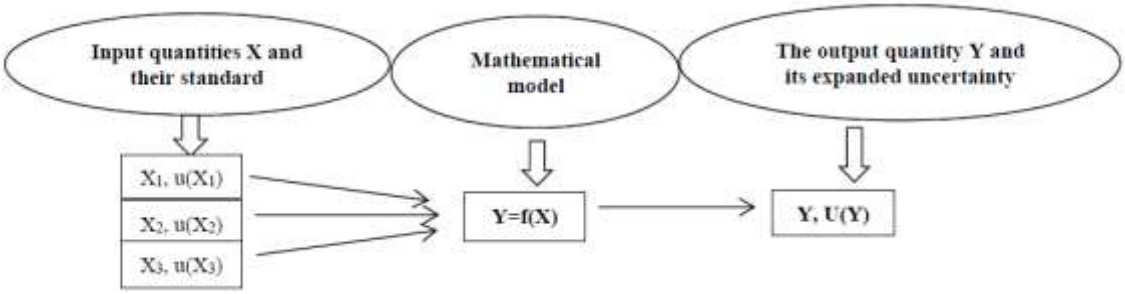


Figure IV-4 : Principe de la méthode de GUM.

1.1.1 Les étapes de la démarche de GUM

Le processus d'estimation de l'incertitude de mesure par la méthode GUM est décrit en quatre étapes importantes comme suivant :

Etape 1 : Spécification de la mesurande

Le mesurande est défini dans le VIM comme étant la grandeur que l'on veut mesurer [34]. Il est nécessaire, au commencement d'une mesure, de déterminer le modèle mathématique qui traduit la relation fonctionnelle appropriée. Ce modèle devrait préciser les différentes grandeurs d'entrée ainsi que leur combinaison permettant d'obtenir la valeur du mesurande. L'établissement d'un modèle correct revêt une importance capitale lors de l'évaluation de l'incertitude de mesure. Toutefois, pour de nombreux utilisateurs, il peut s'avérer particulièrement très difficile d'identifier le modèle.

Lors d'un mesurage, le mesurande Y est généralement déterminé à partir de N grandeurs d'entrée qui peut être exprimé et traduit par la relation fonctionnelle suivante [46]:

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N) \qquad \text{Eq.IV-1}$$

Avec :

Y: Le mesurande

$X_1, X_2, \dots, X_N$: Les grandeurs d'entrée ayant une influence sur le mesurande Y.

Ces grandeurs d'entrée peuvent être directement obtenues lors du processus de mesure, telles que la moyenne ou les écart-type d'une répétabilité de lectures dans l'instrument utilisé. Elles peuvent également résulter d'un processus de correction appliqué pour améliorer la justesse des mesures. Parfois, ces grandeurs sont déterminées grâce à l'expertise et au jugement des professionnels impliqués dans la mesure. De plus, il est possible d'obtenir ces grandeurs à partir

de sources externes, telles que des références bibliographiques pertinentes ou des certificats d'étalonnage provenant de laboratoires spécialisés en étalonnage.

Etape 2 : Identification des sources d'incertitude

Pour identifier les sources d'incertitude, il est nécessaire d'établir une liste détaillée en se basant sur le modèle mathématique de mesure. Il est important de noter que d'autres sources d'incertitude, qui ne sont pas explicitement mentionnées dans le modèle utilisé, mais qui ont un impact sur les résultats de la mesure, peuvent également exister. L'estimation correcte de l'incertitude exige que les analystes comprennent l'ensemble de la procédure analytique [47].

Dans la pratique, une méthode couramment employée pour répertorier les différentes sources d'incertitude de manière efficace, tout en montrant leurs relations et en évitant les doublons ou les omissions, est l'utilisation du diagramme cause-effet, également connu sous le nom de diagramme de 5M ou par Ishikawa (Figure IV-5). L'idée est de structurer visuellement les différentes sources d'incertitude en les regroupant selon 5 catégories principales: Main-d'œuvre, Matériel, Méthodes, Milieu et Mesure.

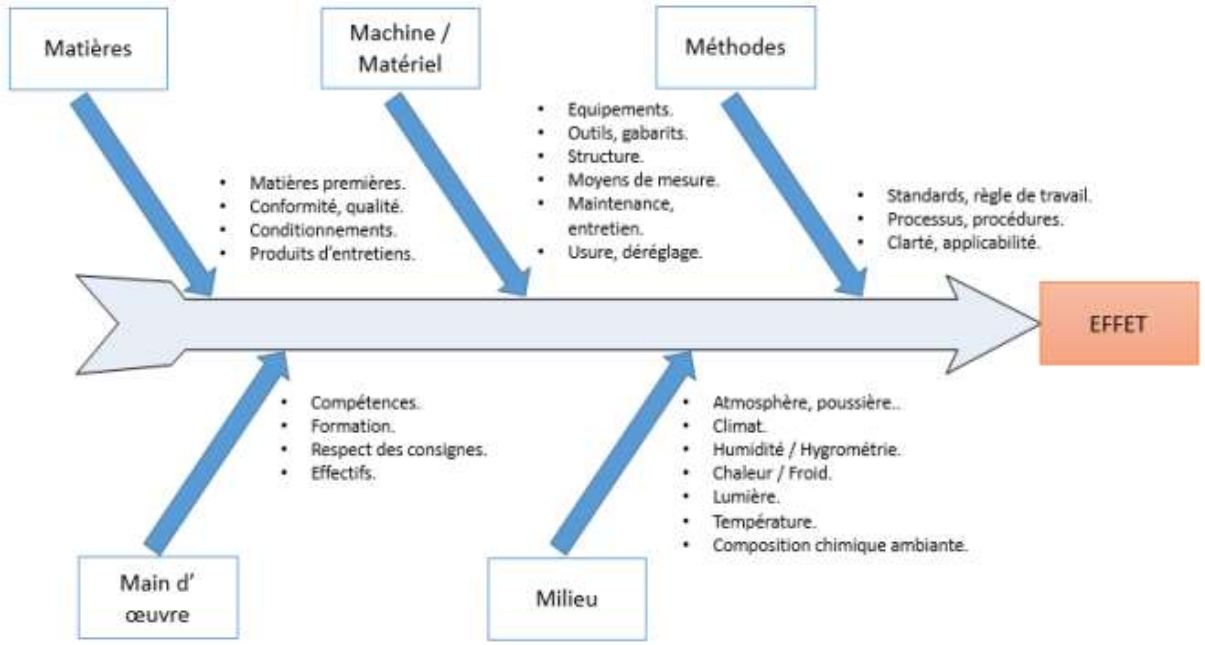


Figure IV-5 : Diagramme de cause-effet ou Ishikawa.

Etape 3 : Quantification des incertitudes-types

L'écart-type estimé, associé à une estimation d'entrée x_i de X_i, est appelé incertitude-type $u(x_i)$. Il existe deux méthodes pour estimer l'incertitude-type en fonction de cadre de GUM: L'évaluation de type A, basée sur un traitement statistique d'une série d'observations, et l'évaluation de type B est basée sur d'autre moyens tous les moyens, tels que les données des certificats, les spécifications du fabricant, les données expérimentales antérieures, l'expérience ou les connaissances, etc. Par conséquent, l'incertitude-type estimée par l'évaluation de type A est parfois appelée incertitude-type de type A. Il en va de même pour la composante de type B.

- Evaluation de type A :

La dispersion des valeurs obtenues à partir de mesures répétées x_i du mesurande dans les conditions de répétabilité est caractérisée par l'écart-type, un paramètre qui tient compte de la dispersion des valeurs à l'intérieur de la plage de mesure [44,48]. La dispersion de ces différences individuelles est une indication approximative de l'incertitude de la mesure qui permet d'évaluer l'erreur aléatoire des données: plus la dispersion est grande, plus la mesure est incertaine.

Comme indiqué ci-dessus, l'évaluation de type A est réalisée sur la base d'une méthode statistique. Généralement, la meilleure estimation de la quantité produite est la moyenne arithmétique d'une série d'observations :

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i \qquad \text{Eq.IV-2}$$

Pour estimer la dispersion de x_i, on calcule l'écart-type expérimental :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})^2}{n-1}} \qquad \text{Eq.IV-3}$$

Où $\bar{x}$ est la moyenne des résultats, n est le nombre de résultats.

L'incertitude-type $u(x)$ est définie comme étant l'écart-type de la moyenne noté $S_{\bar{x}}$ est donnée par :

$$u(x) = S_{\bar{x}} = \frac{s}{\bar{x}} \qquad \text{Eq.IV-4}$$

- Evaluation de type B :

L'évaluation de l'incertitude de type B désigne toute évaluation qui ne repose pas sur une analyse statistique d'une série d'observations. Les sources d'information couramment utilisées dans ce type d'évaluation sont soit les données des certificats d'étalonnage, les spécifications du fabricant ou/et les données de mesures antérieures, etc.

Lors de l'évaluation de type B, il est nécessaire de convertir l'incertitude donnée en une incertitude-type. Cette conversion se fait en prenant en compte la distribution de probabilité des erreurs associées, où l'incertitude initiale est divisée par un facteur déterminé par ladite distribution de probabilité. En pratique, dans le domaine de la chimie analytique les lois les plus couramment rencontrées sont la loi normale, triangulaire, uniforme ou rectangulaire.

Loi normale :

La distribution normale (Figure IV-6), également connue sous le nom de distribution de probabilité gaussienne, se réfère généralement aux cas où la série de résultats de mesure est susceptible d'être proche de la valeur moyenne, plutôt que de s'en éloigner. La loi normale est déterminée par deux paramètres : la moyenne (μ) et l'écart-type (σ). La courbe de la loi normale est centrée sur la moyenne et sa dispersion est déterminée par l'écart-type. Elle implique souvent un niveau de confiance de 95% ou 99% (GUM). Dans ce cas, l'incertitude-type est déterminée en divisant l'incertitude citée par le facteur approprié, par exemple 2 ou 3 pour un niveau de confiance de 95% et 99%, respectivement.

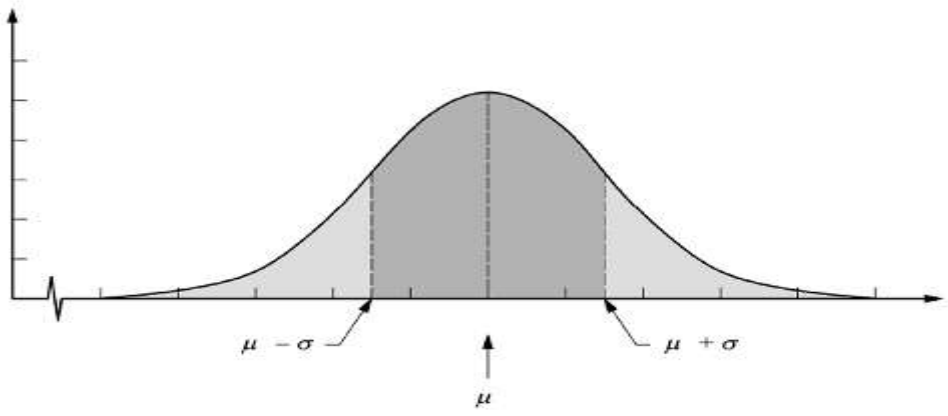


Figure IV-6 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi normale.

Loi triangulaire :

Cette distribution est utilisée lorsque les erreurs de mesure sont réparties symétriquement autour d'une valeur centrale. Elle est caractérisée par une courbe en forme de triangle symétrique. La loi triangulaire est souvent utilisée lorsque les erreurs de mesure sont limitées dans un intervalle défini et que la valeur la plus probable est également identifiée. Supposons que l'information disponible concernant x est moins limitée et que x peut-être caractérisé à priori par une distribution de probabilité triangulaire symétrique, Cette distribution a une limite inférieure a_- et une limite supérieure a_+, telles qu'illustrées dans la Figure IV-7. Par conséquent, sa demi-largeur a correspond à la demi-distance entre la limite inférieure et supérieure.

La fonction de densité de probabilité PDF est la fonction $f(x)$ définie sur $\mathbb{R}$ par :

$$f(x) = \begin{cases} \frac{x-a_-}{a^2} \ si \ \ a_- \le x \le a_- + a \\ \frac{a_+-x}{a^2} \ si \ \ a_- + a \le x \le \ a_+ \\ 0 \ si \ x < a_- \ ou \ x > \ a_+ \end{cases} \qquad \text{Avec } \ a = \frac{a_+ - a_-}{2} \qquad \text{Eq.IV-5}$$

Soit x une variable aléatoire qui suit une loi triangulaire.

L'espérance de x est $E(x) = \frac{a_+ - a_-}{2}$, et la variance de x est $V(x) = \frac{a^2}{6}$, alors l'incertitude-type de x est $u(x) = \frac{a}{\sqrt{6}}$.

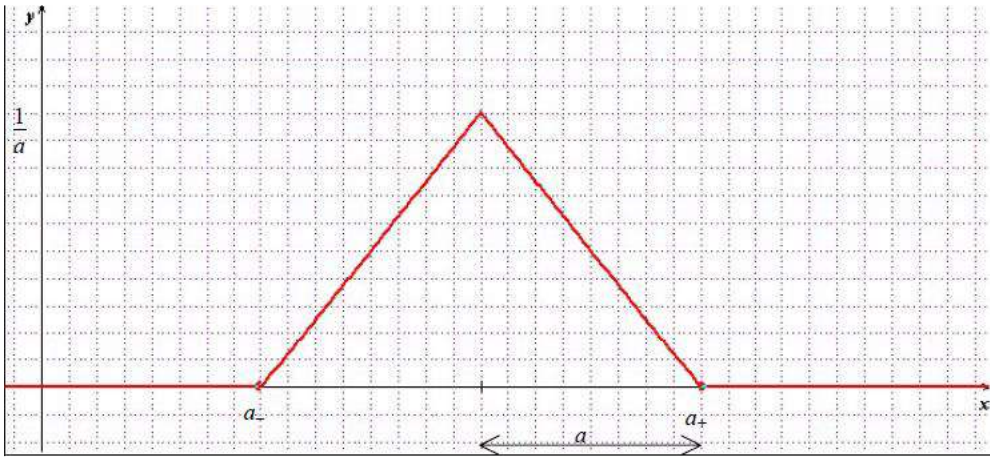


Figure IV-7 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi triangulaire.

Loi rectangulaire :

La loi rectangulaire, également connue sous le nom de distribution uniforme, est une distribution de probabilité continue qui a une fonction de densité de probabilité constante sur un intervalle donné et nulle en dehors de cet intervalle. Elle est caractérisée par deux paramètres : la limite inférieure a_- et la limite supérieure a_+ de l'intervalle. Supposons qu'on possède peu d'information sur une grandeur d'entrée x et que tout ce que l'on peut faire est de supposer que x est décrit a priori par une loi de probabilité rectangulaire symétrique de limite inférieure a_- , et de limite supérieure a_+ (Figure IV-8), avec une demi largeur égale à $a = \frac{(a_+ - a_-)}{2}$.

La fonction de densité de probabilité (PDF) de la loi rectangulaire est donnée par l'expression :

$$f(x) = \begin{cases} 0 \ si \ x < a_- \ ou \ x > a_+ \\ \frac{1}{2a} \ si \ a_- \leq x \leq a_+ \ avec \ a = \frac{(a_+ - a_-)}{2} \end{cases} \qquad \text{Eq.IV-6}$$

Soit x une variable aléatoire qui suit une loi rectangulaire.

L'espérance de x est $E(x) = \frac{a_+ - a_-}{2}$, et la variance de x est $V(x) = \frac{1}{3}\left(\frac{a_+ - a_-}{2}\right)^2 = \frac{a^2}{3}$

Alors l'incertitude-type de x est $u(x) = \frac{a}{\sqrt{3}}$.

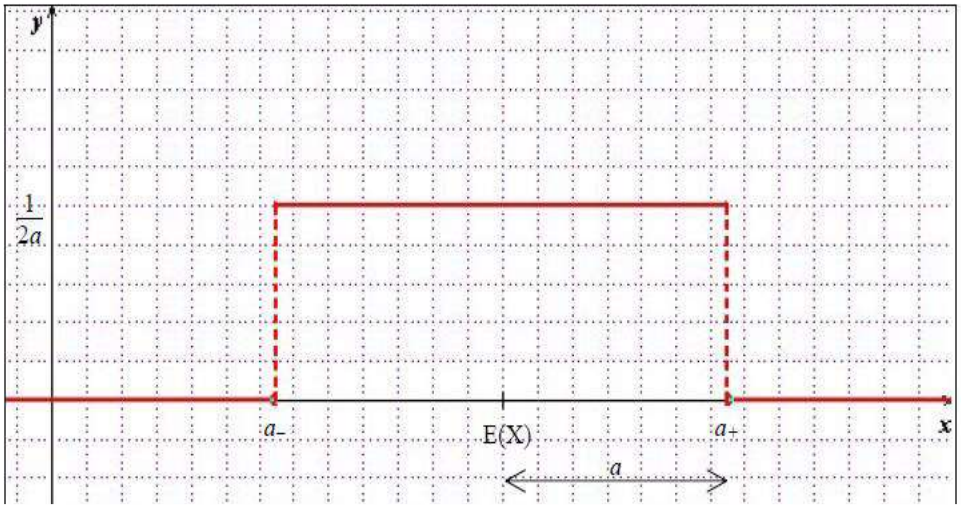
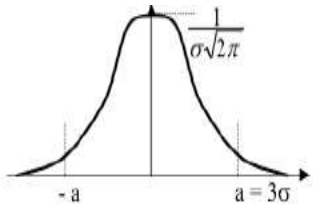
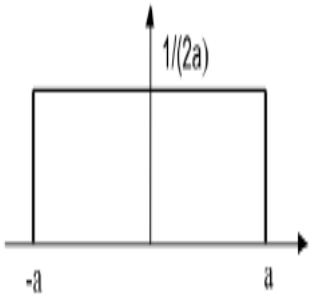
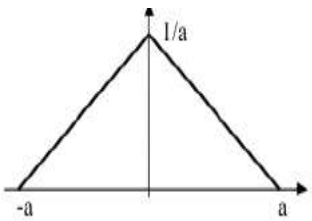


Figure IV-8 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi rectangulaire.

Le Tableau IV-1 suivant indique comment calculer l'incertitude-type à partir des trois fonctions de distribution les plus couramment appliqués dans le laboratoire, et donne aussi une indication sur les propriétés et les circonstances dans lesquelles chacune doit être utilisée [44].

En utilisant les propriétés de ces distributions, le tableau fournit des conseils sur la manière de calcul de l'incertitude-type en fonction de la distribution appropriée à chaque situation expérimentale. Ces informations permettent aux chercheurs et aux scientifiques de mieux évaluer et communiquer l'incertitude associée à leurs résultats expérimentaux.

Tableau IV-1 : Aperçu des principales lois de probabilité utilisées pour les mesures en laboratoire, ainsi qu'un résumé de leurs propriétés et de certaines applications courantes en laboratoire.

Forme	Utilisation avec des exemples	Incertitude-type
Distribution normale		
	Utiliser lorsqu'une estimation est faite à partir des observations répétées d'un processus variant de manière aléatoire. Ou Une incertitude est donnée sous la forme d'un écart-type s, d'un écart-type relatif $s/\bar{x}$ ou d'un écart-type % RSD sans spécifier la distribution. Ou Une incertitude est donnée sous la forme d'un intervalle de confiance à 95% (ou autre) $x \pm a$ sans spécification sur la distribution.[44] Exemple : • Utilisation d'échantillon de contrôle qualité interne pour déterminer l'imprécision analytique (écart type ou incertitude type).	$u(x) = s$ $u(x) = s$ $u(x) = x.(s / \bar{x})$ $u(x) = x.(RSD\%/100)$ $u(x) = a/2$ (pour a à 95 %) $u(x) = a/3$ (pour a à 99.7 %)
Distribution rectangulaire ou uniforme		
	Utiliser pour un certificat ou une autre spécification qui donne des limites sans spécifier le niveau de confiance. (Valeur ± limite). Ou Une estimation est faite sous la forme d'un intervalle maximum $\pm a$ sans connaitre la forme de la distribution. [44] Exemple : • les données d'incertitude relatives à la masse atomique doivent être considérées comme une distribution rectangulaire. • Pureté d'un standard	$u(x) = \frac{a}{\sqrt{3}}$
Distribution triangulaire		
	Utiliser lorsque les valeurs de la mesurande sont plus probables de ce situées proches de la moyenne que celle près des bornes. Ou Une estimation est établie sous la forme d'un intervalle maximum $\pm a$ décrit à l'aide d'une distribution symétrique. [44] Exemple • Le volume nominal d'une fiole jaugée étant donné par le fabricant de $100 \pm 0{,}1\ mL$ à 20 °C, où $a = 0{,}1\ mL$	$u(x) = \frac{a}{\sqrt{6}}$

Etape 4 : Calcul de l'incertitude composée et élargie

L'incertitude-type composée, notée $u_c(y)$, ou l'incertitude globale du mesurande, est la racine carrée de la somme des variances et les covariances des paramètres associés au mesurande. Ces paramètres sont pondérés selon la façon dont varie le résultat de mesure en fonction de ces grandeurs.

Une estimation y du mesurande Y est déterminée en substituant les estimations $x_1, x_2, \dots, x_n$ pour $X_1, X_2, \dots, X_n$ dans l'Equation IV-1. Ainsi, l'estimation est donnée par :

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n) \qquad \text{Eq.IV-7}$$

L'application de la loi de propagation de l'incertitude, qui est basée sur une approximation en série de Taylor du premier ordre de l'Equation IV-1 pour une petite déviation de y autour de Y en termes de petites déviations de x_i autour de X_i donne:

$$(y - Y) = \sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}(x_i - X_i) \qquad \text{Eq.IV-8}$$

Où tous les termes d'ordre supérieur sont supposés négligeables. Le carré de la déviation $(y - Y)$ est alors donné par :

$$(y - Y)^2 = \left(\sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}(x_i - X_i)\right)^2 \qquad \text{Eq.IV-9}$$

Et peut-être écrit sous la forme :

$$(y - Y)^2 = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 (x_i - X_i)^2 + 2\sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\frac{\partial f}{\partial x_j}(x_i - X_i)(x_j - X_j) \qquad \text{Eq.IV-10}$$

La variance de y est déduite de l'Equation IV-10 comme suit :

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) + 2\sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j)\rho_{ij} \qquad \text{Eq.IV-11}$$

Avec:

$u(y)$: L'incertitude type de l'estimation y obtenue en combinant les incertitudes types des estimations d'entrée $x_1, x_2, \dots, x_n$, notées $u(x_1)$, $u(x_2)$, ... $u(x_n)$.

$\frac{\partial f}{\partial x_i}$: Le coefficient de sensibilité ou la dérivée partielle reliant la variation du résultat de la mesure y aux estimations d'entrée x_i.

ρ_{ij} : Coefficient de corrélation entre x_i et x_j.

$u(x_i, x_j)$: La covariance de x_i, x_j.

L'Equation IV-11 s'écrit comme suit lorsque les nombres d'entrée X_i sont indépendants.

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) \qquad \text{Eq.IV-12}$$

En posant $C_i = \frac{\partial f}{\partial x_i}$, La somme des carrés des incertitudes standard pondérées par le carré de leur coefficient de sensibilité est donc exprimée par :

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} {C_i}^2 u^2(x_i) \qquad \text{Eq.IV-13}$$

En général, la combinaison des incertitudes- types se fait selon deux règles simples :

Règle 1 :

L'incertitude-type composée $u_c(y)$ des modèles impliquant uniquement une somme ou une différence de grandeurs, par exemple $y = (x_1 + x_2 + \cdots - x_n)$ est donnée par :

$$u_c(y(x_1, x_2, \dots, x_n)) = \sqrt{u(x_1)^2 + u(x_2)^2 + \dots + u(x_n)^2} \qquad \text{Eq.IV-14}$$

Règle 2 :

L'incertitude type composée $u_c(y)$ des modèles impliquant uniquement un produit ou un quotient, par exemple : $y = (x_1 * x_2 * \dots * x_n)$ ou $y = x_1/(x_2 * x_3 * \dots * x_n)$ est donnée par :

$$u_c(y(x_1, x_2, \dots, x_n)) = y \times \sqrt{\frac{u^2(x_1)}{x_1^2} + \frac{u^2(x_2)}{x_2^2} + \cdots + \frac{u^2(x_n)}{x_n^2}} \qquad \text{Eq.IV-15}$$

Où $\frac{u(x_i)}{x_i}$ sont des incertitude-types des paramètres exprimées sous formes écarts-types relatives.

Le guide Eurachem/CITAC [44] définit l'incertitude élargie comme « l'incertitude élargie définit un intervalle dans lequel on estime que la valeur du mesurande est située avec un niveau plus élevé de confiance ». L'incertitude élargie est obtenue en multipliant l'incertitude composée par un facteur d'élargissement k. Le choix de la valeur de ce facteur dépend du niveau de confiance exigé, de la connaissance de la distribution ainsi que du nombre de degrés de liberté correspondant. Dans la plupart des cas, il est recommandé d'utiliser la valeur de 1,96≈2 correspondant à la probabilité 95 % bilatéral de la distribution gaussienne (normale). Ainsi, l'incertitude élargie est calculée comme étant $U(y) = k * u_c(y)$, et le résultat final s'écrit comme suit : $y \pm U(y)$. Cependant, la valeur de k pourrait être insuffisante, par exemple

lorsque l'incertitude composée est basée sur les observations statistiques avec un nombre de degrés de liberté relativement faible. Le choix de k dépendra alors du nombre de degrés de liberté effectif. D'autre part, lorsque l'incertitude-type composée est dominée par une seule contribution avec un nombre de degrés de liberté inférieur à 6, il est alors recommandé de prendre la valeur de k égale au quantile t de Student bilatéral associé au nombre de degrés de liberté de cette contribution et un niveau de confiance exigé, souvent 95 %.

Le Tableau IV.2 présente une liste des valeurs de t de Student bilatéral au niveau de confiance de 95% pour quelque degré de liberté ν.

Tableau IV-2 : Valeurs de t-Student bilatéral à 95% pour quelques degrés de liberté.

Degrés de liberté	1	2	3	4	5	6	8	10	14	28
t	12,7	4,3	3,2	2,8	2,6	2,4	2,3	2,2	2,1	2

1.1.2 Méthode d'ISO-GUM un seul point

L'étalonnage joue un rôle crucial dans les procédures de dosage, car il permet de prédire les concentrations par prédiction inverse. Il s'agit d'une fonction de réponse qui établit la relation entre la surface du pic et les concentrations de l'analyte. Deux types d'étalonnage sont couramment utilisés : l'étalonnage en un seul point et l'étalonnage en multiple point. Chacune de ces méthodes correspond à un modèle de calcul de la concentration en analyte. Ainsi, l'étalonnage constitue une étape essentielle dans les procédures de dosage pour estimer les concentrations de manière précise [49].

Un étalonnage adéquat peut être effectué à partir d'un seul standard lorsque les critères suivantes sont remplis : la fonction d'étalonnage doit être linéaire dans l'intervalle de la quantité d'analyte allant de la valeur standard à zéro, le signal à blanc doit être nul dans l'intervalle étudié, la concentration de l'échantillon doit se situer dans cet intervalle [50].

L'étalonnage en un seul point est fréquemment utilisé dans le calcul de la teneur en principe actif (analyte) dans le domaine pharmaceutique [51-52]. La quantification par étalonnage en un seul point pour une méthode chromatographique [53] peut être exprimée selon l'Equation IV-16 :

$$C_{ech} = \frac{A_{ech}}{A_{std}} * \frac{C_{std}}{m_{ech}} * V * P * F_j \qquad \text{Eq.IV-16}$$

Avec:

A_{ech} et A_{std} sont respectivement les surfaces d'analyte recherché dans l'échantillon et dans la solution standard.

C_{std} : Concentration de la solution standard d'étalonnage connue.

m_{ech} : La masse de l'échantillon.

V : Volume utilisée pour la dilution.

P : Pureté de standard de référence.

F_j : Facteurs supplémentaires.

Ce type d'étalonnage est utilisé pour faire apparaître toutes les sources d'incertitude contribuant dans la méthode analytique via le modèle mathématique y compris ceux relatives aux contributions des standards.

1.1.3 Méthode d'ISO-GUM multiple point

La plupart des méthodes de chimie analytique utilisent une régression linéaire simple comme technique d'étalonnage pour déterminer la quantité d'analyte dans un échantillon. La méthode des moindres carrés [54] est souvent utilisée pour estimer la pente a et ordonnée à l'origine b de la courbe d'étalonnage.

Le modèle d'étalonnage à multiple point pour une méthode chromatographique est donné par :

$$C_{ech} = \frac{A_{ech} - b}{a} * \frac{V}{m_{ech}} * F_j \qquad \text{Eq.IV-17}$$

Avec :

A_{ech} est la surface d'analyte recherché dans l'échantillon.

b : Ordonnée à l'origine de la droite d'étalonnage

a : Pente de la droite d'étalonnage.

m_{ech} : La masse de l'échantillon.

F_j : Facteurs supplémentaires.

V : Volume utilisée pour la dilution.

L'incertitude d'étalonnage inclut les effets liés à la préparation de la solution étalon, tels que la dilution, la pesée et la pureté des standards. De plus, elle tient compte de l'incertitude résultant de la prédiction inverse de la concentration estimée, C_{pred} basée sur la droite d'étalonnage. Donc la méthode de GUM en multiple point permet de simplifier la quantification des sources d'incertitudes liées aux étalons en les remplaçant par l'écart-type d'étalonnage pour évaluer

l'incertitude d'étalonnage seulement, mais les autres sources incertitude restant les mêmes pour le cas d' un seul point. La formule de calcul de l'incertitude d'étalonnage est la suivante :

$$u(C_{pred}) = \frac{S_{res}}{a_1} \times \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(C_x - \bar{C})^2}{SCE_x}} \qquad \text{Eq.IV-18}$$

Avec :

S_{res}: Ecart-type résiduel de la courbe d'étalonnage.

a_1: Pente de la courbe d'étalonnage.

p: Nombre de mesures répétées effectuées pour un échantillon donné.

n: Nombre total d'étalons utilisés pour la réalisation de la courbe d'étalonnage.

C_x: Concentration d'échantillon calculée

$\bar{C}$: Valeur moyenne de toutes les concentrations d'étalonnage.

SCE_x : Somme des carrées des écarts $\sum(C_i - \bar{C})^2$

C_i: Concentration d'i-ème étalon.

1.1.4 Limitation de l'approche de GUM

Bien que la méthode ISO-GUM est considérée comme méthode universelle et est largement appliqué comme méthode normalisée [48], cependant, dans certains cas, notamment en chimie analytique et bioanalytique, il est difficile de la mettre en œuvre lorsque la méthode analytique présente des conditions non remplie pour l'application de GUM. Ces limitations peuvent être exprimées comme suit [43,55-58]:

- La complication de modèle mathématique et la difficulté d'établir une équation qui relie linéairement toutes les sources d'incertitude au mesurande (exemple de cas de la non-linéarité de modèle), ce qui engendre la complexité de calculer les dérivées partielles du premier ordre de chaque composante de la quantité de sortie.
- Risque d'oublier, négliger ou de dupliquer une ou plusieurs sources d'incertitudes.
- La validité du théorème central limite est également une préoccupation. Ce théorème indique que la convolution d'un grand nombre de distributions conduit à une distribution normale. Ainsi, il est supposé que la distribution de probabilité de la sortie est approximativement normale et peut être représentée par une distribution t-Student. L'approche de la théorie de la limite centrale est invalidée dans certaines situations réelles où la distribution résultante peut se comporter de manière asymétrique ou ne pas converger vers une distribution normale.

- La formule de Welch-Satterthwaite est utilisée par la technique GUM pour déterminer les degrés de liberté effectifs nécessaires pour calculer l'incertitude élargie une fois que l'incertitude standard a été calculée à l'aide de l'équation de propagation de l'incertitude. L'évaluation analytique des degrés de liberté effectifs étant encore une question ouverte, elle n'est pas toujours appropriée (bien qu'il soit encore difficile de défendre cette décision en l'absence de connaissance de la loi de densité de probabilité).
- Il est essentiel de connaître les distributions de probabilité pour déterminer l'intervalle de couverture, car il est impossible d'anticiper précisément la distribution de probabilité de la quantité de sortie si les quantités d'entrée ne sont pas distribuées normalement.

1.2 Méthode de Monté Carlo

Les limites associées au cadre de l'application de GUM la rendent moins approprié dans certains cas et moins adaptable à des modèles de mesure plus complexes. Ces limites ont été largement débattues ces dernières années et des approches potentielles pour les surmonter ont été proposées et discutées. La méthode par la simulation de Monte Carlo est apparue comme la solution la plus populaire dans ces discussions, ce qui a conduit à la publication de supplément 1 de l'ISO-GUM, guide 98-3/Suppl.1 [43].

Fondamentalement, la méthode de Monte-Carlo est une approche purement numérique impliquant une simulation numérique faite référence à une famille de méthodes algorithmiques qui permettent de calculer une valeur numérique approximative en utilisant des techniques probabilistes. Dans ce contexte, l'utilisation de la méthode de Monte-Carlo pour propager des distributions de probabilité complètes a été abordée par le groupe de travail de l'expression de l'incertitude de mesure dans le supplément JCGM 101 [56]. Ce supplément décrit cette méthode comme une procédure alternative d'estimation des incertitudes, qui vient compléter et ajouter de la valeur au JCGM 100 [48].

La simulation de Monte-Carlo est une méthode qui estime l'incertitude de mesure en utilisant la propagation des distributions plutôt que la propagation des variances utilisée dans le cadre de l'approche GUM. Comme le montre la Figure IV-9, le principe de cette approche numérique est clairement illustré par l'utilisation d'un modèle de calcul qui décrit le processus de mesure en fonction de la nature de la distribution de probabilité des facteurs individuels qui affectent le mesurande. En effet, cela permet d'obtenir une distribution statistique de la variable de sortie Y en simulant chaque donnée d'entrée en fonction de sa loi de distribution correspondante (normale, triangulaire, rectangulaire, etc.). Un nombre M d'essais ou de simulation est extrait

des fonctions de densité de probabilité (PDF) pour les quantités d'entrée, et un nombre M de valeurs pour *Y* est calculé. De nombreux essais de Monte-Carlo sont souvent effectués et les résultats fournissent la distribution Y, à partir de laquelle la moyenne, l'écart-type et les quantiles peuvent être déterminés. De cette manière, une plus grande variété de problèmes de mesure, que la technique ISO-GUM seule ne pouvait pas les traiter, peuvent être abordée par l'application de la simulation de Monte-Carlo.

De même, la méthode de SMC peut également être utilisée pour valider la stratégie décrite par la loi de propagation des incertitudes. En effet, la méthode numérique de propagation des distributions donnée par le supplément 1 du GUM consiste à déterminer si les intervalles de confiance générés par la méthode de Monte-Carlo et la loi de propagation des incertitudes sont en accord avec un degré d'approximation déterminé.

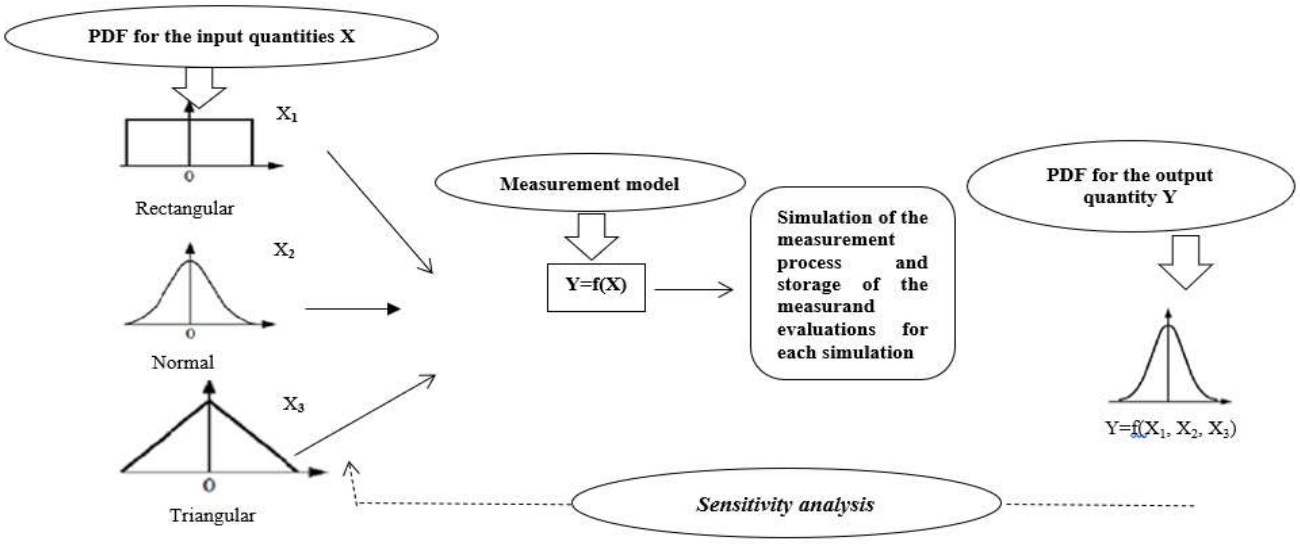


Figure IV-9 : Illustration de principe de la méthode de Monte-Carlo

1.2.1 La procédure du cadre stimulation de Monte Carlo

La méthode d'estimation de l'incertitude par la propagation des distributions est résumée comme suit [43,59-60]:

- Définir le mesurande et les éléments influents en analysant le processus de mesure ; pour la technique ISO-GUM ou l'approche MCS, le diagramme d'Ishikawa est un outil utile pour synthétiser cette analyse.
- Fournir à chaque variable d'entrée une variable aléatoire soumise à la loi de probabilité la plus appropriée (loi normale, loi rectangulaire, etc.), la distribution à utiliser est basée sur l'information relative à la quantité d'entrée. Afin d'obtenir les valeurs correspondantes pour la quantité de sortie, il faut d'abord déterminer le nombre de

simulations, désigné par M, pour les quantités d'entrées en traçant leur fonction de densité de probabilité (PDF). Cela nécessite un générateur de nombres pseudo-aléatoires suffisamment efficace. Afin de garantir que la distribution empirique de la valeur de sortie est suffisamment stable, le supplément 1 du GUM propose une valeur de $M = 10^6$ simulations.

- Calculer les valeurs M de la grandeur de sortie à l'aide du modèle mathématique pour construire la distribution empirique du mesurande et récapituler les résultats obtenus pour un niveau de probabilité donné (généralement 95%) en utilisant les paramètres statistiques, l'écart-type et l'intervalle de confiance du mesurande.

La MCS est exécutée à l'aide de certains logiciels avancés tels que Matlab, R ou Python, ... Dans ce travail, un script Matlab a été développé dans notre laboratoire pour mettre en œuvre la simulation de Monte-Carlo dans les applications étudiées [51].

1.2.2 Validation des résultats de l'approche ISO-GUM par la méthode MCM

La comparaison a pour objectif de déterminer si les intervalles de couverture obtenus par le cadre d'incertitude du GUM et le MCS concordent à l'intérieur d'une tolérance numérique $\delta = 0.5 \times 10^{\ell}$ comme décrit dans le Supplément 1 du GUM, cette tolérance numérique est calculée en exprimant l'incertitude-type $u(y)$ obtenue par le GUM :

$$u(y) = c \times 10^{\ell} \qquad \text{Eq.IV-19}$$

Où c est un entier à n_{dig} chiffres décimaux et ℓ un entier.

L'étape suivante consiste à déterminer les différences absolues d_{low} et d_{high} ci-dessous afin de comparer l'incertitude générée par chaque méthode :

$$d_{low} = |y - U_p - y_{low}| \; and \; d_{high} = |y + U_p - y_{high}| \qquad \text{Eq.IV-20}$$

Avec :

$y - U_p$ et $y + U_p$ sont les deux limites de l'intervalle d'incertitude obtenu par la méthode GUM.

y_{low} et y_{high} sont les limites de l'intervalle étendu obtenues par la simulation de Monte-Carlo.

Comme règle de décision, les résultats obtenus par la méthode GUM sont équivalents aux résultats obtenus par la méthode MCS si les deux différences d_{low} et d_{high} sont toutes deux inférieures au degré d'approximation δ. Les estimations de la méthode GUM sont alors

confirmées. Si ce n'est pas le cas, la méthode MCS ou une autre méthode appropriée, telle que l'approche de profile d'incertitude [31,61-65] doit être utilisée à la place de la méthode de propagation des incertitudes.

1.2.3 Limitations de la méthode de Monte-Carlo

La méthode de Monte-Carlo est reconnue comme une alternative pratique pour surmonter les limites de GUM. En revanche, elle présente également quelques limites notamment [66]:

- Nécessité de pouvoir écrire le modèle reliant toutes les sources d'incertitude au mesurande
- Existe un risque de négliger, oublier ou doubler une source d'incertitude.
- Disposer d'un outil informatique spécifique, qui nécessite des compétences en programmation ou l'utilisation de certains logiciels commerciaux tels que Matlab pour effectuer l'estimation de Monte Carlo.
- Si on change une source d'incertitude, il est nécessaire de refaire tourner tout le programme

2. Approche Top-down

2.1 Approche de l'Erreur Totale par β-Expectation TI

Le profil d'exactitude est construit à partir des intervalles de tolérances de type β-Expectation. Comme déjà expliquer dans la partie 1 de chapitre III, cette approche est présentée par un outil de décision graphique est mis en place par le groupe de SFSTP [13-15] et standardisée dans la norme NF V03-110 [12] afin de surmonter les limitations des méthodes de validation traditionnelles et de fournir aux analystes une approche globale pour évaluer la validité d'une méthode analytique et d'estimer son incertitude de mesure.

2.1.1 Calcul d'incertitude à partir de profil d'exactitude:

Selon les recommandations du guide ISO 21748 [67], un modèle de base de l'incertitude d'une mesurande Z, peut être exprimé par l'équation suivante :

$$u^2(Z) = S_{FI}^2 + u^2(\hat{\delta}) + \sum c_i^2\, u^2(x_i) \qquad \text{Eq.IV-21}$$

Avec

S_{FI} : La fidélité intermédiaire 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.

Selon Feinberg, l'Equation IV-21 peut être simplifiée si les données de validation sont utilisées pour estimer l'incertitude de mesure via le profil d'exactitude en négligent le troisième terme de l'équation [68].

$$u^2(Z) = S_{FI}^2 + u^2(\hat{\delta}) \qquad \text{Eq.IV-22}$$

Selon la méthode de Mee, l'intervalle de tolérance de β-Expectation peut être exprimé de la manière suivante :

$$\bar{Z} \pm t(\nu) k \hat{\sigma}_M \qquad \text{Eq.IV-23}$$

De cette manière, il est possible de vérifier aisément que :

$$u^2(Z) = k^2 \hat{\sigma}_M^2 \qquad \text{Eq.IV-24}$$

Ainsi, le modèle mathématique qui combine l'incertitude de mesure et l'intervalle de tolérance peut être formulé de la manière suivante :

$$\bar{Z} \pm t(\nu) u(Z) \qquad \text{Eq.IV-25}$$

En développant cette équation, nous obtiendrons les expressions des deux intervalles correspondants :

$$U = \bar{Z} + t(\nu) u(Z) \qquad \text{Eq.IV-26}$$

$$L = \bar{Z} - t(\nu) u(Z) \qquad \text{Eq.IV-27}$$

En utilisant les valeurs des intervalles de tolérance (L, U), il est possible de déduire facilement les valeurs de l'incertitude de mesure $u_{(z_j)}$ à chaque niveau de concentration j en utilisant l'équation suivante :

$$u_{(z_j)} = \frac{U_j - L_j}{2t_j(\nu)} \qquad \text{Eq.IV-28}$$

Où

U_j la limite de tolérance supérieure.

L_j la limite de tolérance inférieure.

$t_j(\nu)$ est le $\frac{1+\beta}{2}$ quantile de la distribution t de Student avec ν degré de liberté.

2.1.2 Limitation de calcul d'incertitude à partir de β-Expectation TI:

L'approche de l'erreur totale avec les intervalles de tolérance de type β-Expectation montre son efficacité dans la validation et le calcul d'incertitude de méthode en utilisant les données dérivées de l'étude de la validation. Le paramètre β dans cette approche exprime à la fois la proportion acceptée des mesures futures et la probabilité indiquant le niveau de confiance, duquel le risque pris est de 1- β. La non-séparation de ces deux paramètres dans le cadre des intervalles β-Expectation ne permet pas d'avoir le caractère de flexibilité pour valider une méthode avec une garantie et un risque indépendants. De plus, la valeur de l'incertitude calculée avec ces types d'intervalles ne change pas avec le changement de β et reste fixe, alors que l'incertitude d'une méthode analytique ou bio-analytique doit se changer en variant la proportion de conformité et le risque.

C'est pourquoi les intervalles de tolérance de type β-content, γ-confidence avec la nouvelle formule proposée par Saffaj et Ihssane pour l'évaluation de l'incertitude a résolue ce problème par la séparation entre le risque et la proportion dont β-content indique la proportion des mesures futures acceptables et γ-confidence exprime le niveau de confiance, c'est-à-dire un risque égal à 1- γ [25].

2.2 Approche de l'erreur totale par β, γ-Content Confidence TI

Saffaj et Ihssane ont conçu cette technique de validation complète connue sous le nom de profile d'incertitude, qui repose sur le calcul des limites de tolérance de type β-content, γ-confidence. Le calcul et la comparaison des limites d'acceptabilité avec les limites d'incertitude à chaque niveau de concentration servent à vérifier la performance de la méthode et la fiabilité des résultats analytiques.

La détermination de l'incertitude de mesure et des limites d'incertitude pour chaque niveau de concentration est simple et facile, une fois les limites supérieure et inférieure d'intervalle de tolérance β, γ-Content Confidence sont calculés utilisant la formule suivante :

$$u_{(z_j)} = \frac{U_j - L_j}{2t_j(f)} \qquad \text{Eq.IV-29}$$

Avec

U_j est la limite de tolérance supérieure de βγ-CCTI.

L_j est la limite de tolérance inférieure de βγ-CCTI.

$t_j(\nu)$ est le $\frac{1+\gamma}{2}$ quantile de la distribution t de Student avec f degré de liberté.

Cette dernière équation est utilisée pour la construction de profil d'incertitude pour le calcul de la limite supérieure et inférieure de l'incertitude en remplacent sa valeur dans l'Equation III-18.

Où k est le facteur de couverture, le choix du facteur k est basé sur le niveau de confiance souhaité. Pour un niveau approximatif de 95 %, k = 2.

Avec la limite supérieure est $Z_j + ku_{(z_j)}$ et la limite inférieure est $Z_j - ku_{(z_j)}$

2.3 Méthode de la norme ISO 11352

La norme ISO 11352 spécifie les exigences en matière de données de validation et de contrôle qualité à utiliser dans le processus d'estimation de l'incertitude de mesure, propose d'évaluer l'incertitude en prenant en compte deux composantes : la reproductibilité intra-laboratoires (erreurs aléatoires), ainsi qu'une composante liée au biais de la méthode et du laboratoire (erreurs systématiques).

L'incertitude de mesure est calculée par la norme ISO 11352 en additionnant ces deux composants:

- l'incertitude de mesure résultant de la fidélité intermédiaire u_{R_W} provient soit d'échantillons de contrôle stables couvrant l'ensemble du processus analytique ou des échantillons qui ne couvrant pas la totalité du processus analytique à des concentrations

variées, avec des solutions étalons utilisés comme échantillons de contrôle qualité ou par des échantillons de contrôle instables.

- l'incertitude de mesure liée aux biais de la méthode et du laboratoire u_b, est estimée à l'aide des matériaux de référence appropriés, des essais d'aptitude, ou avec une étude de rendement.

Les deux composantes sont ensuite sommées pour calculer l'incertitude composée u_C selon l'Equation IV-30:

$$u_C = \sqrt{u_{R_W}^2 + u_b^2} \qquad \text{Eq.IV-30}$$

Dans cette thèse, nous avons focalisé sur la partie de l'estimation de l'incertitude de mesure en utilisant une solution étalon comme échantillon de contrôle qualité et études de rendement qui a été bien détaillé dans l'exemple 3 donné dans la norme ISO 11352.

2.3.1 Calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoire

Puisque des échantillons de contrôle qualité ayant la même matrice que les échantillons d'essai (CRM) ne sont pas disponibles, et que des solutions étalons synthétiques avec une matrice différente sont utilisées, il est important de prendre en compte l'incertitude supplémentaire liée à une éventuelle inhomogénéité de l'analyte dans la matrice. Cette incertitude supplémentaire peut être estimée à partir de cartes de contrôle de l'étendue avec des échantillons ayant des matrices différentes. Comme la composante d'incertitude issue de la carte de contrôle d'étendue $u_{r,étendue}$, couvre seulement la composante de répétabilité, il est nécessaire de la combiner avec l'incertitude des résultats obtenus lors de l'analyse de l'échantillon de contrôle qualité, c'est-à-dire les solutions étalons $u_{R_W,étalon}$, afin d'obtenir une estimation précise de la reproductibilité intra-laboratoire.

Donc l'équation de calcul de l'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoire u_{R_W} est comme suit :

$$u_{R_W} = \sqrt{u^2{}_{R_W,étalon} + u^2{}_{r,étendue}} \qquad \text{Eq.IV-31}$$

Avec

$u_{R_W,étalon}$ La composante d'incertitude des résultats obtenus avec la solution étalon utilisée comme échantillon de contrôle qualité.

$u_{r,étendue}$ La composante d'incertitude provenant de la carte de contrôle de l'étendue.

Un minimum de huit mesures est requis pour estimer ces deux contributions à l'incertitude.

La composante d'incertitude de la répétabilité est en partie incluse deux fois dans cette estimation, en tant que répétabilité des solutions étalons (partie de $u_{R_W,étalon}$) et en tant que répétabilité des échantillons d'essai. Toutefois, en règle générale, la partie répétabilité de la composante d'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoires, u_{R_W} est faible si les mesures sont effectuées à un niveau de concentration largement supérieur à la limite de quantification.

Le calcul de $u_{R_W,étalon}$

$u_{R_W,étalon}$ est exprimée par l'écart-type de mesure d'un étalon de contrôle qualité stable dans du solvant organique pour chaque série d'analyses utilisée comme un échantillon de contrôle qualité pour l'application d'une carte de contrôle de check de la courbe d'étalonnage.

$$u_{R_W,étalon} = S_{R_W,étalon} \qquad \text{Eq.IV-32}$$

Avec $S_{R_W,étalon}$ est l'écart-type des résultats de l'étalon de contrôle qualité.

Si les résultats étant largement supérieurs à la limite de quantification, l'incertitude peut être exprimée sous forme relative :

$$u_{R_W,étalon,rel} = \frac{S_{R_W,étalon}}{\bar{C}} = CV_{R_W,étalon} \qquad \text{Eq.IV-33}$$

Où

$\bar{C}$ est la valeur moyenne des résultats

$CV_{R_W,étalon}$ est le coefficient de variation des résultats obtenus avec la solution étalon utilisée comme échantillon de contrôle qualité.

Le calcul de $u_{r,étendue}$

Pour l'application d'une carte de contrôle de l'étendue, des échantillons dopés sont analysés en double dans chaque série d'échantillons. L'étendue relative, $R_{j,rel}$ qui est utilisée comme valeur de contrôle qualité pour la carte de contrôle de l'étendue, est calculée comme suit:

$$R_{j,rel} = \frac{C_{i,max} - C_{i,min}}{\overline{x_j}} \quad \text{Eq.IV-34}$$

Où j est la j[ème] série de i répétitions.

L'incertitude relative peut être calculée à partir de l'étendue moyenne d'une carte de contrôle de l'étendue au moyen de l'équation suivante :

$$u_{r,étendue,rel} = \frac{\bar{R}_{rel}}{d_2} \quad \text{Eq.IV-35}$$

Avec le $\bar{R}_{rel}$ est la moyenne des $R_{j,rel}$.

d_2 facteur pour le calcul de l'écart-type à partir de l'étendue moyenne, pour les résultats en double $d_2 = 1.128$ (Source: ISO 8258 [69] qui a été remplacée par ISO 7870-2 [70])

Donc pour le calcul de la reproductibilité intra-laboratoire relative, $u_{R_W,rel}$, l'incertitude relative provenant de la carte de contrôle de la moyenne, $u_{R_W,étalon,rel}$, est combinée à la composante d'incertitude relative provenant de la carte de contrôle de l'étendue, $u_{r,étendue,rel}$.

$$u_{R_W,rel} = \sqrt{u^2{}_{R_W,étalon,rel} + u^2{}_{r,étendue,rel}} \quad \text{Eq.IV-36}$$

2.3.2 Calcul de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire

Des études de rendement, qui estiment le rendement de récupération d'une quantité connue d'analyte ajoutée à un échantillon précédemment analysé, peuvent également être utilisées pour évaluer le biais.

Dans ce cas, la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b est composée de deux composantes:

- La différence entre le rendement observé et le rendement théorique de récupération de l'analyte.
- L'incertitude sur la concentration de l'analyte ajouté.

Il convient de réaliser les études de rendement avec au moins six échantillons différents de la matrice pertinente.

L'incertitude-type associée au biais de la méthode et du laboratoire u_b estimée d'après l'étude de rendement, est donnée par:

$$u_b = \sqrt{b_{rms}^2 + u_{ajout}^2} \qquad \text{Eq.IV-37}$$

Avec

b_{rms} est la moyenne quadratique des écarts obtenus lors des études de rendement.

u_{ajout} est l'incertitude sur la concentration de l'analyte ajouté.

Le calcul de b_{rms}

La moyenne quadratique relative des écarts pour des études de rendement $b_{rms,rel}$ est calculée comme suit :

$$b_{rms,rel} = \sqrt{\frac{\sum(b_{i,rel})^2}{n_\eta}} \qquad \text{Eq.IV-38}$$

Avec

$b_{i,rel} = \frac{\eta_i - \bar{\eta}}{\bar{\eta}}$ est le biais relatif calculé à partir du rendement moyen.

η_i est le rendement obtenu associé à une mesure.

$\bar{\eta}$ est la moyenne des rendements.

n_η est le nombre d'études de rendement.

Le calcul de u_{ajout}

L'incertitude relative sur la concentration de l'analyte ajouté, u_{ajout} est composée de deux composantes:

- La composante d'incertitude relative sur le volume ajouté $u_{V,rel}$.
- L'incertitude relative sur la concentration de la solution ajoutée $u_{conc,rel}$.

L'incertitude sur la concentration relative de l'analyte ajouté, $u_{ajout,rel}$ est calculée comme suit:

$$u_{ajout,rel} = \sqrt{u^2{}_{V,rel} + u^2{}_{conc,rel}}$$ Eq.IV-39

L'incertitude sur le volume ajouté, $u_{V,rel}$ peut souvent être estimée à partir des informations fournies par les fabricants de la verrerie volumétrique de laboratoire, donnée sous forme d'un écart maximale toléré. Les erreurs aléatoires (répétabilité) doivent être prises en compte.

La composante d'incertitude relative sur le volume ajouté, $u_{V,rel}$ est donnée par:

$$u_{V,rel} = \sqrt{u^2{}_{V,b,rel} + u^2{}_{V,rep,rel}}$$ Eq.IV-40

Lorsqu'il n'existe pas suffisamment d'informations, une distribution rectangulaire doit être supposée et la composante d'incertitude relative systématique sur le volume, $u_{V,b,rel}$ doit être ajoutée, calculée comme suit:

$$u_{V,b,rel} = \frac{\varepsilon_{V,max}}{\sqrt{3}}$$ Eq.IV-41

Où $\varepsilon_{V,max}$ est l'écart maximal du volume par rapport à la valeur nominale (information du fabricant).

La composante d'incertitude relative aléatoire sur le volume ajouté, $u_{V,rep,rel}$ fournie par le fabricant est souvent donnée sous forme d'écart-type ou coefficient de variation d'une répétabilité.

$$u_{V,rep,rel} = CV_{rep}$$ Eq.IV-42

L'incertitude sur la concentration de la solution ajoutée $u_{conc,rel}$ dans le cas où les solutions sont préparées au niveau de laboratoire, l'incertitude due à la pesée est considérée comme négligeable. Pour le calcul de l'incertitude sur la concentration de la solution ajoutée, $u_{conc,rel}$ l'incertitude de la pureté de standard et les incertitudes de la verrerie volumétrique sont utilisées.

Donc $u_{conc,rel}$ est estimée de la manière suivante :

$$u_{conc,rel} = \sqrt{\sum u^2{}_{V,b_i,rel} + \sum u^2{}_{V,rep_i,rel} + u^2_{purity}}$$ Eq.IV-43

Avec

$u_{V,b_i,rel} = \frac{\varepsilon_{V,i,max}}{\sqrt{3}}$ et $\varepsilon_{V,i,max}$ est l'écart maximal du volume par rapport à la valeur nominale.

Les instruments volumétriques sont contrôlés par pesée et la composante d'incertitude aléatoire $u_{V,rep_i,rel}$ est calculée sous forme de coefficient de variation CV_{rep}.

u_{purity} est l'incertitude prise de certificat de standard utilisé pour la préparation de la solution.

2.3.3 Calcul de l'incertitude élargie

L'incertitude élargie est également appelée incertitude globale U qui s'obtient en multipliant l'incertitude-type composée $u_c(y)$ par un facteur d'élargissement k tel que $U = k\,u_c(y)$. Son choix dépend du niveau de confiance exigé, de la connaissance de la distribution ainsi que du nombre de degrés de liberté correspondant. Dans la majorité des cas, ce facteur d'élargissement est égal à 2, approximant correspond au quantile de la loi normale centrée réduite qui vaut 1,96 pour un niveau de confiance bilatéral égal à 95 %.

Donc dans ce cas l'incertitude composée relative est calculée comme suit:

$$u_{c,rel} = \sqrt{u_{R_W,rel}^2 + u_{b,rel}^2} \qquad \text{Eq.IV-44}$$

Et l'incertitude élargie relative est calculée en appliquant un facteur d'élargissement $k = 2$:

$$U_{rel} = 2 \times u_{c,rel} \qquad \text{Eq.IV-45}$$

2.3.4 Avantage et limitation de l'estimation de l'incertitude avec ISO 11352

Cette norme spécifie un ensemble de modes opératoires permettant aux laboratoires d'estimer l'incertitude de mesure de leurs résultats, au moyen d'une approche basée sur les résultats de contrôle qualité interne et/ou externe et sur des données de validation de la méthode. Elle est structurée de manière à pouvoir être appliquée par des analystes qui n'ont pas de connaissances approfondies en métrologie ou en statistiques [71].

Bien que cette méthode demande beaucoup de données, mais une grande partie de ces données sont fournie automatiquement que soit à partir de donnée de validation, de la carte de contrôle ou des essais interlaboratoire et qui directement peuvent être utilisée dans l'estimation de l'incertitude, ce qui nous donne une estimation cohérente de l'incertitude de mesure.

Cependant, la méthode de l'estimation de l'incertitude avec l'ISO 11352 ne propose pas de méthodes d'interpolation à différents niveaux de concentration et nécessite l'insertion des échantillons de contrôle de qualité dans les cycles de routine [72].

2.4 Méthode basée sur les études inter-laboratoires

L'incertitude de mesure peut également être estimée approximativement si les données d'une comparaison interlaboratoires pour la validation de la méthode telle que spécifiée dans l'ISO 5725-2 [18] sont disponibles, en utilisant l'écart-type de la reproductibilité, S_R obtenu lors de la comparaison interlaboratoires conformément à l'ISO 21748 [67] ou ISO 13528 [73]. L'incertitude globale est obtenue en multipliant S_R par un facteur d'élargissement égal à 2

$$U(x) = 2 \times S_R \qquad \text{Eq.IV-46}$$

Si les données de la comparaison interlaboratoires sont utilisées, le laboratoire doit s'assurer que l'écart-type de la reproductibilité intra-laboratoire obtenu lors des analyses répétées est comparable à l'écart-type de la répétabilité obtenu lors de la comparaison interlaboratoires. Le laboratoire doit également vérifier l'absence d'erreurs grossières concernant le biais. Les écarts-types de la reproductibilité pour une méthode obtenue lors d'essais d'aptitude, pour lesquels aucun écart-type de répétabilité n'est mentionné, peuvent être utilisés de manière similaire [74].

Une analyse statistique a été effectuée conformément à la norme ISO 5725-2. Elle a commencé par un examen critique des résultats afin d'identifier les valeurs aberrantes ou d'autres problèmes. Des tests graphiques et statistiques ont été appliqués pour évaluer la cohérence des résultats interlaboratoires. À la suite de ces analyses statistiques, un ensemble de mesures ont été exclues afin d'attribuer une valeur moyenne pour chaque élément étudié. Une valeur recommandée a donc été calculée à partir de la moyenne des ensembles de résultats restants.

2.4.1 Traitement statistique des résultats

Détection des erreurs évidentes

Les résultats des tests des laboratoires participants sont vérifiés pour détecter les erreurs évidentes, comme les erreurs d'unité ou les erreurs de frappe. En cas de résultats manifestement erronés, le participant concerné est immédiatement informé afin qu'il puisse prendre toutes les mesures correctives nécessaires.

Avant de calculer les paramètres statistiques, on vérifie la validité des résultats d'essai rapportés qui seront utilisés dans les calculs : la distribution des données est vérifiée ainsi que la présence des résultats aberrants.

Détection statistique des valeurs aberrantes

Soit un ensemble de données x_i pour $i = 1, 2, \ldots p$, rangées en ordre croissant, alors pour déterminer si la plus grande observation est une valeur aberrante en utilisant le test de Grubbs, la statistique de Grubbs [18], G_p est calculée comme suit :

$$G_P = \frac{x_P - \bar{X}}{S} \qquad \text{Eq.IV-47}$$

Avec $\bar{X} = \frac{1}{P}\sum_{i=1}^{P} x_i$ et $S = \frac{\sum(X_i - \overline{X})^2}{P-1}$

Pour tester la signification de la plus petite valeur x_i la statistique G_1 du test de Grubbs est calculée :

$$G_1 = \frac{\bar{X} - x_1}{S} \qquad \text{Eq.IV-48}$$

Si la statistique du test G_p ou G_1 est inférieure ou égale à sa valeur critique à 5 %, x_1 ou x_P testée est acceptée comme étant correcte.

Si la statistique du test est supérieure à sa valeur critique à 5 %, et inférieure ou égale à sa valeur critique à 1 %, les laboratoires ayant les valeurs x_1 ou x_P testées sont considérés comme des laboratoires isolés.

Si la statistique du test est supérieure à sa valeur critique à 1 %, les laboratoires ayant les avaleurs x_1 ou x_P testées sont des laboratoires aberrants.

Etude de normalité des résultats

Toutefois, comme les statistiques descriptives utilisées sont basées sur une distribution normale, en premier il faut vérifie si la distribution des données des laboratoires correspond raisonnablement à la distribution normale avant d'utiliser les données. La normalité de la distribution des données est vérifiée au moyen du test de Shapiro-Wilk [75].

La formule pour calculer le test statistique W de Shapiro-Wilk est la suivante :

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^{n} a_i x_i)^2}{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2} \qquad \text{Eq.IV-49}$$

Où

a_i : Les coefficients de poids calculés en fonction de la taille d'échantillon n, sont donnés dans les tables de Shapiro-Wilk.

x_i : Les valeurs observées de chaque laboratoire.

$\bar{x}$: La moyenne des valeurs observées des laboratoires.

La statistique de test W varie entre 0 et 1. De petites valeurs de W conduisent généralement au rejet de l'hypothèse de normalité des données des laboratoires.

Les hypothèses du test sont :

H_0 : l'échantillon suit une loi normale.

H_1 : l'échantillon ne suit pas une loi normale.

En considérant l'hypothèse nulle selon laquelle la population est normalement distribuée, voici les reformulations :

Si le p-value est inférieur à un niveau α choisi (généralement donné à 5%), alors l'hypothèse nulle est rejetée, en concluant que les données ne suivent pas une distribution normale

Si le p-value est supérieur au niveau α choisi, alors on ne doit pas rejeter l'hypothèse nulle. Les résultats suivent bien une loi normale.

Estimation de l'écart-type de reproductibilité

L'écart-type de reproductibilité est calculé, après le rejet des résultats non valides ou aberrants comme suit:

$$S_R = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \overline{x})^2}{n-1}} \qquad \text{Eq.IV-50}$$

Avec

La moyenne $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$ et x_i : est la valeur observée de chaque laboratoire.

n est le nombre des laboratoire.

2.4.2 Calcul de l'incertitude élargie

Pour déterminer l'incertitude élargie, on multiplie l'incertitude-type combinée par un facteur de couverture k. La valeur de k dépend du niveau de confiance auquel on souhaite exprimer le résultat ainsi que le degré de liberté, il est généralement donné par 2.

$$U(x) = 2 \times u(x) = 2 \times S_R \quad \text{Eq.IV-51}$$

2.4.3 Avantage et limitation de l'estimation de l'incertitude par l'étude interlaboratoire

L'estimation de l'incertitude à l'aide des données des tests d'aptitudes présente plusieurs avantages et limitations [76-77].

Les avantages :

- Méthode d'évaluation d'incertitude possible même dans le cas d'un modèle analytique d'un processus de mesure complexe.
- Les études interlaboratoires fournissent des données réelles provenant de multiples laboratoires, ce qui reflète la variabilité réelle des mesures dans des conditions de laboratoire différentes.
- L'estimation de l'incertitude à partir des données interlaboratoires permet de prendre en compte à la fois de la variabilité à l'intérieur d'un laboratoire et la variabilité entre les laboratoires.

Les limitations :

- Les données d'études interlaboratoires peuvent ne pas refléter précisément les conditions spécifiques d'un laboratoire particulier, telles que les équipements, les techniques et les méthodes utilisées ce qui peut engendrer la surestimation de l'incertitude.
- Les données d'études interlaboratoires ne sont pas toujours facilement accessibles ou disponibles pour tous les types de mesures, ce qui peut limiter leur utilisation pratique.
- Les données interlaboratoires sont souvent spécifiques à un domaine ou à une méthode d'analyse particulière, ce qui limite leur applicabilité à d'autres domaines ou méthodes.

Il est important de tenir compte de ces avantages et limitations lors de l'estimation de l'incertitude à partir des données d'études interlaboratoires, et de les compléter, si nécessaire, par d'autres sources d'information ou d'estimation de l'incertitude.

V- Comparaison statistiques des approches d'estimation de l'incertitude de mesure

L'objectif principal de ce mémoire de thèse est d'effectuer une étude approfondie et un aperçu global sur les différentes méthodes d'estimation de l'incertitude de mesure, à savoir l'ISO-GUM pour un seul point et multiple points, stimulation de Monte-Carlo, ISO 11352, interlaboratoire, l'approche de l'erreur totale par β-Expectation TI et β,γ-Content Confidence TI. Cette étude comprend des applications pratiques, une discussion des résultats pour tirer les avantages et les limites d'application de chacune d'elles.

De plus, notre étude se repose sur une comparaison statistique des estimés de l'incertitude de mesure de ces différentes approches pour jeter la lumière sur l'applicabilité et la capabilté de l'approche d'erreur totale à côté des autres approche universelles. Cette comparaison est réalisée par une régression linéaire multiple accompagnée de deux tests de contrastes à savoir test de Tukey HSD et le test de Scheffé pour effectuer des comparaisons deux à deux des différentes approches étudiées.

1. Modèle linéaire multiple

La régression linéaire multiple implique une analyse de covariance pour étudier la relation entre une variable dépendante Y et plusieurs variables dite indépendantes ou explicatives X.

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N) \qquad \text{Eq.V-1}$$

Cette régression permet de modéliser l'incertitude de mesure Un en tant que réponse, en fonction à la fois de la concentration C (variable quantitative continue) et de type d'approche App (variable qualitative).

$$Un = f(C, App, C * App) \qquad \text{Eq.V-2}$$

Pour parvenir à cela, il est crucial de commencer par la recherche du modèle approprié reliant l'incertitude aux deux facteurs mentionnés. Par conséquent, plusieurs modèles de régression seront générés pour cette étude. Certains modèles incluent des termes quadratiques de la concentration, tandis que d'autres utilisent des transformations racine carrée ou logarithmique. De plus, les modèles peuvent également prendre en compte des termes d'interaction entre les facteurs afin de capturer les effets combinés des variables sur l'incertitude.

Après la génération de ces nombreux modèles statistiques, il est nécessaire de choisir le plus adéquat en se servant des métriques statistiques à savoir le R^2 ajuster et les paramètres de pénalisation AIC et BIC :

1.1 Paramètre R²-ajusté

Le R²-ajusté, coefficient de détermination ajusté, est une version modifiée de R² (coefficient de détermination) qui a été ajusté par le nombre de prédicteurs pour évaluer la qualité de la régression linéaire.

Le R²-ajusté est toujours égal ou inférieur au R². Une valeur de 1 indique un modèle qui prédit parfaitement les valeurs de la variable explicative. Une valeur inférieure ou égale à 0 indique un modèle qui n'a pas de pouvoir prédictif. En pratique, les valeurs de R² ajusté se situent entre ces extrêmes, reflétant ainsi le degré de prédiction du modèle dans le réel.

$$R^2_{adj} = 1 - \left[(1 - R^2)\frac{n-1}{n-p}\right] \quad \text{Eq.V-3}$$

Avec

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \bar{y}_i)^2} = \frac{SCE_M}{SCE_T} \quad \text{Eq.V-4}$$

SCE_M est la variabilité expliquée par le modèle

SCE_T est la variabilité totale de Y

n le nombre des observations de Y

p compte le nombre de paramètre du modèle

1.2 Les critères de pénalisation

1.2.1 Akaike Information Criterion (AIC)

Le critère d'information d'Aikaike (AIC) pénalise les grands modèles par le terme additif 2p. Cette métrique aide à comparer différents modèles. Le modèle ayant la plus petite valeur de l'AIC est le modèle le plus adéquat [78-79].

$$AIC = n\ln(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)) + 2p \quad \text{Eq.V-5}$$

Avec $\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)$ est la variabilité résiduelle de la régression, n le nombre des observations et p le nombre de paramètres dans le modèle.

1.2.2 Bayesian Information Criterion (BIC)

Le critère de l'information de Bayes (BIC) est très similaire au paramètre AIC, il est utilisé si le nombre des observations (échantillons) $n > 7$, qui implique que $ln(n) > 2$. Le BIC donne plus de pénalité aux modèles que l'AIC et valide un nombre plus petits des modèle [80].

Le modèle avec la plus petite valeur de BIC est préférable. En outre, cela aide à faire une comparaison entre les modèles.

$$BIC = n \ln(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)) + p \ln(n) \qquad \text{Eq.V-6}$$

De même façon $\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)$ est la variabilité résiduelle de la régression, n le nombre des observations et p le nombre de paramètres dans le modèle.

2. Comparaison multiple deux à deux

Une fois le modèle de régression adéquat choisi, la seconde étape est de procéder à une comparaison multiple qui permet en effet de trouver statistiquement les groupes des approches équivalentes, dans l'objectif de déterminer quelle paire d'approches présente une différence non significative, c'est-à-dire que les deux approches sont considérées comme équivalentes. Cette comparaison sera réalisée à l'aide de deux tests permettant des comparaisons multiples, à savoir le test de contraste de Tukey et le test de Scheffé. Ces tests sont utilisés pour évaluer les différences entre plusieurs moyennes et déterminer si ces différences sont statistiquement significatives.

Ainsi, les hypothèses suivantes ont été formulées et testées à un niveau de risque de 5% :

H_0 : L'incertitude estimée par l'approche A ≡ L'incertitude estimée par l'approche B

Contre

H_1 : L'incertitude estimée par l'approche A ≠ L'incertitude estimée par Approche B

Avec A et B correspondants aux approches étudiées.

En conséquence, si la p-value est trouvée supérieur à 5%, l'hypothèse H_0 est acceptée (test de contraste est non significatif), cela signifie que les incertitudes estimées par les deux approches sont équivalentes. En revanche, si l'hypothèse H_0 est rejetée au risque de 5%, les incertitudes calculées par les deux approches sont différentes.

2.1 Test de Tuckey HSD

Le test de Tukey HSD calcul l'écart minimal HSD (Honest Significant Difference) entre les moyennes pour déterminer si elles sont statistiquement différentes. Ensuite, pour chaque paire de comparaisons, l'écart entre les moyennes est comparé à cette valeur de référence HSD [81].

$$HSD = q_{(0.05;N-p)}\sqrt{\frac{MSE}{n}} \qquad \text{Eq.V-7}$$

Avec

n : La taille de chacun des échantillons de groupe

p : est le nombre de groupes (moyennes)

N : Nombre totale des échantillons $N = n * p$

$q_{(0.05,N-p)}$: est obtenue à partir du tableau des valeurs critiques de Q (statistique d'écart studentisée) pour risque $\alpha = 0.05$ et degré de liberté $ddl = N - p$

MSE : Le carré moyen résiduel.

Si $|\mu_A - \mu_B| < HSD$ on accepte H_0, sinon on rejet H_0et on accepte H_1.

2.2 Test de Scheffé

Le test de Scheffé exécute des comparaisons appariées simultanées pour toutes les paires de moyennes possibles, et utilise la distribution de la loi de Fisher pour examiner toutes les combinaisons linéaires possibles des moyennes de groupe, et pas seulement des comparaisons appariées. La formule de calcul de la plus petite différence significative PPDS est donnée par [82]:

$$PPDS = \sqrt{(p-1)F_{(p-1;N-p;0.05)} \times MSE \times (\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B})} \qquad \text{Eq.V-8}$$

Avec

n_A et n_B : la taille des échantillons A et B respectivement

p : est le nombre de groupes (moyennes)

N : Nombre totale des échantillons

MSE : Le carré moyen résiduel.

$F_{(p-1;N-p;0.05)}$: est obtenue à partir du tableau des valeurs critiques de Fisher-Snedecor pour risque $\alpha = 0.05$, avec $p-1$ degrés de liberté au numérateur et $N-p$ degrés de liberté au dénominateur

De même façon si $|\mu_A - \mu_B| < PPDS$ on accepte H_0, sinon on rejet H_0et on accepte H_1.

VI- Profil d'incertitude utilisé pour la validation complète d'une méthode HPLC pour la détermination de 22 amines azoïques dans le textile

Ce chapitre correspond à l'article "The Uncertainty Profile Used for Full Validation of the HPLC Method to Determine 22 Azo Amines in Fabrics"

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans l'AOAC international journal: [Q2] et [FI=2.028]

The Uncertainty Profile Used for Full Validation of the HPLC Method to Determine 22 Azo Amines in Fabrics,

Raja Ait Lhaj, Taoufiq Saffaj, Hamza Belmir, and Bouchaib Ihssane, Journal of AOAC INTERNATIONAL, Volume 106, Issue 3, May-June 2023, Pages 813–824, https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsac129

1. Synthèse et conclusion

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fiabilité et la validité de la méthode de dosage des amines azoïques par HPLC-DAD dans une matrice textile en utilisant une approche statistique novatrice appelée profil d'incertitude. Cette approche combine la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure pour obtenir des résultats de haute qualité.

Le profil d'incertitude, développé récemment dans notre laboratoire, repose sur le calcul des intervalles de tolérances de type β-content et γ-confidence. Il est défini comme un outil graphique simple et efficace permettant de tester la validité de la méthode d'analyse et de faciliter l'interprétation directe des résultats obtenus lors de la validation d'une méthode analytique. De plus, il permet également l'estimation de l'incertitude de mesure en utilisant les données obtenues lors de la validation, sans nécessiter de nouvelles expériences.

Dans cet article, nous avons démontré la capacité du profil d'incertitude à vérifier l'exactitude et la validité de la méthode HPLC-DAD à quantifier les 22 amines azoïques dans la plage de concentration étudiée dans la matrice textile avec une proportion variant de 67 à 90 % des résultats conformes qui devront se situer dans les limites d'acceptabilité pour un niveau de confiance de 90% et 95 %. Cette approche novatrice ne requiert aucune expérience supplémentaire et combine les deux critères caractéristiques de la méthode pour obtenir des résultats fiables.

L'utilisation de cette approche permet ente autre aux analystes de mieux maîtriser les risques associés à l'utilisation systématique de la méthode d'analyse. De plus, elle fournit des informations plus détaillées sur les performances de cette méthode, ce qui est essentiel pour une évaluation approfondie. En résumé, notre étude démontre que le profil d'incertitude est un outil puissant pour évaluer la validité de la méthode HPLC-DAD et obtenir des résultats de qualité, tout en permettant une meilleure compréhension et maîtrise des risques liés à son utilisation.

2. Article

OXFORD

Journal of AOAC INTERNATIONAL, 106(3), 2023, 813–824

https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsac129
Advance Access Publication Date: 20 October 2022
Research Article

STATISTICAL ANALYSIS AND CHEMOMETRIC METHODS

The Uncertainty Profile Used for Full Validation of the HPLC Method to Determine 22 Azo Amines in Fabrics

Raja Ait Lhaj [1,2,*], Taoufiq Saffaj [1], Hamza Belmir [3] and Bouchaib Ihssane [1]

[1]University Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculty of Science and Technology, Laboratory of Applied Organic Chemistry, Fez, Morocco, [2]Société Générale de Surveillance (SGS) Morocco, CRS Casablanca Laboratory, Casablanca, Morocco and [3]University Hassan II, Faculty of Sciences Ben M'sik, Biomolecular and Organic Synthesis Laboratory, Casablanca, Morocco

*Corresponding author's e-mail: ait.rajae@gmail.com

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Abstract

Background: Azo dyes are synthetic dyes that can degrade to carcinogenic amines, therefore determining their exact concentration is crucial.
Objective: The purpose of this study is to demonstrate that an HPLC method may be used to quantify 22 azo dye amines in a textile matrix.
Methods: The HPLC–DAD (Diode Array Detector) technique for measuring 22 amines in a textile matrix was tested using a new graphical statistical strategy based on the building of β-content, γ-confidence tolerance intervals, which allows for good qualimetry of analytical procedures. In this way, we established the approach's ability to perform a full validation of the analytical technique as well as its ability to estimate measurement uncertainty in a simple and uncomplicated way with minimum effort, utilizing only the data collected during the analytical validation.
Results: The findings suggest that this technique can properly assess the validity of the HPLC method for simultaneous determination of 22 amines, with 67–90% of compliance results falling within acceptable limits.
Conclusion: Using the uncertainty profile methodology, the full validation of an HPLC method for the determination of 22 azo amines in a textile matrix was successfully established.
Highlights: The development and evaluation of an efficient HPLC technique for the simultaneous determination of 22 azo amines in a textile matrix have been completed. The total reliability of the analytical procedure was established by evaluating its measurement uncertainty at each concentration level using the suggested uncertainty profile approach and confirming proportions 67 to 90% of compliance.

Azo dyes account for two-thirds of all synthetic dyes used in industry (1). They are found in a wide range of items, including textile fibers, food, pharmaceuticals, and cosmetics. Several azo dyes are prohibited in the textile industry due to the environmental risks connected with their degradation to carcinogenic aromatic amines (2). Azo amines (AAz) are conjugated systems with one or more −N=N− groups incorporated in them. Aromatic amines are the primary precursors of azo colors. The European standards ISO 14362–1 (3) and ISO 14362–3 (4) provide two procedures for quantifying aromatic amines from azo dyes in textiles. Both standards are based on REACH regulation 1907/2006/Annex XVII, which establishes a limit value of 30 mg/kg per amine due to the severe health concerns that these hazardous compounds can cause, such as allergies and cancer. As a

Received: 24 June 2022; **Revised:** 22 July 2022; **Accepted:** 13 October 2022
© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of AOAC INTERNATIONAL. All rights reserved.
For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

result, establishing whether a sample is compliant is mostly based on chemical analysis, or more precisely, an assay, which involves determining the concentration of a specific AAz contained in the textile.

Consequently, it is critical to show that the results provided by AAz methods are reliable, accurate, and appropriately reflect the content of the sample, especially when human health is at issue. Furthermore, according to ISO17025:2017, the accuracy of analytical results is a regulatory as well as an economic need. As a result, in order to verify the quality of their results, laboratories must validate their analytical techniques and demonstrate that they adhere to their intended use. Many papers have been published in this area, linking classical approaches of method validation based on hypothesis testing and validation criteria calculation (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Technical Report, International Council for Harmonisation (ICH) recommendations, International Organization for Standardization (ISO) 5725, ISO 17025, and French Society of Pharmaceutical Sciences and Techniques (SFSTP) Guides).

Moreover, there are difficulties with traditional procedures in everyday practice for analysts who must statistically evaluate each criterion separately, as well as confusing conclusions regarding the validity of the methods (a method found to be accurate and not correct or vice versa). To address these issues and provide consistent evidence of the reliability of analytical methods, particularly chromatographic methods for the determination of AAz, we propose a comprehensive strategy in this paper that allows us to both validate and estimate the measurement uncertainty of our method. Indeed, this proposed strategy facilitates analytical validation by providing a decision tool based on the uncertainty profile using the β-content tolerance intervals. It is also important to note that this approach allows a good estimation of the measurement uncertainty using the calculated interval values without recourse to further experiments. Additionally, assessing uncertainty at the validation stage helps to control the risk of using the method in the routine testing. Thus, we can demonstrate that the HPLC–DAD method can simultaneously quantify the amounts of 22 amines in a complex matrix such as a textile, providing the necessary evidence that a high percentage of compliance is within pre-set acceptance limits, as well as a guarantee to rule on the reliability and quality of the returned results.

Experimental

Apparatus

The HPLC–DAD equipment consists of an Agilent 1260 Infinity HPLC system with a quaternary pump, a column oven, and an autosampler (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Chromatographic separation was performed using a Zerbax C18 column (3 × 150 mm, 3.5 μm) with gradient elution at a flow rate of 0.7 mL/min with buffer solution 20 mM sodium dihydrogen phosphate, pH 4.6, as phase mobile A, acetonitrile as phase mobile B, and methanol as phase mobile C. The column temperature was maintained at 36°C and the HPLC system was coupled to a diode array detector (DAD) with three detection wavelengths: 240, 280, and 305 nm. The total run time of the method was 50 min, and the injection volume was 4 μL. The final chromatographic conditions, retention time and wavelength for each amine of this method described in this paper are summarized in Table 1.

Standards and Reagents

All reagents and solvents were of HPLC or analytical grade from Sigma Aldrich (Taufkirchen, Germany). Aromatic amines and internal standards, procured as pure solids or liquids for the preparation of stock standard solutions, were purchased from Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Germany). A chemical substance's CAS number is its one-of-a-kind registration number with the Chemical Abstracts Service (CAS) database: CAS numbers and names of the target amines are given in Table 2.

Sample Preparation

The azo dyes were extracted from the textile using xylene reflux, which was then concentrated using a rotary evaporator. The extraction residue was treated with ammonium citrate buffer at pH 6 containing citric acid and sodium hydroxide, and sodium dithionite to reduce the azo dyes to aromatic amines. Doping of suitable aromatic amines in a blank textile matrix was used to conduct a qualimetry study of the AAz assay method using the uncertainty profile.

Calibration and Validation Protocol

A stock solution for each amine at 4000 mg/L was prepared in acetonitrile. Table 1 shows the preparation of three amine standard mixes A, B, and C to generate working standard solutions at 100 mg/L for calibration and spiking of the validation plan samples. Figure 1 depicts representative chromatograms from various mixtures.

The calibration solutions consist of the AAz analytes and the internal standards, prepared in acetonitrile. For HPLC–DAD, six concentration levels ($k = 6$) were used (1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, and 30.0 mg/L). The lowest concentration level (1 mg/L), as defined by ISO 14362–1 and ISO 14362–3, was chosen as the quantification limit. The measurements were taken over the course of three series ($i = 3$).

Validation standards were obtained by spiking the blank textile matrix with a mixture of the amines and internal standards at three concentrations (1.0, 5.0, and 30.0 mg/L; $k = 3$) and the analysis was repeated 3 times ($j = 3$) for 3 series ($i = 3$).

Uncertainty Profile

The uncertainty profile is a graphical decision tool that quickly examines an analytical method's ability to quantify analytes in samples with known accuracy while also indicating a certain risk for acceptance limitations that are depending on the method's goal. Many validation procedures are limited to calculating and verifying statistical criteria, and they lack simple and effective tools for establishing if a method can reliably measure an analyte. The uncertainty profile, based on the calculation of tolerance intervals of type β-content, γ-confidence, simplifies the validation of an analytical method as well as provides for risk management while assessing uncertainty at each concentration level (5–9). This validation strategy, which has been detailed in multiple publications by our research team (10–17), can be described as follows:

(a) Definition of acceptance limits denoted $\pm \lambda$.
(b) Define the experimental design for calibration and validation characterized by the number of runs, the number of concentration levels, and the number of replicates per level.
(c) Calculate the inverse concentrations using the chosen regression equation.
(d) Calculate the β-content, γ-confidence tolerance intervals (L_j, U_j) for each concentration level.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Table 1. Chromatographic conditions of the HPLC method

Method parameter	Value
Phase mobile A	Buffer solution 20 mM sodium dihydrogen phosphate with pH 4.6
Phase mobile B	Acetonitrile
Phase mobile C	Methanol
Column	Zerbax Eclipse plus C18 3 × 150mm, 3.5 µm
Column temperature, °C	36
Flow rate, mL/min	0.7
Detection, nm	240, 280, 305
Injection volume, µL	4

Mobile phase program	Time, min	Mobile phase A, %	Mobile phase B, %	Mobile phase C, %
	0	80	10	10
	20	60	20	20
	45	20	40	40
	45.1	24	38	38
	50	80	10	10

Amines	Mixture No.	Retention time, min	Wavelength, nm
4-methoxy-m-phenylenediamine	A	1.487	240
2,4-diaminotoluene	A	1.822	240
4,4'-oxydianiline	C	5.853	240
O-anisidine	A	6.339	240
Benzidine	A	6.791	280
O-toluidine	A	7.265	240
4,4'-methylenedianiline	B	10.025	240
2,4-xylidine	C	10.861	240
4-chloroaniline	A	11.200	240
6-methoxy-m-toluidine	A	11.735	240
2,6-xylidine	C	11.952	240
4,4'-thiodianiline	B	14.750	240
3,3'-dimethoxybenzidine	A	15.203	305
2,4,5-trimethylaniline	B	15.303	240
O-tolidine	A	15.551	280
4-chloro-o-toluidine	B	15.681	240
2-naphtylamine	A	16.477	240
4,4'-methylenedi-o-toluidine	B	18.256	240
3,3'-dichlorobenzidine	B	24.499	280
4-aminobiphenyl	A	24.753	280
4-aminoazobenzene	A	28.861	240
2,2'-dichloro-4,4'-methylenedianiline	A	30.732	240

(e) Determine the uncertainty for each concentration level.

(f) Build the uncertainty profile using a graphical representation of the acceptance and uncertainty limits.

(g) Compare the uncertainty ranges (L_j, U_j) with the acceptance limits (-λ, λ).

Acceptance Limits

The acceptance limits are threshold values. They are proposed by the user of the result and expressed in %. The acceptance limits vary depending on the analyst's requirements or the analytical procedure's goals. The acceptance limits in this study are determined by the ISO standards 14362–1 and 14362–3, and they differ from one amine to the next, *see* Table 2.

Statistical Computation

(a) *Response function.*—Several response functions, such as basic linear regression, straight line through the origin, and quadratic, are constructed as calibration models using the calibration data. Weights can be applied to these models, and they can be re-created via a logarithmic or square root transformation.

For example, if the calibration function chosen is the simple linear regression, the calibration function f(*x*) is characterized by the following relationship:

$$y = ax + b \tag{1}$$

where *y* is the peak area, *x* the concentration, *a* the slope, and *b* the intercept.

(b) *Inverse prediction.*—In order to estimate the recovered concentration, inverse prediction via the calibration function is used. If the calibration function is a simple linear regression, the inverse will be:

$$Z = f^{-1}(x) = \frac{y - b}{a} \tag{2}$$

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Table 2. The results of recoveries (R%), repeatability (RSD_r) and intermediate fidelity (RSD_{IP}) of 22 AAz at each concentration level

			R %			RSD_r, %			RSD_{IP}, %		
Amines	CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L
O-toluidine	95–53-4	50	96.2	99.3	83.9	4.4	1.2	6.5	4.4	5.0	8.8
O-anisidine	90–04-0	30	111.9	84.1	79.2	5.1	3.4	2.2	5.1	3.4	2.2
4-chloroaniline	106–47-8	30	100.1	91.3	91.0	4.3	3.7	4.3	7.5	3.7	4.3
6-methoxy-m-toluidine	120–71-8	30	102.2	82.8	95.3	1.7	1.4	4.4	6.6	2.4	4.4
2,4,5-trimethylaniline	137–17-7	30	105.4	95.7	77.8	3.2	4.7	1.6	4.4	4.7	2.3
4-chloro-o-toluidine	95–69-2	30	96.4	87.0	85.7	5.0	2.4	1.4	7.8	5.1	4.7
2,4-diaminotoluene	95–80-7	50	114.0	52.7	52.0	5.0	1.8	2.2	7.5	1.8	2.2
4-methoxy-m-phenylenediamine	615–05-4	80	123.6	64.2	55.2	7.4	2.2	1.6	10.9	4.0	2.0
2-naphtylamine	91–59-8	30	106.6	91.2	97.4	4.0	1.7	0.9	4.3	5.2	6.4
4-aminobiphenyl	92–67-1	30	110.0	96.0	100.4	2.3	0.7	2.6	2.3	3.1	4.8
4,4'-oxydianiline	101–80-4	30	106.8	76.2	74.9	2.2	1.3	1.3	5.1	1.8	1.5
Benzidine	92–87-5	30	104.6	72.0	74.6	1.3	0.8	1.9	5.0	0.8	1.9
4,4'-methylenedianiline	101–77-9	30	104.5	81.7	81.6	9.1	1.8	3.9	9.1	2.4	3.9
4,4'-methylenedi-o-toluidine	838–88-0	30	105.3	93.9	92.1	3.3	2.7	1.6	5.2	6.0	4.1
O-tolidine	119–93-7	30	104.6	93.1	95.3	7.2	2.4	3.1	7.9	3.9	5.3
4,4'-thiodianiline	139–65-1	30	106.4	77.9	76.5	1.8	2.9	2.5	3.2	2.9	2.5
2,2'-dichloro-4,4'-methylenedianiline	101–14-4	30	109.0	99.3	100.7	3.1	2.4	1.2	3.1	3.0	3.6
3,3'-dimethoxybenzidine	119–90-4	30	107.6	85.1	76.8	2.9	1.7	1.2	3.6	3.9	1.5
3,3'-dichlorobenzidine	91–94-1	30	99.6	98.9	99.4	1.4	2.6	1.5	5.2	2.8	4.3
4-aminoazobenzene	60–09-3	40	115.9	102.9	100.5	3.8	3.4	3.1	4.0	3.4	3.1
2,6-xylidine	87–62-7	30	110.7	101.2	94.3	7.3	3.1	2.6	7.3	3.1	2.6
2,4-xylidine	95–68-1	30	112.3	77.7	75.8	6.7	1.2	3.0	6.7	2.1	3.0

The letter Z denotes the recovered concentration.

(c) *Trueness*.—The difference between the average of numerous repeated measured values (Z) and the concentration introduced for each concentration level is referred to as trueness. We express trueness as a percentage of recovery in this work:

$$\text{recovery } (\%) = \frac{z}{x} \times 100 \tag{3}$$

(d) *Precision*.—For a measurement series, precision is usually stated as a standard deviation or relative standard deviation (RSD); (20, 21). In this work, precision was measured using a one-factor balanced analysis of variance (ANOVA) with two primary variances: variance within series S_w^2 and variance between series S_b^2. The details of the calculation can be found in (19). Hence, the repeatability and intermediate precision RSD are respectively:

$$RSD_r = S_w\overline{Z} \times 100 \text{ and } RSD_{IP} = S_{IP}\overline{Z} \times 100 \tag{4}$$

where $S_{IP} = \sqrt{S_w^2 + S_b^2}$, and $\overline{Z}$ = average recovered concentration.

(e) *Calculation of β- and,γ-content tolerance interval*.—Three methods exist to calculate two-sided tolerance intervals (βγ-CCTI) such as the Mee method, the Liao-Lin-Iyer approach, and the Hoffman–Kringle approach (11, 12). Since these three approaches give approximately the same estimates of β,γ-CCTI, we restrict ourselves to using the Mee method (18–22) explained as follows:

First, a Satterthwaite evaluation is used to obtain an approximate chi-square distribution associated with S_{IP}^2. The two-sided content tolerance interval (β, γ) is assumed to be of the form (15):

$$\overline{Z} \pm k_s S_{IP} \text{ with } S_{IP} = \sqrt{S_e^2 + S_b^2} \tag{5}$$

The k_s factor can be estimated as follows:

$$k_s \simeq \sqrt{\frac{f\chi^2_{1;\beta}(h)}{\chi^2_{f;\,1-\gamma}}} \tag{6}$$

where $f = \frac{(R+1)^2}{\frac{(R+n^{-1})^2}{a-1} + \frac{(1-n^{-1})}{an}}$; $R = \frac{S_b^2}{S_e^2}$; $R_0 = \frac{S_e^2 + S_b^2}{S_e^2 + nS_b^2} = \frac{R+1}{nR+1}$; $\chi^2_{\nu;\beta}(h)$denotes the β quantile of a noncentral chi-square distribution with degree of freedom ν and noncentrality parameter h; a = the number of series; n = the number of independent repetitions per series; and h = the noncentrality parameter is given by $\frac{1}{anR_0}$.

(f) *Uncertainty assessment*.—The calculation of the measurement uncertainty with the total error approach is easy by exploiting the validation data. The following formula gives a good estimate of the uncertainty through the upper and lower limit values of the tolerance interval βγ-CCTI (12–14).

$$u_{(Z)} = \frac{U_k - L_k}{2t(\nu)} \tag{7}$$

where U_k = upper limit of the tolerance interval at level k; U_L= lower limit of the tolerance interval at level k; $t(\nu)$ = the $\frac{1+\gamma}{2}$ quantile of Student's t distribution; and ν = degrees of freedom for balanced data. Furthermore, the uncertainty profile can be constructed using the following equation:

$$\left|\overline{Z} \pm k u_{(Z)}\right| < \lambda \tag{8}$$

where k = coverage factor and the choice of the k factor is based on the desired confidence level. For an approximate level of 95%, k = 2. The uncertainty profile can also be

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

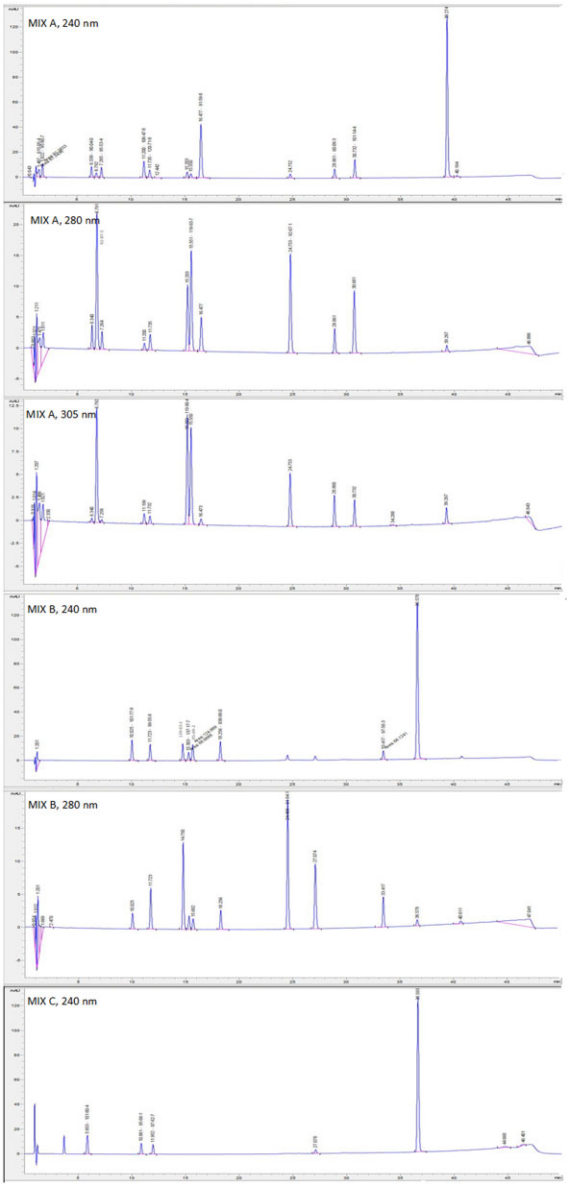


Figure 1. Representative chromatograms of the 22 amines for different mixtures A, B and C obtained under method conditions as per Table 1, at different wavelengths.

expressed in relative terms according to the following equation:

$$\left|\text{Bias} \pm \text{ku}_{(Z)}\right| < \lambda \quad (9)$$

Results

Interpretation

Statistical calculations were performed using MATLAB 7.12, R2011a software. Prediction of concentrations is done using a simple linear regression curve.

Precision and Accuracy

Over the whole concentration range 1–30 mg/L, the chromatographic technique for determining AAz was tested for accuracy and precision. The recovery achieved was used to measure accuracy, while the relative standard deviation values of both repeatability (RSD_r) and intermediate precision were used to estimate precision (RSD_{IP}). Table 2 presents and summarizes these findings, while Figures 2 and 3 clearly show the variation in the results obtained.

The accuracy of the proposed chromatographic method was characterized by a recovery between 72.0 and 112.3% for amines with minimum accepted recovery of 70% ($\lambda = 30\%$), between 52.0 and 114.0% for amines with recovery of 50% ($\lambda = 50\%$), between 55.2 and 123.6% for $\lambda = 80\%$ and from 100.5 to 115.9% for $\lambda = 40\%$.Therefore, the method accuracy is satisfactory. On the other hand, the fidelity is evaluated by RSD_r, which varied from 0.7 to 9.1%, and by RSD_{IP}, which varied from 0.8 to 11.0% for the 22 amines.

Tolerance Interval β-Content and LOQ

The LOQ is the smallest amount of the target substance in a sample that can be determined with well-defined accuracy under experimental conditions (6). It can be obtained by calculating the lowest concentration beyond which the β-content,γ-confidence limits (which represent the method's accuracy) go beyond the acceptance limits. According to ISO standards 14362–1 and 14362–3:2017 (3, 4), the LOQ for AAz has been set at the value 5 mg/kg which corresponds to 1 mg/L, so any amount found below 1 mg/L will be rejected for each amine measured.

Furthermore, the accuracy (or uncertainty) profile is used to check the validity of an analytical method. If the tolerance limits indicating the method's accuracy (or the uncertainty limits)

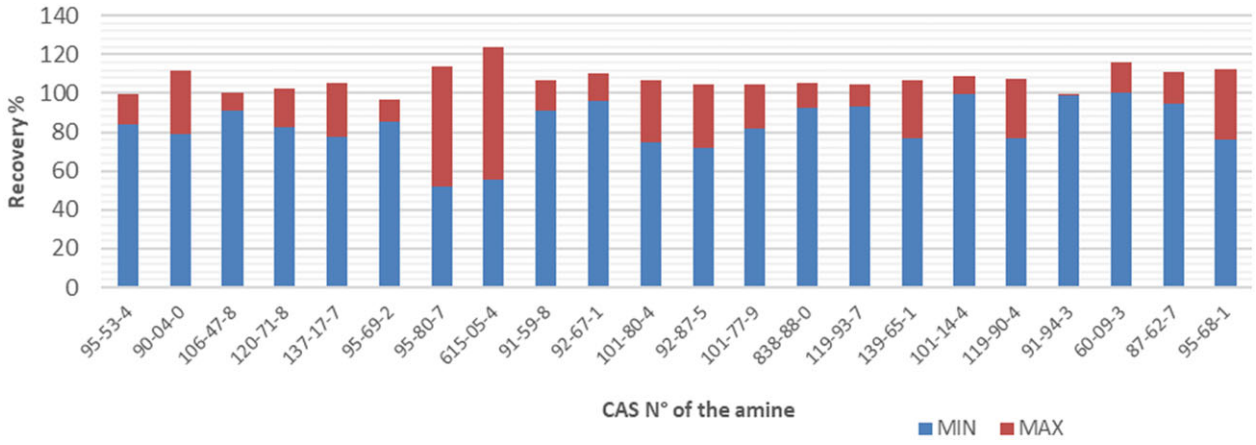


Figure 2. Minimum-maximum (min-max) variation in recovery for each amine. Blue histogram: min recovery. Brick red histogram: max recovery.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

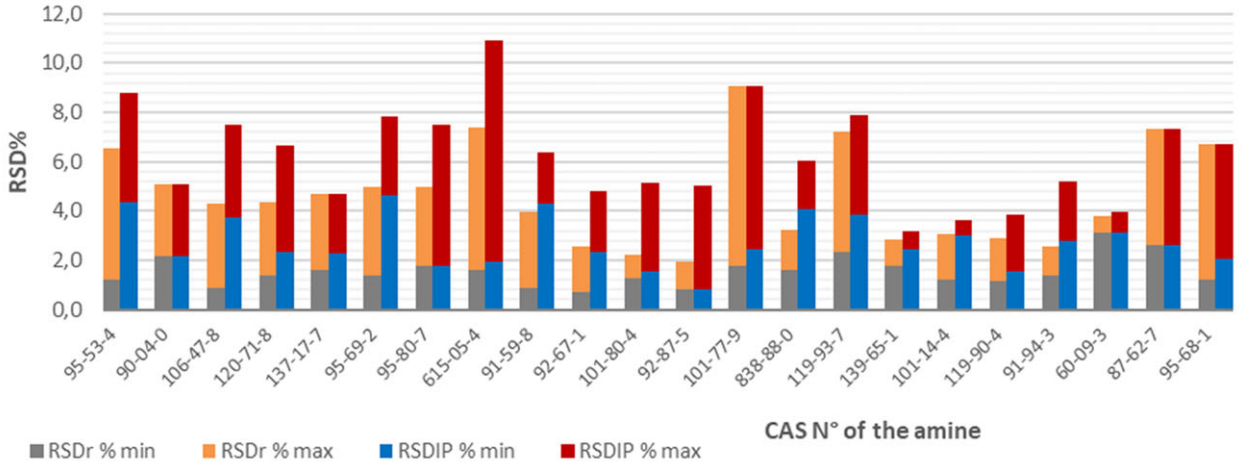


Figure 3. Minimum-maximum (min-max) variation plot of repeatability (RSD_r) and intermediate precision (RSD_{IP}) for the 22 amines. Gray histogram: the minimal residual standard deviation of repeatability. Orange histogram: the maximum relative standard deviation of repeatability. Blue histogram: the minimum residual standard deviation of intermediate fidelity. Brick red histogram: the maximimum residual standard deviation of intermediate fidelity.

Table 3. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile ($\beta = 66.7\%$, $\gamma = 90\%$) and LOQ

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ,mg/L
95–53-4	50	[−10.3 2.8]	[−17.6 16.2]	[−37.8 5.6]	[−10.8 3.3]	[−12.9 11.5]	[−37.1 4.9]	7.0	12.2	21.0	1
90–04-0	30	[−0.2 23.9]	[−21.8 −10]	[−23.5 −18.2]	[−1.0 24.8]	[−22.3 −9.6]	[−23.7 −18.0]	12.9	6.4	2.9	1
106–47-8	30	[−24.0 24.2]	[−20.4 3.0]	[−21.5 3.5]	[−20.9 21.1]	[−17.1 −0.3]	[−20.0 1.9]	21.0	8.4	10.9	1
120–71-8	30	[−21.2 25.5]	[−23.4 −11.0]	[−12.8 3.3]	[−14.7 19.1]	[−22.7 −11.8]	[−13.4 3.9]	16.9	5.5	8.6	1
137–17-7	30	[−8.5 19.3]	[−11.7 3.0]	[−27.5 −17.0]	[−7.9 18.7]	[−12.2 3.6]	[−27.3 −17.2]	13.3	7.9	5.0	1
95–69-2	30	[−27.0 19.9]	[−27.5 1.5]	[−28.0 −0.7]	[−24.9 17.8]	[−24.9 −1.1]	[−24.4 −4.2]	21.3	11.9	10.1	1
95–80-7	50	[−12.3 40.3]	[−49.4 −45.2]	[−49.7 −46.2]	[−10.4 38.3]	[−49.6 −45.1]	[−49.9 −46.1]	24.3	2.3	1.9	1
615–05-4	80	[−17.8 64.9]	[−44.1 −27.4]	[−47.8 −41.8]	[−14.9 62.1]	[−42.9 −28.6]	[−47.8 −41.7]	38.5	7.1	3.0	1
91–59-8	30	[−5.0 18.3]	[−25.1 7.4]	[−24.1 19.0]	[−5.6 18.9]	[−21.0 3.3]	[−17.6 12.4]	12.3	12.2	15.0	1
92–67-1	30	[4.6 15.3]	[−14.4 6.3]	[−15.2 16.0]	[4.3 15.6]	[−11.5 3.4]	[−12.9 13.7]	5.7	7.5	13.3	1
101–80-4	30	[−11.5 25.0]	[−27.8 −19.8]	[−28.2 −21.9]	[−7.7 21.3]	[−27.6 −19.9]	[−28.3 −21.8]	14.5	3.8	3.2	1
92–87-5	30	[−13.4 22.7]	[−29.0 −27.1]	[−28.4 −22.4]	[−8.5 17.7]	[−29.0 −27.0]	[−28.7 −22.7]	13.1	1.0	3.2	1
101–77-9	30	[−15.9 24.9]	[−24.3 −12.3]	[−25.7 −11.1]	[−17.4 26.3]	[−24.0 −12.5]	[−26.2 −10.6]	21.8	5.7	7.8	1
838–88-0	30	[−12.0 22.7]	[−24.9 12.8]	[−20.5 4.8]	[−10.2 20.9]	[−21.3 9.1]	[−17.7 2.0]	15.6	15.2	9.8	1
119–93-7	30	[−16.6 25.8]	[−18.2 4.5]	[−20.9 11.5]	[−17.6 26.8]	[−17.0 3.3]	[−18.9 9.5]	22.2	10.2	14.2	1
139–65-1	30	[−4.5 17.3]	[−26.7 −17.5]	[−26.4 −20.5]	[−3.0 15.8]	[−27.1 −17.2]	[−26.6 −20.3]	9.4	4.9	3.2	1
101–14-4	30	[2.7 15.3]	[−9.2 7.8]	[−11.7 13.1]	[2.2 15.7]	[−9.1 7.7]	[−8.6 10.0]	6.8	8.4	9.3	1
119–90-4	30	[−3.5 18.7]	[−25.8 −4.0]	[−26.7 −19.8]	[−3.5 18.6]	[−23.6 −6.2]	[−26.6 −19.9]	11.1	8.7	3.3	1
91–94-1	30	[−18.2 17.5]	[−8.1 6.0]	[−15.2 14.1]	[−13.4 12.7]	[−8.5 6.3]	[−11.6 10.5]	13.0	0.6	1.7	1
60–09-3	40	[4.6 27.2]	[−2.6 8.4]	[−4.7 5.7]	[4.0 27.9]	[−3.0 8.8]	[−5.0 6.1]	12.0	5.9	5.5	1
87–62-7	30	[−2.1 23.4]	[−5.2 7.7]	[−10.6 −0.8]	[−3.0 24.3]	[−5.7 8.2]	[−11.0 −0.4]	13.7	6.9	5.3	1
95–68-1	30	[−0.1 24.6]	[−27.4 −17.2]	[−28.0 −20.4]	[−1.0 25.5]	[−26.8 −17.9]	[−28.2 −20.2]	0.1	0.3	0.6	1

are found within acceptable ranges for the whole concentration range tested, the method's validity can be certified. The accuracy limits, uncertainty limits, and expanded uncertainty values for each amine were evaluated using the uncertainty profile approach at each concentration level for different proportion values (66.7, 80, and 90%) at different confidence levels (90 and 95%). The findings of the accuracy, measurement uncertainty, and quantification limits calculations for the 22 amines are summarized in Tables 3–8.

In addition, in Figures 5–7, the uncertainty profiles of the 22 amines are displayed and grouped in relation to values of β and γ. Also, Figure 4 represents the evolution of the expanded relative uncertainty values according to the values of β and γ for each amine. Actually, this figure illustrates how the expanded relative uncertainty grows as β increases, indicating how reliable the conclusions provided by this analytical procedure will be. Thus, we observed that the acceptable limit of 30% was surpassed for the amines 106–47-8, 95–69-2, 101–77-9, and 119–93-7, regardless of the value of β (66.7, 80, or 90%) for $\gamma = 95\%$. Consequently, it is impossible to predict if the 22 amine analyses will be declared valid with the same proportion β and confidence γ levels, given that each amine has its own set of acceptable limits.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Table 4. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile (β = 66.7%, γ = 95%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ, mg/L
95–53-4	50	[−11.2 3.7]	[−25.0 23.6]	[−48.0 15.8]	[−10.2 2.7]	[−12.9 11.5]	[−40.1 7.9]	6.4	12.2	24.0	1
90–04-0	30	[−5.6 29.4]	[−24.5 −7.3]	[−23.8 −17.8]	[−3.2 27.0]	[−23.3 −8.5]	[−23.4 −18.2]	15.1	7.4	2.6	1
106–47-8	30	**[−34.9 35.2]**	[−25.5 8.2]	[−27.2 9.2]	[−22.7 22.9]	[−17.1 −0.3]	[−20.9 2.9]	22.8	8.4	11.9	**1.2**[a]
120–71-8	30	[−**31.4 35.7**]	[−26.3 −8.1]	[−16.2 6.7]	[−14.7 19.0]	[−23.1 −11.3]	[−14.6 5.1]	16.9	5.9	9.9	**1.1**
137–17-7	30	[−14.9 25.8]	[−13.8 5.2]	[−29.9 −14.5]	[−9.7 20.6]	[−12.5 3.9]	[−27.9 −16.6]	15.1	8.2	5.7	1
95–69-2	30	[−**37.8 30.7**]	[−**34.0** 8.0]	[−**33.9** 5.3]	[−27.2 20.1]	[−25.6 −0.5]	[−24.5 −4.2]	23.7	12.6	10.2	—[b]
95–80-7	50	[−24.5 **52.4**]	[−**50.4** −44.2]	[−**50.0** −45.9]	[−13.2 41.1]	[−**50.0** −44.7]	[−49.7 −46.2]	27.2	2.7	1.7	—
615–05-4	80	[−36.9 **84.1**]	[−47.9 −23.6]	[−49.2 −40.3]	[−19.6 66.7]	[−43.4 −28.1]	[−48.3 −41.2]	43.1	7.7	3.5	**1.04**
91–59-8	30	[−10.6 23.9]	[−**32.2** 14.6]	[−**33.5** 28.3]	[−7.9 21.1]	[−21.2 3.5]	[−17.3 12.1]	14.5	12.3	14.7	—
92–67-1	30	[2.3 17.6]	[−19.0 10.9]	[−22.3 23.1]	[3.3 16.6]	[−11.5 3.4]	[−13.9 14.6]	6.6	7.4	14.3	1
101–80-4	30	[−19.6 **33.1**]	[−29.7 −17.9]	[−29.8 −20.4]	[−8.3 21.9]	[−28.1 −19.4]	[−28.9 −21.3]	15.1	4.4	3.8	**1.1**
92–87-5	30	[−21.3 **30.6**]	[−29.1 −26.9]	[−29.8 −21.0]	[−8.5 17.7]	[−29.0 −27.1]	[−29.2 −21.6]	13.1	0.9	3.8	**1.01**
101–77-9	30	[−25.3 **34.2**]	[−27.1 −9.5]	[−29.1 −7.6]	[−21.1 **30.1**]	[−24.7 −11.8]	[−27.6 −9.1]	25.6	6.5	9.3	**1.1**
838–88-0	30	[−19.9 **30.6**]	[−**33.3** 21.2]	[−26.1 10.4]	[−11.8 22.5]	[−22.0 9.9]	[−18.0 2.3]	17.2	15.9	10.2	—
119–93-7	30	[−26.8 **36.0**]	[−23.5 9.8]	[−28.3 19.9]	[−21.7 **30.8**]	[−18.0 4.3]	[−20.2 10.8]	26.3	11.2	15.5	**1.3**
139–65-1	30	[−9.4 22.3]	[−28.8 −15.5]	[−27.1 −19.8]	[−3.7 16.5]	[−27.9 −16.4]	[−26.6 −20.3]	10.1	5.7	3.2	1
101–14-4	30	[0.1 17.9]	[−13.2 11.8]	[−17.1 18.6]	[1.3 16.7]	[−10.5 9.1]	[−8.7 10.2]	7.7	9.8	9.5	1
119–90-4	30	[−8.8 23.9]	[−**30.7** 0.8]	[−28.3 −18.2]	[−5.2 20.3]	[−24.0 −5.8]	[−27.1 −19.4]	12.8	9.1	3.8	—
91–94-1	30	[−26.1 25.3]	[−11.5 9.4]	[−21.7 20.6]	[−13.4 12.7]	[−9.8 7.7]	[−11.8 10.7]	13.0	8.8	11.3	1
60–09-3	40	[−0.8 32.6]	[−3.3 9.1]	[−6.2 7.2]	[1.7 30.1]	[−2.5 8.3]	[−5.3 6.3]	14.2	5.4	5.8	1
87–62-7	30	[−5.2 26.5]	[−8.1 10.6]	[−12.7 1.4]	[−3.0 24.3]	[−6.8 9.3]	[−11.8 0.4]	13.6	8.1	6.1	1
95–68-1	30	[−3.7 28.3]	[−29.8 −14.9]	[−29.2 −19.2]	[−1.5 26.0]	[−27.2 −17.5]	[−28.5 −19.9]	13.8	4.9	4.3	1

[a] Bold type means out of acceptance limit.
[b] — Means out of concentration range.

Table 5. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile (β = 80%, γ = 90%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ, mg/L
95–53-4	50	[−12.5 4.9]	[−23.0 21.6]	[−44.7 12.5]	[−13.1 5.6]	[−16.8 15.4]	[−43.8 11.6]	9.3	16.1	27.7	1
90–04-0	30	[−4.0 27.8]	[−23.7 −8.1]	[−24.3 −17.3]	[−5.1 28.9]	[−24.3 −7.5]	[−24.6 −17.0]	17.0	8.4	3.8	1
106–47-8	30	[−**31.6 31.8**]	[−24.1 6.7]	[−25.5 7.4]	[−27.5 27.8]	[−19.8 2.4]	[−23.4 5.4]	27.6	11.1	14.4	**1.1**[a]
120–71-8	30	[−28.6 **32.9**]	[−25.4 −9.0]	[−15.4 5.9]	[−20.1 24.4]	[−24.4 −10.0]	[−16.1 6.6]	22.2	7.2	11.4	**1.1**
137–17-7	30	[−12.8 23.7]	[−14.0 5.4]	[−29.2 −15.3]	[−12.1 23.0]	[−14.7 6.1]	[−28.8 −15.6]	17.5	10.4	6.6	1
95–69-2	30	[−**34.5** 27.3]	[−**32.1** 6.1]	[−**32.3** 3.6]	[−**31.7** 24.5]	[−28.7 2.6]	[−27.6 −1.1]	28.1	15.7	13.3	—[b]
95–80-7	50	[−20.7 48.6]	[−**50.1** −44.6]	[−**50.3** −45.6]	[−18.1 46.0]	[−**50.3** −44.1]	[−**50.5** −45.4]	32.0	3.0	2.5	—
615–05-4	80	[−30.9 78.0]	[−46.8 −24.7]	[−48.7 −48.8]	[−24.1 74.3]	[−45.1 −26.4]	[−48.8 −40.8]	50.7	9.4	4.0	1
91–59-8	30	[−8.7 22.0]	[−**30.2** 12.6]	[−**30.9** 25.8]	[−9.5 22.8]	[−24.8 7.2]	[−22.3 17.2]	16.2	16.0	3.0	—
92–67-1	30	[2.9 17.0]	[−17.7 9.6]	[−20.2 21.0]	[2.5 17.4]	[−13.9 5.8]	[−17.1 17.9]	7.5	9.8	17.5	1
101–80-4	30	[−17.2 **30.8**]	[−29.0 −18.5]	[−29.2 −20.9]	[−12.3 25.8]	[−28.8 −18.7]	[−29.3 −20.8]	19.1	5.1	4.3	**1.01**
92–87-5	30	[−19.1 28.4]	[−29.3 −26.8]	[−29.4 −21.4]	[−12.6 21.9]	[−29.3 −26.7]	[−29.7 −21.1]	17.3	1.3	4.3	1
101–77-9	30	[−22.4 **31.4**]	[−26.2 −10.4]	[−28.0 −8.7]	[−24.3 **33.3**]	[−25.8 −10.7]	[−28.7 −8.1]	28.8	7.5	10.3	**1.03**
838–88-0	30	[−17.5 28.2]	[−**30.9** 18.7]	[−24.5 8.8]	[−15.2 25.8]	[−26.1 13.9]	[−20.8 5.1]	20.5	20.0	13.0	—
119–93-7	30	[−23.4 **32.5**]	[−21.9 8.1]	[−26.0 16.6]	[−24.7 **33.9**]	[−20.2 6.5]	[−23.4 14.0]	29.3	13.4	18.7	**1.01**
139–65-1	30	[−7.9 20.8]	[−28.2 −16.1]	[−27.4 −19.5]	[−5.9 18.8]	[−28.6 −15.6]	[−27.7 −19.3]	12.3	6.5	4.2	1
101–14-4	30	[0.7 17.3]	[−11.9 10.5]	[−15.6 17.0]	[0.1 17.9]	[−11.8 10.4]	[−11.5 13.0]	8.9	11.1	12.3	1
119–90-4	30	[−7.1 22.2]	[−29.3 −0.6]	[−27.7 −18.8]	[−7.0 22.1]	[−26.4 −3.4]	[−27.6 −18.8]	14.6	11.5	4.4	1
91–94-1	30	[−23.9 23.2]	[−10.4 8.2]	[−19.9 18.7]	[−17.5 16.8]	[−10.8 8.7]	[−15.1 14.0]	17.1	9.8	14.6	1
60–09-3	40	[1.0 30.8]	[−4.4 10.2]	[−6.3 7.4]	[0.1 31.7]	[−4.9 10.7]	[−6.8 7.9]	15.8	7.8	7.3	1
87–62-7	30	[−6.2 27.5]	[−7.3 9.8]	[−12.2 0.8]	[−7.4 28.7]	[−7.9 10.4]	[−12.7 1.3]	18.1	9.1	7.0	1
95–68-1	30	[−4.1 28.6]	[−29.0 −15.6]	[−29.2 −19.2]	[−5.2 29.8]	[−28.2 −16.5]	[−29.5 −18.9]	17.5	5.9	5.3	1

[a] Bold type means out of acceptance limit.
[b] — Means out of concentration range.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Table 6. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile (β = 80%, γ = 95%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ, mg/L
95–53-4	50	[−13.6 6.1]	[−32.7 31.3]	[−**58.1** 25.9]	[−12.3 4.7]	[−16.7 15.3]	[−47.7 15.5]	8.5	16.0	31.6	[1 **22.3**]
90–04-0	30	[−11.2 **35.0**]	[−27.3 −4.6]	[−24.8 −16.8]	[−8.0 **31.8**]	[−25.7 −6.1]	[−24.3 −17.4]	19.9	9.8	3.4	**1.1**[a]
106–47-8	30	[−**46.0 46.3**]	[−**30.9** 13.5]	[−**33.0** 14.9]	[−29.9 **30.2**]	[−19.7 2.3]	[−24.7 6.7]	**30.0**	11.0	15.7	—
120–71-8	30	[−**42.0 46.3**]	[−29.1 −5.3]	[−19.8 10.4]	[−20.0 24.3]	[−25.0 −9.4]	[−17.7 8.3]	22.2	7.8	13.0	**1.4**
137–17-7	30	[−21.4 **32.2**]	[−16.9 8.3]	[−**32.4** −12.1]	[−14.5 25.4]	[−15.2 6.5]	[−29.7 −14.8]	19.9	10.8	7.5	—[b]
95–69-2	30	[−**48.7 41.5**]	[−**40.7** 14.6]	[−**40.1** 11.5]	[−**34.7** 27.6]	[−29.6 3.5]	[−27.7 −1.0]	**31.1**	16.6	13.4	—
95–80-7	50	[−36.7 **64.6**]	[−**51.4** −43.3]	[−**50.6** −45.3]	[−21.8 49.7]	[−**50.9** −43.8]	[−**50.3** −45.7]	35.7	3.5	2.3	—
615–05-4	80	[−56.1**103.2**]	[−51.8 −19.7]	[−50.6 −38.9]	[−33.2 **80.3**]	[−45.8 −25.7]	[−49.4 −40.1]	56.8	10.1	4.7	**1.2**
91–59-8	30	[−16.1 29.4]	[−**39.6** 22.0]	[−**43.2** 38.1]	[−12.5 25.7]	[−25.0 7.4]	[−22.0 16.8]	19.1	16.2	19.4	—
92–67-1	30	[−0.2 20.1]	[−23.7 15.6]	[−29.5 **30.2**]	[1.2 18.7]	[−13.8 5.7]	[−18.4 19.1]	8.7	9.7	18.8	[1 **29.5**]
101–80-4	30	[−27.9 **41.4**]	[−**31.5** −16.0]	[−**31.2** −18.9]	[−13.1 26.6]	[−29.5 −18.0]	[−**30.1** −20.1]	19.9	5.8	5.0	—
92–87-5	30	[−29.5 **38.8**]	[−29.5 −26.6]	[−**31.2** −19.6]	[−12.6 21.8]	[−29.3 −26.8]	[−**30.4** −20.4]	17.2	1.2	5.0	—
101–77-9	30	[−**34.7 43.7**]	[−29.8 −6.7]	[−**32.5** −4.2]	[−29.3 **38.3**]	[−26.8 −9.7]	[−**30.6** −6.2]	**33.8**	8.5	12.2	—
838–88-0	30	[−27.9 **38.6**]	[−**41.9** 29.8]	[−**31.8** 16.1]	[−17.3 27.9]	[−27.0 14.9]	[−21.2 5.5]	22.6	21.0	13.4	—
119–93-7	30	[−**36.8 45.9**]	[−28.7 15.0]	[−**35.7** 26.4]	[−**30.0 39.2**]	[−21.5 7.8]	[−25.1 15.7]	**34.6**	14.7	20.4	—
139–65-1	30	[−14.4 27.3]	[−**30.9** −13.4]	[−28.3 −18.6]	[−6.9 19.7]	[−29.7 −14.6]	[−27.7 −19.3]	13.3	7.6	4.2	—
101–14-4	30	[−2.8 20.7]	[−17.1 15.8]	[−22.7 24.2]	[−1.1 19.1]	[−13.5 12.2]	[−11.7 13.2]	10.1	12.9	12.4	1
119–90-4	30	[−14.0 29.1]	[−**35.7** 5.8]	[−29.8 −16.6]	[−9.3 24.4]	[−26.9 −2.9]	[−28.3 −18.2]	16.8	12.0	5.1	—
91–94-3	30	[−**34.2 33.4**]	[−14.8 12.7]	[−28.4 27.2]	[−17.5 16.8]	[−12.6 10.5]	[−15.4 14.2]	17.1	11.5	14.8	**1.2**
60–09-3	40	[−6.1 37.9]	[−5.3 11.1]	[−8.3 9.4]	[−2.8 34.6]	[−4.2 10.0]	[−7.1 8.2]	18.7	7.1	7.6	1
87–62-7	30	[−10.3 **31.6**]	[−11.1 13.6]	[−15.0 3.6]	[−7.4 28.7]	[−9.4 11.9]	[−13.7 2.3]	18.0	10.6	8.0	**1.1**
95–68-1	30	[−8.8 **33.4**]	[−**32.1** −12.6]	[−**30.8** −17.6]	[−5.9 **30.5**]	[−28.7 −15.9]	[−29.9 −18.5]	18.2	6.4	5.7	—

[a] Bold type means out of acceptance limit.
[b] — Means out of concentration range.

Table 7. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile (β = 90%, γ = 90%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ, mg/L
95–53-4	50	[−14.9 7.4]	[−29.1 27.7]	[−**52.6** 20.3]	[−15.7 8.2]	[−21.2 19.8]	[−**51.4** 19.2]	11.9	20.5	35.3	[1 **26.8**]
90–04-0	30	[−8.4 **32.2**]	[−25.9 −5.9]	[−25.3 −16.3]	[−9.9 **33.6**]	[−26.6 −5.2]	[−25.7 −16.0]	21.7	10.7	4.8	**1.1**[a]
106–47-8	30	[−**40.3 40.5**]	[−28.3 11.0]	[−**30.0** 11.9]	[−**35.1 35.4**]	[−22.8 5.4]	[−27.4 9.3]	**35.2**	14.1	18.4	—[b]
120–71-8	30	[−**37.0 41.3**]	[−27.7 −6.8]	[−18.3 8.9]	[−26.2 **30.5**]	[−26.4 −8.1]	[−19.3 9.8]	28.3	9.2	14.6	**1.3**
137–17-7	30	[−17.9 28.7]	[−16.8 8.2]	[−**31.1** −13.4]	[−16.9 27.8]	[−17.7 9.0]	[−**30.7** −13.8]	22.4	13.3	8.4	[1 **27.9**]
95–69-2	30	[−**42.9 35.8**]	[−**37.4** 11.3]	[−**37.2** 8.5]	[−**39.4 32.3**]	[−**33.0** 6.9]	[−**31.2** 2.6]	**35.8**	20.0	16.9	—
95–80-7	50	[−30.2 **58.1**]	[−**50.9** −43.8]	[−**51.0** −45.0]	[−26.8 **54.8**]	[−**51.1** −43.5]	[−**51.2** −44.7]	40.8	3.8	3.2	—
615–05-4	80	[−45.8 **92.9**]	[−49.8 −21.7]	[−49.8 −39.7]	[−41.0 **88.2**]	[−47.7 −23.8]	[−49.9 −39.7]	64.6	12.0	5.1	**1.1**
91–59-8	30	[−13.0 26.3]	[−**36.1** 18.4]	[−**38.7 33.5**]	[−14.0 27.3]	[−29.2 11.6]	[−27.8 22.6]	20.6	20.4	25.2	—
92–67-1	30	[1.0 18.9]	[−21.5 13.4]	[−25.8 26.6]	[0.4 19.5]	[−16.5 8.5]	[−21.9 22.7]	9.6	12.5	22.3	1
101–80-4	30	[−23.8 **37.3**]	[−**30.5** −17.0]	[−**30.4** −19.7]	[−17.5 **31.1**]	[−**30.2** −17.3]	[−**30.5** −19.6]	24.3	6.5	5.6	—
92–87-5	30	[−25.6 **34.9**]	[−29.6 −26.4]	[−**30.5** −20.3]	[−17.4 26.6]	[−29.7 −26.3]	[−**30.9** −19.9]	22.0	1.7	5.5	—
101–77-9	30	[−29.9 **38.9**]	[−28.3 −8.2]	[−**30.7** −6.1]	[−**32.3 41.3**]	[−27.9 −8.7]	[−**31.6** −5.2]	**36.8**	9.6	13.2	—
838–88-0	30	[−23.7 **34.4**]	[−**37.6** 25.5]	[−29.0 13.3]	[−20.8 **31.5**]	[−**31.5** 19.4]	[−24.4 8.7]	26.1	25.5	16.5	—
119–93-7	30	[−**31.1 40.2**]	[−26.0 12.3]	[−**31.9** 22.5]	[−**32.8 41.9**]	[−**32.9** 10.2]	[−28.5 19.2]	**37.4**	17.0	23.8	—
139–65-1	30	[−11.9 24.7]	[−29.9 −14.4]	[−28.5 −18.4]	[−9.3 22.1]	[−**30.4** −13.8]	[−28.9 −18.1]	15.7	8.3	5.4	—
101–14-4	30	[−1.7 19.7]	[−14.9 13.5]	[−20.0 21.5]	[−2.4 20.4]	[−14.9 13.5]	[−14.9 16.3]	11.4	14.2	15.6	1
119–90-4	30	[−11.1 26.2]	[−**33.2** 3.4]	[−29.0 −17.5]	[−11.0 26.1]	[−29.6 −0.3]	[−28.9 −17.6]	18.9	14.6	5.6	—
91–94-1	30	[−**30.3** 29.6]	[−12.9 10.8]	[−25.2 24.0]	[−22.2 21.5]	[−13.5 11.4]	[−19.1 18.0]	21.8	12.5	18.6	**1.02**
60–09-3	40	[−3.1 34.9]	[−6.4 12.2]	[−8.3 9.3]	[−4.2 36.1]	[−7.1 12.9]	[−8.9 9.9]	20.2	10.0	9.4	1
87–62-7	30	[−11.0 **32.3**]	[−9.7 12.1]	[−14.0 2.6]	[−12.5 **33.8**]	[−10.4 12.9]	[−14.6 3.2]	23.2	11.7	8.9	**1.1**
95–68-1	30	[−8.7 **33.2**]	[−**30.9** −13.8]	[−**30.6** −17.8]	[−10.2 **34.7**]	[−29.8 −14.8]	[−**31.0** −17.4]	22.4	7.5	6.8	—

[a] Bold type means out of acceptance limit.
[b] — Means out of concentration range.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

Table 8. Validation results of the HPLC–DAD method for the determination of AAz by uncertainty profile (β = 90%, γ = 95%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
CAS No.	Limits λ, %	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ, mg/L
95–53-4	50	[−16.4 8.9]	[−41.5 40.0]	[−**69.6** 37.4]	[−14.7 7.1]	[−21.1 19.7]	[−**56.4** 24.2]	10.9	20.4	40.3	[1 **17.1**[a]]
90–04-0	30	[−17.6 **41.4**]	[−**30.4** −1.4]	[−25.9 −15.7]	[−13.5 **37.3**]	[−28.4 −3.4]	[−25.2 −16.4]	25.4	12.5	4.4	—[a]
106–47-8	30	[−**58.6 58.9**]	[−**36.9** 19.5]	[−**39.5** 21.5]	[−**38.1 38.4**]	[−22.7 5.4]	[−29.0 10.9]	**38.2**	14.1	20.0	—
120–71-8	30	[−**54.1 58.4**]	[−32.4 −2.0]	[−24.0 14.6]	[−26.1 **30.4**]	[−27.2 −7.2]	[−21.4 11.9]	28.2	10.0	16.6	—
137–17-7	30	[−28.7 **39.6**]	[−20.4 11.8]	[−**35.2** −9.3]	[−20.0 **30.8**]	[−18.2 9.6]	[−**31.8** −12.7]	25.4	13.9	9.5	—
95–69-2	30	[−**61.0 53.9**]	[**48.2** 22.2]	[−**47.2** 18.5]	[−**43.2 36.1**]	[−**34.1** 8.1]	[−**31.4** 2.7]	**39.7**	21.1	17.0	—
95–80-7	50	[−**50.5 78.5**]	[−**52.6** −42.1]	[−**51.4** −44.5]	[−31.6 **59.5**]	[−**51.8** −42.8]	[−**50.9** −45.0]	45.5	4.5	2.9	—
615–05-4	80	[−77.9 **125**]	[−56.2 −15.3]	[−52.2 −37.7]	[−48.8 **95.9**]	[−48.6 22.9]	[−50.7 −38.8]	72.4	12.9	5.9	**1.4**
91–59-8	30	[−22.4 **35.7**]	[−**48.1 30.4**]	[−**54.4 49.2**]	[−17.7 **31.0**]	[−29.5 11.8]	[−27.3 22.1]	24.4	2.7	24.7	—
92–67-1	30	[−3.0 22.9]	[−29.1 21.0]	[−**37.7 38.4**]	[−1.2 21.1]	[−16.5 8.4]	[−23.5 24.3]	11.2	12.4	23.9	[1 **20.2**]
101–80-4	30	[−**37.4 50.9**]	[−**33.6** −13.9]	[−**32.9** −17.2]	[−18.5 **32.1**]	[−**31.1** −16.4]	[−**31.4** −18.7]	25.3	7.3	6.4	—
92–87-5	30	[−**38.9 48.1**]	[−29.9 −26.2]	[−**32.8** −18.0]	[−17.3 26.6]	[−29.6 −26.4]	[−**31.8** −19.0]	21.9	1.6	6.4	—
101–77-9	30	[−**45.6 54.6**]	[−**33.0** −3.5]	[−**36.4** −0.3]	[−**38.7 47.6**]	[−29.1 −7.4]	[−**33.9** −2.8]	**43.2**	10.9	15.6	—
838–88-0	30	[−**37.0 47.7**]	[−**51.7 39.6**]	[−**38.4** 22.7]	[−23.5 **34.1**]	[−**32.7** 20.6]	[−24.9 9.2]	28.8	26.7	17.0	—
119–93-7	30	[−**48.2 57.3**]	[−**34.7** 21.0]	[−**44.2 34.9**]	[−**39.6 48.7**]	[−25.6 11.9]	[−**30.7** 21.3]	**44.1**	18.7	26.0	—
139–65-1	30	[−20.1 **33.0**]	[−**33.3** −10.9]	[−29.7 −17.2]	[−10.6 23.4]	[−**31.8** −12.5]	[−28.8 −18.1]	17.0	9.7	5.4	—
101–14-4	30	[−6.0 24.0]	[−21.7 20.3]	[−29.2 **30.6**]	[−3.9 21.9]	[−17.1 15.7]	[−15.1 16.6]	12.9	16.4	15.8	[1 **28.3**]
119–90-4	30	[−19.9 **35.0**]	[−**41.3** 11.5]	[−**31.7** −14.8]	[−13.9 29.0]	[−**30.2** 0.4]	[−29.7 −16.8]	21.5	15.3	6.4	—
91–94-1	30	[−**43.4 42.7**]	[−18.6 16.5]	[−**36.0 34.9**]	[−22.2 21.5]	[−15.8 13.7]	[−19.4 18.3]	21.8	14.7	18.9	—
60–09-3	40	[−12.1 **44.0**]	[−7.7 13.5]	[−10.8 11.9]	[−7.9 39.8]	[−6.2 12.0]	[−9.3 10.3]	23.9	9.1	9.8	**1.1**
87–62-7	30	[−16.1 **37.4**]	[−14.5 17.0]	[−17.6 6.2]	[−12.4 **33.7**]	[−12.3 14.8]	[−15.9 4.5]	23.1	13.6	10.2	**1.5**
95–68-1	30	[−14.8 **39.3**]	[−**34.8** −9.9]	[−**32.6** −15.8]	[−11.0 **35.6**]	[−**30.5** −14.2]	[−**31.4** −16.9]	23.3	8.2	7.3	—

[a] Bold type means out of acceptance limit.
[b] — Means out of concentration range.

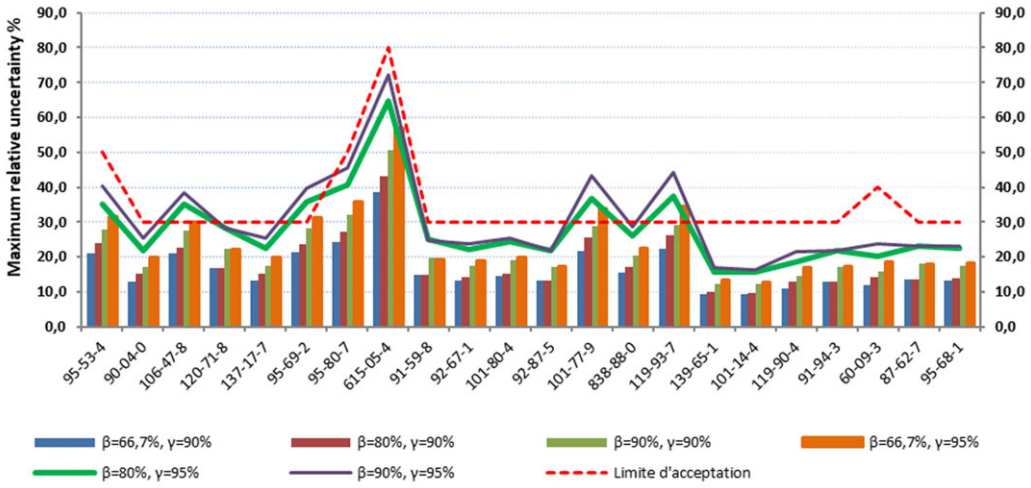


Figure 4. Graphical illustration showing the evolution of the maximum relative uncertainty as a function of β and γ values for each amine. Blue histogram: the maximum relative uncertainty, %, for β = 66.7%, γ = 90%. Brick red histogram: the maximum relative uncertainty, %, for β = 80%, γ = 90%. Green histogram: the maximum relative uncertainty, %, for β = 90%, γ = 90%. Orange histogram: the maximum relative uncertainty, %, for β = 66.7%, γ = 95%. Green line: the maximum relative uncertainty, %, for β = 80%, γ = 95%. Purple line: the maximum relative uncertainty, %, for β = 90%, γ = 95%. Dashed red line: acceptance limits.

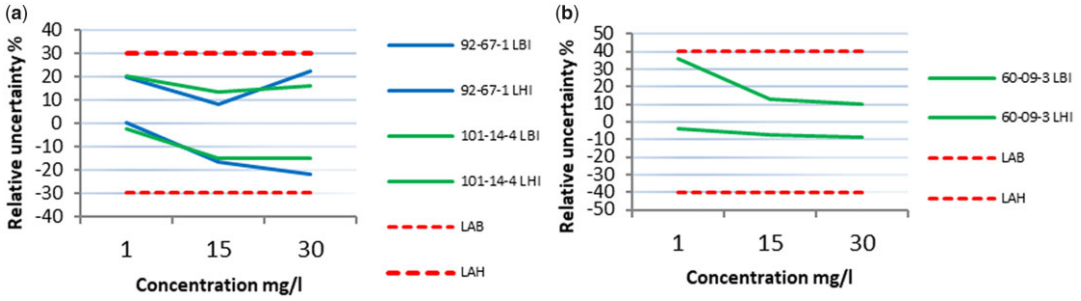


Figure 5. Uncertainty profiles built with β = 90% and γ = 90%. (A) Profile for amines 92–67-1 and 101–14-4 with λ = ±30%, (B) profile for amine 60–09-3 with λ = 40%. Dashed red line: the upper (LAH) and lower (LAB) acceptance limits. LBI: lower uncertainty limits. LHI: upper uncertainty limits.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

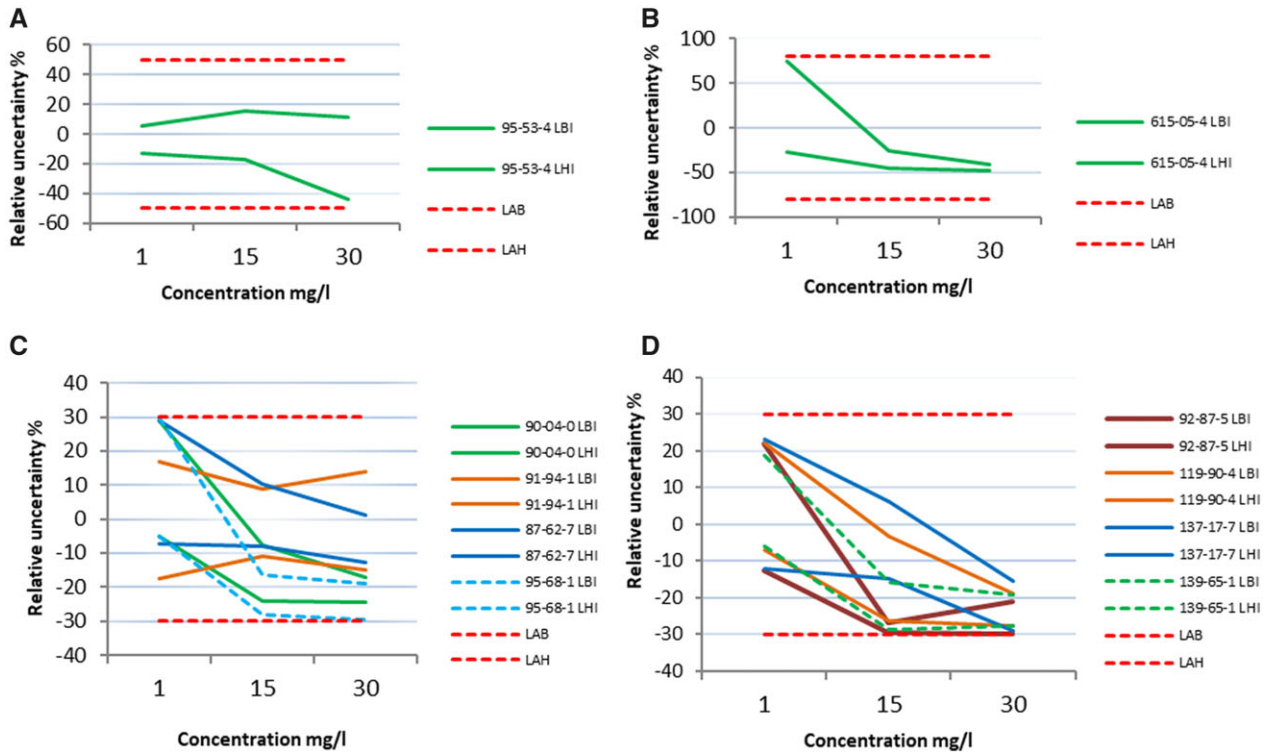


Figure 6. Uncertainty profiles built with $\beta = 80\%$ and $\gamma = 90\%$. (A) Profile for amine 95–53-4 with $\lambda = 50\%$, (B) profile for amine 615–05-4 with $\lambda = 80\%$, (C) and (D) profile for amines 90–04-0, 91–94-1, 87–62-7, 95–68-1, 92–87-5, 119–90-4, 137–17-7, and 139–65-1 with $\lambda = 30\%$. Dashed red line: the upper (LAH) and lower (LAB) acceptance limits LBI: lower uncertainty limits. LHI: upper uncertainty limits.

The uncertainty profile for the amines 92–67-1, 101–14-4, and 60–09-3 reveals that the β,γ-CCTI's upper and lower limits do not exceed the acceptable limits for the three concentration levels with a proportion of $\beta = 90\%$ and confidence $\gamma = 90\%$. Likewise, the extended relative uncertainties of these three amines range from 9.4 to 22.3%.

For the amines 95–53-4, 90–04-4, 137–17-7, 615–05-4, 92–87-5, 139–65-1, 119–90-4, 91–94-1, 95–68-1, and 87–62-7, the proposed procedure is validated with a proportion of $\beta = 80\%$ and a risk of 10%, since the uncertainty limits do not exceed the acceptance limits established for each of these amines. Thus, the increased relative range from 1.3 to 27.7%, with 50.7% for amine 615–05-4.

The results show that the method's determination of other amines such as 106–47-8, 120–71-8, 95–69-2, 95–80-7, 91–59-8, 101–80-4, 838–88-0, 101–77-9, and 119–93-7 is valid over the studied concentration range with a guarantee of 66.7% and a risk of 10%, with relative expanded uncertainty values ranging from 1.9 to 24.3%.

Because the 22 amines will be analyzed simultaneously in routine phase, and based on previous discussions, it can be concluded that the HPLC–DAD method of azo amine determination is generally declared valid with a proportion of $\beta = 66.7\%$ of future results obtained by the method, while being able to guarantee proportions of 80 to 90% of conformity for some amines. This conclusion is obtained with a risk of $1 - \gamma = 10\%$ (confidence level $\gamma = 90\%$) within acceptance limits set at $\lambda = 30$, 40, 50 and 80% depending on each amine. In addition, a relative expanded uncertainty varies from 0.1 and 38.5% in the assay range of 1–30 mg/L by a simple linear calibration model.

Based on these findings, we can conclude that the profile of uncertainty approach has demonstrated its efficacy and applicability in this study, as it has demonstrated its ability and simplicity in validating the simultaneous dosage method of 22 amines, as well as evaluating its measurement uncertainty at each concentration level. On the other hand, because of its flexibility, it is possible to obtain information on the validity of an AAz based on the value of the desired proportion of conformed results (and the acceptance limits used). Consequently, the incertitude profile allows the user to overcome several challenges related to the qualimetry of the analysis method, as well as to assess the measurement incertitude at various β and γ values based on the requirements and regulations without having to rely on additional experiences.

Conclusions

The ability of the uncertainty profile to perform a full evaluation of the HPLC–DAD method to simultaneously quantify 22 azo amines in the textile matrix was established in this article. We have determined that the aforesaid chromatographic procedure is valid for the determination of each analyzed amine in the studied concentration range using the uncertainty profile as a decision tool. The validity of the assay is absolutely dependent on the proportion of future results and the acceptance limits. Furthermore, without any additional experiments, this approach allowed the assessment of the measurement uncertainty at each concentration level. As a result, this strategy has the advantage of giving detailed information on the

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

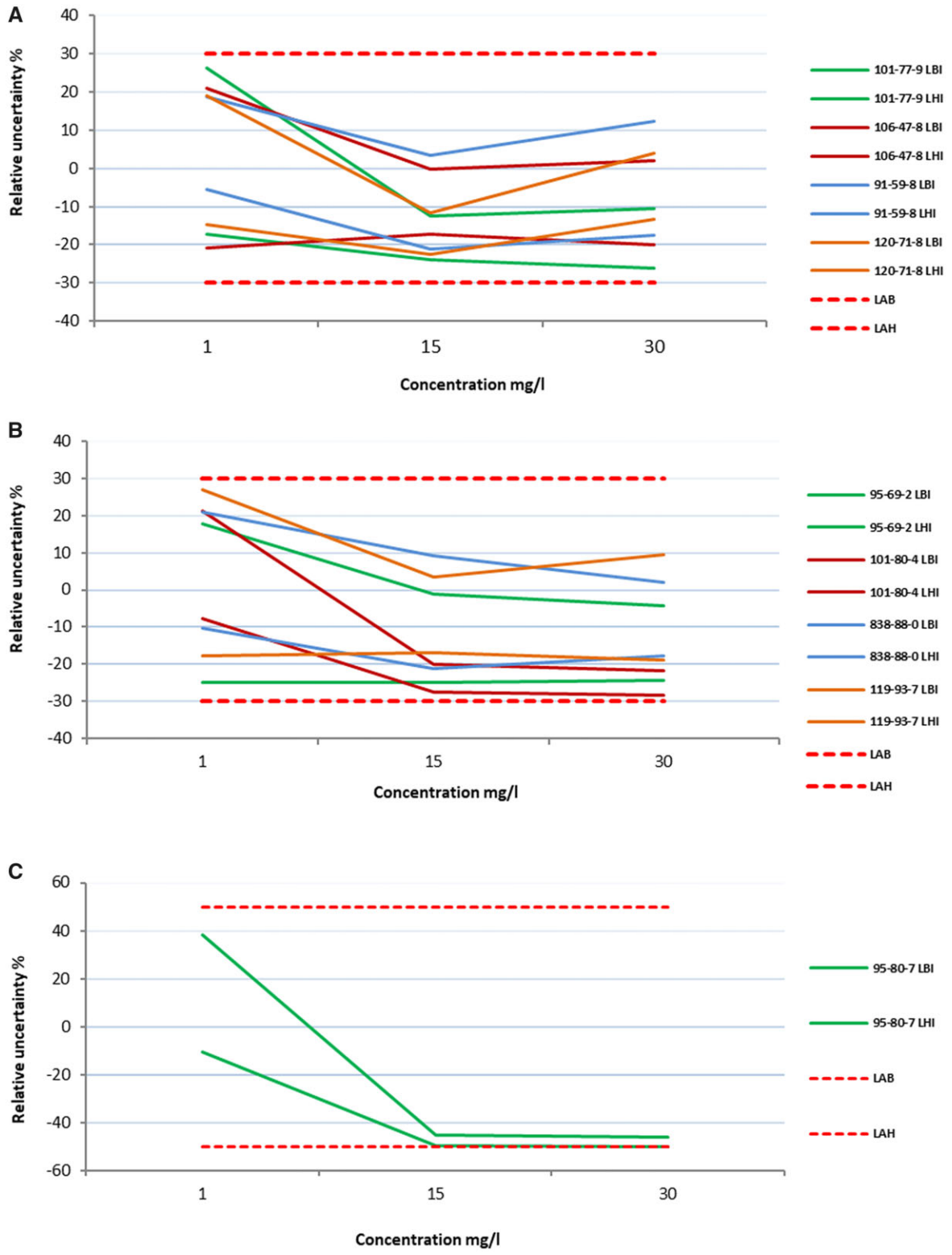


Figure 7. Uncertainty profiles built with $\beta = 66{,}7\%$ and $\gamma = 90\%$. (A) Profile for amines 101–77-9 106–47-8, 91–59-8, and 120–71-8, (B) profile for amines 95–69-2, 101–80-4, 838–88-0, and 119–93-7 with $\lambda = 30\%$, (C) profile for amine 95–80-7 with $\lambda = 50\%$. Dashed red line: the upper (LAH) and lower (LAB) acceptance limits LBI: lower uncertainty limits. LHI: upper uncertainty limits.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

performance of the method under consideration, allowing analysts to better regulate the risks associated with its routine usage.

Funding

The research was conducted without any funding sources.

Conflict of Interest

All authors declare no conflict of interest.

References

1. Freeman, H.S. (2013) *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* **18**, 145–164. doi:10.2741/4093
2. Pielesz, A., Baranowska, I., Rybakt, A., & Włochowicz, A. (2002) *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **53**, 42–47. doi:10.1006/eesa.2002.2191
3. ISO (2017) Textiles—Methods for Determination of Certain Aromatic Amines Derived from Azo Colorants—Part 1: Detection of the Use of Certain Azo Colorants Accessible with and Without Extracting the Fibres. ISO 14362-1:2017
4. ISO (2017) Textiles—Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants—Part 3: Detection of the use of certain azo colorants, which may release 4-aminoazobenzene. ISO 14362-3:2017
5. Jhilal, F., Ihssane, B., Bouchafra, H., Sfaira, M., Hadrami, E.E., & Saffaj, T. (2013) *J. Les Technol. Lab.* **7**, 114–120
6. Feinberg, M. (2007) *J. Chromatogr. A.* **1158**, 174–183. doi:10.1016/j.chroma.2007.02.021
7. Benchekroun, Y.H., El Karbane, M., Ihssane, B., Haidara, H., Azougagh, M., & Saffaj, T. (2020) *J. AOAC Int.* **103**, 1–10. doi:10.1093/jaocint/qsz006
8. Hoffman, D., & Kringle, R. (2007) *J. Pharm. Res.* **24**, 1157–1164. doi:10.1007/s110995-007-9242-3
9. Sosse, S.A., Saffaj, T., & Ihssane, B. (2018) *J. AOAC Int.* **101**, 1205–1211. doi:10.5740/jaoacint.17-0423
10. Jhilal, F., Ihssane, B., Sfaira, M., Hadrami, E.E., Bouchafra, H., Sosse, S.A., Benchakroun, Y.H., Haidara, H., Hamedane, O.A., & Saffaj, T. (2016) *J. Int. Pharm. Pharm. Sci* **8**, 252–258
11. Saffaj, T., & Ihssane, B. (2011) *J. Talanta* **85**, 1535–1542. doi:10.1016/j.talanta.2011.06.042
12. Saffaj, T., & Ihssane, B. (2012) *J. Talanta* **92**, 15–25. doi:10.1016/j.talanta.2011.11.077
13. Saffaj, T., Ihssane, B., Jhilal, F., Bouchafra, H., Laslami, S., & Sosse, S.A. (2013) *J. Analyst* **138**, 4677–4691
14. Saffaj, T., & Ihssane, B. (2013) *J. Talanta* **106**, 155–157. doi:10.1016/j.talanta.2012.12.002
15. El Hajji, R., Boussetta, A., Aznag, B., Agdouz, F., Ihssane, B., Hamedane, O.A., & Saffaj, T. (2018) *J. Microchem.* **138**, 255–265. doi:10.1016/j.microc.2018.01.016
16. Haidara, H., Saffaj, T., Tan, A., Bentama, A., Outmoulait, W., Benchekroun, Y.H., & Ihssane, B. (2017) *J. Chem. Intel. Lab. Syst.* **168**, 89–95. doi:10.1016/j.chemolab.2017.08.001
17. Marlet, C., & Lognay, G. (2010) *J. Talanta* **82**, 1230–1239. doi:10.1016/j.talanta.2010.06.044
18. Mee, R.W. (1984) *J. Technometrics* **26**, 251–254
19. ISO (1994) Part 1 to 6, Application of the Statistics-accuracy (Trueness and Precision) of the Results and Methods of Measurement. ISO 5725-1 to 6: 1994
20. Gibelin, N., Dupont, D., Imbert, S., & Rozet, E. (2007) *J. Chrom. A* **1158**, 111–125
21. Bouchafra, H., Karbane, M.E., Azougagh, M., Jhilal, F., Sosse, S.A., Hadrami, E.E., Saffaj, T., & Ihssane, B. (2016) *J. Braz. Chem. Soc.* **27**, 500–509
22. Benchekroun, Y.H., Ihssane, B., Jhilal, F., Hamedane, O.A., El Hajji, R., & Saffaj, T. (2018) *J. Chem. Pharma. Res.* **10**, 106–115

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/3/813/6764575 by guest on 06 May 2023

VII-
La flexibilité des intervalles de tolérance de β-Content, γ-Confidence pour la qualimétrie d'une méthode simultanée de 22 amines aromatiques dérivées de colorants azoïques dans le textile à l'aide d'une technique sensible de GC-MS.

Ce chapitre fait référence à l'article intitulé "The Flexibility of β-Content, γ-Confidence Tolerance Intervals to Qualimetry a Simultaneous 22 Aromatic Amines Derived from Azo Dyes in Fabric Using a Sensitive GC–MS Technique"

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans l'AOAC international journal: [Q2] et [FI=2.028]

The flexibility of β-content, γ-confidence tolerance intervals to qualimetry a simultaneous 22 aromatic amines derived from azo dyes in the fabric using a sensitive GC-MS technique.

Raja Ait Lhaj, Taoufiq Saffaj and Bouchaib Ihssane, Journal of AOAC INTERNATIONAL, Volume 106, Issue 5, September-October 2023, Pages 1330–1347 https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad055

1. Synthèse et conclusion

Basée sur la notion de l'erreur totale et des intervalles statistiques de type β-content, γ-confidence, une approche chimiométrique connue sous le nom de "profil d'incertitude" a été utilisée pour réaliser une validation complète d'une méthode GC-MS pour le dosage simultané de 22 amines azoïques dans des tissus. Selon les lignes directrices de la norme ISO 17025, la validation analytique et les estimations de l'incertitude de mesure sont devenues deux principes essentiels pour garantir l'exactitude des résultats analytiques et contrôler le risque associé à leur utilisation.

La capacité et la flexibilité des intervalles β-content, γ-confidence ont été établies grâce à l'utilisation de cette approche innovante pour effectuer une qualimétrie de la méthode GC-MS en fonction du comportement, de la proportion de conformité requise et des limites de tolérance acceptables de chaque amine. En conséquence, les intervalles de tolérance calculés ont permis de déterminer les limites d'incertitude à chaque niveau de concentration. Ces limites, comparées aux limites acceptables, montrent qu'une part importante des résultats attendus est conforme. En outre, les valeurs d'incertitude relative élargie, calculées avec une proportion de 67 % et un risque de 10 %, ne dépassent pas 27.7 %, 12.2 % et 10.9 % pour les niveaux de concentration de 1 $mg.L^{-1}$, 15 $mg.L^{-1}$ et 30 $mg.L^{-1}$ respectivement.

En conclusion de cette étude, une validation approfondie et complète a été réalisée avec succès pour démontrer la fiabilité de la méthode GC-MS pour la détermination simultanée de quantités de 22 amines azoïques dans la matrice textile. Le concept d'incertitude de mesure et l'utilisation du profil d'incertitude comme outil de décision graphique facile à utiliser ont été utilisés pour compléter la validation.

Les résultats obtenus ont clairement démontré l'applicabilité et l'efficacité du profil d'incertitude pour la mise en œuvre réussie de la qualimétrique de ladite GC-MS, ainsi que la flexibilité et l'adaptabilité des intervalles de tolérance β,γ CCTI utilisés pour réaliser cette méthode qualimétrique en fonction du comportement de chaque amine azoïque dans la matrice.

En outre, les profils d'incertitude, qui ont été obtenus en utilisant diverses valeurs de γ-confidence et de β-content, montrent la fiabilité de la procédure de dosage des 22 amines azoïques puisque les limites d'incertitude se situent dans les limites d’acceptabilités. Ces résultats utiles soulignent l'importance de la capacité de notre outil à effectuer une validation

approfondie, notamment pour permettre aux analystes d'évaluer l'applicabilité de leurs méthodes selon les cas étudiés (nature de la méthode et de la matrice), de mieux gérer les risques liés à son utilisation systématique, et de fournir des informations plus précises sur leurs performances.

2. Article

OXFORD

Journal of AOAC INTERNATIONAL, 2023, **106(5)**, 1330–1347

https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad055
Advance Access Publication Date: 16 May 2023
Research Article

Statistical Analysis and Chemometric Methods

The Flexibility of β-Content, γ-Confidence Tolerance Intervals to Qualimetry a Simultaneous 22 Aromatic Amines Derived from Azo Dyes in Fabric Using a Sensitive GC–MS Technique

Raja Ait Lhaj [1,2,*] Taoufiq Saffaj [1] and Bouchaib Ihssane [1,3]

[1]University Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculty of Science and Technology, Laboratory of Applied Organic Chemistry, B.P. 2202 Immouzer Road, Fez, Morocco
[2]Société Générale de Surveillance (SGS) Morocco, CRS Casablanca Laboratory, 110 Secondary Road, Badr Housing Estate, Lot N°4, Workshop 2, Sidi Bernoussi, 20250 Casablanca, Morocco
[3]University Mohammed V, Ecole Normale Supérieure, Physio-Chemical Laboratory of Inorganic and Organique Materials (LPCMIO), Materials Science Center (MSC), ENS Avenue Mohamed Bel Hassan El Ouazzani, B.P. 5118 Takaddoum, Rabat, Morocco

*Corresponding author's e-mail: ait.rajae@gmail.com

Abstract

Background: Azo dyes are among the most widely used dyes in the textile industry, releasing a series of carcinogenic aromatic amines that can be absorbed through the skin.

Objective: This work aims to show that 22 azo dye amines in a textile matrix can be quantified using a GC–MS method.

Methods: Based on the notion of total error and β-content, γ-confidence tolerance intervals (β,γ-CCTI), a chemometric approach known as the "uncertainty profile" has been used to completely validate a GC–MS method for the simultaneous assay of 22 azo amines in fabrics. According to International Organization for Standardization (ISO) in ISO 17025 guidelines, analytical validation and measurement uncertainty estimates have evolved to be two main principles for ensuring the accuracy of analytical results and controlling the risk associated with their use.

Results: The calculated tolerance intervals allowed for the determination of the uncertainty limits at each concentration level. These limits when compared to the acceptable limits show that a significant portion of the expected outcomes is in conformity. Additionally, the relative expanded uncertainty values, calculated with a proportion of 66.7% and a 10% risk, do not exceed 27.7, 12.2, and 10.9% for concentration levels 1, 15, and 30 mg/L, respectively.

Conclusion: The capability and flexibility of the β-content, γ-confidence intervals have been established through the use of this innovative approach to carrying out qualimetry of the GC–MS method depending on the behavior, required conformity proportion, and acceptable tolerance limits of each amine.

Highlights: An efficient GC–MS technique for the simultaneous determination of 22 azo amines in a textile matrix has been developed. Analytical validation using a new strategy based on the uncertainty concept is reported, uncertainty associated to measurement results is estimated, and the applicability of our approach to the GC–MS method is investigated.

In the world we live in today, everything is colored, including our clothing, food, cosmetics, pharmaceuticals, and modes of transportation. In contrast to natural dyes, the dyes or pigments used for these items are mainly synthetic materials which are distinguished by their low cost and speed of production in huge quantities. Furthermore, synthetic dyes that may include azoic amines having the potential to cause allergies and cancer are primarily used in the textile industry. These azo dyes, intended for the dyeing of leather and textile articles, release aromatic amines which are part of the list of 22 carcinogenic amines defined by the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) regulation 1907/2006/Annex XVII entry 43. REACH states that the maximum amount of any of the 22 aromatic amines allowed in any product or component of a textile or leather product is 30 mg/kg (1).

It is evident that the analysis of textile products to determine the content of aromatic amines significantly influences their compliance. Because of the serious dangers these noxious compounds can represent for human health, the analyses carried out to confirm their existence or the exceeding of their regulatory limits in these articles have become more demanding.

As a result, the reliability of methods for analyzing and determining these colored substances has become a regulatory requirement since compliance decisions are based primarily on the analytical results found. Thus, the qualimetry of analytical methods has become a key element in all fields of activity where

Received: 27 March 2023. **Revised:** 23 April 2023. **Accepted:** 08 May 2023
© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of AOAC INTERNATIONAL. All rights reserved.
For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

the validity of analytical results represents a regulatory and economic obligation. Generally speaking, the quality of the results provided is surely guaranteed when laboratories use valid analytical methods, and prove that they correspond to their intended use. In addition, the results reported should be accompanied by measurement of an uncertainty value to show the degree of dispersion and credibility of the results reported. Many guides and normative documents require the validation and calculation of the uncertainty measurement of analytical methods (International Union of Pure and Applied Chemistry [IUPAC] Technical Report, International Council for Harmonization [ICH] recommendations, French Society of Pharmaceutical Sciences and Techniques [SFSTP] Guides, and International Organization for Standardization [ISO] ISO 5725 and ISO 17025 (2–7)).

However, in practice, the analyst has found many difficulties in using the classical approaches to validate these methods because their principle is based on hypothesis testing and statistical verification of each criterion separately. This can lead to paradoxical interpretations of the validation results, e.g., a very precise method can be penalized because the confidence interval of the trueness is not consistent (4).

To this end, we propose a statistical method based on the notion of total error and measurement uncertainty (8–12). This approach has been successfully used to validate methods for assessing drugs in pharmaceutical forms using High Performance liquid chromatography (HPLC), Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC), and Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC–MS/MS), as well as trace elements in water and soil using Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

Our goals are twofold: first, we want to apply this approach to the qualimetry of the GC–MS method for the simultaneous determination of 22 azo amines as dyes in the textile matrix via an efficient graphical tool named the uncertainty profile. Second, we would like to show the applicability and adaptability of our method by applying it to the analysis of another type of analyte in a complex matrix like azo amines in fabric by GC–MS. Since each amine has unique analytical behavior during the GC–MS determination, we will investigate the effects of changing β and γ values on the validity of the simultaneous determination method during the GC–MS analysis.

In addition, this approach also has the benefit of determining measurement uncertainty, simply by using information obtained from method validation. In this manner, we can offer a complete validation of the GC–MS method intended for the determination of 22 colored amines in textiles.

Experimental

Reagents and Standards

All reagents and solvents were of HPLC or analytical grade and were obtained from Sigma Aldrich (Germany). The determination of azo dyes was carried out according to the standard method ISO 14362–1 (13) except for 4-aminoazobenzene which was according to ISO 14362–3 (14). Extraction of textile dyes is carried out using xylene under reflux, which is then concentrated using a rotary evaporator. The extraction residue is treated with citrate buffer containing citric acid and sodium hydroxide at pH 6, followed by the addition of aqueous sodium dithionite solution to reduce the azo dyes to aromatic amines, which are subsequently recovered in ethyl acetate. For 4-aminoazobenzene, the extraction residue is treated with sodium hydroxide and sodium dithionite, then t-butyl methyl ether is added.

The 22 aromatic amine standards and internal standards, of high purity (> 98%), were obtained as pure solids or liquids for the preparation of the stock standard solutions from Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Germany), Stock solutions of each amine were prepared at 4000 mg/L and internal standards at 500 mg/L in acetonitrile and stored at 4°C. A mixture of amines standards from the 22 stock standards solutions named by intermediate solution is prepared at 100 mg/L for the calibration and spiking of the validation plan samples.

Instrumental Analysis

The GC–MS system consisted of a GC 7890 gas chromatograph (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) coupled to an MS 5975 mass spectrometric detector (Agilent Technologies,). Injections (injection volume 1 µL) were performed automatically using an autosampler in a temperature-programmed vaporizing injector with a 1:5 split using a 10 µL syringe. The instrument was operated by electronic ionization (EI) using a filament in positive ion mode. GC separation was performed using an Agilent Technologies HP-5MS 30 m × 0.250 mm, 0.25 µm capillary column with helium (Air Liquid, Morocco) as carrier gas at a flow rate of 1 mL/min. The temperature of the injector was maintained at 250°C. The oven temperature was programmed as follows: 100°C held for 0.5 min, ramp to 280°C at 24°C/min, and held for 3 min. The GC–MS ion source temperature was 250°C and the transfer line temperature was 290°C. The quadrupole temperature was set at 150°C. Each target compound was monitored in selected ion monitoring (SIM) mode according to its retention time, using one quantitative ion and two qualitative ions. Data acquisition and processing were controlled by ChemStation software. The retention times, internal standard used for quantification, and *m/z* for each amine are shown in Table 1. Figure 1 shows a representative chromatogram of these 22 amines.

Note: Although several peaks appear to overlap, these amines do not share the same *m/z*. They can thus be separated in SIM mode.

Calibration Solutions

The intermediate solution of 100 mg/L was used to create the calibration standards, which contained the analytes (amines) and internal standards in acetonitrile. For the GC–MS analysis, a set of six concentration levels (j = 6) were chosen, such as 1, 5, 10, 15, 20, and 30 mg/L of each amine with 10 mg/L for internal standards. One measurement set per day (i = 3) was conducted in three separate sets.

Validation Solutions

Validation solutions were obtained by spiking the blank textile matrix with a mixture of 22 amines and internal standards (10 mg/L) at three concentrations (1, 5, and 30 mg/L; j = 3). The analysis was repeated three times (k = 3) for three days (i = 3). These validation solutions were prepared following the extraction procedure of the two azo amine analysis standards ISO 14362–1 and ISO 14362–3 versions 2017 (13,14).

Qualimetry of the GC–MS Method

In order to demonstrate the suitability for routine use of the GC–MS method to quantify the 22 amines in textiles, it is necessary to prove its accuracy by establishing its capability to provide acceptable measurements with a certain degree of assurance. The use of a statistical tolerance interval of the "β-content, γ-confidence" type can serve as a means to achieve this objective while simplifying the qualimetry process of the analytical method, as it allows measuring both the total error distribution and the uncertainty with a well-

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 1. Target amines and internal standards, retention time, SIM parameters, calibration curves equations and R^2 for the 22 amines used in this study

CAS no.	Retention time, min	Quantification ion, *m/z*	Qualification ion 1, *m/z*	Qualification ion 2, *m/z*	Internal standard	Equation			R^2		
						Series 1	Series 2	Series 3	Series 1	Series 2	Series 3
95–53–4	2.856	106	107	77	N d8 [a]	y = 0.6186x − 0.003	y = 0.6524x − 0.0246	y = 0.6646x − 0.0004	99.94	99.80	99.93
90–04–0	3.389	108	80	123	N d8	y = 0.3616x + 0.0002	y = 0.3701x − 0.0079	y = 0.3886x − 0.0106	99.95	99.94	99.90
106–47–8	3.556	127	129	92	N d8	y = 0.4937x − 0.0048	y = 0.4995x − 0.0135	y = 0.5299x + 0.0149	99.94	99.94	99.88
120–71–8	3.921	122	94	137	N d8	y = 0.467x − 0.0007	y = 0.4894x − 0.0188	y = 0.4912x − 0.0041	99.93	99.72	99.90
137–17–7	4.043	120.1	135.1	134.1	N d8	y = 0.4921x − 0.0015	y = 0.5119x − 0.0208	y = 0.5258x − 0.0065	99.92	99.79	99.94
95–69–2	4.104	141.1	106.1	140.1	N d8	y = 0.3344x − 0.0022	y = 0.3592x − 0.023	y = 0.373x − 0.0034	99.94	99.75	99.91
95–80–7	4.560	122.1	121	94	N d8	y = 0.5452x + 0.0011	y = 0.5608x − 0.0166	y = 0.5128x + 0.0221	99.83	99.79	99.72
615–05–4	5.026	123	138	95	N d8	y = 0.1597x − 0.0087	y = 0.161x − 0.0131	y = 0.1502x − 0.0128	99.83	99.60	99.87
91–59–8	5.494	143	115	116	N d8	y = 0.894x − 0.0215	y = 0.9172x − 0.0563	y = 0.8949x − 0.0363	99.91	99.73	99.91
92–67–1	6.443	169	168	141	N d8	y = 0.9881x − 0.0389	y = 0.9748x − 0.0591	y = 0.9912x − 0.0467	99.89	99.73	99.94
101–80–4	7.962	200.1	108.1	171.1	A d10 [b]	y = 0.3488x − 0.017	y = 0.3614x − 0.0266	y = 0.3523x − 0.0312	99.74	99.74	99.73
92–87–5	8.000	184	185	156	A d10	y = 0.7845x − 0.0548	y = 0.8362x − 0.0542	y = 0.9253x − 0.055	99.76	99.71	99.80
101–77–9	8.039	198.1	197.1	106.1	A d10	y = 0.3277x − 0.0082	y = 0.3171x − 0.0157	y = 0.4003x − 0.027	99.86	99.91	99.76
838–88–0	8.708	226.2	211.1	120	A d10	y = 0.3113x − 0.0116	y = 0.3264x − 0.0228	y = 0.3225x − 0.029	99.89	99.89	99.55
119–93–7	8.842	212	180	106	A d10	y = 0.7993x − 0.0301	y = 0.7471x − 0.0387	y = 0.8082x − 0.0715	99.92	99.89	99.91
139–65–1	9.110	216.1	184.1	80	A d10	y = 0.3942x − 0.0327	y = 0.3904x − 0.0307	y = 0.3967x − 0.0282	99.68	99.70	99.53
101–14–4	9.607	231.1	266	268.1	A d10	y = 0.2148x − 0.009	y = 0.2129x − 0.0122	y = 0.2212x − 0.0169	99.91	99.87	99.76
119–90–4	9.607	244	201	229	A d10	y = 0.3683x − 0.0261	y = 0.3464x − 0.0228	y = 0.3573x − 0.0292	99.85	99.74	99.56
91–94–1	9.626	252	254	253	A d10	y = 0.4503x − 0.0113	y = 0.4542x − 0.0253	y = 0.5033x − 0.0299	99.96	99.79	99.81
60–09–3	7.848	92	197.1	120.1	A d10	y = 0.5577x − 0.0427	y = 0.5384x − 0.0413	y = 0.3811x − 0.0232	99.85	99.79	99.92
87–62–7	3.358	121.1	106.1	120.1	N d8	y = 0.4478x + 0.0056	y = 0.4527x − 0.0069	y = 0.4912x − 0.004	99.93	99.96	99.93
95–68–1	3.318	121.1	120.1	106.1	N d8	y = 0.4478x + 0.0056	y = 0.4527x − 0.0069	y = 0.4912x − 0.004	99.93	99.96	99.93
1146–65–2[a]	3.495	136	—[c]	—	—	—	—	—	—	—	—
1719–06–8[b]	6.684	188	—	—	—	—	—	—	—	—	—

[a] CAS number of internal standard naphthalene-d8 (N d8).
[b] CAS number of internal standard anthracene-d10 (A d10).
[c] — means not applicable.

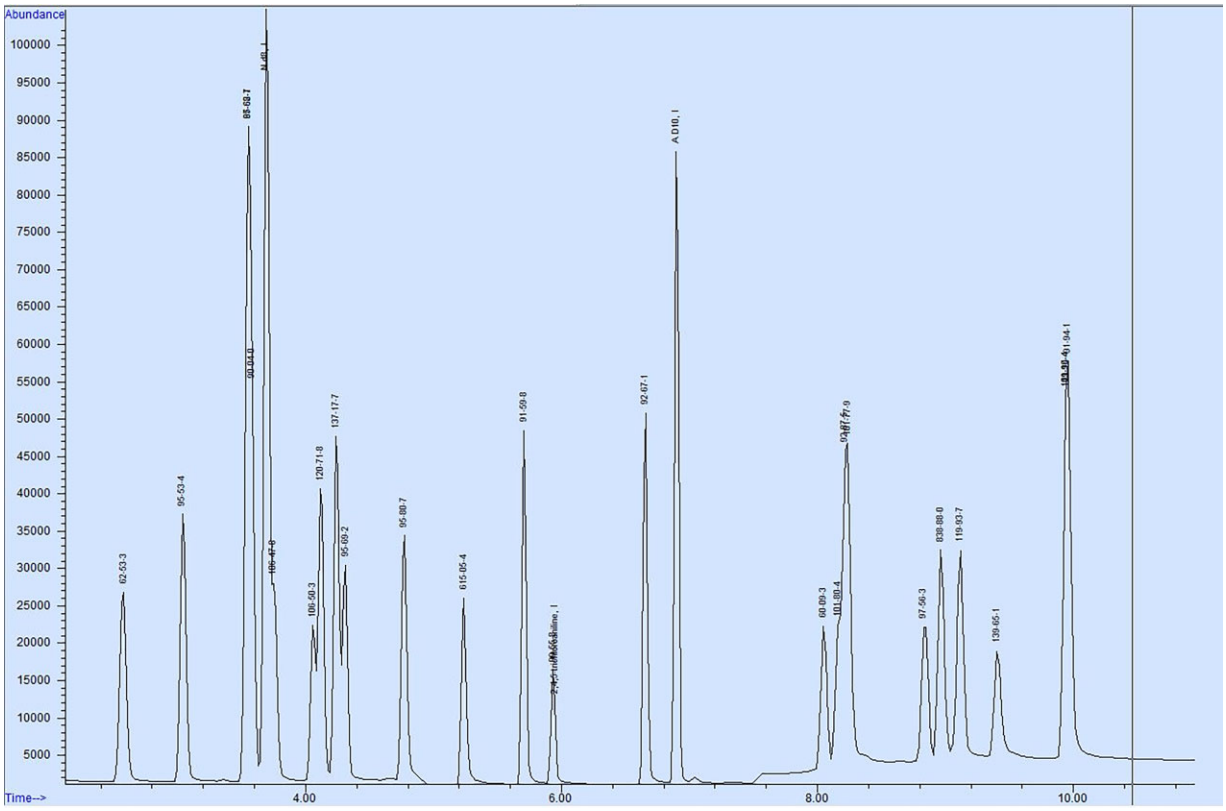


Figure 1. Representative chromatogram of the 22 amines obtained under the method conditions according to Table 1.

defined confidence level as explained in several papers in the literature (5,15–17). Its principle is to use validation criteria, including trueness and fidelity as a diagnostic tool and no longer used for decision-making towards method validation; thus these criteria are used to calculate the two-sided intervals of β,γ-CCTI with the aim of estimating the measurement uncertainty. The application of this approach can be summarized in the following steps (18–21):

(**a**) *Choice of calibration function and inverse prediction.*—The response function of an analytical technique translates the existing relationship between the signal of the instrument Y and the concentration of an amine X to be tested in the sample, during the assay period. Various response functions can be taken into account while validating the approach; the most common ones are quadratic, simple linear regression, and simple linear through the origin.
In inverse prediction, the concentration recovered from the validation design data is calculated using the selected calibration function. For instance, if the calibration function of choice is a simple linear regression, $f(X)$ is characterized by the relationship:

$$Y = aX + b \tag{1}$$

and its inverse $f^{-1}(X)$ is:

$$Z = \frac{Y - b}{a} \tag{2}$$

where X = analyte concentration; Y = signal; Z = recovered concentration; a = slope; and b = intercept.

For our case the calibration is performed using an internal standard. Equation 1 can be expressed as: $\frac{A_{std}}{A_{IS}} = a\,\frac{C_{std}}{C_{IS}} + b$, and its inverse Equation 2 will be: $Z = \left(\frac{{}^{A_{std}}/_{A_{IS}} - b}{a}\right) C_{IS}$, where A_{std} and A_{IS} are, respectively, the peak area of the amine and the peak area of the internal standard.
C_{std} and C_{IS} are, respectively, the concentration of the amine and the concentration of the internal standard fixed at 10 mg/L.
Table 1 shows the regression equations and the coefficient of determination of the different amines.

(**b**) *Trueness computation.*—The trueness is the difference between the average of a number of repetitions of the measured values (Z; 6,21) and the introduced concentration. It can be expressed as absolute, relative bias, or recovery:

$$\text{Absolute bias} = Z - X \tag{3}$$

$$\text{Relative bias (\%)} = \frac{(Z - X)}{X} \times 100 \tag{4}$$

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{Z}{X} \times 100 \tag{5}$$

(**c**) *Fidelity computation.*—The SD, variance, or CV of a set of measurements is typically used to express precision (22,23). In this work, the various precision variances were assessed using a one-factor balanced analysis of variance (ANOVA). The within-series variance S_W^2 and the between-series variance S_B^2 are the two primary variances that are estimated.
The following provides the statistical model to describe the measured values:

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

$$z_{ij} = \mu + b_i + e_{ij}$$

$$\text{with } j = 1, 2, \ldots, n.;\ i = 1, 2, \ldots, a$$

where z_{ij} = j^{th} repeated concentration corresponding to the ith series, μ = unknown general mean, b_i = random effects, and e_{ij} = error terms. It is assumed that b_i and e_{ij} are all independent having distributions $b_i \sim N\left(0,\ \sigma_b^2\right)$ and $e_{ij} \sim N(0,\ \sigma_e^2)$ respectively. Thus, $z_{ij} \sim N\left(0,\ \sigma_b^2 + \sigma_e^2\right)$ and σ_b^2 and σ_e^2 represent the two variance components in the model.

We define $\overline{z} = \frac{1}{an}\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n} z_{ij}$; $\overline{z_i} = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} z_{ij}$ and the sum of the squared deviations (SS): $SS_b = n\sum_{i=1}^{a}(\overline{z_i} - \overline{z})^2$; $SS_e = \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(z_{ij} - \overline{z_i})^2$

The mean square (MS) under the model is then determined:

$$MS_b = \frac{SS_b}{a-1} \text{ and } MS_e = \frac{SS_e}{a(n-1)}$$

and the ANOVA estimators σ_b^2 and σ_e^2 are given by:

$$S_b^2 = \frac{1}{n}(MS_b - MS_e) \text{ and } S_e^2 = S_w^2 = MS_e$$

If $MS_e < MS_b$, the repeatability (S_r^2) and intermediate fidelity variances (S_{IP}^2) will be as follows:

$$S_r^2 = S_e^2 \text{ and } S_{IP}^2 = S_e^2 + S_b^2 \quad (6)$$

If not, $S_b^2 = 0$ and $S_{IP} = S_T$ where S_T^2 is the total variance of the measure.

(**d**) *Estimation of β-content, γ-confidence tolerance intervals.*—The use of β,γ-CCTI is taken into account when applying Mee's technique, which provides comprehensive validation for both the calculation of total error by computing β,γ-CCTI and the evaluation of measurement uncertainty at each concentration level (17,24–26).

If the Satterthwaite approximation is employed, a rough chi-square distribution will be found for S_{IP}^2. It is believed that the β,γ-CCTI two-sided tolerance interval has the following shape (16):

$$\overline{Z} \pm k_s S_{IP} \text{ with } S_{IP} = \sqrt{S_e^2 + S_b^2} \quad (7)$$

The k_s factor can be estimated as follows:

$$k_s \simeq \sqrt{\frac{f\chi^2_{1;\beta}(h)}{\chi^2_{f;\ 1-\gamma}}} \text{ with } f = \frac{(R+1)^2}{\frac{(R+n^{-1})^2}{a-1} + \frac{(1-n^{-1})}{an}} \text{ and } R = \frac{S_b^2}{S_e^2}; R_0 = \frac{S_e^2 + S_b^2}{S_e^2 + nS_b^2} = \frac{R+1}{nR+1} \quad (8)$$

$\chi^2_{f;\beta}(h)$ = β quantile of a non-central chi-square distribution with degrees of freedom f and non-centrality parameter h; a = number of series; n = number of independent replications for each series; h = noncentrally parameter given by $\frac{1}{anR_0}$.

As a result, it is simple to calculate the measurement uncertainty since it is based on the upper and lower limits of the tolerance interval (β,γ-CCTI), as shown in refs.15,16,24.

$$u_{(z_j)} = \frac{U_j - L_j}{2t_j(f)} \quad (9)$$

U_j = upper limit of the tolerance interval at level j; L_j = lower limit of the tolerance interval at level; $t_j(f)$ = the $\frac{1+\gamma}{2}$ quantile of Student's t distribution with f as the degrees of freedom for balanced data.

(**e**) *Full validation by the uncertainty profile.*— Saffaj et al. (16) devised the technique, which is based on the uncertainty profile as an all-inclusive validation tool. The computation and comparison of acceptability limits with uncertainty limits at each concentration level serve as its foundation (27).

Consequently, the following equation is used to create the uncertainty profile:

$$|Z_j \pm k u_j(Z)| < \lambda \quad (10)$$

where $\boldsymbol{k}$ = coverage factor. The chosen k factor depends on the level of confidence.

The following equation may be used to represent the uncertainty profile in relative terms:

$$|Bias_j \pm k u_j(Z)| < \lambda \quad (11)$$

The following is a summary of how the uncertainty profile was created (9,17): selecting appropriate acceptability limits while taking into account the method's intended application; generating potential calibration models using the calibration data; calculating recovered concentrations using the selected calibration model; calculating β,γ-CCTI for each concentration level; determining measurement uncertainty and uncertainty limits for each concentration level; and building the uncertainty profile by graphical representation of the limits of acceptability and the uncertainty intervals. The method is accepted if the uncertainty intervals fall completely within (−λ, λ). Otherwise, the method is not valid.

Results and Discussion

Using a statistical analysis of the uncertainty profile approach based on the β,γ-CCTI tolerance intervals, the method's performance was assessed for the GC–MS measurement of the 22 amines in textiles. Calculations were carried out using the MATLAB 7.12 program.

Trueness and Fidelity

The recovery (%) achieved by the approach was used to calculate trueness, while the repeatability (RSD_r) and intermediate fidelity (RSD_{IP}) coefficients were used to calculate fidelity. These results are summarized in Table 2, and Figures 2 and 3, which provide a clear illustration of the results.

The trueness of the proposed GC–MS method was affirmed by a recovery between 96.3 and 122.2% for the amines that have, according to ISO 14362–1 and 14362–3: 2017, a minimum accepted recovery of 70% (i.e., an acceptance limit of λ = ±30%), between 51.8 and 105.8% for amines with a recovery of 50% (λ = ±50%), between 29.5 and 121% for (λ = ±80%), and from 99.7 to 122.2 for λ = ±40%. The acquired fidelity data further show that, for the 22 amines, the repeatability RSD_r coefficients of variation vary from 0.4 to 6% and the intermediate fidelity RSD_{IP} coefficients of variation from 0.5 to 11.8%.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 2. Recovery (R%), repeatability (RSD_r), and intermediate fidelity (RSD_{IP}) of 22 azo amines

			Recovery, %			RSD_r, %			RSD_{IP}, %		
Amines	**Cas no.**	**Limit λ, %**	**1 mg/L**	**15 mg/L**	**30 mg/L**	**1 mg/L**	**15 mg/L**	**30 mg/L**	**1 mg/L**	**15 mg/L**	**30 mg/L**
O-toluidine	95–53–4	50	103.2	105.8	105.7	4.3	1.8	1.4	4.3	2.1	1.7
O-anisidine	90–04–0	30	99.7	107.2	105.9	2.8	1.5	1.2	3.5	2.3	2.1
4-chloroaniline	106–47–8	30	99.9	104	105.5	2.3	1.4	1.9	4.6	3.3	3.8
6-methoxy-m-toluidine	120–71–8	30	104	106.8	108.2	2	1.1	1.2	5.8	2.6	2.4
2,4,5-trimethylaniline	137–17–7	30	106.8	109.4	110.9	1	2.1	1.8	4.4	3.3	3.2
4-chloro-o-toluidine	95–69–2	30	104.3	102.6	103.9	1.2	2.5	2.6	6	2.5	2.7
2.4-diaminotoluene	95–80–7	50	91.1	60.9	51.8	4.3	1.8	0.4	11.8	3.7	0.5
4-methoxy-m-phenylenediamine	615–05–4	80	121	29.5	31.5	1.7	1.2	1.2	2.7	3.3	2.6
2-naphtylamine	91–59–8	30	104.2	102	104.6	3.9	1.3	1.5	5.6	1.7	2.2
4-aminobiphenyl	92–67–1	30	98.2	101.8	103.2	2.5	3.1	0.4	7.9	3.2	3.9
4,4'-oxydianiline	101–80–4	30	99.5	101.4	104.8	1.8	2.6	2.7	6.9	3.4	2.8
Benzidine	92–87–5	30	96.4	103.6	106.9	6	3	3.1	6	3	6
4,4'-methylenedianiline	101–77–9	30	102.3	107	108.5	2.2	1.6	0.9	2.4	1.8	1.6
4,4'-methylenedi-o-toluidine	838–88–0	30	106.4	104	107.7	3	0.7	2.6	6.3	3.7	2.6
O-tolidine	119–93–7	30	96.3	105.1	105	2	2.7	1.9	7	3.1	2.3
4,4'-thiodianiline	139–65–1	30	97	104	108	5.1	2.7	1.6	7.6	2.7	2.2
2,2'dichloro-4,4'-methylenedianiline	101–14–4	30	103.4	108	109	2.8	2.5	1.8	3.3	3.4	1.8
3,3'-dimethoxybenzidine	119–90–4	30	104.9	104.7	108.6	3	1.1	2.5	4.6	1.9	2.5
3,3'-dichlorobenzidine	91–94–1	30	104	107.3	108.7	5.2	2.5	2.5	5.2	4	1.9
4-aminoazobenzene	60–09–3	40	122.2	107.6	99.7	1.2	2.2	2.2	2.5	2.2	2.2
2,6-xylidine	87–62–7	30	101.2	108.6	106	3	1.5	1.7	3.3	1.5	2.8
2,4-xylidine	95–68–1	30	101.2	108.6	106	3	1.5	1.7	3.3	1.5	2.8

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

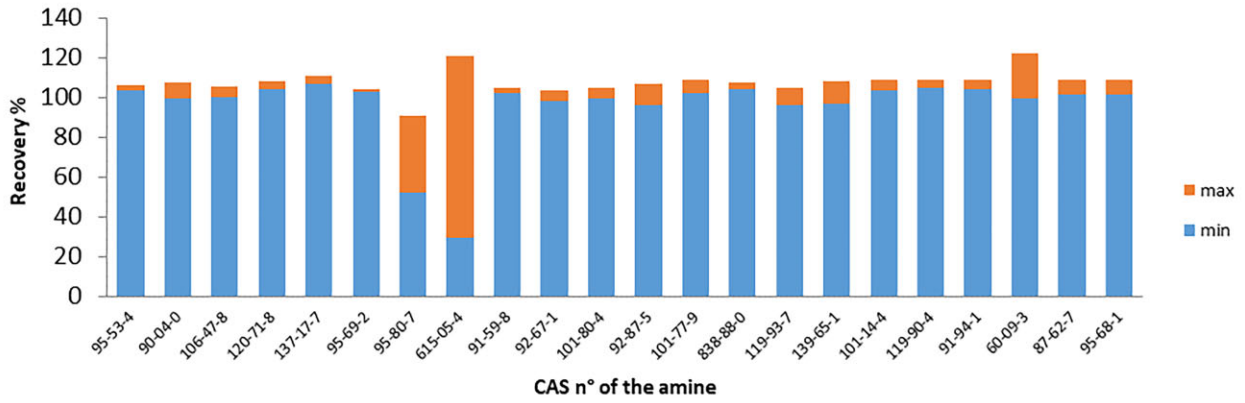


Figure 2. The range of recovery between the minimum and maximum for each amine. Histogram in blue: minimal recovery. Histogram in brick red: greatest recovery.

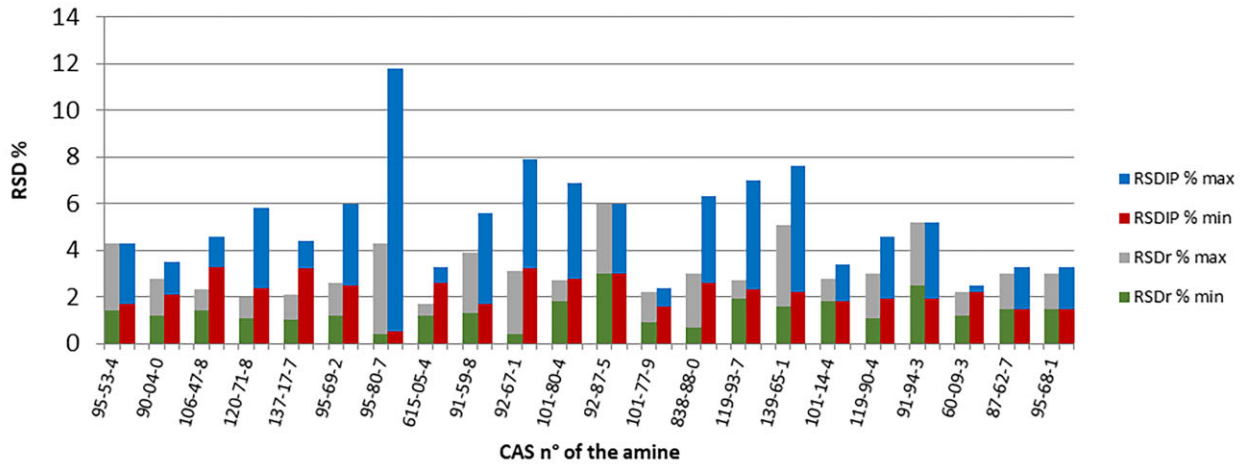


Figure 3. Minimum and maximum repeatability variation (RSD_r) and intermediate precision variation (RSD_{IP}) for the 22 amines. The highest residual repeatability standard deviation is represented by a gray histogram. The smallest relative standard deviation of repeatability is shown by the orange histogram. The highest residual standard deviation of the intermediate precision is represented by the blue histogram. The minimal residual standard deviation of intermediate accuracy is represented by a brick-red histogram.

Calculation of Accuracy and Uncertainty

Following the total error technique, the relative accuracy limits, uncertainty limits, and expanded uncertainty for each amine were calculated at each concentration level using the β,γ-CCTI. This is done for various proportional values β (i.e., 66.7, 80, and 90%) with $\gamma = 90$ and 95% confidence levels.

The method is deemed reliable and legitimate if the estimated tolerance intervals, which reflect both trueness and precision with a risk of $1 - \gamma$ and cover the proportion β of future measurements, fall within the allowable ranges. Depending on the kind of amine being examined, the acceptable limits λ (i.e., 30, 40, 50, and 80%) employed in this work were drawn from the standards 14362–1 and 3 (13,14). For each studied amine, however, we will simply use the Chemical Abstracts Service (CAS) number as the specific registration number with the CAS database.

The computational results of the accuracy and uncertainty values of the 22 amines are summarized in Tables 3 to 8, and the obtained uncertainty profiles are grouped in Figures 4 to 7 and separated according to β and γ values to better visualize the method uncertainty of each amine. Furthermore, for good global visibility of the analytical results of the 22 amines by the GC–MS method, we plotted the values of the maximum relative uncertainty according to the values of the proportion β and the confidence γ for each amine. Figure 8 summarizes the evolution and variation of the uncertainties evaluated according to β and γ, giving an idea of what will be the credibility of the results generated by this analytical method, and showing well that the maximum relative uncertainty increases if the values of β and γ also increase. We also notice that some uncertainty values exceed the acceptability limit $\lambda = 30\%$ for amine 838–38–0 at $\beta = 90\%$ and $\gamma = 95\%$, amine 92–67–1 from $\beta = 90\%$ and $\gamma = 90\%$, and amine 139–65–1 at $\beta = 80\%$ and $\gamma = 95\%$.

These findings suggest that the declaration of assay validation for the 22 amines differs depending on the proportion β and confidence γ values. Thus, in this way, we may test the GC–MS method's capacity to quantify the 22 amines according to the specified requirements and limitations.

Thus, the profile of Figure 4 shows that the β,γ-CCTI intervals for $\beta = 90\%$ and $\gamma = 95\%$ do not reach the acceptable limits in the concentration range examined, indicating the reliability of the GC–MS method for the quantification of the amines 95–53–4, 90–04–0, 615–05–4, 101–77–9, 87–62–7, and 95–68–1. In addition, the expanded relative uncertainties (%) for these six amines range from 3.9 to 19.4%.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 3. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile ($\beta = 66.7\%$, $\gamma = 90\%$)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−5.5 12.1]	[0.1 11.5]	[0.9 10.5]	[−6.1 12.7]	[−0.1 11.8]	[0.8 10.6]	9.4	5.9	4.9	1
90–04–0	30	[−10.5 9.9]	[−0.4 14.9]	[−1.3 13.2]	[−10.4 9.7]	[0.3 14.2]	[−0.2 12.1]	10.1	6.9	6.2	1
106–47–8	30	[−15.2 15.1]	[−7.5 15.6]	[−7.8 18.8]	[−12.5 12.4]	[−5.1 13.2]	[−5.4 16.4]	12.5	9.1	10.9	1
120–71–8	30	[−16.4 24.4]	[−2.4 16.1]	[0.0 16.3]	[−11.4 19.5]	[−0.4 14.1]	[1.2 15.1]	15.5	7.3	6.9	1
137–17–7	30	[−9.6 23.1]	[−1.8 20.6]	[−0.7 22.5]	[−4.9 18.5]	[−0.9 19.6]	[1.0 20.8]	11.7	10.2	9.9	1
95–69–2	30	[−17.5 26.2]	[−2.1 7.3]	[−2.7 10.5]	[−11.1 19.8]	[−2.4 7.6]	[−3.2 10.9]	15.5	5.0	7.0	1
95–80–7	50	[−45.1 27.3]	[−46.5 –31.8]	[−48.8 –47.6]	[−36.6 18.8]	[−45.2 –33.0]	[−48.9 –47.6]	27.7	6.1	0.6	1
615–05–4	80	[10.7 31.3]	[−73.8 –67.2]	[−71.2 –65.7]	[11.7 30.3]	[−73.0 –68.0]	[−70.7 –66.2]	9.3	2.5	2.2	1
91–59–8	30	[−11.5 19.9]	[−3.0 6.9]	[−2.4 11.6]	[−11.1 19.5]	[−2.9 6.8]	[−2.0 11.1]	15.3	4.9	6.5	1
92–67–1	30	[−27.8 25.5]	[−5.9 9.5]	[−10.9 17.2]	[−21.1 18.7]	[−6.4 10.0]	[−6.5 12.9]	19.9	8.2	9.7	1
101–80–4	30	[−24.1 23.1]	[−8.4 11.1]	[−2.1 11.8]	[−17.7 16.6]	[−8.3 11.0]	[−2.6 12.3]	17.1	9.7	7.4	1
92–87–5	30	[−16.5 9.3]	[−1.2 8.5]	[0.3 13.5]	[−17.4 10.2]	[−1.5 8.8]	[−0.1 14.0]	13.8	5.2	7.1	1
101–77–9	30	[−3.7 8.3]	[1.8 12.0]	[2.8 14.2]	[−4.0 8.6]	[1.6 12.3]	[3.7 13.3]	6.3	5.3	4.8	1
838–88–0	30	[−15.9 28.6]	[−9.4 17.4]	[1.2 14.3]	[−11.8 24.5]	[−5.5 13.5]	[0.8 14.7]	18.2	9.5	7.0	1
119–93–7	30	[−26.8 19.4]	[−3.6 13.8]	[−1.7 11.6]	[−20.6 13.3]	[−3.9 14.0]	[−1.8 11.7]	16.9	8.9	6.7	1
139–65–1	30	[−25.7 19.7]	[−1.4 9.3]	[0.8 15.0]	[−24.1 18.0]	[−1.8 9.7]	[1.1 14.7]	21.1	5.8	6.8	1
101–14–4	30	[−5.8 12.7]	[−3.1 18.9]	[4.7 13.3]	[−6.0 12.9]	[−2.7 18.5]	[4.4 13.6]	9.4	10.6	4.6	1
119–90–4	30	[−10.1 19.9]	[−1.6 11.1]	[4.0 13.3]	[−8.9 18.7]	[−0.8 10.3]	[3.7 13.6]	13.8	5.5	4.9	1
91–94–1	30	[−5.1 13.1]	[−6.2 20.9]	[4.0 13.3]	[−5.7 13.8]	[−4.9 19.5]	[3.4 13.6]	9.7	12.2	5.0	1
60–09–3	40	[12.3 2.0]	[2.9 12.3]	[−4.5 4.0]	[13.9 30.4]	[2.6 12.7]	[−4.8 4.3]	8.2	5.0	4.5	1
87–62–7	30	[−7.5 10.0]	[5.1 12.2]	[−3.6 15.5]	[−7.9 10.3]	[4.9 12.4]	[−2.5 14.3]	9.1	3.8	8.4	1
95–68–1	30	[−7.5 10.0]	[5.1 12.2]	[−3.6 15.5]	[−7.9 10.3]	[4.9 12.4]	[−2.5 14.3]	9.1	3.8	8.4	1

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 4. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile ($\beta = 66.7\%$, $\gamma = 95\%$)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−9.3 15.9]	[−2.6 14.3]	[−1.4 12.8]	[−7.6 14.1]	[−1.2 12.8]	[0.0 11.4]	10.9	7.0	5.7	1
90–04–0	30	[−15.3 14.7]	[−3.9 18.4]	[−4.5 16.4]	[−11.9 11.3]	[−0.5 14.9]	[−0.7 12.6]	11.6	7.7	6.7	1
106–47–8	30	[−22.0 21.8]	[−12.6 20.7]	[−13.7 24.7]	[−13.3 13.2]	[−5.5 13.6]	[−6.1 17.1]	13.2	9.5	11.6	1
120–71–8	30	[−25.4 33.4]	[−6.5 20.2]	[−3.7 20.0]	[−11.7 19.8]	[−0.7 14.3]	[0.7 15.6]	15.7	7.5	7.4	1.3 [a]
137–17–7	30	[−16.7 30.3]	[−7.0 25.8]	[−5.9 27.7]	[−4.8 18.4]	[−2.0 20.8]	[0.2 21.6]	11.6	11.4	10.7	1.1
95–69–2	30	[−27.0 35.7]	[−3.9 9.1]	[−5.9 13.6]	[−10.9 19.6]	[−3.0 8.2]	[−4.5 12.3]	15.3	5.6	8.4	1.2
95–80–7	50	[−61.1 43.3]	[−49.8 –28.5]	[−49.1 –47.4]	[−37.2 19.4]	[−45.5 –32.7]	[−49.0 –47.5]	28.3	6.4	0.7	11.8
615–05–4	80	[6.0 36.0]	[−75.2 –65.8]	[−72.5 –64.5]	[10.7 31.2]	[−73.1 –67.9]	[−70.8 –66.1]	10.2	2.6	2.3	1
91–59–8	30	[−18.9 27.3]	[−5.3 9.2]	[−5.7 14.8]	[−13.4 21.8]	[−3.7 7.6]	[−2.8 11.9]	17.6	5.6	7.3	1
92–67–1	30	[−39.5 37.2]	[−9.6 13.1]	[−17.0 23.3]	[−21.3 19.0]	[−7.9 11.5]	[−6.3 12.7]	20.1	9.7	9.5	1.4
101–80–4	30	[−34.4 33.4]	[−13.1 15.8]	[−5.4 15.1]	[−17.6 16.6]	[−9.8 12.5]	[−4.0 13.6]	17.1	11.2	8.8	1.2
92–87–5	30	[−22.6 15.4]	[−1.8 9.1]	[−2.5 16.4]	[−19.9 12.7]	[−1.1 8.4]	[−1.2 15.1]	16.3	4.7	8.1	1
101–77–9	30	[−3.7 8.3]	[1.8 12.0]	[2.8 14.2]	[−4.0 8.6]	[1.6 12.3]	[3.7 13.3]	6.3	5.3	4.8	1
838–88–0	30	[−25.9 38.6]	[−15.3 23.3]	[−1.8 17.3]	[−12.8 25.5]	[−5.4 13.4]	[−0.5 16.0]	19.1	9.4	8.2	2.1
119–93–7	30	[−36.9 29.6]	[−7.8 17.9]	[−4.8 14.8]	[−20.6 13.3]	[−5.4 15.6]	[−2.9 12.8]	17.0	10.5	7.9	1.3
139–65–1	30	[−36.2 30.2]	[−3.7 11.6]	[−2.5 18.3]	[−26.6 20.5]	[−2.6 10.6]	[0.1 15.7]	23.6	6.6	7.8	1.2
101–14–4	30	[−10.3 17.1]	[−8.2 24.1]	[2.7 15.2]	[−7.6 14.4]	[−4.1 20.0]	[3.6 14.4]	11.0	12.1	5.4	1
119–90–4	30	[−17.1 26.9]	[−4.4 13.9]	[2.5 14.8]	[−10.4 20.2]	[−1.3 10.8]	[3.4 13.9]	15.3	6.0	5.3	1
91–94–1	30	[−8.0 16.1]	[−12.4 27.1]	[2.4 14.9]	[−6.3 14.4]	[−6.1 20.8]	[3.3 14.0]	10.4	13.4	5.4	1
60–09–3	40	[7.9 36.4]	[0.9 14.4]	[−6.2 5.7]	[13.4 30.9]	[1.8 13.5]	[−5.4 4.9]	8.7	5.8	5.1	1
87–62–7	30	[−11.7 14.2]	[3.5 13.7]	[−8.0 19.8]	[−9.5 12.0]	[4.2 13.0]	[−3.2 15.0]	10.7	4.4	9.1	1
95–68–1	30	[−11.7 14.2]	[3.5 13.7]	[−8.0 19.8]	[−9.5 12.0]	[4.2 13.0]	[−3.2 15.0]	10.7	4.4	9.1	1

[a] Underline means that the acceptance limit is exceeded.

Table 5. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile ($\beta = 80\%$, $\gamma = 90\%$)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−8.3 14.9]	[−1.7 13.6]	[−0.6 12.0]	[−9.1 15.7]	[−2.0 13.6]	[−0.7 12.0]	12.4	7.8	6.4	1
90–04–0	30	[−13.8 13.1]	[−2.8 17.3]	[−3.5 15.5]	[−13.6 12.9]	[−1.9 16.4]	[−2.2 14.1]	13.3	9.1	8.1	1
106–47–8	30	[−20.0 19.8]	[−11.1 19.2]	[−12.0 23.0]	[−16.5 16.4]	[−8.0 16.1]	[−8.9 19.9]	16.4	12.0	14.4	1
120–71–8	30	[−22.8 30.9]	[−5.3 19.0]	[−2.6 18.9]	[−16.3 24.4]	[−2.7 16.4]	[−1.0 17.3]	20.3	9.5	9.1	1.1[a]
137–17–7	30	[−14.7 28.3]	[−5.4 24.1]	[−4.3 26.1]	[−8.6 22.2]	[−4.1 22.9]	[−2.2 24.0]	15.4	13.5	13.1	1
95–69–2	30	[−24.3 33.1]	[−3.6 8.8]	[−4.8 12.6]	[−16.0 24.7]	[−4.0 9.3]	[−5.4 13.2]	20.3	6.6	9.3	1.1
95–80–7	50	[−56.6 38.8]	[−48.8 29.4]	[−49.0 –47.5]	[−45.3 27.5]	[−47.1 –31.1]	[−49.1 47.4]	36.4	8.0	0.8	4.8
615–05–4	80	[7.4 34.6]	[−74.8 –66.2]	[−72.1 –64.8]	[8.8 33.2]	[−73.8 –67.2]	[−71.4 –65.5]	12.2	3.3	2.9	1
91–59–8	30	[−16.5 24.4]	[−4.5 8.5]	[−4.7 13.8]	[−16.0 24.4]	[−4.5 8.4]	[−4.0 13.2]	20.2	6.4	8.6	1
92–67–1	30	[−36.2 33.9]	[−8.4 11.9]	[−15.3 21.6]	[−27.4 25.0]	[−9.0 12.6]	[−9.6 16.0]	26.2	10.8	12.8	1.3
101–80–4	30	[−31.6 30.5]	[−11.5 14.3]	[−4.3 14.0]	[−23.1 22.0]	[−11.4 14.1]	[−4.9 14.6]	22.5	12.7	9.8	1.1
92–87–5	30	[−20.6 13.4]	[−2.7 10.0]	[−1.8 15.6]	[−21.8 14.6]	[−3.2 10.5]	[−2.4 16.2]	18.2	6.8	9.3	1
101–77–9	30	[−5.6 10.2]	[0.2 13.7]	[1.1 16.0]	[−6.0 10.7]	[−0.1 13.9]	[2.2 14.8]	8.3	7.0	6.3	1
838–88–0	30	[−23.0 35.7]	[−13.7 21.7]	[−0.8 16.3]	[−17.6 30.3]	[−8.5 16.5]	[−1.4 16.9]	23.9	12.5	9.2	1.6
119–93–7	30	[−34.0 26.7]	[−6.4 16.5]	[−3.9 13.7]	[−25.9 18.6]	[−6.7 16.9]	[−3.9 13.8]	22.3	11.8	8.9	1.2
139–65–1	30	[−32.9 26.8]	[−3.2 11.1]	[−1.5 17.3]	[−30.8 24.7]	[−3.7 11.6]	[−1.1 16.9]	27.7	7.6	9.0	1.1
101–14–4	30	[−8.8 15.6]	[−6.6 22.4]	[3.3 14.6]	[−9.0 15.8]	[−6.0 21.9]	[2.9 15.0]	12.4	14.0	6.1	1
119–90–4	30	[−14.9 24.7]	[−3.6 13.1]	[2.5 14.7]	[−13.2 23.0]	[−2.6 12.0]	[2.1 15.2]	18.1	7.3	6.5	1
91–94–1	30	[−8.0 16.1]	[−10.5 25.1]	[2.5 14.8]	[−8.8 16.9]	[−8.7 23.4]	[2.1 15.2]	12.9	16.0	6.6	1
60–09–3	40	[9.2 35.1]	[1.4 13.8]	[−5.8 5.3]	[11.4 33.0]	[1.0 14.3]	[−6.2 5.7]	10.8	6.6	6.0	1
87–62–7	30	[−10.3 12.7]	[4.0 13.3]	[−6.7 18.5]	[−10.8 13.2]	[3.7 13.6]	[−5.1 16.9]	12.0	5.0	11.0	1
95–68–1	30	[−10.3 12.7]	[4.0 13.3]	[−6.7 18.5]	[−10.8 13.2]	[3.7 13.6]	[−5.1 16.9]	12.0	5.0	11.0	1

[a] Underline means that the acceptance limit is exceeded.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 6. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile ($\beta = 80\%$, $\gamma = 95\%$)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−13.3 19.9]	[−5.3 16.9]	[−3.6 15.1]	[−11.0 17.6]	[−3.4 15.0]	[−1.8 13.3]	14.3	9.2	7.5	1
90–04–0	30	[−20.1 19.4]	[−7.4 21.9]	[−7.9 19.8]	[−15.6 14.9]	[−2.9 17.4]	[−2.8 14.7]	15.3	10.1	8.8	1
106–47–8	30	[−28.9 28.8]	[−17.9 25.9]	[−19.8 30.8]	[−17.5 17.3]	[−8.5 16.6]	[−9.7 20.7]	17.4	12.5	15.2	[1 25.8]
120–71–8	30	[−34.7 42.7]	[−10.8 24.4]	[−7.5 23.8]	[−16.7 24.7]	[−3.0 16.7]	[−1.6 17.9]	20.7	9.9	9.8	2.8 [a]
137–17–7	30	[−24.1 37.7]	[−12.2 30.9]	[−11.2 33.0]	[−8.5 22.1]	[−5.6 24.4]	[−3.2 25.0]	15.3	15.0	14.1	— [b]
95–69–2	30	[−36.9 45.6]	[−5.9 11.2]	[−9.0 16.7]	[−15.7 24.5]	[−4.7 10.0]	[−7.1 14.9]	20.1	7.4	11.0	1.7
95–80–7	50	[−77.6 59.8]	[−53.2 –25.1]	[−49.4 –47.1]	[−46.2 28.3]	[−47.6 –30.7]	[−49.2 –47.3]	37.3	8.5	1.0	—
615–05–4	80	[1.2 40.8]	[−76.7 –64.3]	[−73.7 –63.2]	[7.5 34.5]	[−73.9 –67.1]	[−71.5 –65.4]	13.5	3.4	3.1	1
91–59–8	30	[−26.2 34.6]	[−7.6 11.5]	[−8.9 18.1]	[−19.0 27.4]	[−5.5 9.4]	[−5.1 14.2]	23.2	7.4	9.7	1.2
92–67–1	30	[−51.7 49.3]	[−13.2 16.7]	[−23.3 29.7]	[−27.7 25.3]	[−11.0 14.6]	[−9.3 15.7]	26.5	12.8	12.5	2.1
101–80–4	30	[−45.2 44.1]	[−17.6 20.3]	[−8.7 18.4]	[−23.0 22.0]	[−13.3 16.0]	[−6.8 16.4]	22.5	14.7	11.6	2.1
92–87–5	30	[−28.6 21.4]	[−3.6 10.9]	[−5.5 19.4]	[−25.1 17.9]	[−2.6 9.9]	[−3.8 17.6]	21.5	6.2	10.7	1
101–77–9	30	[−9.3 14.0]	[−3.0 16.9]	[−2.3 19.3]	[−7.5 12.2]	[−1.3 15.2]	[1.7 15.3]	9.9	8.3	6.8	1
838–88–0	30	[−36.1 48.8]	[−21.4 29.4]	[−4.9 20.4]	[−18.8 31.5]	[−8.3 16.3]	[−3.1 18.6]	25.2	12.3	10.9	10.3
119–93–7	30	[−47.4 40.0]	[−11.8 22.0]	[−7.9 17.9]	[−26.0 18.7]	[−8.8 18.9]	[−5.4 15.3]	22.3	13.8	10.4	1.8
139–65–1	30	[−46.7 40.7]	[−6.2 14.1]	[−5.8 21.6]	[−34.1 28.0]	[−4.8 12.7]	[−2.3 18.1]	31.0	8.7	10.2	1.6
101–14–4	30	[−14.6 21.4]	[−13.3 29.2]	[0.7 17.2]	[−11.1 17.9]	[−7.9 23.8]	[1.8 15.1]	14.5	15.9	7.1	1
119–90–4	30	[−24.0 33.8]	[−7.3 16.8]	[0.6 16.7]	[−15.3 25.1]	[−3.2 12.7]	[1.7 15.6]	20.2	8.0	7.0	1.3
91–94–1	30	[−11.9 20.0]	[−18.6 33.3]	[0.4 16.9]	[−9.7 17.8]	[−10.4 25.0]	[1.6 15.7]	13.7	17.7	7.1	—
60–09–3	40	[3.4 40.9]	[−1.3 16.6]	[−8.1 7.6]	[10.7 33.6]	[−0.1 15.3]	[−7.0 6.5]	11.5	7.7	6.8	1
87–62–7	30	[−15.8 18.3]	[1.9 15.4]	[−12.4 24.2]	[−12.9 15.4]	[2.8 14.4]	[−6.1 17.9]	14.1	5.8	12.0	1
95–68–1	30	[−15.8 18.3]	[1.9 15.4]	[−12.4 24.2]	[−12.9 15.4]	[2.8 14.4]	[−6.1 17.9]	14.1	5.8	12.0	1

[a] Underline means that the acceptance limit is exceeded.
[b] — means out of concentration range.

Table 7. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile (β = 90%, γ = 90%)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−11.6 18.1]	[−3.8 15.4]	[−2.3 13.8]	[−12.6 19.2]	[−4.2 15.8]	[−2.5 13.9]	15.9	10.0	8.2	1
90–04–0	30	[−17.4 16.8]	[−5.5 20.0]	[−6.2 18.1]	[−17.2 16.6]	[−4.4 18.9]	[−4.4 16.3]	16.9	11.6	10.4	1
106–47–8	30	[−25.4 25.3]	[−15.3 23.3]	[−16.7 27.7]	[−21.0 20.9]	[−11.3 19.4]	[−12.8 23.8]	20.9	15.3	18.3	1
120–71–8	30	[−30.2 38.2]	[−8.7 22.3]	[−5.6 21.9]	[−21.9 29.9]	[−5.3 19.0]	[−3.5 19.8]	25.9	12.2	11.6	1.9 [a]
137–17–7	30	[−20.6 34.2]	[−9.4 28.2]	[−8.5 30.3]	[−12.8 26.4]	[−7.8 26.6]	[−5.8 27.6]	19.6	17.2	16.7	[2.9 26.4]
95–69–2	30	[−32.2 40.9]	[−5.3 10.6]	[−7.2 15.0]	[−21.5 30.3]	[−5.9 11.1]	[−8.0 15.8]	25.9	8.5	11.9	1.5
95–80–7	50	[−69.6 51.8]	[−51.5 −26.8]	[−49.2 −47.2]	[−55.3 37.5]	[−49.3 −28.9]	[−49.3 −47.2]	46.4	10.2	1.0	— [b]
615–05–4	80	[3.7 38.3]	[−76.0 −65.0]	[−73.1 −63.8]	[5.4 36.6]	[−74.7 −66.3]	[−72.2 −64.7]	15.6	4.2	3.7	1
91–59–8	30	[−22.2 30.6]	[−6.3 10.4]	[−7.2 16.3]	[−21.6 30.0]	[−6.3 10.2]	[−6.4 15.6]	25.8	8.2	11.0	1
92–67–1	30	[−45.8 43.5]	[−11.2 14.7]	[−20.3 26.7]	[−34.5 32.2]	[−12.0 15.6]	[−13.1 19.5]	33.4	13.8	16.3	1.7
101–80–4	30	[−40.1 39.0]	[−15.1 17.8]	[−6.9 16.6]	[−29.2 28.2]	[−14.9 17.6]	[−7.7 17.3]	28.7	16.3	12.5	1.6
92–87–5	30	[−25.4 18.2]	[−4.5 11.8]	[−4.2 18.0]	[−26.9 19.7]	[−5.1 12.4]	[−5.0 18.8]	23.3	8.8	11.9	1
101–77–9	30	[−7.7 12.4]	[−1.7 15.5]	[−1.0 18.0]	[−8.3 13.0]	[−2.0 15.9]	[0.5 16.5]	10.6	8.9	8.0	1
838–88–0	30	[−31.0 43.7]	[−18.5 26.5]	[−3.2 18.7]	[−24.1 36.8]	[−11.9 19.9]	[−4.0 19.5]	30.5	15.9	11.7	3.9
119–93–7	30	[−42.4 35.1]	[−9.5 19.7]	[−6.2 16.1]	[−32.0 24.7]	[−10.0 20.1]	[−6.4 16.3]	28.4	15.0	11.3	1.4
139–65–1	30	[−41.1 35.1]	[−5.1 13.1]	[−4.0 19.8]	[−38.4 32.3]	[−5.8 13.7]	[−3.6 19.4]	35.4	9.7	11.5	1.4
101–14–4	30	[−12.1 19.0]	[−10.5 26.4]	[1.7 16.2]	[−12.4 19.3]	[−9.9 25.7]	[1.2 16.7]	15.9	17.8	7.7	1
119–90–4	30	[−20.3 30.1]	[−5.8 15.3]	[0.8 16.5]	[−18.2 28.0]	[−4.6 14.1]	[0.3 17.0]	23.1	9.3	8.4	1
91–94–1	30	[−11.4 19.4]	[−15.4 30.0]	[0.8 16.5]	[−12.4 20.5]	[−13.1 27.8]	[0.2 17.1]	16.5	20.5	8.4	—
60–09–3	40	[5.7 38.6]	[−0.3 15.6]	[−7.4 6.9]	[8.4 35.9]	[−0.9 16.1]	[−7.9 7.4]	13.8	8.5	7.6	1
87–62–7	30	[−13.5 15.9]	[2.7 14.6]	[−10.1 21.9]	[−14.1 16.5]	[2.3 15.0]	[−8.1 20.0]	15.3	6.4	14.1	1
95–68–1	30	[−13.5 15.9]	[2.7 14.6]	[−10.1 21.9]	[−14.1 16.5]	[2.3 15.0]	[−8.1 20.0]	15.3	6.4	14.1	1

[a] Underline means that the acceptance limit is exceeded.
[b] — means out of concentration range.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

Table 8. Validation results of the GC–MS method for the determination of azo amines by the uncertainty profile ($\beta = 90\%$, $\gamma = 95\%$)

		Tolerance limits, %			Uncertainty limits, %			Expanded uncertainty, %			
Cas no.	Limits, λ%	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	1 mg/L	15 mg/L	30 mg/L	LOQ mg/L
95–53–4	50	[−18.0 24.5]	[−8.4 20.0]	[−6.2 17.6]	[−15.0 21.6]	[−5.9 17.6]	[−3.9 15.3]	18.3	11.8	9.6	1
90–04–0	30	[−25.5 24.9]	[−11.4 25.9]	[−11.6 23.5]	[−19.8 19.1]	[−5.7 20.1]	[−5.2 17.1]	19.4	12.9	11.2	1
106–47–8	30	[−36.8 36.6]	[−23.9 31.9]	[−26.7 37.7]	[−22.2 22.1]	[−11.9 20.0]	[−13.9 24.9]	22.2	15.9	19.4	—
120–71–8	30	[−45.2 53.3]	[−15.6 29.2]	[−11.8 28.1]	[−22.4 30.4]	[−5.8 19.4]	[−4.3 20.6]	26.4	12.6	12.4	10.3 [a]
137–17–7	30	[−32.6 46.2]	[−18.1 36.8]	[−17.3 39.1]	[−12.7 26.2]	[−9.7 28.5]	[−7.1 28.9]	19.5	19.1	18.0	— [b]
95–69–2	30	[−48.1 56.9]	[−8.3 13.5]	[−12.5 20.3]	[−21.2 30.0]	[−6.8 12.0]	[−10.2 17.9]	25.6	9.4	14.1	2.4
95–80–7	50	[−96.4 78.6]	[−57.0 –21.2]	[−49.7 46.8]	[−56.4 38.5]	[−49.9 –28.3]	[−49.5 –47.0]	47.5	10.8	1.2	—
615–05–4	80	[−4.2 46.2]	[−78.4 –62.6]	[−75.2 –61.7]	[3.8 38.2]	[−74.8 –66.2]	[−72.4 –64.6]	17.2	4.3	3.9	1
91–59–8	30	[−34.5 42.9]	[−10.2 14.2]	[−12.6 21.8]	[−25.3 33.7]	[−7.5 11.4]	[−7.7 16.9]	29.5	9.5	12.3	1.7
92–67–1	30	[−65.5 63.1]	[−17.3 20.9]	[−30.6 36.9]	[−34.9 32.6]	[−14.6 18.1]	[−12.7 19.1]	33.8	16.3	15.9	[3.2 21]
101–80–4	30	[−57.4 56.3]	[−22.8 25.6]	[−12.4 22.1]	[−29.2 28.1]	[−17.4 20.1]	[−10.0 19.6]	28.7	18.7	14.8	3.8
92–87–5	30	[−35.5 28.3]	[−5.6 12.9]	[−9.0 22.8]	[−31.1 23.9]	[−4.4 11.6]	[−6.8 20.6]	27.5	8.0	13.7	1.2
101–77–9	30	[−12.5 17.2]	[−5.8 19.6]	[−5.3 22.3]	[−10.3 14.9]	[−3.6 17.5]	[−0.1 17.1]	12.6	10.5	8.6	1
838–88–0	30	[−47.7 60.4]	[−28.3 36.3]	[−8.4 23.9]	[−25.7 38.4]	[−11.7 19.7]	[−6.1 21.6]	32.1	15.7	13.9	—
119–93–7	30	[−59.3 52.0]	[−16.5 26.7]	[−11.5 21.4]	[−32.1 24.8]	[−12.6 22.7]	[−8.2 18.2]	28.5	17.6	13.2	2.8
139–65–1	30	[−58.7 52.7]	[−9.0 16.9]	[−9.6 25.4]	[−42.6 36.5]	[−7.2 15.1]	[−5.1 20.9]	39.5	11.1	13.0	2.4
101–14–4	30	[−19.5 26.4]	[−19.2 35.1]	[−1.6 19.5]	[−15.1 21.9]	[−12.3 28.2]	[−0.1 18.1]	18.5	20.3	9.1	—
119–90–4	30	[−31.9 41.7]	[−10.7 20.2]	[−1.7 19.0]	[−20.8 30.6]	[−5.4 14.9]	[−0.3 17.6]	25.7	10.1	8.9	2
91–94–1	30	[−16.3 24.4]	[−25.8 40.4]	[−1.9 19.2]	[−13.5 21.6]	[−15.2 29.9]	[−0.4 17.7]	17.5	22.6	9.1	—
60–09–3	40	[−1.7 46.0]	[−3.8 19.0]	[−10.3 9.8]	[7.5 36.8]	[−2.2 17.5]	[−8.9 8.4]	14.6	9.8	8.7	2.2
87–62–7	30	[−20.5 22.9]	[0.0 17.2]	[−17.4 29.2]	[−16.8 19.3]	[1.2 16.0]	[−9.4 21.2]	18.0	7.4	15.3	1
95–68–1	30	[−20.5 22.9]	[0.0 17.2]	[−17.4 29.2]	[−16.8 19.3]	[1.2 16.0]	[−9.4 21.2]	18.0	7.4	15.3	1

[a] Underline means that the acceptance limit is exceeded.
[b] — means out of concentration range.

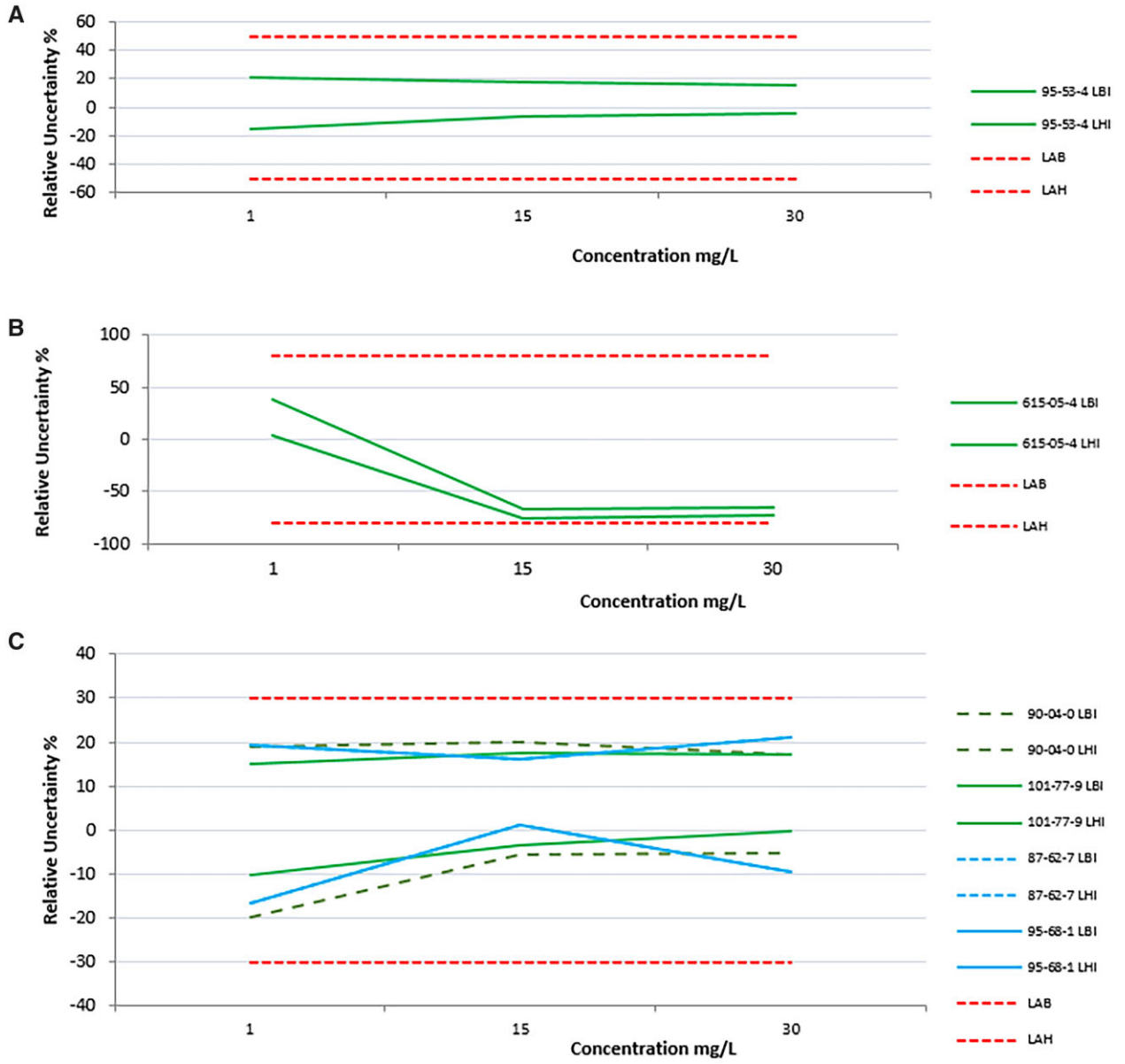


Figure 4. Uncertainty profiles for the azo amine method showing that the method is valid for $\beta = 90\%$ and $\gamma = 95\%$. (A) Profile for amine 95–53–4 with $\lambda = 50\%$. (B) Profile made for amine 615–05–4 with $\lambda = 80\%$. (C) Profile for amines 90–04–0, 101–77–9, 87–62–7, and 95–68–1 with $\lambda = 30\%$.

The same can be said for the amines 106–47–8, 91–59–8, 92–87–5, 101–14–4, 119–90–4, and 60–09–4 determination by GC–MS method, which is valid with a guarantee $\beta = 90\%$ and a risk of 10% because, from the profiles of Figure 5, the uncertainty limits do not fall outside the acceptable limits set for each of these amines and the expanded relative uncertainties (%) take values between 7.6 and 25.8%. Since the upper and lower limits of β,γ-CCTI does not exceed the acceptability limit for a guarantee of 80% and a confidence of 10% (Figure 6), and the expanded relative uncertainty varies between 6.6% and 16%. The determinations for the two amines 137–17–7 and 91–94–1 with acceptability limit $\lambda = 30\%$ are also regarded as valid.

In the concentration range examined, the results for the amines 120–71–8, 95–69–2, 95–80–7, 92–67–1, 101–80–4, 838–88–0, 119–93–7, and 139–65–1 (Figure 7) were considered acceptable, with a proportion of 66.7% and a risk of 10%. Additionally, it was noted that relative uncertainty estimations ranged from 0.6 to 27.7%. Regarding the LOQ, determined by calculating the lowest concentration beyond which the tolerance limits of β-content γ-confidence tolerance intervals (accuracy) go outside of the acceptance limits (19). It is defined as the smallest amount of the substance analyzed in the sample under the experimental conditions with a well-defined accuracy. The azo amine quantitation limit has been established at 5 mg/kg, which translates to 1 mg/L, according to ISO 14362–1 and ISO 14362–3 (13,14), thus any results of an amine whose LOQ exceeds 1 mg/L will be disregarded. The last columns of Tables 3–8 provide the results of the quantification limits computation.

The latest version of ISO 17025 refers to the concept of declaration of conformity in part 7.1.3 "When a customer requests a statement of conformity to a specification or standard for the test or calibration (e.g., pass/fail, in-tolerance/out-of-tolerance), the specification or standard and the decision rule shall be clearly defined. Unless inherent in the requested specification or standard, the decision rule selected should be communicated to, and agreed with the customer" (7).

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

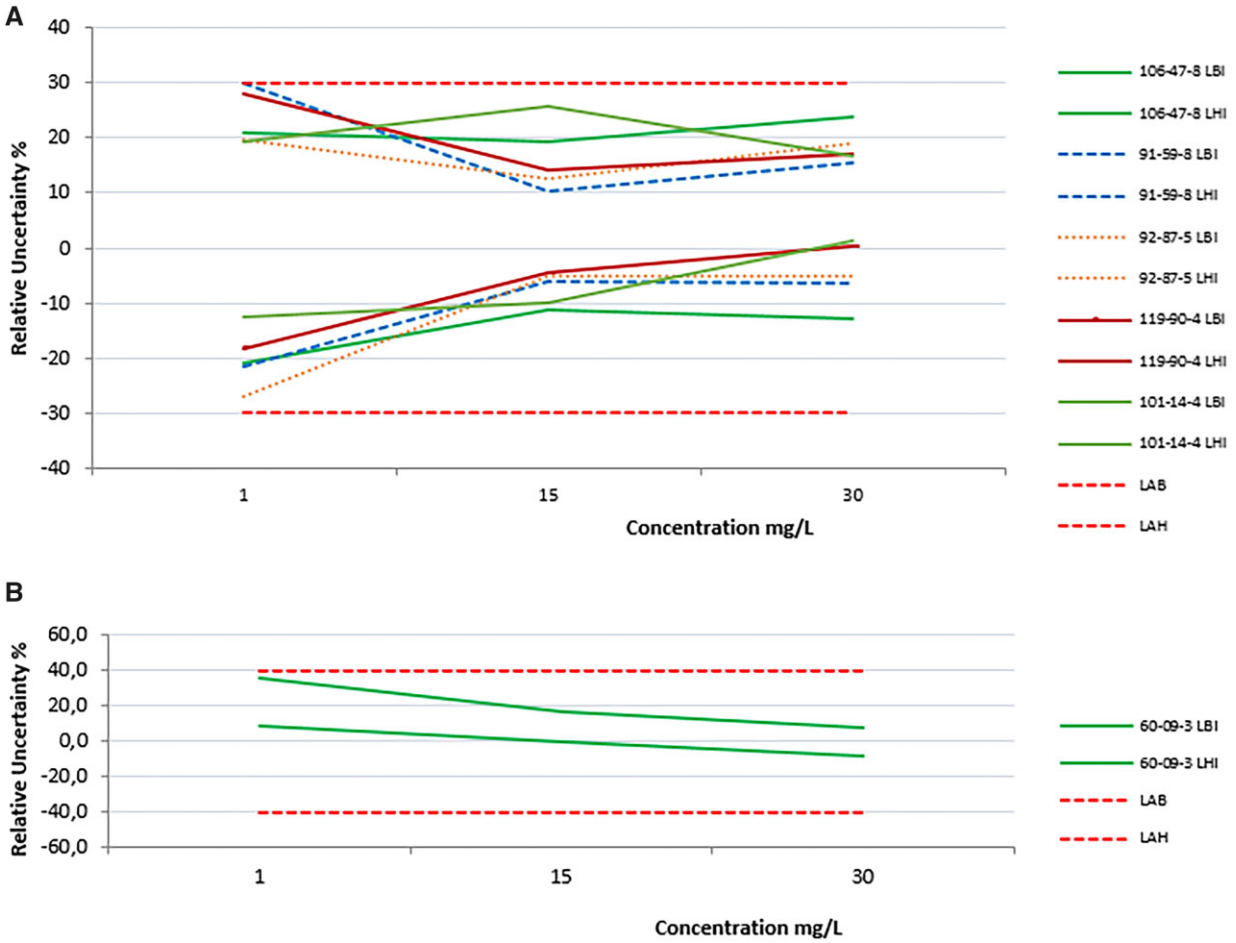


Figure 5. Uncertainty profiles for the azo amine method demonstrating that the method is valid for $\beta = 90\%$ and $\gamma = 90\%$. (A) Profile for amines 106–47–8, 91–59–8, 92–87–5, 119–90–4, and 101–14–4 with $\lambda = 30\%$. (B) Profile for amine 60–09–3 with $\lambda = 40\%$.

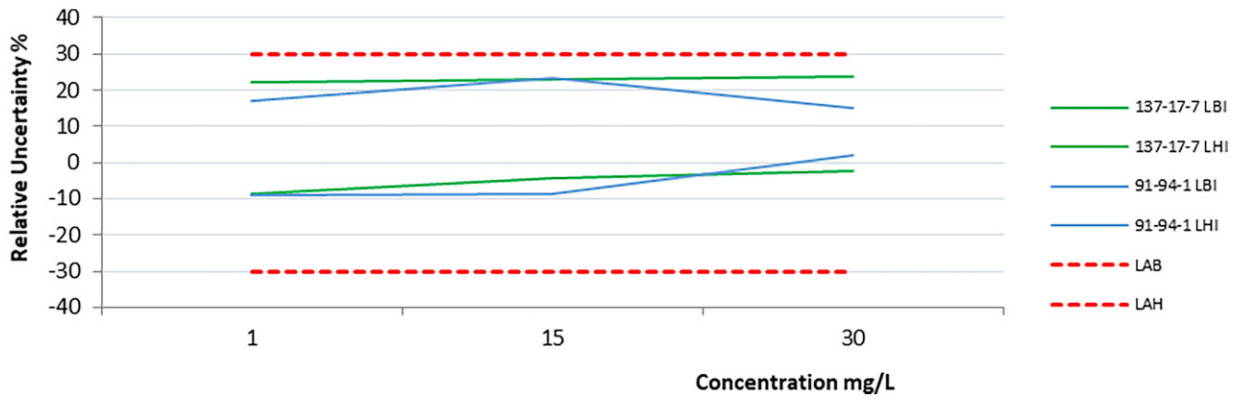


Figure 6. Uncertainty profile for the amine determination method 137–17–7 and 91–94–1 with $\beta = 80\%$, $\gamma = 90\%$ and $\lambda = 30\%$.

Therefore, the laboratory must describe and record the decision criteria used by taking into consideration the amount of risk while counting the measurement uncertainty in order to assist the client in making a compliance choice. These decision-making guidelines can be burdensome for both the laboratory, which assumes the risk of declaring a product in compliance when it is not, and the client, who assumes the risk of rejecting a product as non-compliant when it is not. This viewpoint proposes the uncertainty profile approach to manage the risk of making a poor decision. This approach is based on the concept of total error by combining systematic error and random error to construct tolerance intervals probably covering a specified proportion of a compliant population (β). As a result, these tolerance intervals take into account the possibility (risk) that future results will be inside (or outside) the acceptable range. In other words, this technique also has the capacity to guarantee future measurements within the acceptance limits ($\pm\lambda$) with a certain degree of confidence (γ), as well as to calculate the measurement uncertainty in the method validation stage using the information from the acquired full validation findings.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

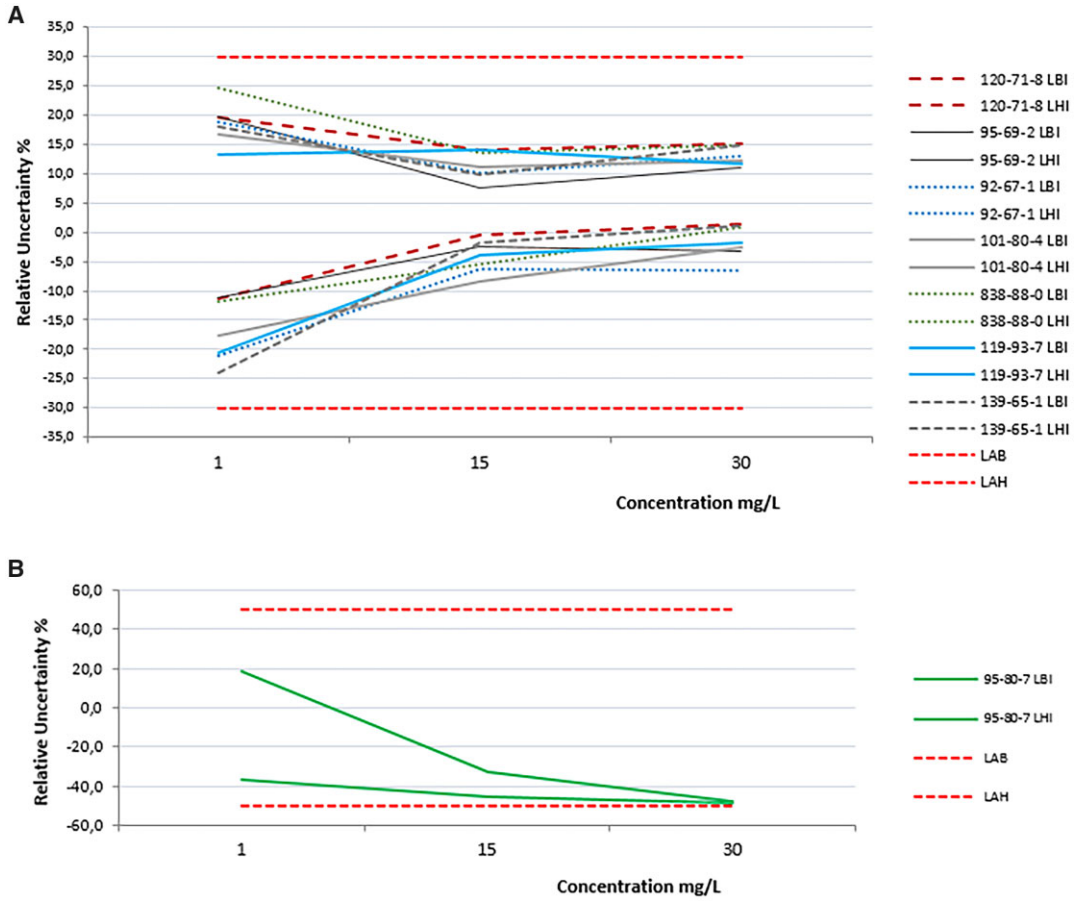


Figure 7. Uncertainty profiles for the azo amine method for $\beta = 66.7\%$ and $\gamma = 90\%$. (A)Profile for amines 120–71–8, 95–69–2, 92–67–1, 101–80–4, 838–88–0, 119–93–7, and 139–65–1 with $\lambda = 30\%$. (B) Profile for the amine 95–80–7 with $\lambda = 50\%$.



Figure 8. Graphical illustration showing the evolution of the maximum relative uncertainty for each amine according to the variation of β and γ values. Dashed light blue line: the maximum relative uncertainty, in % for $\beta = 66.7\%$ and $\gamma = 90\%$. Brown line: the maximum relative uncertainty, in % for $\beta = 80\%$ and $\gamma = 90\%$. Light green line: the maximum relative uncertainty, in % for $\beta = 90\%$ and $\gamma = 90\%$. Green line: the maximum relative uncertainty, % for $\beta = 66.7\%$ and $\gamma = 95\%$. Dashed orange line: the maximum relative uncertainty, % for $\beta = 80\%$ and $\gamma = 95\%$. Blue line: the maximum relative uncertainty, % for $\beta = 90\%$ and $\gamma = 95\%$. Dashed red line: acceptance limits.

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

This methodology makes the expression of measurement uncertainty a logical extension of method validation. As a result, the laboratory has its representative uncertainty related to the customer's requirements from the start. Additionally, this approach provides a visual uncertainty profile that can make it easier for the laboratory and the customer to discuss the decision rule described in order to declare conformity.

We can infer from the foregoing that the analysis or determination of the 22 azo amines in fabric by the GC–MS technique is valid with a minimum proportion $\beta = 66.7\%$ of the future results obtained by this method within the acceptability limits of $\lambda = 30$, 40, 50, and 80% depending on each amine with a maximum risk of $1 - \gamma = 10\%$ (a confidence $\gamma = 90\%$) and a relative expanded uncertainty from 0.6 to 27.7% in a range of determination of 1–30 mg/L via the simple linear model.

Conclusions

A thorough validation was successfully carried out to demonstrate the reliability of the GC–MS method for the simultaneous determination of the quantities of 22 azo amines in a textile matrix. The concept of measurement uncertainty and the use of the uncertainty profile as an easy-to-use graphical decision tool has been used to complete the validation.

The results obtained clearly demonstrate the applicability and effectiveness of the uncertainty profile for the successful implementation of the qualimetry of the GC–MS method, as well as highlighted the flexibility and adaptability of the β,γ-CCTI tolerance intervals used to conduct this quasi-metric based on the behavior of each azo amine in the matrix.

Additionally, the uncertainty profiles, which were obtained using various γ-confidence and β-proportion values, show the reliability of the assay procedure of the 22 azo amines since the uncertainty limits are within acceptable ranges. These useful results underline the importance of our tool's ability to perform a thorough validation, in particular, to allow analysts to evaluate the applicability of their methods according to the cases studied (method and matrix nature), to better manage the risks related to its systematic use, and to provide more accurate information on their performance.

Funding

The research was conducted without any funding sources.

Conflict of Interest

All authors declare no conflict of interest.

References

1. REACH ANNEX XVII: Restrictions on the manufacture, placing on the market and use of certain dangerous substances, mixtures and articles, https://reachonline.eu/reach/en/annex-xvii.html (accessed February 12, 2023)
2. Thompson, M., Ellison, S.L.R., & Wood, R. (2002) *Pure Appl. Chem.* **74**, 835–855 doi:10.1351/PAC200274050835/MACHINEREADABLECITATION/RIS
3. International Concil for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline Topic: Validation of Analytical Procedures Q2 (R2), https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2R2_Document_Step2_Guideline_2022_0324.pdf (accessed February 12, 2023)
4. Hubert, P., Nguyen-Huu, J.J., Boulanger, B., Chapuzet, E., Chiap, P., Cohen, N., Compagnon, P.A., Dewe, W., Feinberg, M., Lallier, M., Laurentie, M., Mercier, N., Nivet, C., Muzard, G., & Valat, L. (2003) *S.T.P. Pharma Prat.* **13**, 101–138
5. Hubert, P., Nguyen-Huu, J. J., Boulanger, B., Chapuzet, E., Cohen, N., Compagnon, P. A., Dewé, W., Feinberg, M., Laurentie, M., Mercier, N., Muzard, G., & Valat, L. (2006) *S.T.P. Pharma Prat.* **16**, 87–122
6. ISO (1994) Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions (ISO 5725-1:1994). https://www.iso.org/standard/11833.html (accessed February 12, 2023)
7. ISO (2017) General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (ISO/IEC 17025:2017). https://www.iso.org/standard/66912.html (accessed February 12, 2023)
8. El Hajji, R., Boussetta, A., Aznag, B., Agdouz, F., Ihssane, B., Hamedane, O.A., & Saffaj, T. (2018) *Microchem. J.* **138**, 255–265. doi:10.1016/j.microc.2018.01.016
9. Haidara, H., Saffaj, T., Tan, A., Bentama, A., Outmoulait, W., Benchekroun, Y.H., & Ihssane, B. (2017) *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **168**, 89–95. doi:10.1016/j.chemolab.2017.08.001
10. Benchekroun, Y.H., El Karbane, M., Ihssane, B., Haidara, H., Azougagh, M., & Saffaj, T. (2020) *J. AOAC Int.* **103**, 715–724. doi:10.1093/jaocint/qsz006
11. Bouchafra, H., El Karbane, M., Azougagh, M., Jhilal, F., Sosse, S.A., El Hadrami, E.M., Saffaj, T., & Ihssane, B. (2016) *J. Braz. Chem. Soc.* **27**, 500–509. doi:10.5935/0103-5053.20150277
12. Bouchaib, I., Mohamed, S., El Mestafa, E.H., Sanae, A., & Taoufiq, S. (2014) *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **6**, 413–421
13. ISO (2017) Textiles — Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants — Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible with and without extracting the fibres (ISO 14362-1:2017). https://www.iso.org/standard/68330.html (accessed February 12, 2023)
14. ISO (2017) Textiles — Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants — Part 3: Detection of the use of certain azo colorants, which may release 4-aminoazobenzene (ISO 14362-3:2017). https://www.iso.org/standard/68331.html (Accessed February 12, 2023)
15. Saffaj, T., Ihssane, B., Jhilal, F., Bouchafra, H., Laslami, S., & Sosse, S.A. (2013) *Analyst* **138**, 4677–4691. doi:10.1039/c3an00519d
16. Saffaj, T., & Ihssane, B. (2011) *Talanta* **85**, 1535–1542. doi:10.1016/j.talanta.2011.06.042
17. Ait Lhaj, R., Saffaj, T., Belmir, H., & Ihssane, B. (2023) *J. AOAC Int.* **106**, 813–824. doi:10.1093/jaoacint/qsac129
18. Hubert, P., Nguyen-Huu, J.J., Boulanger, B., Chapuzet, E., Cohen, N., Compagnon, P.A., Dewé, W., Feinberg, M., Laurentie, M., Mercier, N., Muzard, G., Valat, L., & Rozet, E. (2007) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **45**, 82–96. doi:10.1016/J.JPBA.2007.06.032
19. Feinberg, M. (2007) *J. Chromatogr. A* **1158**, 174–183. doi:10.1016/J.CHROMA.2007.02.021
20. Hubert, P., Nguyen-Huu, J.J., Boulanger, B., Chapuzet, E., Chiap, P., Cohen, N., Compagnon, P.A., Dewé, W., Feinberg, M., Lallier, M., Laurentie, M., Mercier, N., Muzard, G., Nivet, C., Valat, L., & Rozet, E. (2007) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **45**, 70–81. doi:10.1016/J.JPBA.2007.06.013
21. Hoffman, D., & Kringle, R. (2007) *Pharm. Res.* **24**, 1157–1164. doi:10.1007/S11095-007-9242-3
22. Gibelin, N., Dupont, D., Imbert, S., & Rozet, E. (2009) *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **877**, 2407–2411. doi:10.1016/J.JCHROMB.2009.01.010

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

23. Boemer, F., Bours, V., Schoos, R., Hubert, P., & Rozet, E. (2009) *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **877**, 2412–2417. doi: 10.1016/J.JCHROMB.2008.11.004
24. Jhilal, F., Ihssane, B., Sfaira, M., Hadrami, E.E., Bouchafra, H., Alaoui, S.S., Benchekroun, Y.H., Haidara, H., Hmidani, O.A., & Saffaj, T. (2016) *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **8**, 252–258
25. Jhilal, F., Saffaj, T., Bouchaib, I., Sfaira, M., Ahid, S., Slimani, L., El Hajji, R., & Hamedane, O.A. (2021) *J. Pharm. Innov.* **16**, 516–527. doi:10.1007/s12247-020-09469-7
26. Sossé, S.A., Saffaj, T., & Ihssane, B. (2018) *J. AOAC Int.* **101**, 1205–1211. doi:10.5740/jaoacint.17-0423
27. Jhilal, F., Bouchafra, H., Sfaira, M., El Hadrami, E.L., & Saffaj, T. (2013) *Les Technol. Lab.* **7**, 114–120

Downloaded from https://academic.oup.com/jaoac/article/106/5/1330/7165270 by guest on 03 September 2023

VIII-

Évaluation Bottom-up de l'incertitude de la méthode GC-MS pour la quantification des colorants azoïques : Comparaison entre la méthode ISO-GUM et la méthode Monte Carlo

Résumé

Les analystes sont de plus en plus sollicités pour évaluer l'incertitude de mesure liée à leurs méthodes. De plus, le calcul de l'incertitude des résultats analytiques est une partie importante de l'analyse quantitative. Pour estimer l'incertitude de mesure de la méthode GC-MS de dosage des colorants azoïques dans une matrice textile, le guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM) et son supplément 1 "Monte Carlo Simulation" (MCS) ont été utilisés dans le présent travail. L'objectif de ce travail est de présenter et discuter les avantages et les limites de l'applicabilité de chaque méthode et d'examiner la compatibilité des estimés d'incertitudes que génèrent ces deux méthodes.

Deux modes d'étalonnage différents - à un seul point (1P) et à multiple points (MP) - ont été utilisées pour exprimer le modèle de calcul du mesurande pour l'approche ISO-GUM, les résultats obtenus des deux cas étudiés montrent que les estimations d'incertitude ne sont pas comparables à celle trouvée par la simulation de Monte-Carlo. Nous avons également observé que les conditions d'utilisation de la méthode de GUM et de son supplément numérique MCS ne sont pas toujours évidentes, surtout lorsque les instruments de mesure employés et/ou le modèle utilisé pour calculer le mesurande sont complexes.

Mots clés : Incertitude; ISO-GUM; Simulation de Monte-Carlo; Etalonnage à un seul point; Etalonnage à multiple points; Colorants azoïques; GC-MS.

1. Introduction

Les colorants azoïques comptent parmi les colorants les plus utilisés dans l'industrie de textile. Lorsque les produits textiles sont mis en contact avec la peau, un phénomène de biotransformation se produit sous l'action d'enzymes et de bactéries, libérant une série d'amines aromatiques qui peuvent pénétrer dans le corps par absorption cutanée. Plusieurs de ces amines aromatiques sont connues par leurs propriétés cancérogènes ou irritantes pour la peau. Une liste des 22 amines cancérigènes définies par le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) sont aujourd'hui interdites d'usage dans les textiles. Malgré cette réglementation, l'état de conformité des produits sur les colorants azoïques est loin d'être parfait. De nombreux produits testés en laboratoire dépassent systématiquement la teneur en colorant azoïque autorisée [5].

Il est donc essentiel que les résultats analytiques soient précis et fiables, en particulier lorsque la sécurité des consommateurs est en jeu. Cela implique que les résultats analytiques doivent refléter avec précision la composition de l'échantillon, en associant le résultat de mesure des amines à un paramètre caractérisant leur exactitude, à savoir l'incertitude de mesure.

L'évaluation de l'incertitude d'un essai a une grande importance dans la déclaration de la conformité comme décrit dans l'ISO/IEC guide 98-4 pour l'établissement de règle de décision [35]. En effet, en absence de ce paramètre, il existe toujours un risque de décider de manière incorrecte si un produit est conforme ou non à une exigence spécifiée sur la base de la valeur mesurée d'une propriété du produit. Ces décisions incorrectes sont de deux types : un produit accepté comme conforme peut en réalité être non conforme, et un produit rejeté comme non conforme peut en réalité être conforme [41].

Dans la littérature, il existe différentes approches pour l'estimation de l'incertitude, la plus connue est l'approche ISO 98-3 [42] nommé aussi ISO-GUM. Elle est basée essentiellement sur la loi de propagation des variances. En effet, cette méthode traite chaque source d'incertitude de mesure séparément avant d'évaluer, de combiner et d'associer les estimations de l'incertitude standard pour diverses grandeurs d'entrée via le modèle de mesure afin d'obtenir une estimation de l'incertitude totale [83]. Le supplément 1 de l'ISO-GUM, guide 98-3/Suppl.1 [43], ce guide donne des conseils sur la propagation des distributions de probabilité (PDF) attribuées à diverses grandeurs d'entrée par le biais d'une simulation numérique (méthode de Monte Carlo) et sur la détermination d'une distribution de probabilité pour le mesurande [84].

Le présent travail vise à comparer les résultats obtenus par l'application du cadre d'incertitude du GUM et de la méthode Monte-Carlo (MCS) à des ensembles de données réelles dérivées de la quantification des amines azoïques dans une matrice de textile par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse, et également d'évaluer la facilité d'application de ces deux méthodes en définissant leurs limites d'applicabilité.

2. Expérimental

Tous les réactifs et solvants étaient de qualité HPLC ou analytique et provenaient de Sigma Aldrich (Allemagne). Les 22 standards des amines aromatiques et les standards internes ont été obtenus sous forme de solide ou de liquide purs pour la préparation des solutions standards de base auprès du Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Allemagne), qui sont d'une grande pureté (> 98,0 %). Des solutions mères de chaque amine ont été préparées à 4000 $mg.L^{-1}$ dans des fioles de 10 mL et des étalons internes à 500 $mg.L^{-1}$ dans de l'acétonitrile est conservées à 4°C. La préparation d'un mélange d'étalons dans une fiole de 25 mL, d'une solution intermédiaire à 100 $mg.L^{-1}$ pour l'étalonnage.

La détermination des colorants azoïques a été effectuée conformément à la méthode normalisée ISO 14362-1 [6] sauf pour le 4-aminoazobenzène est selon la norme ISO 14362-3 [7]. L'extraction des colorants de textile est menue à l'aide de 25 mL de xylène sous reflux, qui est ensuite concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu d'extraction est traité avec de 15 mL de tampon de citrate d'ammonium contenant de l'acide citrique et de l'hydroxyde de sodium à pH=6, le flacon de réaction est traité pendant 30 ± 1 min à 70 ± 2 °C, ensuite on ajoute de 3 mL de solution aqueuse de dithionite de sodium pour réduire les colorants azoïques en amines aromatiques. Placer immédiatement de nouveau à 70 ± 2 °C pendant 30 ± 1 min, refroidir la solution et ajouter 0,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, 7 g de chlorure de sodium, 5 ml d'éthyle acétate et agiter pendant 15 min à une vitesse de 280 ± 5 $rot.min^{-1}$.

Pour le 4-aminoazobenzène, le résidu d'extraction est traité avec de 9 mL de l'hydroxyde de sodium et de 1 mL dithionite de sodium, le flacon de réaction est traité pendant 30 ± 1 min à 40 ± 2 °C. Refroidir la solution et 5 ml d'éther t-butylméthylique et agiter pendant 45 min à une vitesse de 300 ± 5 $rot.min^{-1}$.

2.1 Conditions chromatographiques

Le système GC-MS se composait d'un chromatographe en phase gazeuse GC 7890 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) couplé à un détecteur de spectrométrie de masse MS 5975 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Les injections (volume d'injection, 1µL) ont été réalisées automatiquement à l'aide d'un échantillonneur automatique dans un injecteur de vaporisation programmé en température avec un fractionnement 1:5 à l'aide d'une seringue de 10µL. L'instrument fonctionne par ionisation électronique (EI) à l'aide d'un filament dans les modes d'ions positifs. La séparation par GC a été réalisée à l'aide de la colonne capillaire Agilent Technologies HP-5MS 30m*0,250mm*0,25µm, l'hélium (Air Liquid, Maroc) a été utilisé comme gaz vecteur à un débit de 1 $mL.min^{-1}$. La température de l'injecteur a été maintenue à 250°C. La température du four a été programmée comme suit : 100 °C pendant 0,5 min, rampe à 280 °C à 24 °C.min-1, et maintien pendant 3 min. La température de la source d'ions du GC-MS était de 250 °C et celle de la ligne de transfert de 290 °C. La température du quadripôle était réglée à 150 °C. Chaque composé cible a été contrôlé en mode de surveillance sélective des ions (SIM) en fonction de son temps de rétention, à l'aide d'un ion quantitatif et de deux ions qualitatifs. L'acquisition et le traitement des données ont été contrôlés par le logiciel ChemStation [85].

2.2 Approche ISO-GUM

Le guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM), publié sous la forme du Guide ISO 98-3 [42], établit des lignes directrices normalisées et applicables pour l'évaluation et l'expression de l'incertitude de mesure. L'application pratique du GUM est traitée par un certain nombre de guides, tels que le guide Eurachem/CITAC pour la quantification de l'incertitude dans les mesures analytiques [44], qui vise à montrer comment l'ISO GUM peut être utilisé pour effectuer des mesures chimiques. ISO-GUM estime l'incertitude globale en identifiant, quantifiant et combinant toutes les sources d'incertitude associées au mesurande Y. L'expression de la relation entre le mesurande Y et les grandeurs d'entrée X_i est donnée par l'Equation VIII-1[46-86] :

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_n) \qquad \text{Eq.VIII-1}$$

La fonction f doit contenir toutes les grandeurs X_i, y compris tous les facteurs ayant une influence sur le mesurande Y [87].L'estimation y du mesurande Y est déterminée en substituant

les estimations $x_1, x_2, \dots, x_n$ pour $X_1, X_2, \dots, X_n$ dans l'Equation VIII-1. Ainsi, l'estimation est donnée par $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ Eq.VIII-2

L'écart entre les valeurs estimées et les valeurs réelles est donné par l'application de la loi de propagation de l'incertitude Figure VIII-1 A, qui est basée sur une approximation en série de Taylor du premier ordre selon l'Equation VIII-1 [51]:

$$(y - Y) = \sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}(x_i - X_i) \quad \text{Eq.VIII-3}$$

Le carré de la déviation est donné par : $(y - Y)^2 = \left(\sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}(x_i - X_i)\right)^2$ Eq.VIII-4

Et peut-être écrit sous la forme :

$$(y - Y)^2 = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 (x_i - X_i)^2 + 2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} (x_i - X_i)(x_j - X_j) \quad \text{Eq.VIII-5}$$

La variance de y est déduite de l'Equation VIII-5 comme suit :

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) + 2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j) \rho_{ij} \quad \text{Eq.VIII-6}$$

Avec:

$u(y)$: L'incertitude type de l'estimation y obtenue en combinant les incertitudes types des estimations d'entrée $x_1, x_2, \dots, x_n$, notées $u(x_1)$, $u(x_2)$, ... $u(x_n)$.

$\frac{\partial f}{\partial x_i}$: Le coefficient de sensibilité ou la dérivée partielle reliant la variation du résultat de la mesure y aux estimations d'entrée x_i.

ρ_{ij} : Coefficient de corrélation entre x_i et x_j.

$u(x_i, x_j)$: La covariance de x_i, x_j.

L'Equation VIII-6 s'écrit comme suit lorsque les nombres d'entrée X_i sont indépendants.

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) \quad \text{Eq.VIII-7}$$

En posant $C_i = \frac{\partial f}{\partial x_i}$, La somme des carrés des incertitudes standard pondérées par le carré de leur coefficient de sensibilité est donc exprimée par : $u^2(y) = \sum_{i=1}^{n} {C_i}^2 u^2(x_i)$ Eq.VIII-8

Si le modèle comprend des produits ou des quotients de nombres d'entrée indépendants, l'Equation VIII-7 peut également être exprimée comme suit :

$$\frac{u^2(y)}{y^2} = \frac{u^2(x_1)}{x_1^2} + \frac{u^2(x_2)}{x_2^2} + \cdots + \frac{u^2(x_n)}{x_n^2} \qquad \text{Eq.VIII-9}$$

Les incertitudes-types $u(x_i)$ peuvent être évaluées soit par une analyse statistique d'expériences répétées (évaluation de type A), ou par utilisations des spécifications de fabricant, les données issues de certificat d'étalonnage, etc. (évaluation de type B).

L'incertitude-type composée $u(y)$ est multipliée par un facteur de couverture k en fonction du niveau de confiance nécessaire pour produire l'incertitude élargie U, qui offre un intervalle de confiance à l'intérieur duquel la valeur du mesurande Y est censée se situer :

$$U = k * u(y) \qquad \text{Eq.VIII-10}$$

Pour une distribution normale, la valeur de k = 2 correspond à une probabilité de couverture d'environ 95 %, et k = 3 à une probabilité de couverture de 99,7 %.

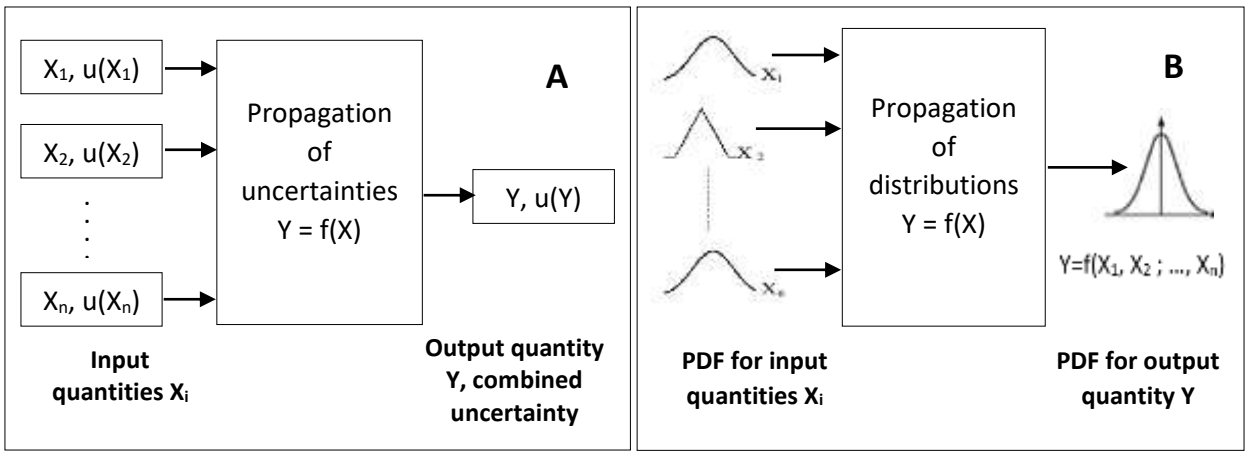


Figure VIII-1 : (A) Illustration de la loi de propagation de l'incertitude selon la méthode de GUM, (B) Illustration de la propagation des distributions méthode de Monte-Carlo.

2.3 Approche de Monte Carlo

La simulation de Monte-Carlo est une méthode alternative d'estimation de l'incertitude de mesure basée sur le principe de la propagation des distributions plutôt que sur la propagation des incertitudes utilisé dans l'approche du GUM comme décrit dans la Figure VIII-1 B. L'évaluation de l'incertitude est basée sur une méthode probabiliste qui intègre l'ensemble de la

distribution des éléments, plutôt que de se baser uniquement sur les moyennes et les écarts-types de ces facteurs. La MCS peut être utilisée pour déterminer directement les résultats ou pour évaluer la qualité des résultats fournis par le cadre d'incertitude du GUM [60].

La méthode d'estimation de l'incertitude par propagation des distributions est résumée ci-dessous : Définir le mesurande et les éléments influents en analysant le processus de mesure ; pour la technique ISO-GUM ou l'approche MCS, le diagramme d'Ishikawa est un outil utile pour synthétiser cette analyse ; fournir à chaque variable d'entrée une variable aléatoire soumise à la loi de probabilité la plus appropriée (loi normale, loi rectangulaire, etc.), la distribution à utiliser est basée sur l'information relative à la quantité d'entrée. Afin d'obtenir les valeurs correspondantes pour la quantité de sortie, il faut d'abord déterminer le nombre de simulations, désigné par M, pour les quantités d'entrées en traçant leur fonction de densité de probabilité (PDF) [88]. Cela nécessite un générateur de nombres pseudo-aléatoires suffisamment efficace. Afin de garantir que la distribution empirique de valeur de sortie est suffisamment stable, le supplément 1 du GUM propose une valeur de $M = 10^6$ simulations ; calculer les valeurs M de la grandeur de sortie à l'aide du modèle mathématique pour construire la distribution empirique du mesurande et récapituler les résultats obtenus pour un niveau de probabilité donné (généralement 95%) en utilisant les prévisions mathématiques, l'écart-type et l'intervalle de confiance du mesurande.

2.4 Application de la méthode Monte-Carlo à la validation des résultats obtenus par l'approche ISO-GUM

La comparaison a pour objectif de déterminer si les intervalles de couverture obtenus par le cadre d'incertitude du GUM et le MCS concordent à l'intérieur d'une tolérance numérique $\delta = 0.5 \times 10^{\ell}$. Comme décrit dans le Supplément 1 du GUM, cette tolérance numérique est calculée en exprimant l'incertitude-type $u(y)$ obtenue par le GUM :

$$u(y) = c \times 10^{\ell} \qquad \text{Eq.VIII-11}$$

Où c est un entier à n_{dig} chiffres décimaux et ℓ un entier.

L'étape suivante consiste à déterminer les différences absolues d_{low} et d_{high} ci-dessous afin de comparer l'incertitude générée par chaque méthode :

$$d_{low} = |y - U_p - y_{low}| \; and \; d_{high} = |y + U_p - y_{high}| \qquad \text{Eq.VIII-12}$$

Avec :

$y - U_p$ et $y + U_p$ sont les deux limites de l'intervalle d'incertitude obtenu par la méthode GUM.

y_{low} et y_{high} sont les limites de l'intervalle étendu obtenues par la simulation de Monte-Carlo.

Comme règle de décision, les résultats obtenus par la méthode GUM sont équivalents aux résultats obtenus par la méthode MCS si les deux différences d_{low} et d_{high} sont tous les deux inférieures au degré d'approximation δ. Les estimations de la méthode GUM sont alors confirmées. Si ce n'est pas le cas, la méthode MCS ou une autre méthode appropriée, telle que l'approche de profile d'incertitude [31,61-64,85] ou l'approche d'intra et/ ou interlaboratoire [72,89], doit être utilisée à la place de la méthode de propagation de l'incertitude.

3. Résultats et discussion

3.1 Application de la méthode ISO-GUM

3.1.1 Spécification du mesurande

La concentration des 22 amines azoïques est calculée par l'étalonnage avec un seul point (1P) et multiples points (MP), ainsi les Equations VIII-13 et VIII-14 sont les modèles mathématiques pour les étalonnages 1P et MP respectivement :

$$C_{mg.Kg^{-1}} = \frac{{A_s}/{A_{IS.s}}}{{A_{std}}/{A_{IS.std}}} * \frac{C_{std}}{m_s} * V * P \qquad \text{Eq.VIII-13}$$

$$C_{mg.Kg^{-1}} = \frac{{A_s}/{A_{IS.s}} - b}{a} * \frac{C_{IS}}{m_s} * V \qquad \text{Eq.VIII-14}$$

Avec:

A_s et A_{std} sont respectivement les surfaces d'amine azoïque recherchée dans l'échantillon et la solution standard.

$A_{IS.s}$ et $A_{IS.std}$ sont respectivement les surfaces de standard interne dans l'échantillon et la solution standard.

C_{std} : Concentration de la solution standard d'étalonnage de 30 mg.L^{-1}.

m_s : La masse de l'échantillon qui égale 1g.

V : Volume utilisé pour la dilution, égale 5 mL.

P : Pureté de standard de référence.

C_{IS} : Concentration de standard interne 10 mg.L^{-1}.

b : Ordonnée à l'origine de la droite d'étalonnage

a : Pente de la droite d'étalonnage.

3.1.2 Analyse et quantification des sources d'incertitude

Le diagramme des causes et des effets ou dit aussi Ishikawa permet d'une façon pratique et efficace de lister et analyser toutes les sources d'analyse afin d'éviter de compter une source deux fois ou de la négliger. Les Figures VIII-2 et VIII-3 représentent les sources d'incertitudes pour le dosage des amines azoïque par GC-MS pour 1P et MP respectivement [49], Le premier est fréquemment employé pour mettre en lumière toutes les sources d'incertitude contribuant à la méthode analytique à travers un modèle mathématique. En revanche, le second utilise l'écart-type de l'étalonnage en lieu et remplace de la quantification des sources d'incertitude des étalons.

En outre, étant donné que de nombreuses sources ayant un impact significatif sur l'incertitude sont souvent ignorées, la formule mathématique utilisée pour exprimer le résultat du calcul de la mesure ne décrit pas toujours complètement l'ensemble de la procédure analytique. Par conséquent, il est nécessaire de modifier l'équation afin de tenir compte de ces facteurs dans le budget final du calcul de l'incertitude. Les Equations VIII-13 et VIII-14 sont donc reconstruites en ajoutant des facteurs de correction qui sont également affichés dans le diagramme d'Ishikawa afin de modifier les quantités supplémentaires susceptibles d'avoir un effet. Les Equations VIII-15 et VIII-16 fournissent donc le modèle final obtenu pour le 1P et MP respectivement.

$$C_{mg.Kg^{-1}} = \frac{{A_s}/{A_{IS.s}}}{{A_{std}}/{A_{IS.std}}} * \frac{C_{std}}{m_s} * F_D * F_{Ex} * F_{GC} * P * R \qquad \text{Eq.VIII-15}$$

$$C_{mg.Kg^{-1}} = \frac{{A_s}/{A_{IS.s}} - b}{a} * \frac{C_{IS}}{m_s} * V * F_R * F_{Cal} * F_{GC} * F_S * R \qquad \text{Eq.VIII-16}$$

Avec:

F_D : L'effet du facteur de dilution lors de la préparation des solutions d'essai et des solutions étalons.

F_{Ex} : Le facteur du système d'extraction, qui prend en compte les effets de la température d'extraction, la vitesse et le temps d'extraction.

R : Répétabilité étudiée de la méthode.

F_R : Facteur de recouvrement.

F_{Cal} : Facteur d'étalonnage.

F_{GC} : Facteur de système GC-MS.

F_S : Facteur de préparation d'échantillon pend en compte la masse, le volume et l'extraction.

Les incertitudes des différents composants de la procédure analytique ont été estimées comme suit :

Dilution F_D :

Deux composantes d'incertitude ont été prises en compte : L'incertitude d'étalonnage (type B) des fioles jaugées, des micropipettes et du distributeur ont été calculées sur la base de leurs certificats en supposant une distribution triangulaire.

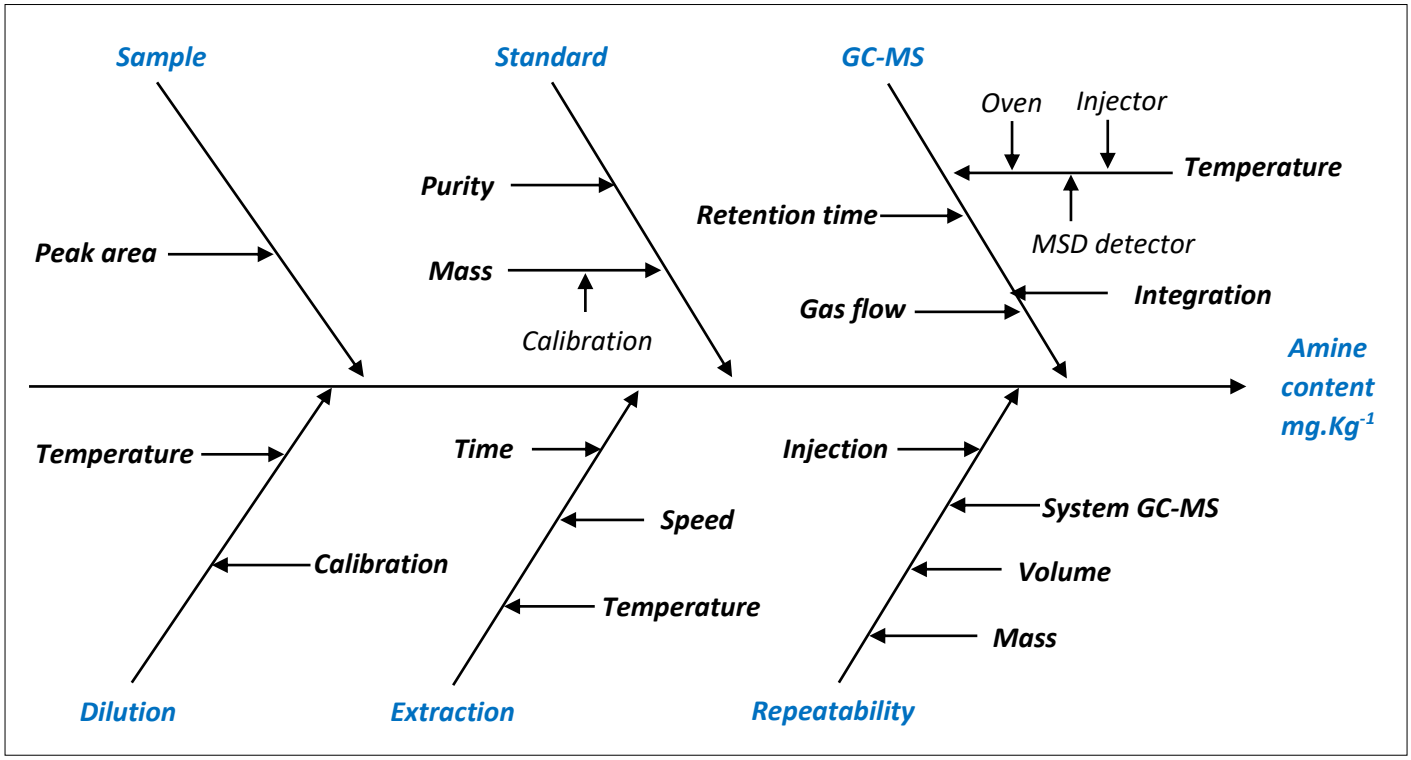


Figure VIII-2 : Diagramme d'Ishikawa présentant les différentes sources identifiées de la procédure d'analyse de dosage des 22 amines azoïque par GC-MS pour un seul point d'étalonnage

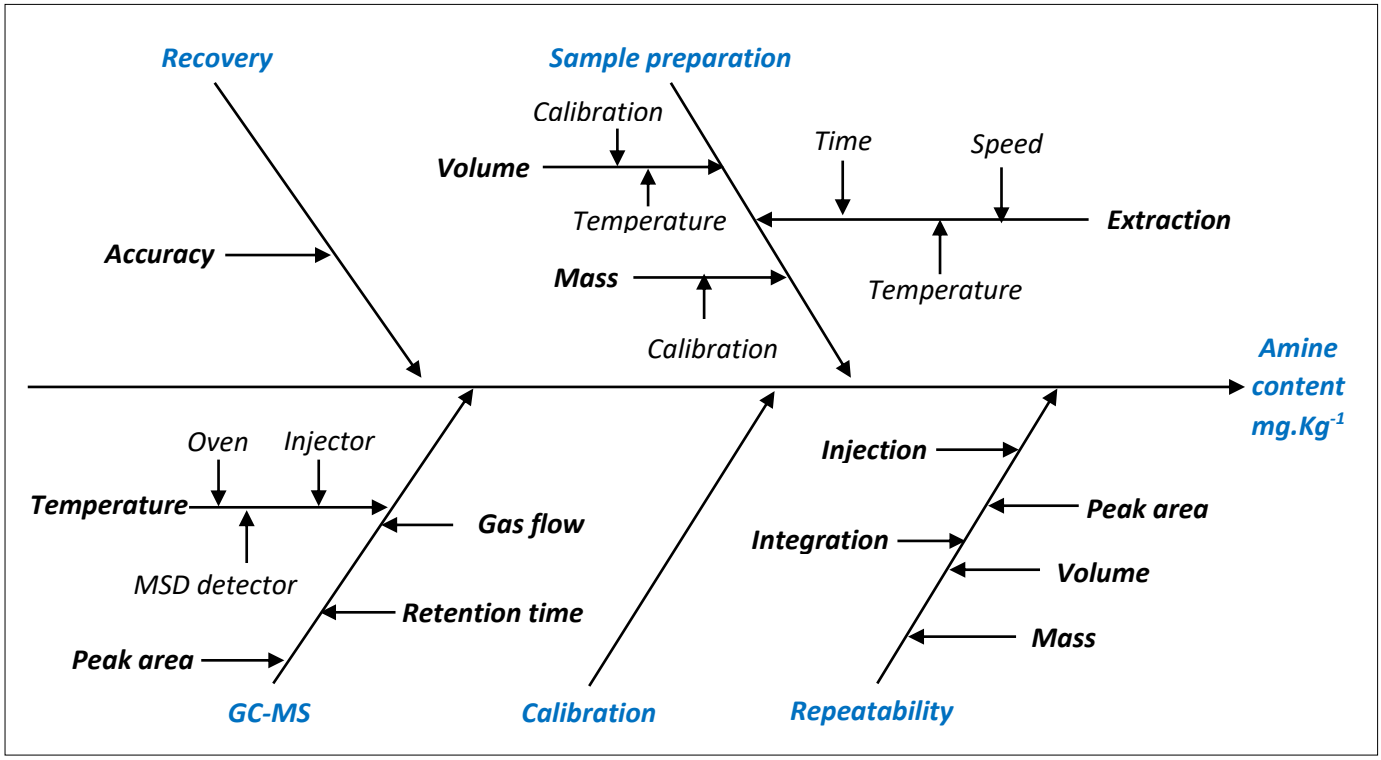


Figure VIII-3 : Diagramme d'Ishikawa présentant les différentes sources identifiées de la procédure d'analyse de dosage des 22 amines azoïque par GC-MS pour un étalonnage multiple

L'incertitude due à la température (type B), en supposant une distribution rectangulaire a été calculée sur la base de l'effet de la variation de la température en fonction du coefficient de dilatation du liquide, en considérant le coefficient de dilatation du volume d'eau $\gamma = 2.1 \times 10^{-4}$ °C^{-1} avec la variation de température est de ± 2 °C.

L'incertitude standard relative de la dilution est déterminée comme étant égale à 0.008828 dans le Tableau VIII-1, qui compile tous les calculs de l'incertitude standard de l'étalonnage et de la température en tenant compte de la fréquence d'utilisation de chaque instrument pour la dilution.

Tableau VIII-1 : Calcul de l'incertitude relative des dilutions.

Instrument	Volume (ml)	Number of uses	Calibration (ml)	Standard uncertainty of calibration	Temperature effect	Standard uncertainty of temperature	uncertainty of volume	Relative uncertainty of volume	(relative uncertainty)^2	Relative uncertainty of dilution
Volumetric flask	10	1	0.025	0.01021	0.0042	0.00242	0.01049	0.0010	0.000001	**0.008828**
Volumetric flask	25	1	0.04	0.01633	0.0105	0.00606	0.01742	0.0007	0.000000	
Micropipette	1	2	0.008	0.00327	0.00042	0.00024	0.00463	0.0046	0.000021	
Micropipette	5	2	0.04	0.01633	0.0021	0.00121	0.02316	0.0046	0.000021	
Dispenser	30	2	0.3	0.12247	0.0126	0.00727	0.17351	0.0058	0.000033	

Extraction F_{Ex}

La température, le temps et la vitesse de rotation d'agitateur sont les trois critères qui déterminent la qualité d'extraction des amines azoïque. Le Tableau VIII-2 résume le calcul de l'incertitude standard relative de l'extraction en supposant une distribution rectangulaire. Le résultat de l'incertitude obtenu est de 0.02743 pour les 21 amines et 0.03600 pour le 4-aminoazobenzène.

Tableau VIII-2 : Calcul de l'incertitude relative de l'extraction des 22 amines azoïque.

	Factors	value	Specification	Half-extended, a	Standard uncertainty	Uncertainty of extraction
Factors for 21 amines	Extraction temperature, °C	70	±2	2	0.016496	**0.02743**
	Extraction time, min	30	±1	1	0.019245	
	Rotation speed, rot.min^{-1}	280	±5	5	0.010310	
	Citrate buffer, pH	6	±0.02	0.02	0.001925	
Factors for amine 4-aminoazobenzene	Extraction temperature, °C	40	±2	2	0.028868	**0.03600**
	Extraction time, min	30	±1	1	0.019245	
	Rotation speed, rot.min^{-1}	300	±5	5	0.009623	

Masse m_s et la pureté P

L'incertitude standard de la masse est calculée en comptant deux fois la contribution de la linéarité de ± 0.00015g prise de certificat d'étalonnage de la balance, sa valeur relative est de 0.00011.

La pureté de chaque amine est notée dans le certificat du fournisseur sous forme $P \pm U(P)$. En supposant une distribution normale, l'incertitude standard de chaque amine est donnée dans le Tableau VIII-3.

Tableau VIII-3: Résultats de calcul de l'incertitude relative de la pureté pour les 22 amines azoïques

Amines	CAS n°	Value $mg.L^{-1}$	Uncertainty	Standard uncertainty	Relative uncertainty of purity
O-toluidine	95-53-4	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
O-anisidine	90-04-0	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
4-chloroaniline	106-47-8	0.994	0.003	0.00150	**0.00151**
6-methoxy-m-toluidine	120-71-8	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
2.4.5-trimethylaniline	137-17-7	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
4-chloro-o-toluidine	95-69-2	0.9806	0.0102	0.00510	**0.00520**
2.4-diaminotoluene	95-80-7	0.9964	0.003	0.00150	**0.00151**
4-methoxy-m-phenylenediamine	615-05-4	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
2-naphtylamine	91-59-8	0.986	0.005	0.00250	**0.00254**
4-aminobiphenyl	92-67-1	0.9961	0.003	0.00150	**0.00151**
4.4'-oxydianiline	101-80-4	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
Benzidine	92-87-5	0.9792	0.0075	0.00375	**0.00383**
4.4'-methylenedianiline	101-77-9	0.994	0.005	0.00250	**0.00252**
4.4'-methylenedi-o-toluidine	838-88-0	0.9919	0.9919	0.00225	**0.00227**
O-tolidine	119-93-7	0.995	0.005	0.00250	**0.00251**
4.4'-thiodianiline	139-65-1	0.9974	0.0036	0.00180	**0.00180**
2.2'dichloro-4.4'-methylenedianiline	101-14-4	0.9055	0.0112	0.00560	**0.00618**
3.3'-dimethoxybenzidine	119-90-4	0.9766	0.009	0.00450	**0.00461**
3.3'-dichlorobenzidine	91-94-1	0.9939	0.004	0.00200	**0.00201**
4-aminoazobenzene	60-09-3	0.9859	0.003	0.00150	**0.00152**
2.6-xylidine	87-62-7	0.9885	0.0033	0.00165	**0.00167**
2.4-xylidine	95-68-1	0.986	0.005	0.00250	**0.00254**

Préparation des échantillons F_S

Les principales sources d'incertitudes influentes lors de la préparation des solutions d'échantillons sont la masse de l'échantillon m_s, le volume de dilution F_D et l'extraction F_{Ex}.

Ces trois contributions sont combinées pour donner l'incertitude-type de préparation d'échantillon $u(F_S)$ obtenu selon l'Equation VIII-17 suivante :

$$u(F_S) = \sqrt{u(m_s)^2 + u(F_D)^2 + u(F_{Ex})^2} \qquad \text{Eq.VIII-17}$$

Les résultats de calcul de l'incertitude-type de préparation d'échantillon $u(F_S)$ pour les trois niveaux de concentration des amines sont regroupés dans Tableau VIII-4.

Tableau VIII-4: Résultats de calcul d'incertitude relative de la préparation pour les 22 amines azoïques

Value	Standard uncertainty of mass	Relative uncertainty of mass	Standard uncertainty of dilution	Relative uncertainty of dilution	Standard uncertainty of extraction	Standard uncertainty of sample preparation	Relative uncertainty of sample preparation
For 21 amines							
1	0.0354	0.0354	0.17629	0.008828	0.02743	0.0456	0.0456
15	0.1061	0.0071				0.0297	0.0020
30	0.1061	0.0035				0.0290	0.0010
For amine 4-aminoazobenzene							
1	0.0354	0.0354	0.17629	0.008828	0.03600	0.0512	0.0512
15	0.1061	0.0071				0.0377	0.0025
30	0.1061	0.0035				0.0372	0.0012

Répétabilité R

L'incertitude liée à la répétabilité de la méthode est l'un des principaux facteurs influençant sur l'incertitude globale, elle recueille toutes les contributions possibles comme indiquée dans les Figures VIII-2 et VIII-3. Elle est quantifiée en termes d'écart-type de la valeur mesurée issue des résultats de la validation pour le GUM MP, est calculée en effectuant neuf répétitions indépendantes. Concernant le GUM 1P la répétabilité est déterminée en effectuant dix répétitions distinctes. Les incertitudes associées à la répétabilité de la méthode sont indiquées dans le Tableau VIII-5.

Tableau VIII-5: Valeurs des incertitudes relatives associées à la répétabilité pour les 22 amines azoïques

CAS n°	GUM single point				GUM multiple points			
	Mean mg.L^{-1}	**Standard deviation**	**Standard uncertainty**	**Relative uncertainty**	**Mean mg.L^{-1}**	**Standard deviation**	**Standard uncertainty**	**Relative uncertainty**
95-53-4	31.79	0.53	0.16602	**0.00522**	1.0328	0.0418	0.0139	**0.0135**
					15.8737	0.3184	0.1061	**0.0067**
					31.7176	0.5061	0.1687	**0.0053**
90-04-0	31.91	0.69	0.21874	**0.00686**	0.9968	0.0335	0.0112	**0.0112**
					16.0866	0.3389	0.1130	**0.0070**
					31.7860	0.6098	0.2033	**0.0064**
106-47-8	31.80	1.13	0.35652	**0.01121**	0.9994	0.0414	0.0138	**0.0138**
					15.6055	0.4618	0.1539	**0.0099**
					31.6497	1.0886	0.3629	**0.0115**
120-71-8	32.44	0.65	0.20409	**0.00629**	1.0403	0.0531	0.0177	**0.0170**
					16.0238	0.3682	0.1227	**0.0077**
					32.4460	0.6845	0.2282	**0.0070**
137-17-7	33.45	1.08	0.34224	**0.01023**	1.0678	0.0414	0.0138	**0.0129**
					16.4069	0.5006	0.1669	**0.0102**
					33.2692	0.9781	0.3260	**0.0098**
95-69-2	31.33	0.95	0.29898	**0.00954**	1.0437	0.0550	0.0183	**0.0176**
					15.3931	0.3602	0.1201	**0.0078**
					31.1684	0.8353	0.2784	**0.0089**
95-80-7	15.54	0.07	0.02308	**0.00149**	0.9109	0.0948	0.0316	**0.0347**
					9.1319	0.3023	0.1008	**0.0110**
					15.5331	0.0734	0.0245	**0.0016**
615-05-4	9.43	0.23	0.07149	**0.00758**	1.2099	0.0303	0.0101	**0.0083**
					4.4243	0.1287	0.0429	**0.0097**

					9.4597	0.2235	0.0745	**0.0079**
91-59-8	31.36	0.60	0.19113	**0.00609**	1.0420	0.0508	0.0169	**0.0163**
					15.2927	0.2446	0.0815	**0.0053**
					31.3716	0.6404	0.2135	**0.0068**
92-67-1	31.00	1.00	0.31600	**0.01020**	0.9883	0.0689	0.0230	**0.0232**
					15.2650	0.4795	0.1598	**0.0105**
					30.9522	1.0501	0.3500	**0.0113**
101-80-4	31.58	0.93	0.29302	**0.00928**	0.9947	0.0601	0.0200	**0.0201**
					15.2033	0.4840	0.1613	**0.0106**
					31.4525	0.8780	0.2927	**0.0093**
92-87-5	32.16	0.93	0.29418	**0.00915**	0.9640	0.0570	0.0190	**0.0197**
					15.5460	0.4012	0.1337	**0.0086**
					32.0740	0.9399	0.3133	**0.0098**
101-77-9	32.59	0.46	0.14601	**0.00448**	1.0232	0.0237	0.0079	**0.0077**
					16.0397	0.2848	0.0949	**0.0059**
					32.5517	0.4737	0.1579	**0.0049**
838-88-0	32.36	0.81	0.25540	**0.00789**	1.0635	0.0606	0.0202	**0.0190**
					15.6002	0.5073	0.1691	**0.0108**
					32.3232	0.8471	0.2824	**0.0087**
119-93-7	31.62	0.76	0.24140	**0.00764**	0.9634	0.0591	0.0197	**0.0205**
					15.7612	0.4687	0.1562	**0.0099**
					31.4901	0.6926	0.2309	**0.0073**
139-65-1	32.28	0.69	0.21892	**0.00678**	0.9696	0.0687	0.0229	**0.0236**
					15.5928	0.3914	0.1305	**0.0084**
					32.3704	0.6739	0.2246	**0.0069**
101-14-4	32.68	0.54	0.17205	**0.00526**	1.0342	0.0325	0.0108	**0.0105**
					16.1915	0.5229	0.1743	**0.0108**
					32.6911	0.5754	0.1918	**0.0059**
119-90-4	32.66	0.74	0.23261	**0.00712**	1.0490	0.0449	0.0150	**0.0143**
					15.7123	0.2719	0.0906	**0.0058**
					32.5941	0.7447	0.2482	**0.0076**
91-94-1	32.60	0.70	0.22043	**0.00676**	1.0404	0.0489	0.0163	**0.0157**
					16.0997	0.5959	0.1986	**0.0123**
					32.5973	0.7393	0.2464	**0.0076**
60-09-3	29.90	0.59	0.18558	**0.00621**	1.2215	0.0271	0.0090	**0.0074**
					16.1454	0.3320	0.1107	**0.0069**
					29.9237	0.6154	0.2051	**0.0069**
87-62-7	31.91	0.89	0.28237	**0.00885**	1.0123	0.0326	0.0109	**0.0107**
					16.2953	0.2418	0.0806	**0.0049**
					31.7729	0.8219	0.2740	**0.0086**
95-68-1	31.91	0.89	0.28237	**0.00885**	1.0123	0.0326	0.0109	**0.0107**
					16.2953	0.2418	0.0806	**0.0049**
					31.7729	0.8219	0.2740	**0.0086**

GC-MS A_s et A_{std}

Les conditions chromatographiques notamment la température de la colonne et de l'injecteur, le détecteur MSD et le débit de gaz sont des facteurs qui entraînent la variabilité du temps de rétention et de l'intégration de l'aire du pic. L'évaluation de l'effet de ces facteurs sur le résultat est réalisée en calculant la précision de la GC-MS en effectuant une série de dix répétitions. Le Tableau VIII-6 résume les résultats de calcul de l'incertitude de système GC-MS.

Tableau VIII-6: Incertitude-type associée au système GC-MS

CAS n°	Factors	Mean	Standard deviation	Standard uncertainty	Standard uncertainty GC-MS
95-53-4	Retention time	2.856	$4.68\ 10^{-16}$	$1.48\ 10^{-16}$	**0.01761**
	Peak area	2.03	$5.57\ 10^{-02}$	0.01761	
90-04-0	Retention time	3.389	$4.68\ 10^{-16}$	$1.48\ 10^{-16}$	**0.00773**
	Peak area	1.18	$2.44\ 10^{-02}$	0.00773	
106-47-8	Retention time	3.556	0	0	**0.01685**
	Peak area	1.61	$5.33\ 10^{-02}$	0.01685	
120-71-8	Retention time	3.921	$4.68\ 10^{-16}$	$1.48\ 10^{-16}$	**0.00739**
	Peak area	1.55	$2.34\ 10^{-02}$	0.00739	
137-17-7	Retention time	4.043	0	0	**0.00870**
	Peak area	1.69	$2.75\ 10^{-02}$	0.00870	
95-69-2	Retention time	4.104	0	0	**0.01420**
	Peak area	1.10	$4.49\ 10^{-02}$	0.01420	
95-80-7	Retention time	4.56	$9.36\ 10^{-16}$	$2.96\ 10^{-16}$	**0.00066**
	Peak area	0.44	$2.07\ 10^{-03}$	0.00066	
615-05-4	Retention time	5.0268	$4.22\ 10^{-04}$	$1.33\ 10^{-04}$	**0.00036**
	Peak area	0.04	$1.04\ 10^{-03}$	0.00033	
91-59-8	Retention time	5.4948	$4.22\ 10^{-04}$	$1.33\ 10^{-04}$	**0.02274**
	Peak area	2.79	$7.19\ 10^{-02}$	0.02274	
92-67-1	Retention time	6.443	0	0	**0.02769**
	Peak area	3.01	$8.76\ 10^{-02}$	0.02769	
101-80-4	Retention time	7.962	$1.87\ 10^{-15}$	$5.92\ 10^{-16}$	**0.00874**
	Peak area	1.09	$2.76\ 10^{-02}$	0.00874	
92-87-5	Retention time	8.0005	$5.27\ 10^{-04}$	$1.67\ 10^{-04}$	**0.05668**
	Peak area	2.65	$1.79\ 10^{-01}$	0.05668	
101-77-9	Retention time	8.039	0	0	**0.04059**
	Peak area	1.11	$1.28\ 10^{-01}$	0.04059	
838-88-0	Retention time	8.708	0	0	**0.00832**
	Peak area	1.01	$2.63\ 10^{-02}$	0.00832	
119-93-7	Retention time	8.842	0	0	**0.03797**
	Peak area	2.44	$1.20\ 10^{-01}$	0.03797	
139-65-1	Retention time	9.11	0	0	**0.00794**
	Peak area	1.24	$2.51\ 10^{-02}$	0.00794	
101-14-4	Retention time	9.607	0	0	**0.00405**
	Peak area	0.69	$1.28\ 10^{-02}$	0.00405	
119-90-4	Retention time	9.607	0	0	**0.01472**
	Peak area	1.14	$4.66\ 10^{-02}$	0.01472	
91-94-1	Retention time	9.6165	$1.87\ 10^{-15}$	$5.92\ 10^{-16}$	**0.02273**
	Peak area	1.50	$7.19\ 10^{-02}$	0.02273	
60-09-3	Retention time	7.8476	$5.16\ 10^{-04}$	$1.63\ 10^{-04}$	**0.07667**
	Peak area	1.46	$2.42\ 10^{-01}$	0.07667	
87-62-7	Retention time	3.358	$4.68\ 10^{-16}$	$1.48\ 10^{-16}$	**0.01752**
	Peak area	1.47	$5.54\ 10^{-02}$	0.01752	
95-68-1	Retention time	3.358	$4.68\ 10^{-16}$	$1.48\ 10^{-16}$	**0.01752**
	Peak area	1.47	$5.54\ 10^{-02}$	0.01752	

Recouvrement F_R

Le biais ou le recouvrement de la méthode analytique avait été évalué au cours de l'étude de validation afin d'étudier la justesse de la méthode via l'utilisation des matrices de textile blanc dopés. Le Tableau VIII-7 regroupe ces résultats.

Tableau VIII-7: Evaluation de l'incertitude-relative associée au recouvrement

CAS n°	Concentration $mg.L^{-1}$	Recovery, %	Mean, %	Standard deviation, %	Standard uncertainty	Relative uncertainty
95-53-4	1	103.28	104.94	1.44	0.00589	**$5.62\ 10^{-05}$**
	15	105.82				
	30	105.73				
87-62-7	1	101.23	105.26	3.74	0.01528	**$1.45\ 10^{-04}$**
	15	108.64				
	30	105.91				
95-68-1	1	101.23	105.26	3.74	0.01528	**$1.45\ 10^{-04}$**
	15	108.64				
	30	105.91				
90-04-0	1	99.68	104.29	4.05	0.01652	**$1.58\ 10^{-04}$**
	15	107.24				
	30	105.95				
106-47-8	1	99.94	103.16	2.88	0.01177	**$1.14\ 10^{-04}$**
	15	104.04				
	30	105.50				
120-71-8	1	104.03	106.34	2.11	0.00859	**$8.08\ 10^{-05}$**
	15	106.83				
	30	108.15				
137-17-7	1	106.78	109.02	2.08	0.00849	**$7.79\ 10^{-05}$**
	15	109.38				
	30	110.90				
95-69-2	1	104.37	103.63	0.90	0.00369	**$3.56\ 10^{-05}$**
	15	102.62				
	30	103.89				
95-80-7	1	91.09	67.91	20.58	0.08403	**$1.24\ 10^{-03}$**
	15	60.88				
	30	51.77				
615-05-4	1	80.99	47.34	29.16	0.11905	**$2.51\ 10^{-03}$**
	15	29.50				
	30	31.53				
91-59-8	1	104.20	103.57	1.42	0.00579	**$5.59\ 10^{-05}$**
	15	101.95				
	30	104.57				
92-67-1	1	98.83	101.26	2.22	0.00906	**$8.94\ 10^{-05}$**
	15	101.77				
	30	103.17				
101-80-4	1	99.47	101.89	2.73	0.01113	**$1.09\ 10^{-04}$**
	15	101.36				
	30	104.84				
92-87-5	1	96.40	102.32	5.38	0.02197	**$2.15\ 10^{-04}$**
	15	103.64				
	30	106.91				
101-77-9	1	102.32	105.92	3.21	0.01311	**$1.24\ 10^{-04}$**
	15	106.93				
	30	108.51				
838-88-0	1	106.35	106.03	1.89	0.00772	**$7.28\ 10^{-05}$**
	15	104.00				
	30	107.74				
119-93-7	1	96.34	102.13	5.01	0.02045	**$2.00\ 10^{-04}$**
	15	105.07				
	30	104.97				
139-65-1	1	96.96	102.94	5.54	0.02262	**$2.20\ 10^{-04}$**
	15	103.95				
	30	107.90				
101-14-4	1	103.42	106.78	2.95	0.01206	**$1.13\ 10^{-04}$**
	15	107.94				
	30	108.97				

119-90-4	1	104.90	106.10	2.21	0.00901	**8.49 10^{-05}**
	15	104.75				
	30	108.65				
91-94-1	1	104.04	106.68	2.38	0.00971	**9.10 10^{-05}**
	15	107.33				
	30	108.66				
60-09-3	1	122.15	109.84	11.36	0.04640	**4.22 10^{-04}**
	15	107.64				
	30	99.75				

Etalonnage F_{Cal}

La quantité des amines azoïques est calculée pour le GUM MP à l'aide d'une courbe d'étalonnage de 6 points (1, 5, 10, 15, 20 and 30 mg.L^{-1}). L'incertitude d'étalonnage comprend les effets de préparation de la solution étalon tel que la dilution, la pesée et la pureté des standards, plus l'incertitude due à la prédiction inverse C_{pred} due à la droite d'étalonnage. Cette incertitude peut être calculée par l'Equation VIII-18 suivante [44]:

$$u(C_{pred}) = \frac{S_{res}}{a_1} \times \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(C_x - \bar{C})^2}{SCE_x}} \qquad \text{Eq.VIII-18}$$

Avec :

S_{res}: Ecart-type résiduel de la courbe d'étalonnage.

a_1: Pente de la courbe d'étalonnage.

p: Nombre de mesures répétées effectuées pour un échantillon donné.

n: Nombre total d'étalons utilisés pour la réalisation de la courbe d'étalonnage.

C_x: Concentration d'échantillon calculée

$\bar{C}$: Valeur moyenne de toutes les concentrations d'étalonnage.

SCE_x : Somme des carrées des écarts $\sum(C_i - \bar{C})^2$

C_i: Concentration d'i-ème étalon.

Les valeurs d'incertitude-type associée à l'effet d'étalonnage ont été calculées pour les 22 amines, et les valeurs d'incertitude relative ont été calculées en divisant les valeurs d'incertitude type par la moyenne des concentrations prédite. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau VIII-8.

Tableau VIII-8: Incertitude associée à la courbe d'étalonnage

CAS n°	Concentration mg.L^{-1}	S_{res}/a_1	C_{pred}	$(C_x - \overline{C})^2$	$\sqrt{\frac{1}{p}+\frac{1}{n}+\frac{(C_x-\overline{C})^2}{SCE_x}}$	Uncertainty C_{pred}	Relative uncertainty C_{pred}
95-53-4	1	0.0638	1.0328	155.4319	0.6523	0.0416	**0.0403**
	15		15.8737	5.6345	0.6247	0.0398	**0.0025**
	30		31.7176	331.8827	0.6835	0.0436	**0.0014**
87-62-7	1	0.0750	1.0123	155.9417	0.6523	0.0489	**0.0483**
	15		16.2953	7.8136	0.6251	0.0469	**0.0029**
	30		31.7729	333.9003	0.6835	0.0513	**0.0016**
95-68-1	1	0.0750	1.0123	155.9417	0.6523	0.0489	**0.0483**
	15		16.2953	7.8136	0.6251	0.0469	**0.0029**
	30		31.7729	333.9003	0.6835	0.0513	**0.0016**
90-04-0	1	0.0525	0.9968	156.3304	0.6523	0.0342	**0.0343**
	15		16.0866	6.6902	0.6249	0.0328	**0.0020**
	30		31.7860	334.3776	0.6835	0.0359	**0.0011**
106-47-8	1	0.0937	0.9994	156.2651	0.6525	0.0611	**0.0612**
	15		15.6055	4.4331	0.6244	0.0585	**0.0037**
	30		31.6497	329.4129	0.6830	0.0640	**0.0020**
120-71-8	1	0.0531	1.0403	155.2443	0.6510	0.0346	**0.0333**
	15		16.0238	6.3694	0.6248	0.0332	**0.0021**
	30		32.4460	358.9508	0.6853	0.0364	**0.0011**
137-17-7	1	0.0577	1.0678	154.5584	0.6496	0.0375	**0.0351**
	15		16.4069	8.4500	0.6251	0.0360	**0.0022**
	30		33.2692	390.8203	0.6873	0.0396	**0.0012**
95-69-2	1	0.0876	1.0437	155.1595	0.6533	0.0572	**0.0548**
	15		15.3931	3.5837	0.6243	0.0547	**0.0036**
	30		31.1684	312.1726	0.6820	0.0597	**0.0019**
95-80-7	1	0.0652	0.9109	158.4850	0.7434	0.0485	**0.0532**
	15		9.1319	19.0801	0.6392	0.0417	**0.0046**
	30		15.5331	4.1333	0.6270	0.0409	**0.0026**
615-05-4	1	0.0775	1.2099	151.0457	0.9345	0.0724	**0.0599**
	15		4.4243	82.3678	0.8081	0.0626	**0.0142**
	30		9.4597	16.3243	0.6643	0.0515	**0.0054**
91-59-8	1	0.0426	1.0420	155.2015	0.6529	0.0278	**0.0267**
	15		15.2927	3.2139	0.6242	0.0266	**0.0017**
	30		31.3716	319.3952	0.6826	0.0291	**0.0009**
92-67-1	1	0.0438	0.9883	156.5436	0.6538	0.0286	**0.0289**
	15		15.2650	3.1153	0.6242	0.0273	**0.0018**
	30		30.9522	304.5792	0.6812	0.0298	**0.0010**
101-80-4	1	0.0586	0.9947	156.3827	0.6529	0.0383	**0.0385**
	15		15.2033	2.9013	0.6242	0.0366	**0.0024**
	30		31.4525	322.2924	0.6825	0.0400	**0.0013**
92-87-5	1	0.1304	0.9640	157.1517	0.6518	0.0850	**0.0882**
	15		15.5460	4.1859	0.6244	0.0814	**0.0052**
	30		32.0740	344.9945	0.6840	0.0892	**0.0028**
101-77-9	1	0.0932	1.0232	155.6695	0.6509	0.0606	**0.0593**
	15		16.0397	6.4499	0.6248	0.0582	**0.0036**
	30		32.5517	362.9664	0.6855	0.0639	**0.0020**
838-88-0	1	0.0549	1.0635	154.6664	0.6511	0.0358	**0.0336**
	15		15.6002	4.4108	0.6244	0.0343	**0.0022**
	30		32.3232	354.3135	0.6850	0.0376	**0.0012**
119-93-7	1	0.0644	0.9634	157.1654	0.6529	0.0420	**0.0436**
	15		15.7612	5.1128	0.6246	0.0402	**0.0026**
	30		31.4901	323.6447	0.6826	0.0440	**0.0014**
139-65-1	1	0.0633	0.9696	157.0106	0.6513	0.0412	**0.0425**
	15		15.5928	4.3798	0.6244	0.0395	**0.0025**
	30		32.3704	356.0918	0.6848	0.0434	**0.0013**
101-14-4	1	0.0458	1.0342	155.3969	0.6506	0.0298	**0.0288**
	15		16.1915	7.2441	0.6249	0.0286	**0.0018**
	30		32.6911	368.2987	0.6859	0.0314	**0.0010**
119-90-4	1	0.0683	1.0490	155.0267	0.6507	0.0445	**0.0424**

	15		15.7123	4.8945	0.6245	0.0427	**0.0027**
	30		32.5941	364.5828	0.6856	0.0468	**0.0014**
91-94-1	1	0.0900	1.0404	155.2416	0.6507	0.0586	**0.0563**
	15		16.0997	6.7582	0.6248	0.0562	**0.0035**
	30		32.5973	364.7059	0.6856	0.0617	**0.0019**
60-09-3	1	0.0675	1.2215	150.7612	0.6554	0.0442	**0.0362**
	15		16.1454	6.9984	0.6251	0.0422	**0.0026**
	30		29.9237	269.7382	0.6794	0.0458	**0.0015**

3.1.3 Calcul de l'incertitude-type combinée

Étant donné que les composantes d'incertitude individuelles sont estimées et exprimées sous forme d'incertitude-types, la loi de propagation de l'incertitude est utilisée pour tenir compte de toutes les sources d'incertitude, c'est-à-dire la préparation de l'échantillon, l'incertitude liée à l'étalonnage, répétabilité de la méthode, l'incertitude associée aux systèmes GC-MS et au recouvrement pour le GUM MP. Pour le GUM 1P, il faut prendre en considération les sources suivantes : la masse, pureté, la dilution, l'extraction, la répétabilité et le système GC-MS. En utilisant l'équation de propagation de la variance, l'incertitude standard combinée est calculée en combinant les incertitudes type et les incertitudes type relatives comme décrit dans l'Equation VIII-9.

Les résultats de calcul de l'incertitude-type combinée, l'incertitude élargie et de l'incertitude élargie relative, pour les 22 amines, ont été récapitulés dans le Tableau VIII-9.

Tableau VIII-9: Résumé des résultats de l'incertitude-type combinée, l'incertitude élargie et de l'incertitude élargie relative, pour les 22 amines en utilisant GUM 1P et MP.

CAS n°	GUM single point				GUM multiple points			
	Mean mg.Kg^{-1}	**Combined uncertainty mg.Kg^{-1}**	**Expanded uncertainty mg.Kg^{-1}**	**Relative expanded uncertainty %**	**Mean mg.Kg^{-1}**	**Combined uncertainty mg.Kg^{-1}**	**Expanded uncertainty mg.Kg^{-1}**	**Relative expanded uncertainty %**
95-53-4	151.59	4.50	9.00	**5.93**	5.16	0.31	0.63	**12.19**
					79.37	2.29	4.58	**5.77**
					158.59	4.52	9.04	**5.70**
90-04-0	147.77	4.60	9.20	**6.22**	4.98	0.29	0.59	**11.75**
					80.43	2.29	4.58	**5.70**
					158.93	5.10	10.21	**6.42**
106-47-8	146.97	5.04	10.08	**6.86**	5.00	0.39	0.78	**15.66**
					78.03	2.36	4.73	**6.06**
					158.25	5.01	10.03	**6.34**
120-71-8	153.08	4.65	9.30	**6.08**	5.20	0.30	0.59	**11.37**
					80.12	2.30	4.61	**5.75**
					162.23	4.67	9.33	**5.75**
137-17-7	146.30	4.61	9.22	**6.30**	5.34	0.30	0.59	**11.09**
					82.03	2.36	4.72	**5.75**
					166.35	4.77	9.55	**5.74**
95-69-2	147.42	5.28	10.56	**7.17**	5.22	0.37	0.75	**14.29**
					76.97	2.32	4.63	**6.02**

					155.84	4.60	9.20	**5.90**
95-80-7	77.42	2.24	4.48	**5.79**	4.55	0.39	0.78	**17.18**
					45.66	0.91	1.82	**3.98**
					77.67	0.52	1.03	**1.33**
615-05-4	46.93	1.46	2.92	**6.22**	6.05	0.38	0.76	**12.58**
					22.12	1.30	2.59	**11.72**
					47.30	1.49	2.98	**6.31**
91-59-8	148.72	4.72	9.44	**6.35**	5.21	0.28	0.56	**10.73**
					76.46	2.27	4.53	**5.92**
					156.86	4.56	9.12	**5.81**
92-67-1	146.67	4.87	9.74	**6.64**	4.94	0.30	0.60	**12.05**
					76.33	2.36	4.73	**6.19**
					154.76	4.87	9.74	**6.29**
101-80-4	144.80	4.69	9.37	**6.47**	4.97	0.32	0.63	**12.76**
					76.02	2.37	4.74	**6.24**
					157.26	4.87	9.74	**6.20**
92-87-5	153.87	6.68	13.37	**8.69**	4.82	0.52	1.03	**21.47**
					77.73	2.35	4.71	**6.05**
					160.37	5.67	11.34	**7.07**
101-77-9	155.10	9.33	18.67	**12.04**	5.12	0.42	0.84	**16.33**
					80.20	2.29	4.59	**5.72**
					162.76	7.78	15.56	**9.56**
838-88-0	149.68	4.81	9.62	**6.43**	5.32	0.30	0.60	**11.35**
					78.00	2.38	4.75	**6.09**
					161.62	4.70	9.39	**5.81**
119-93-7	140.86	5.18	10.36	**7.35**	4.82	0.34	0.68	**14.15**
					78.81	2.36	4.71	**5.98**
					157.45	5.44	10.89	**6.92**
139-65-1	153.50	4.77	9.53	**6.21**	4.85	0.33	0.67	**13.82**
					77.96	2.32	4.64	**5.95**
					161.85	5.62	11.24	**6.95**
101-14-4	136.49	4.24	8.48	**6.21**	5.17	0.28	0.55	**10.69**
					80.96	2.37	4.74	**5.86**
					163.46	4.80	9.60	**5.87**
119-90-4	139.78	4.88	9.76	**6.98**	5.25	0.33	0.65	**12.42**
					78.56	2.28	4.55	**5.80**
					162.97	4.71	9.41	**5.78**
91-94-1	153.58	5.65	11.29	**7.35**	5.20	0.38	0.76	**14.55**
					80.50	2.43	4.85	**6.03**
					162.99	4.74	9.48	**5.82**
60-09-3	133.70	10.74	21.48	**16.07**	6.11	0.41	0.82	**13.46**
					80.73	2.90	5.79	**7.17**
					149.62	8.99	17.98	**12.02**
87-62-7	146.51	5.06	10.11	**6.90**	5.06	0.34	0.68	**13.51**
					81.48	2.27	4.53	**5.57**
					158.86	5.09	10.19	**6.41**
95-68-1	146.14	5.05	10.10	**6.91**	5.06	0.34	0.68	**13.51**
					81.48	2.27	4.53	**5.57**
					158.86	5.09	10.19	**6.41**

3.2 Application de la méthode Monte-Carlo

En utilisant la méthode de Monte Carlo, les résultats de la concentration des amines azoïques ont été obtenus à partir de $M = 10^6$ simulations de chaque paramètre d'entrée [90]. Ce nombre est suffisamment important pour garantir la stabilité des résultats au sens statistique.

L'implémentation du MCS a été réalisée par le logiciel Matlab via un programme composé des fonctions suivantes selon le type de distribution:

Pour une distribution normale : $NORMRND(mean, standard\ deviation, M, 1)$

Distribution rectangulaire : $a_{min} + (a_{max} - a_{min})RAND(M, 1)$

Et la distribution triangulaire : $a_{min} + (\frac{a_{max} - a_{min}}{2})((RAND(M, 1) + (RAND(M, 1))$

Où a_{min} et a_{max} représentent les limites inférieure et supérieure de la distribution, et la fonction $RAND$ renvoie un nombre aléatoire supérieur à 0 et inférieur à 1.

Des simulations des paramètres d'entrée sont réalisées, permettant ainsi d'évaluer la distribution des résultats obtenus (paramètres de sortie). L'incertitude standard combinée, calculée comme l'écart-type des résultats, ainsi que la moyenne des résultats, est utilisée comme estimations de la mesurande, en l'occurrence la concentration de l'amine. Les fonctions de densité de probabilité (PDF) des différentes quantités d'entrées pour les 22 amines sont présentées dans Annexe I, et un exemple pour l'amine 106-47-8 est donné dans le Tableau VIII-10. Les informations contenues dans ce tableau permettent de calculer facilement la moyenne, l'écart-type et l'intervalle de confiance de la quantité de sortie par la propagation de ces distributions. La Figure VIII-4 montre l'histogramme des résultats simulés pour l'amine 106-47-8, il s'agit d'une distribution relativement symétrique, similaire à la distribution normale. Même remarque a été tiré pour les autres amines et leurs PDF de sortie sont présentées dans Annexe I [87].

Tableau VIII-10: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 106-47-8.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.994	0.00150	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.631	0.01685	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.607	0.01685	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.01121	N/A	N/A

Les résultats de la simulation de Monte-Carlo sont résumés dans le Tableau 11. Les incertitudes élargies calculées par la méthode de MCS sont de 1.01 à 1.08 fois plus élevées ou faible que les incertitudes GUM 1P, et ils sont de 1.01 à 1.30 par rapport au GUM MP pour la concentration théorique 30 mg.L^{-1} qui correspond 150 mg.Kg^{-1} sauf pour l'amine 95-80-7, il est de 4.02. Cette grande différence peut être due au facteur de recouvrement utilisé par le cadre d'incertitude du GUM MP dans l'estimation de l'incertitude standard de recouvrement puisque cette amine est parmi les amines qui sont connues par leurs instabilités.

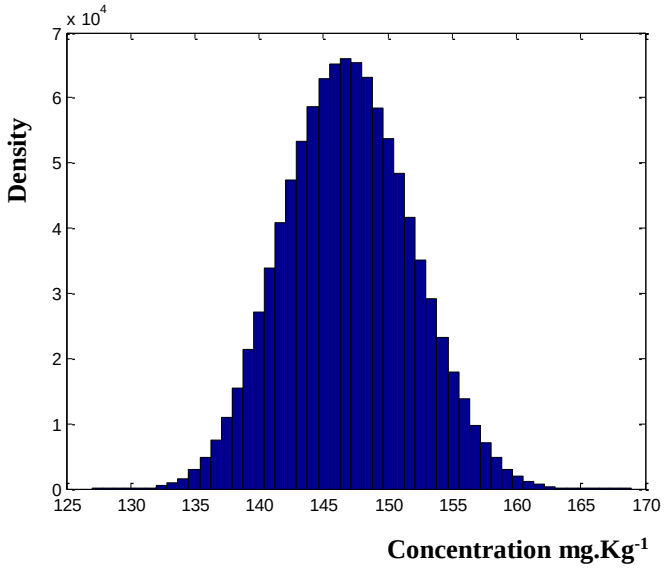


Figure VIII-4 : Représentation graphique approximative de la fonction de densité de probabilité (PDF) de la quantité de sortie en fonction de la concentration en amine azoïque 106-47-8.

Tableau VIII-11: Résultats de la simulation de Monte-Carlo.

CAS n°	Mean mg.Kg^{-1}	Standard uncertainty mg.Kg^{-1}	Expended uncertainty mg.Kg^{-1}	Relative Expended uncertainty %	Skewness	Coverage factor k	Confidence interval for 95%	
							Lower	Upper
95-53-4	151.55	4.69	9.07	**5.99**	0.07	1.93	**142.65**	**160.80**
90-04-0	147.74	4.46	8.60	**5.82**	0.07	1.93	**139.30**	**156.51**
106-47-8	146.91	4.91	9.52	**6.48**	0.08	1.94	**137.59**	**156.63**
120-71-8	153.08	4.50	8.66	**5.66**	0.06	1.92	**144.58**	**161.90**
137-17-7	146.30	4.47	8.63	**5.90**	0.07	1.93	**137.83**	**155.09**
95-69-2	147.50	5.17	10.03	**6.80**	0.09	1.94	**137.71**	**157.77**
95-80-7	77.36	2.16	4.14	**5.35**	0.05	1.92	**73.28**	**81.56**
615-05-4	46.50	1.41	2.71	**5.83**	0.07	1.93	**43.84**	**49.26**
91-59-8	148.75	4.58	8.85	**5.95**	0.07	1.93	**140.08**	**157.78**
92-67-1	146.64	4.74	9.18	**6.26**	0.08	1.94	**137.65**	**156.00**
101-80-4	144.87	4.56	8.82	**6.09**	0.07	1.93	**136.22**	**153.86**
92-87-5	153.90	6.58	12.86	**8.36**	0.13	1.95	**141.44**	**167.17**
101-77-9	155.31	9.31	18.23	**11.74**	0.18	1.96	**137.87**	**174.33**
838-88-0	149.67	4.67	9.03	**6.03**	0.07	1.93	**140.82**	**158.87**
119-93-7	140.85	5.07	9.85	**6.99**	0.09	1.94	**131.24**	**150.94**
139-65-1	153.43	4.62	8.91	**5.81**	0.07	1.93	**144.68**	**162.50**
101-14-4	136.60	4.11	7.93	**5.81**	0.07	1.93	**128.83**	**144.69**
119-90-4	139.78	4.76	9.24	**6.61**	0.09	1.94	**130.76**	**149.25**
91-94-1	153.61	5.53	10.76	**7.00**	0.10	1.95	**143.12**	**164.64**
60-09-3	133.95	10.73	21.01	**15.68**	0.22	1.96	**114.08**	**156.09**
87-62-7	146.48	4.93	9.56	**6.53**	0.08	1.94	**137.14**	**156.25**
95-68-1	146.12	4.92	9.55	**6.53**	0.09	1.94	**136.78**	**155.89**

L'intervalle de confiance est également estimé à partir des résultats de MCS, en utilisant les percentiles pour les pourcentages 2.5 et 97.5 % qui correspond respectivement au limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance. Ce dernier est quasiment asymétrique par rapport à la moyenne et compatible avec la distribution avec des facteurs de couverture k relativement faible variant de 1.92 à 1.96 par rapport au facteur de couverture utilisé par ISO-GUM qui est égale à 2 pour le calcul de l'incertitude élargie.

3.3 Comparaison entre GUM et MCS

Afin de vérifier la concordance entre l'approche de GUM et la stimulation de Monte-Carlo (MCS), un calcul des deux paramètres d_{low} et d_{high} a été effectué selon les formules de l'Equation VIII-12. Nous avons ensuite comparé ces valeurs avec le degré d'approximation δ en vérifiant la condition suivante (d_{low} et d_{high}) < δ. Avec $\delta = 0.05$, pour notre cas.

Une synthèse de l'ensemble des calculs effectués pour tous les 22 amines sont présentée dans le Tableau VIII-12. Sur la base de ces résultats, on trouve que le critère décrit par le complément 1 de GUM est n'est pas vérifié puisque (d_{low} et d_{high}) > δ.

Tableau VIII-12: Validation des résultats de l'approche GUM 1P par la MCS.

CAS n°	GUM single point		MCS		d_{low}	d_{high}	δ
	y	U_p	y_{low}	y_{high}			
95-53-4	151.59	9.00	142.65	160.80	0.06	0.21	0.05
90-04-0	147.77	9.20	139.30	156.51	0.73	0.46	0.05
106-47-8	146.97	10.08	137.59	156.63	0.70	0.42	0.05
120-71-8	153.08	9.30	144.58	161.90	0.80	0.48	0.05
137-17-7	146.30	9.22	137.83	155.09	0.76	0.43	0.05
95-69-2	147.42	10.56	137.71	157.77	0.86	0.21	0.05
95-80-7	77.42	4.48	73.28	81.56	0.33	0.35	0.05
615-05-4	46.93	2.92	43.84	49.26	0.17	0.60	0.05
91-59-8	148.72	9.44	140.08	157.78	0.81	0.38	0.05
92-67-1	146.67	9.74	137.65	156.00	0.73	0.41	0.05
101-80-4	144.80	9.37	136.22	153.86	0.79	0.31	0.05
92-87-5	153.87	13.37	141.44	167.17	0.94	0.07	0.05
101-77-9	155.10	18.67	137.87	174.33	1.45	0.57	0.05
838-88-0	149.68	9.62	140.82	158.87	0.76	0.43	0.05
119-93-7	140.86	10.36	131.24	150.94	0.74	0.27	0.05
139-65-1	153.50	9.53	144.68	162.50	0.71	0.53	0.05
101-14-4	136.49	8.48	128.83	144.69	0.82	0.28	0.05
119-90-4	139.78	9.76	130.76	149.25	0.73	0.29	0.05
91-94-1	153.58	11.29	143.12	164.64	0.84	0.23	0.05
60-09-3	133.70	21.48	114.08	156.09	1.87	0.91	0.05
87-62-7	146.51	10.11	137.14	156.25	0.73	0.37	0.05
95-68-1	146.14	10.10	136.78	155.89	0.74	0.35	0.05

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que le modèle basé sur la loi de propagation des variances n'est pas valide. Également, on constate que les deux méthodes GUM et MCS donnent des résultats statistiquement différents, et dans ce cas les résultats obtenus par la méthode MCS doivent être pris en compte.

En général, la méthode de Monte Carlo est un outil efficace pour l'estimation de l'incertitude de mesure par l'application de la loi de propagation des distributions par rapport au GUM qui utilise la loi de propagation des variances. La MCS permet de réduire le risque d'une estimation peu fiable de l'incertitude de mesure, en particulier dans les cas de modèles de mesure compliqués, sans qu'il soit nécessaire d'évaluer les dérivées partielles. Toutefois, son implémentation nécessite des compétences en statistique et particulièrement en programmation à l'aide d'un logiciel puissant tels que Matlab, R ou Python, ... [66].

En outre, l'application de ces deux approches GUM et MCS, pour estimer l'incertitude de mesure, s'est avéré complexe du moment que leur mise en œuvre exige une maitrise en matière de statistique et en métrologie. Compte tenu de ces limites d'utilisation des approches Bottom-up, d'autres méthodes e type Top-down sont proposées et suggérées pour estimer l'incertitude de mesure. Ces approches exploitent les données des cartes de contrôle (ISO 11352) ou les données des études interlaboratoire tel qu'exprimées dans la norme ISO 11352 [74] ou de tirer de manière simple et rapide l'incertitude de mesure à partir des données de validation en utilisant l'approche de l'erreur totale avec les intervalles de type β-expectation (β-ETI) ou le profil d'incertitude avec les intervalles de type β-content, γ-confidence (β,γ-CCTI).

4. Conclusion

Dans le présent travail, les deux méthodes de l'approche Bottom-up à savoir L'ISO-GUM et la méthode Monte Carlo MCS ont été appliqués, pour l'évaluation de l'incertitude des mesures de la méthode d'analyse des 22 amines azoïque dans la matrice de textile en utilisant la GC-MS. Une analyse détaillée des différentes sources d'incertitude a été réalisée. Les résultats ont été calculés sur la base des deux méthodes d'étalonnage différentes pour GUM à un point (1P) et à multiples points (MP) et la simulation de Monte-Carlo. Les incertitudes et les intervalles de confiance calculées pour chaque amine ont été comparés, ce qui nous a permis de déduire que l'incertitude estimée avec les deux approches présentait de différence significative, et que cette différence est étudiée par la comparaison des deux intervalles de confiance obtenus par le GUM et MCS.

En outre, les résultats produits par la méthode MCS sont considérés comme plus fiables, elle ne nécessite pratiquement aucune approximation du développement de Taylor et donne un intervalle de confiance à partir d'un PDF de la quantité de sortie sans faire d'hypothèse gaussienne ou autre sur la forme de cette distribution. Cependant, la connaissance des statistiques et de la métrologie est un obstacle majeur à l'application de cette approche.

IX-
Comparaison des méthodes Top-down et Bottom-up pour l'évaluation des incertitudes : étude de cas sur une méthode d'analyse des amines azoïques dans le textile par GC-MS

Résumé

L'estimation de l'incertitude de mesure constitue un enjeu majeur pour les laboratoires, car elle revêt une importance cruciale dans l'interprétation cohérente des résultats obtenus par une méthode analytique. Cette tâche exige une solide maîtrise des concepts statistiques, étant donné qu'elle permet d'évaluer le degré de confiance que l'on peut accorder à ces résultats. L'ISO a édité le Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure ISO GUM, qui établit des lignes directrices en vue d'évaluer et d'exprimer cette incertitude. Cependant, il s'est avéré que l'application de ces directives varie d'un auteur à l'autre. Cette diversité dans l'application de l'approche GUM peut compliquer la tâche de l'analyste pour une bonne estimation de l'incertitude de mesure, puisqu'il peut conduire à une sous-estimation ou à une surestimation de l'incertitude de mesure inhérente à la méthode analytique. C'est dans cette perspective que notre recherche se concentre sur une comparaison des méthodes bottom-up et top-down pour le calcul de l'incertitude. L'objectif est de déterminer la méthode la plus simple à mettre en œuvre dans le domaine de la chimie analytique tout en offrant une estimation précise et efficace.

Dans ce contexte, une série de sept approches a été élaborée pour l'estimation de l'incertitude de mesure des résultats analytiques concernant les 22 amines azoïques. Les approches top-down concernées sont la méthode de l'erreur totale, la norme ISO 11352 et la méthode basée sur une étude interlaboratoire. Face à ces méthodes, les approches Bottom-up sont également abordés à savoir la méthode universelle ISO-GUM et la Simulation de Monté Carlo. La première approche novatrice, dénommée « Erreur Totale », repose sur l'utilisation des intervalles de tolérance β-expectation ainsi que des intervalles de tolérance β-content, γ-confidence. Nous pensons que cette approche, particulièrement originale, présente une solution plus pratique et globale. En effet, l'utilisation astucieuse de ces intervalles en exploitant les données engendrées au cours du processus de validation analytique. L'Erreur Totale se positionne comme une alternative prometteuse face à la complexité des méthodes GUM traditionnelles, en simplifiant l'estimation globale de l'incertitude de mesure dans un contexte analytique. Ensuite, la norme ISO 11352 est également envisagée comme une méthode d'estimation de l'incertitude, se basant sur les données de la carte de contrôle. L'approche utilisant l'écart-type de reproductibilité est également à considérer en exploitant les données d'une étude réalisée au niveau inter laboratoire. Parallèlement, l'estimation de l'incertitude de mesure a été aussi effectuée en utilisant l'approche classique ISO GUM et son supplément 1, avec un modèle à un seul point et le modèle à plusieurs points.

Afin de confirmée la performance de l'approche d'erreur totale (dite aussi profil d'incertitude), nous avons mené une comparaison des 7 méthodes de calcul de l'incertitude de mesure en prenant comme exemple d'application une méthode de dosage simultané de 22 amines azoïques dans une matrice textile par la technique GC-MS. Ainsi, la comparaison est entreprise essentiellement par une régression linéaire multiple suivie par des tests de comparaison deux à deux des approches : le test de Tukey et le test de Scheffé à l'aide du logiciel R.

1. Introduction

Les mesures analytiques constituent un élément clé dans le processus décisionnel, et leur validité ont une importance primordiale. Les résultats obtenus par un laboratoire doivent être fiables et précis pour que les clients puissent prendre des décisions éclairées. Ainsi, pour garantir la validité des mesures analytiques, les analystes doivent maîtriser deux concepts fondamentaux : la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure.

La validation analytique implique la vérification des performances des méthodes analytiques utilisées pour mesurer une substance ou un composé avec une exactitude donnée, tandis que l'estimation de l'incertitude de mesure est une estimation de la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées au mesurande. Il est important de souligner que la maîtrise de ces deux concepts est une exigence incontournable pour les laboratoires cherchant à être accrédités selon la norme ISO/IEC 17025 [1], qui est une norme internationale de qualité pour les laboratoires d'étalonnage et d'essais. Les laboratoires accrédités selon cette norme sont invités à démontrer leur capacité à fournir des résultats d'essais et d'étalonnages fiables et précis, conformément aux exigences de cette norme. En somme, pour garantir la fiabilité et la validité des résultats analytiques, les laboratoires doivent mettre en place des méthodes de validation analytique et d'estimation de l'incertitude de mesures rigoureuses. Ces concepts sont des éléments clé pour obtenir une accréditation ISO/IEC 17025 et sont indispensables pour assurer la confiance des clients dans les résultats fournis par le laboratoire.

En réalité, l'estimation de l'incertitude de mesure est considérée comme le principal problème des laboratoires car elle requiert un haut degré de technicité et la maîtrise parfaite d'outils statistiques. Des guides et des normes d'évaluation de l'incertitude ont été publiés pour aider les analystes dans cette direction, la plus reconnus est la norme ISO 98-3 [42] nommé aussi la méthode ISO-GUM qui a été initialement proposée pour quantifier l'incertitude des

mesures physiques et a ensuite été adaptée par EURACHEM/ CITAC [44] pour les mesures de la chimique analytique, elle est basée sur la loi de propagation des variances. De plus, le supplément 1 de GUM , guide ISO 98-3/Suppl.1 pour l'estimation de l'incertitude avec la méthode de Monte-Carlo (MCS) [43] qui est basé sur la loi de propagation des distributions de probabilité (PDF) a été ensuite publier pour surmonter certaines complexités que l'approche GUM est incapable de les gérer tel que le calcul des dérivées de premier ordre de chaque composante de la mesure qui nécessite certaines compétences mathématiques et peut être fastidieux si le modèle mathématique est complexe et il n'est pas en mesure de prédire avec précision la distribution de probabilité de la quantité de sortie si les quantités d'entrée ne suivant pas une distribution normale [58]. Ces deux méthodes qui sont englobées sous le nom de l'approche Bottom-up restant complexes en termes de majeur obstacle qu'est la connaissance en mathématique et les statistiques et peuvent également être très coûteuse en temps et en ressources. [51]

C'est pourquoi d'autres méthodes Top-down sont publiées, consistant à estimer directement l'incertitude de mesure à partir des données de validation, de contrôle qualité, ou à travers des données des essais d'aptitude. Ces méthodes sont souvent plus rapides et plus faciles que celles de l'approche de Bottom-up.

À cette fin, l'objectif de cet article est, dans un premier temps, l'estimation de l'incertitude de mesure par la méthode ISO 11352 [74] et par l'approche basée sur les résultats d'une étude interlaboratoires. Nous avons pris comme cas d'application la méthode de dosage des 22 amines azoïque dans une matrice de textile par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse. Ensuite, nous avons procédé à une comparaison des estimés d'incertitudes de mesure obtenues avec les résultats de la norme ISO-GUM que ce soit pour une seul point ou multiple points, la stimulation de Monte Carlo, test interlaboratoire, l'approche de profil d'exactitude avec les intervalle de type β-expectation (β-ETI) et l'approche de profil d'incertitude en utilisant les intervalles de type β-content, γ-confidence tolérance intervalles (β,γ CCTI) qui permet d'estimer l'incertitude de mesure dans la phase de validation sans faire référence à des efforts supplémentaires et à des expériences additionnelles.

La comparaison statistique est réalisée par une régression linéaire multiple reliant les valeurs de l'incertitude avec celles de la concentration et le type de l'approche utilisée, suivie par des tests de comparaison par pairs des approches pour un niveau de confiance 95%.

Nous voulons par cette comparaison graphique et statistique de mettre la lumière sur l'efficacité, la simplicité et la flexibilité de notre approche développée au sein de notre laboratoire à donner une estimation globale de l'incertitude de mesure.

2. Expérimental

2.1 Standards et réactifs

Les 22 solutions des standards des amines azoïques ont été préparées à 4000 $mg.L^{-1}$ dans de l'acétonitrile (Sigma Aldrich, HPLC grade) à partir des standards commerciaux solides ou liquides qui ont une pureté > 98 % obtenue chez Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Allemagne), un mélange de 100 $mg.L^{-1}$ de ces 22 amines et des étalons internes Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Allemagne) à 500 $mg.L^{-1}$ sont préparés séparément. Des dilutions successives dans de l'acétonitrile pour préparer les solutions standards avec ces concentrations : 1, 5, 10, 15, 20, 30 $mg.L^{-1}$ contenant des étalons internes à une concentration finale de 10 $mg.L^{-1}$.

Tous les réactifs et les solvants : xylène, l'acide citrique, l'hydroxyde de sodium, dithionite de sodium, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, l'éthyle acétate et le d'éther t-butylméthylique sont de qualité HPLC ou analytique et ont été obtenus auprès de Sigma Aldrich (Allemagne).

La détermination des colorants azoïques a été effectuée suivant la méthode normalisée ISO 14362-1[6], à l'exception du 4-aminoazobenzène qui a été déterminé selon la méthode ISO 14362-3 [7].

2.2 Instrumentation et condition chromatographique

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide d'un système GC-MS qui se compose d'un chromatographe en phase gazeuse GC 7890 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) couplé à un détecteur de spectrométrie de masse MS 5975 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), La séparation chromatographique a été réalisée en utilisant une méthode déjà publiée dans un article précédent. AIT LHAJ et al « Les injections (volume d'injection, 1µL) ont été réalisées automatiquement à l'aide d'un échantillonneur automatique dans un injecteur de vaporisation programmé en température avec un fractionnement 1:5 à l'aide d'une seringue de 10µL. L'instrument a fonctionné par ionisation électronique (EI) à l'aide d'un filament dans les modes d'ions positifs. La séparation par GC a été réalisée à l'aide de la colonne capillaire Agilent

Technologies HP-5MS 30m*0,250mm*0,25µm, l'hélium (Air Liquid, Maroc) a été utilisé comme gaz vecteur à un débit de 1 $mL.min^{-1}$. La température de l'injecteur a été maintenue à 250°C. La température du four a été programmée comme suit : 100 °C pendant 0,5 min, rampe à 280 °C à 24 $°C.min^{-1}$, et maintien pendant 3 min. La température de la source d'ions du GC-MS était de 250 °C et celle de la ligne de transfert de 290 °C. La température du quadripôle était réglée à 150 °C. Chaque composé cible a été contrôlé en mode de surveillance sélective des ions (SIM) en fonction de son temps de rétention, à l'aide d'un ion quantitatif et de deux ions qualitatifs. L'acquisition et le traitement des données ont été contrôlés par le logiciel ChemStation » [85].

2.3 Calcul d'incertitude

2.3.1 La norme ISO 11352

La norme ISO 11352 spécifie les exigences en matière de données de validation et de contrôle qualité à utiliser dans le processus d'estimation de l'incertitude de mesure, propose d'évaluer l'incertitude en prenant en compte deux composantes : la reproductibilité intra-laboratoires (erreurs aléatoires), ainsi qu'une composante liée au biais de la méthode et du laboratoire (erreurs systématiques) [91-92].

Ainsi, l'incertitude de mesure est calculée par la norme ISO11352 en additionnant ces deux composants:

- l'incertitude de mesure résultant de la fidélité intermédiaire u_{R_W} provient soit d'échantillons de contrôle stables couvrant l'ensemble du processus analytique ou des échantillons qui ne couvrant pas la totalité du processus analytique à des concentrations variées, avec des solutions étalons utilisés comme échantillons de contrôle qualité ou par des échantillons de contrôle instables.
- l'incertitude de mesure liée aux biais de la méthode et du laboratoire u_b, est estimée à l'aide des matériaux de référence appropriés, des essais d'aptitude, ou avec une étude de rendement.

Plusieurs modes opératoires sont proposés par la norme ISO 11352 pour estimer les deux composantes de l'incertitude. Pour notre cas d'étude, nous avons focalisé sur la partie de l'estimation de l'incertitude de mesure en utilisant une solution étalon comme échantillon de

contrôle qualité et études de rendement qui a été bien détaillée dans l'exemple 3 donné dans la norme ISO 11352.

Calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoire

Puisque des échantillons de contrôle qualité contenant les 22 amines à la fois et ayant la même matrice que les échantillons d'essai (CRM) ne sont pas disponibles, et que des solutions étalons synthétiques avec une matrice différente sont utilisées, il est important de prendre en compte l'incertitude supplémentaire liée à une éventuelle inhomogénéité de l'analyte dans la matrice. Cette incertitude supplémentaire peut être estimée à partir de cartes de contrôle de l'étendue avec des échantillons ayant des matrices différentes. Comme la composante d'incertitude issue de la carte de contrôle d'étendue $u_{r,étendue}$, couvre seulement la composante de répétabilité, il est nécessaire de la combiner avec l'incertitude des résultats obtenus lors de l'analyse de l'échantillon de contrôle qualité, c'est-à-dire les solutions étalons $u_{R_W,étalon}$, afin d'obtenir une estimation précise de la reproductibilité intra-laboratoire.

Donc, l'équation de calcul de l'incertitude relative de la reproductibilité intra-laboratoire $u_{R_W,rel}$ est comme suit :

$$u_{R_W,rel} = \sqrt{u^2{}_{R_W,étalon,rel} + u^2{}_{r,étendue,rel}} \qquad \text{Eq.IX-1}$$

$u_{R_W,étalon,rel} = CV_{R_W,étalon}$ est la composante d'incertitude des résultats obtenus avec la solution étalon utilisée comme échantillon de contrôle qualité donnée sous la forme de coefficient de variation $CV_{R_W,étalon}$

$u_{r,étendue,rel} = \frac{\bar{R}_{rel}}{d_2}$ est la composante d'incertitude provenant de la carte de contrôle de l'étendue

Avec $\bar{R}_{rel}$ est la moyenne des $R_{j,rel} = \frac{C_{i,max} - C_{i,min}}{\overline{x_j}}$, où j est la j^{ème} série de i répétitions.

d_2 est un facteur de calcul de l'écart-type à partir de l'étendue moyenne [69-70].

Calcul de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire

L'incertitude relative $u_{b,rel}$ liée au biais de la méthode et du laboratoire, obtenue à partir de l'étude de rendement, est constituée de deux composantes. Sa formule de calcul est la suivante:

$$u_{b,rel} = \sqrt{b_{rms,rel}^2 + u_{ajout,rel}^2} \qquad \text{Eq.IX-2}$$

$b_{rms,rel} = \sqrt{\frac{\sum(b_{i,rel})^2}{n_\eta}}$ est la moyenne quadratique relative des écarts pour des études de rendement, avec $b_{i,rel} = \frac{\eta_i - \bar{\eta}}{\bar{\eta}}$ est le biais relatif calculé à partir du rendement moyen, η_i est le rendement obtenu associé à une mesure, $\bar{\eta}$ est la moyenne des rendements et n_η est le nombre d'études de rendement.

$u_{ajout,rel} = \sqrt{u^2{}_{V,rel} + \ u^2{}_{conc,rel}}$ est l'incertitude relative pour la concentration de l'analyte ajouté, se décompose en deux composantes: la composante d'incertitude relative sur le volume ajouté $u_{V,rel} = \sqrt{u^2{}_{V,b,rel} + \ u^2{}_{V,rep,rel}}$ et l'incertitude relative sur la concentration de la solution ajoutée $u_{conc,rel} = \sqrt{\sum u^2{}_{V,b_i,rel} + \sum \ u^2{}_{V,rep_i,rel} + u_{purity}^2}$.

Avec

$u_{V,b,rel} = \frac{\varepsilon_{V,max}}{\sqrt{3}}$ où $\varepsilon_{V,max}$ est l'écart maximal du volume par rapport à la valeur nominale (information donnée par le fabricant des instruments volumétriques utilisés dans la préparation des solutions de dopage).

$u_{V,rep,rel} = CV_{rep}$ est le coefficient de variation d'une répétabilité de contrôle des instruments vulumétriques utilisée par pesée.

$u_{V,b_i,rel} = \frac{\varepsilon_{V,i,max}}{\sqrt{3}}$ et $\varepsilon_{V,i,max}$ est l'écart maximal du volume par rapport à la valeur nominale de l'instrument volumétrique utilisé pour le dopage.

$u_{V,rep_i,rel} = \ CV_{rep}$ est le coefficient de variation d'une répétabilité de contrôle de l'instrument volumétrique utilisé pour le dopage.

u_{purity} est l'incertitude prise de certificat de standard utilisé pour la préparation de la solution.

Calcul de l'incertitude élargie

l'incertitude élargie est calculée en multipliant l'incertitude composée relative $u_{c,rel}$ par un facteur d'élargissement $k = 2$ pour un niveau de confiance fixé à 95%.

$$u_{c,rel} = \sqrt{u_{R_W,rel}^2 + u_{b,rel}^2} \quad \text{Eq.IX-3}$$

$$U_{rel} = 2 * u_{c,rel} \quad \text{Eq.IX-4}$$

2.3.2 Etude interlaboratoire

Les données provenant des essais d'aptitude (EA) peuvent apporter des informations utiles lorsqu'il s'agit d'évaluer l'incertitude associée aux résultats obtenus en laboratoire. En particulier, lorsque des méthodes sont utilisées depuis longtemps dans un laboratoire donné, les données recueillies grâce à la participation aux EA peuvent être utilisées pour l'estimation de l'incertitude de mesure.

L'incertitude combinée relative $u_{c,rel}$ égale le coefficient de variation CV_R de la reproductibilité interlaboratoire. L'incertitude élargie U_{rel} a été calculée en utilisant le facteur d'élargissement $k = 2$.

$$u_{c,rel} = CV_R \quad \text{Eq.IX-5}$$

$$U_{rel} = 2 * u_{c,rel} \quad \text{Eq.IX-6}$$

3. Résultats et discussions

3.1 Incertitude de la norme ISO 11352

Le calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité intra-laboratoire $u_{R_W,rel}$ une solution étalon MR est utilisée comme échantillon de contrôle qualité pour l'application d'une carte de contrôle, les rendements sont déterminés pour chaque série d'analyses. À cet effet, des échantillons dopés des données de mesure d'une année avec une concentration de chaque amine est égale à 6 mg.L^{-1} est récupérée. Les résultats issus des mesurages suivants de contrôle qualité sont utilisés:

- Mesure d'un étalon de contrôle qualité stable dans de l'acétonitrile (vérification de la courbe d'étalonnage) pour chaque série d'analyses pour le calcul de l'incertitude $u_{R_W,étalon,rel}$
- Analyses répétées des échantillons de textile blanc dopés analysés en double dans chaque série d'échantillons de la carte de contrôle de l'étendue, pour la détermination de l'incertitude $u_{r,étendue,rel}$.

La détermination des rendements des échantillons de textile blanc, dopés (concentration de chaque amine, 6 $mg.L^{-1}$), sont analysés pour chaque série d'analyses. La composante d'incertitude associée aux écarts $b_{rms,rel}$, est estimée à partir de ces études de rendement. Puisque les solutions de dopage sont préparées au laboratoire, l'incertitude due à la pesée est considérée comme négligeable. Pour le calcul de l'incertitude sur la concentration de la solution ajoutée, $u_{conc,rel}$, l'incertitude de la pureté de standard et les incertitudes de la verrerie volumétrique sont utilisées.

Les instruments volumétriques suivants sont utilisés pour préparer les solutions de dopage : une fiole jaugée de type A de10 mL, une autre fiole de 25mL et une micropipette à piston de 1ml sont utilisées. Le fabricant a donné des informations détaillées sur l'écart maximal des volumes $u_{V,b_i,rel}$, et ceux-ci sont reportés à 0,25 % près pour la fiole jaugée de 10mL, 0,16 % pour la fiole de 25mL et à 0,8 % près pour la micropipette, une distribution rectangulaire est supposée pour le calcul de l'incertitude.

Pour les analyses de contrôle qualité intralaboratoire, les instruments volumétriques sont contrôlés par pesée et la composante d'incertitude aléatoire $u_{V,rep_i,rel}$ est calculée sous forme de coefficient de variation. La composante d'incertitude aléatoire est de 0,037 % pour la fiole jaugée de 10 mL, 0,026 % pour la fiole de 25 mL et de 0,03 % pour la micropipette à piston.

L'incertitude de la pureté de chaque amine est notée dans le certificat du fournisseur sous forme $P\% \pm U(P)$ %, est donnée avec un facteur d'élargissement égale à 2. Donc $u_{purity} = \frac{U(P)\%}{2}$.

Puisque la solution de dopage est menue avec une micropipette à piston de 1ml, donc l'écart maximal des volumes est de 0,8 % près pour la micropipette avec une supposition d'une distribution rectangulaire. La composante d'incertitude aléatoire est de 0,03 %.

L'incertitude élargie relative est calculée en appliquant un facteur d'élargissement k = 2. Le Tableau IX-1 rassemble les estimés d'incertitudes évalués en phase de routine pour la méthode d'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile par la GC-MS.

Tableau IX-1 : Incertitude estimée par la norme ISO 11352 pour l'analyse GC-MS des amines azoïques dans les échantillons de textile.

Amines	CAS n°	Concentration récupérée en mg.L^{-1}	Incertitude relative $u_{R_W,rel}$ %	Incertitude relative $u_{b,rel}$ %	Incertitude composée relative $u_{c,rel}$ %	Incertitude élargie relative U_{rel} %
O-toluidine	95-53-4	5.60	4.12	0.72	4.18	**8.36**
O-anisidine	90-04-0	5.36	6.82	0.73	6.85	**13.71**
4-chloroaniline	106-47-8	5.76	5.77	0.70	5.82	**11.63**
6-methoxy-m-toluidine	120-71-8	5.51	6.11	0.72	6.15	**12.31**
2.4.5-trimethylaniline	137-17-7	5.61	6.70	0.72	6.74	**13.47**
4-chloro-o-toluidine	95-69-2	5.66	5.70	0.85	5.77	**11.53**
2.4-diaminotoluene	95-80-7	3.52	8.70	0.70	8.73	**17.45**
4-methoxy-m-phenylenediamine	615-05-4	1.55	9.44	0.73	9.47	**18.94**
2-naphtylamine	91-59-8	5.51	5.99	0.73	6.03	**12.06**
4-aminobiphenyl	92-67-1	5.65	6.59	0.70	6.63	**13.26**
4.4'-oxydianiline	101-80-4	5.02	7.12	0.73	7.16	**14.32**
Benzidine	92-87-5	5.32	6.66	0.78	6.70	**13.41**
4.4'-methylenedianiline	101-77-9	5.19	5.94	0.73	5.98	**11.96**
4.4'-methylenedi-o-toluidine	838-88-0	5.72	5.45	0.72	5.50	**11.00**
O-tolidine	119-93-7	5.71	5.50	0.73	5.54	**11.09**
4.4'-thiodianiline	139-65-1	5.71	5.50	0.73	5.54	**11.09**
2.2'dichloro-4.4'-methylenedianiline	101-14-4	5.99	5.49	0.88	5.56	**11.13**
3.3'-dimethoxybenzidine	119-90-4	5.73	5.34	0.82	5.40	**10.79**
3.3'-dichlorobenzidine	91-94-1	5.92	5.38	0.71	5.43	**10.85**
4-aminoazobenzene	60-09-3	5.53	5.21	0.70	5.26	**10.52**
2.6-xylidine	87-62-7	5.81	5.80	0.70	5.84	**11.68**
2.4-xylidine	95-68-1	5.81	5.80	0.72	5.84	**11.69**

3.2 Interlaboratoire

Afin d'évaluer la fiabilité de la méthode GC-MS d'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile, le laboratoire a pris part à des essais interlaboratoires organisés par l'organise IIS. Plus de 130 laboratoires du monde entier ont participé à ces essais. Une fois l'homogénéité et la stabilité des échantillons sont étudiées [73,93], un seul échantillon est envoyé aux participants peut être suffisant, parce que le nombre de participants aux essais d'aptitude est important et donc il y aura suffisamment de données peuvent être collectées pour des calculs statistiques significatifs.

Les laboratoires participants ont chacun renvoyé les résultats d'analyse. Selon la norme ISO 5725-2 [18], une analyse statistique a été réalisée en commençant par une vérification des résultats afin de détecter la présence des valeurs aberrantes et autres éventuels problèmes. Des tests graphiques et statistiques ont été utilisés pour évaluer la cohérence entre les différents laboratoires. Suite à ces analyses statistiques, l'ensemble des résultats obtenus et vérifiés sont exploité pour déterminer une valeur moyenne et un écart-type pour chaque élément d'amine étudié. Notons que notre laboratoire a participé à cette étude interlaboratoire que pour l'analyse de 7 amines et les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau IX-2.

Tableau IX-2 : Incertitude estimée par l'approche d'interlaboratoire pour l'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile par la GC-MS

Amines	CAS n°	Concentration moyenne en mg.L^{-1}	Coefficient de variation CV_R %	Incertitude élargie relative U_{rel} %
O-anisidine	90-04-0	16.5	13.8	**27.6**
2.4-diaminotoluene	95-80-7	9.5	16.2	**32.3**
Benzidine	92-87-5	14	12.9	**25.8**
O-tolidine	119-93-7	9.7	13.1	**26.2**
3.3'-dimethoxybenzidine	119-90-4	18.9	11.0	**22.1**
4-aminoazobenzene	60-09-3	20.3	21.0	**42.0**
2.4-xylidine	95-68-1	7.7	16.2	**32.3**

3.3 Comparaison de différentes approches de l'évaluation de l'incertitude de mesure

Dans cette partie d'étude importante, nous allons réaliser et discuter les résultats de la comparaison statistique des estimations d'incertitude de mesure obtenues à partir des sept approches étudiées à savoir : la méthode ISO-GUM pour un seul point et multiple points, la simulation de Monte-Carlo, la norme ISO 11352, l'étude interlaboratoire, l'approche de l'erreur totale par les intervalles de type β-Expectation TI et les intervalles de type β,γ-Content Confidence TI pour différentes valeurs de β (66.7 , 80 et 90 %) et γ (90 et 95 %). L'objectif est de vérifier L'existence des équivalences statistiques de ces sept approches en termes d'estimations de l'incertitude de mesure pour un risque de 5%.

Pour atteindre cet objectif, nous allons effectuer deux types de comparaisons : la première consiste en une comparaison graphique, tandis que la deuxième implique une comparaison statistique menue avec le logiciel R qui se déroulera en deux étapes. Tout d'abord, nous allons générer un ensemble de modèle de régression multiple reliant l'incertitude à la concentration

(en tant que variable quantitative) et à l'approche utilisée (en tant que variable qualitative), puis le modèle le plus adéquat sera sélectionné à l'aide de métriques telles que le R^2 ajusté, l'AIC et le BIC. Ensuite, à la base du modèle sélectionné, nous procéderons à une comparaison multiple des approches en effectuant deux tests de contraste : le test de Tukey HSD et le test de Scheffé. Ces deux tests ont été choisis car ils permettent de déterminer les groupes d'équivalence des approches en termes d'incertitude de mesure, fournissant ainsi des résultats significatifs au risque de 5%.

Les incertitudes composées relatives estimées pour chaque approche ainsi les concentrations récupérées et les limites d'acceptations λ sont résumées et présentées dans le Tableau IX-3.

Il est essentiel de noter que cette analyse comparative des méthodes a été effectuée en utilisant la même méthode GC-MS pour mesurer les sept amines azoïques. Ces sept amines sont identiques à celles présentées dans l'approche interlaboratoire et sont représentées par la couleur bleue dans le tableau IX-3.

3.3.1 Comparaison graphique

Il est intéressant de réaliser une comparaison graphique avant de passer aux analyses statistique des estimations de l'incertitude de mesure dérivées des différentes approches. Cela peut nous permettre de suivre leur évolution en fonction de la concentration et de confirmer que des comparaisons visuelles sont possibles.

La Figure IX-1 présente les illustrations graphiques de l'évolution de l'incertitude composée relative de chaque approche en fonction de la concentration récupérée de chacune des sept amines générées par le logiciel R. Ainsi, la Figure IX-2 montre l'évolution de l'incertitude composée relative de chaque approche individuellement en fonction de la concentration. D'après un examen visuel des graphiques, l'approche de profile d'exactitude avec β-Expectation TI sous-estime l'incertitude de mesure et la méthode d'interlaboratoire surestime l'incertitude suivie par l'approche de profile d'incertitude avec $\beta = 90\%$ alors que les approches ISO GUM avec un seul point et multiple point, MCS, ISO 11352 et le profil d'incertitude avec β = 67 et 80% donnant approximativement des estimées de l'incertitude équivalents.

Tableau IX-3 : Tableau récapitulatif des estimées de l'incertitude composée relative pour les différentes approches Bottom-up et quelques approches Top-down pour l'analyse des amines azoïques dans les échantillons de textile par la GC-MS

CAS n°	Limits λ%	Uncertainty profile approch (β,γ CCTI)							Accuracy profile approch (β-ETI)				GUM 1P approch		GUM MP approch		MCS approch		ISO 11352		Interlaboratory	
		C recovered mg/L	β=66.7 % γ=90%	β=66.7 % γ=95%	β=80 % γ=90 %	β=80 % γ=95 %	β=90 % γ=90 %	β=90 % γ=95 %	C recovered mg/L	β=66.7 %	β=80 %	β=90 %	C recovered mg/L	u_c %	C recovered mg/L	u_c %	C recovered mg/L	u_c %	C recovered mg/L	u_c %	C recovered mg/L	u_c %
95-53-4	50	1.0	4.7	5.4	6.2	7.2	7.9	9.1	1.0	4.9	4.9	4.9	0.9	6.5	1.0	6.1	0.9	6.3	5.6	4.2		
		15.9	3.0	3.5	3.9	4.6	5.0	5.9	15.9	2.5	2.5	2.5	15.1	3.1	15.9	2.9	15.1	3.3				
		31.7	2.4	2.9	3.2	3.8	4.1	4.8	31.7	2.1	2.1	2.1	30.3	3.0	31.7	2.8	30.3	3.1				
90-04-0	30	1.0	5.0	5.8	6.6	7.6	8.4	9.7	1.0	4.2	4.2	4.2	0.9	6.0	1.0	5.9	0.9	5.9	5.4	6.9	16.5	13.8
		16.1	3.5	3.8	4.6	5.1	5.8	6.5	16.1	3.0	3.0	3.0	14.9	3.1	16.1	2.8	14.9	3.1				
		31.8	3.1	3.3	4.1	4.4	5.2	5.6	31.8	2.8	2.8	2.8	29.6	3.1	31.8	3.2	29.6	3.0				
106-47-8	30	1.0	6.2	6.6	8.2	8.7	10.5	11.1	1.0	5.9	5.9	5.9	0.9	8.1	1.0	7.8	0.9	8.0	5.8	5.8		
		15.6	4.6	4.8	6.0	6.3	7.7	8.0	15.6	4.5	4.5	4.5	14.5	3.0	15.6	3	14.5	3.1				
		31.6	5.5	5.8	7.2	7.6	9.2	9.7	31.6	5.2	5.2	5.2	29.4	3.4	31.6	3.2	29.4	3.3				
120-71-8	30	1.0	7.7	7.9	10.2	10.4	13.0	13.2	1.0	7.9	7.9	7.9	0.8	5.0	1.0	5.7	0.9	5.0	5.5	6.2		
		16.0	3.6	3.8	4.8	4.9	6.1	6.3	16.0	3.6	3.6	3.6	15.1	3.0	16.0	2.9	15.1	2.9				
		32.4	3.5	3.7	4.6	4.9	5.8	6.2	32.4	3.2	3.2	3.2	30.6	3.0	32.4	2.9	30.6	2.9				
137-17-7	30	1.1	5.9	5.8	7.7	7.6	9.8	9.7	1.1	6.3	6.3	6.3	0.9	3.6	1.1	5.5	1.0	3.5	5.6	6.7		
		16.4	5.1	5.7	6.7	7.5	8.6	9.5	16.4	4.5	4.5	4.5	14.3	3.3	16.4	2.9	14.3	3.2				
		33.3	5.0	5.4	6.5	7.1	8.3	9.0	33.3	4.5	4.5	4.5	29.3	3.2	33.3	2.9	29.3	3.1				
95-69-2	30	1.0	7.7	7.6	10.2	10.0	13.0	12.8	1.0	8.4	8.4	8.4	0.9	4.8	1.0	7.1	0.9	4.9	5.7	5.8		
		15.4	2.5	2.8	3.3	3.7	4.2	4.7	15.4	2.9	2.9	2.9	14.4	3.5	15.4	3	14.4	3.6				
		31.2	3.5	4.2	4.6	5.5	5.9	7.0	31.2	3.1	3.1	3.1	29.5	3.6	31.2	3	29.5	3.5				
95-80-7	50	0.9	13.8	14.2	18.2	18.6	23.2	23.7	0.9	14.0	14.0	14.0	1.1	6.0	0.9	8.6	1.1	6.1	3.5	8.7	9.5	16.2
		9.1	3.0	3.2	4.0	4.2	5.1	5.4	9.1	2.9	2.9	2.9	11.1	6.1	9.1	2	11.1	5.8				
		15.5	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	15.5	0.3	0.3	0.3	15.5	2.9	15.5	0.7	15.5	2.8				
615-05-4	80	1.2	4.6	5.1	6.1	6.7	7.8	8.6	1.2	4.1	4.1	4.1	1.1	4.7	1.2	6.3	1.1	4.8	1.6	9.5		
		4.4	1.3	1.3	1.6	1.7	2.1	2.1	4.4	1.3	1.3	1.3	6.5	3.9	4.4	5.9	6.5	3.8				
		9.5	1.1	1.2	1.5	1.5	1.9	1.9	9.5	1.1	1.1	1.1	9.4	3.1	9.5	3.2	9.3	3.0				
91-59-8	30	1.0	7.7	8.8	10.1	11.6	12.9	14.8	1.0	6.5	6.5	6.5	0.9	4.1	1.0	5.4	0.9	4.1	5.5	6.0		
		15.3	2.4	2.8	3.2	3.7	4.1	4.7	15.3	2.1	2.1	2.1	14.3	3.0	15.3	3	14.3	3.0				
		31.4	3.3	3.7	4.3	4.8	5.5	6.2	31.4	2.8	2.8	2.8	29.7	3.2	31.4	2.9	29.8	3.1				
92-67-1	30	1.0	10.0	10.1	13.1	13.3	16.7	16.9	1.0	10.3	10.3	10.3	1.0	6.5	1.0	6	1.0	6.5	5.6	6.6		
		15.3	4.1	4.9	5.4	6.4	6.9	8.2	15.3	3.6	3.6	3.6	14.3	3.4	15.3	3.1	14.3	3.4				
		31.0	4.9	4.8	6.4	6.3	8.1	8.0	31.0	5.4	5.4	5.4	29.3	3.3	31.0	3.1	29.3	3.2				
101-80-4	30	1.0	8.6	8.6	11.3	11.3	14.4	14.3	1.0	9.1	9.1	9.1	1.0	8.3	1.0	6.4	1.0	8.3	5.0	7.2		

		15.2	4.8	5.6	6.4	7.3	8.1	9.4	15.2	4.1	4.1	4.1	13.6	3.2	15.2	3.1	13.6	3.1				
		31.5	3.7	4.4	4.9	5.8	6.2	7.4	31.5	3.3	3.3	3.3	29.0	3.2	31.5	3.1	29.0	3.1				
92-87-5	30	1.0	6.9	8.2	9.1	10.8	11.7	13.8	1.0	6.4	6.4	6.4	0.9	8.6	1.0	10.7	0.9	8.9	5.3	6.7	14.0	12.9
		15.5	2.6	2.4	3.4	3.1	4.4	4.0	15.5	3.4	3.4	3.4	14.5	4.2	15.5	3	14.5	4.5				
		32.1	3.5	4.1	4.7	5.4	6.0	6.9	32.1	3.7	3.7	3.7	30.8	4.3	32.1	3.5	30.8	4.3				
101-77-9	30	1.0	3.2	3.2	4.2	4.9	5.3	6.3	1.0	2.7	2.7	2.7	1.0	7.5	1.0	8.2	1.0	8.4	5.2	6.0		
		16.0	2.7	2.7	3.5	4.1	4.5	5.3	16.0	2.3	2.3	2.3	15.1	4.6	16.0	2.9	15.1	5.7				
		32.6	2.4	2.4	3.2	3.4	4.0	4.3	32.6	2.2	2.2	2.2	31.0	6.0	32.6	4.8	31.1	6.0				
838-88-0	30	1.1	9.1	9.6	12.0	12.6	15.2	16.0	1.1	8.7	8.7	8.7	1.0	5.3	1.1	5.7	1.0	5.2	5.7	5.5		
		15.6	4.8	4.7	6.3	6.2	8.0	7.9	15.6	5.1	5.1	5.1	14.1	3.5	15.6	3	14.1	3.4				
		32.3	3.5	4.1	4.6	5.4	5.9	6.9	32.3	3.1	3.1	3.1	29.9	3.2	32.3	2.9	29.9	3.1				
119-93-7	30	1.0	8.5	8.5	11.1	11.2	14.2	14.2	1.0	8.9	8.9	8.9	1.0	6.0	1.0	7.1	1.0	6.3	5.7	5.5	9.7	13.1
		15.8	4.5	5.2	5.9	6.9	7.5	8.8	15.8	3.8	3.8	3.8	13.7	3.5	15.8	3	13.7	3.7				
		31.5	3.4	3.9	4.4	5.2	5.7	6.6	31.5	2.8	2.8	2.8	28.2	3.7	31.5	3.5	28.2	3.6				
139-65-1	30	1.0	10.5	11.8	13.9	15.5	17.7	19.8	1.0	9.1	9.1	9.1	0.9	8.7	1.0	6.9	0.9	8.7	5.7	5.5		
		15.6	2.9	3.3	3.8	4.4	4.9	5.6	15.6	3.1	3.1	3.1	14.4	3.1	15.6	3	14.4	3.0				
		32.4	3.4	3.9	4.5	5.1	5.7	6.5	32.4	2.9	2.9	2.9	30.7	3.1	32.4	3.5	30.7	3.0				
101-14-4	30	1.0	4.7	5.5	6.2	7.3	7.9	9.3	1.0	4.0	4.0	4.0	1.0	6.3	1.0	5.3	1.0	6.3	6.0	5.6		
		16.2	5.3	6.0	7.0	7.9	8.9	10.1	16.2	4.5	4.5	4.5	13.3	3.3	16.2	2.9	13.4	3.2				
		32.7	2.3	2.7	3.0	3.6	3.9	4.5	32.7	2.2	2.2	2.2	27.3	3.1	32.7	2.9	27.3	3.0				
119-90-4	30	1.0	6.9	7.7	9.1	10.1	11.6	12.9	1.0	6.0	6.0	6.0	0.9	6.6	1.0	6.2	0.9	6.6	5.7	5.4	18.9	11.0
		15.7	2.8	3.0	3.7	4.0	4.7	5.1	15.7	2.5	2.5	2.5	13.1	3.3	15.7	2.9	13.1	3.4				
		32.6	2.5	2.6	3.3	3.5	4.2	4.5	32.6	3.0	3.0	3.0	28.0	3.5	32.6	2.9	28.0	3.4				
91-94-1	30	1.0	4.9	5.2	6.4	6.9	8.2	8.8	1.0	6.0	6.0	6.0	1.0	6.6	1.0	7.3	1.0	6.7	5.9	5.4		
		16.1	6.1	6.7	8.0	8.9	10.2	11.3	16.1	5.4	5.4	5.4	15.0	3.4	16.1	3	15.0	3.6				
		32.6	2.5	2.7	3.3	3.5	4.2	4.5	32.6	3.0	3.0	3.0	30.7	3.7	32.6	2.9	30.7	3.6				
60-09-3	40	1.2	4.1	4.4	5.4	5.7	6.9	7.3	1.2	3.8	3.8	3.8	0.9	4.4	1.2	6.7	0.9	6.7	5.5	5.3	20.3	21.0
		16.1	2.5	2.9	3.3	3.8	4.2	4.9	16.1	2.6	2.6	2.6	14.1	6.8	16.1	3.6	14.2	8.0				
		29.9	2.3	2.6	3.0	3.4	3.8	4.3	29.9	2.4	2.4	2.4	26.7	8.0	29.9	6	26.8	8.0				
87-62-7	30	1.0	4.5	5.4	6.0	7.1	7.7	9.0	1.0	3.9	3.9	3.9	0.9	4.6	1.0	6.8	0.9	4.6	5.8	5.8		
		16.3	1.9	2.2	2.5	2.9	3.2	3.7	16.3	1.9	1.9	1.9	15.0	3.2	16.3	2.8	15.0	3.3				
		31.8	4.2	4.6	5.5	6.0	7.0	7.7	31.8	3.8	3.8	3.8	29.3	3.5	31.8	3.2	29.3	3.4				
95-68-1	30	1.0	4.5	5.4	6.0	7.1	7.7	9.0	1.0	3.9	3.9	3.9	0.9	4.6	1.0	6.8	0.9	4.6	5.8	5.8	7.7	16.2
		16.3	1.9	2.2	2.5	2.9	3.2	3.7	16.3	1.9	1.9	1.9	14.9	3.3	16.3	2.8	14.6	3.3				
		31.8	4.2	4.6	5.5	6.0	7.0	7.7	31.8	3.8	3.8	3.8	29.2	3.5	31.8	3.2	29.2	3.4				

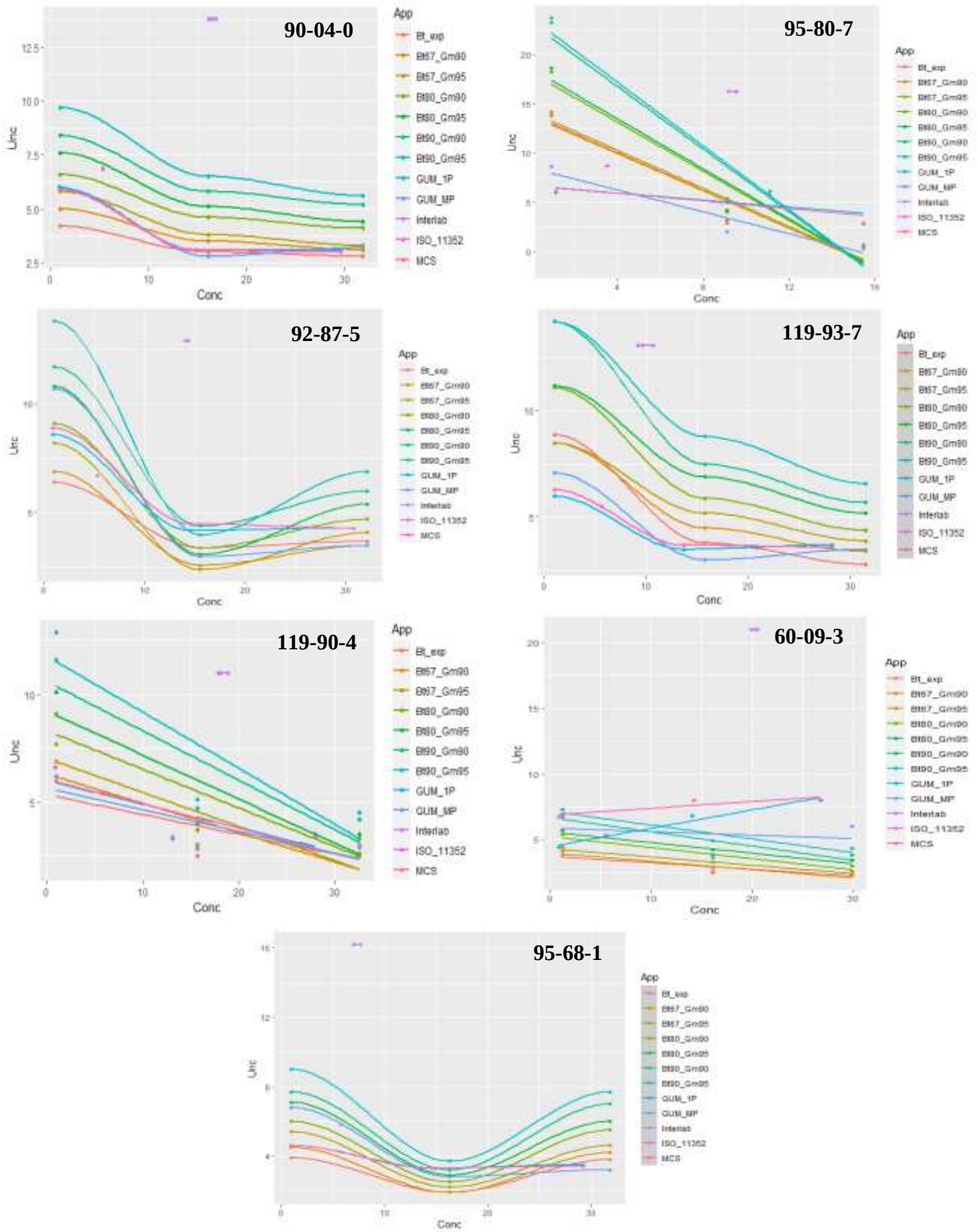


Figure IX-1 : Comparaison graphique des sept approches d'évaluation de l'incertitude composée relatives en fonction de la concentration, pour l'analyse des sept amines

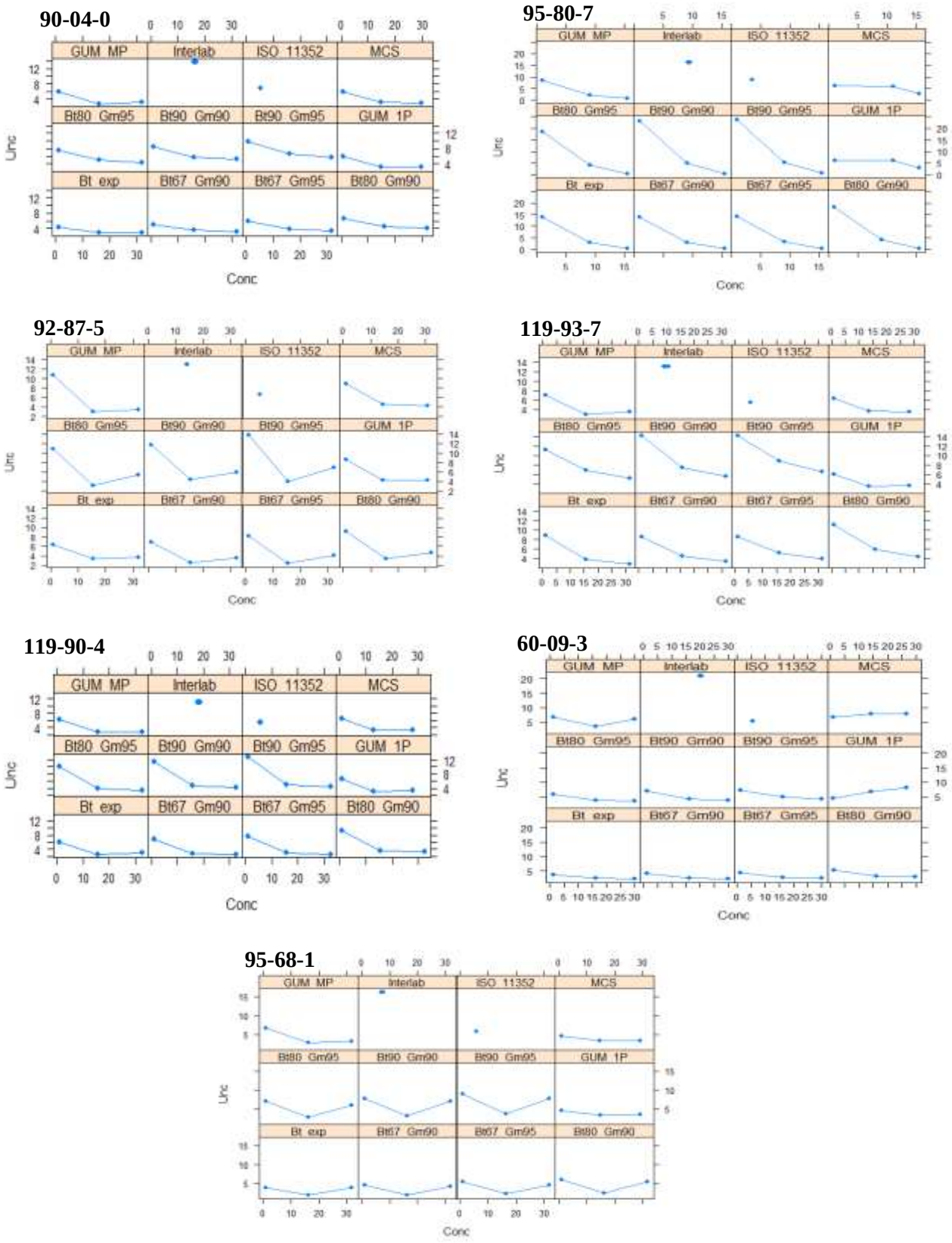


Figure IX-2 : Illustration graphique individuelle des sept approches d'évaluation de l'incertitude composée relatives en fonction de la concentration, pour l'analyse des sept amines

3.3.2 Comparaison statistique

Choix de modèle de régression

Afin de réaliser une analyse statistique comparative des estimations d'incertitude de mesure provenant des différentes approches étudiées, nous avons initialement tenté de modéliser l'incertitude en fonction de la concentration en tant que variable quantitative et la méthode d'estimation de l'incertitude en tant que variable qualitative. Pour obtenir des résultats de comparaison significatifs, le point de départ crucial a été d'identifier le modèle approprié reliant l'incertitude à ces deux facteurs. Dans cette optique, un ensemble de modèles de régression ont été formulés. Ces modèles ont inclus des termes quadratiques pour la concentration, des transformations de la racine carrée, ainsi que des transformations logarithmiques. Des termes d'interaction ont également été pris en compte.

Après une série d'analyses, un total de 25 modèles distincts a été rigoureusement étudié. Cette étude visait à déterminer le modèle présentant le meilleur ajustement et la meilleure adéquation aux données, dans le but ultime de réaliser une comparaison approfondie des estimations d'incertitude entre les différentes approches d'évaluation. Les paramètres statistiques suivants ont été utilisés à cet effet : le R^2 ajusté, ainsi que les critères de pénalisation tels que le Critère d'Information d'Akaike (AIC) et le Critère d'Information Bayésien (BIC).

Les valeurs de R^2-ajusté, de chaque modèle pour les sept amines, ont été calculées et tracées. La Figure IX-3 montre que la plupart des modèles présentent un coefficient de détermination R^2 ajusté supérieur à 0.9, démontrant ainsi que l'incertitude est convenablement modélisée par les régressions sélectionnées. En particulier, les six modèles suivants (lm6, lm12, lm13, lm16 lm 18 et lm20) affichent des coefficients de détermination élevés pour la majorité des amines. Ensuite, les valeurs des critères AIC et BIC ont également été calculés et représentées graphiquement pour les différents modèles. Normalement, le modèle ayant les valeurs les plus basses d'AIC et de BIC est considéré comme le plus approprié. En rassemblant les résultats présentés dans la Figure IX-4 et celle conclue de la Figure IX-3, on peut conclure que le modèle lm13 est choisi comme modèle adéquat puisqu'il est associé aux valeurs les plus faibles d'AIC et de BIC pour toutes les amines sauf pour l'amine 92-87-5 on trouve lm18 et lm12 pour l'amine 95-68-1.

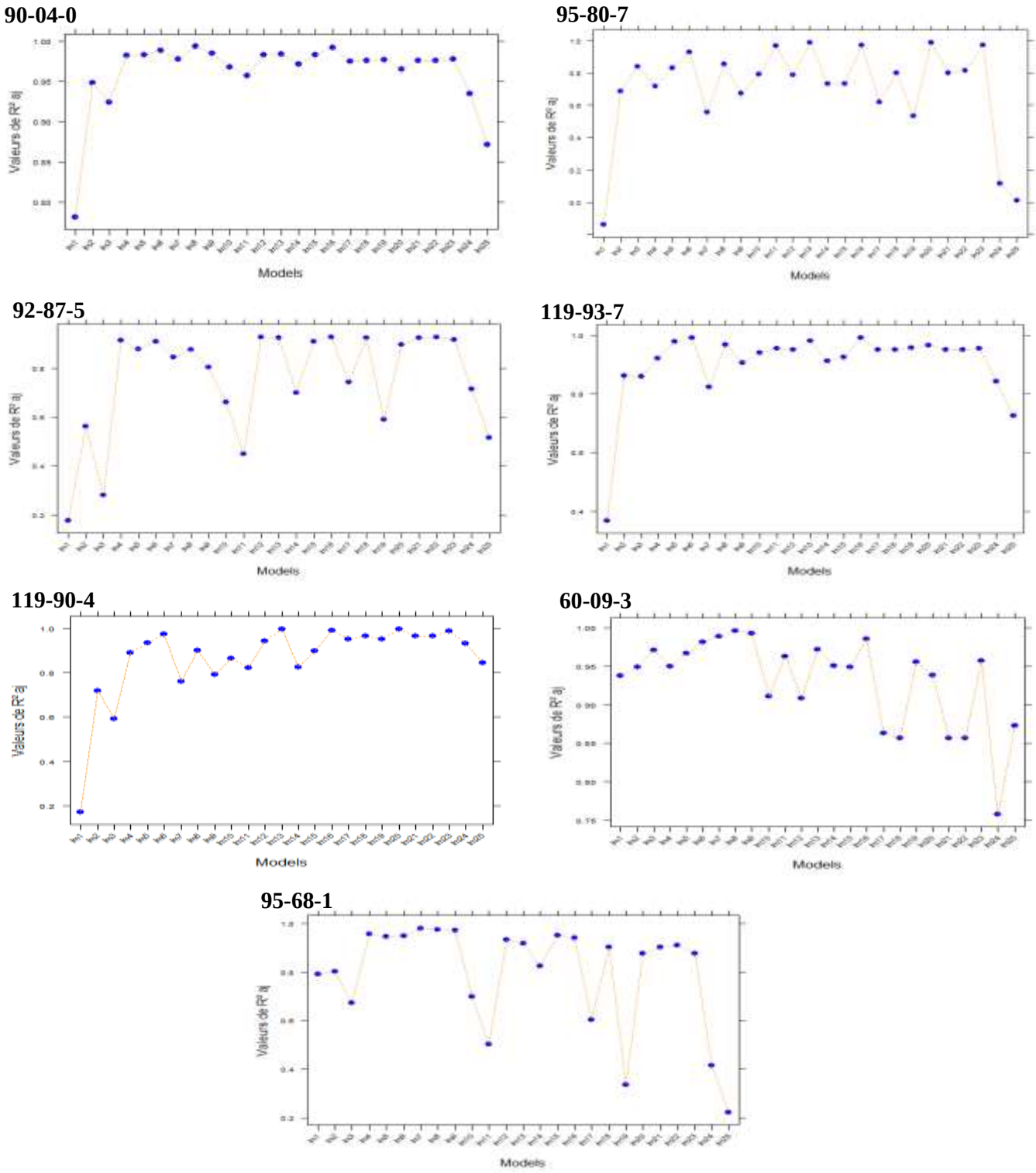


Figure IX-3 : Variation du R² ajusté à travers les 25 modèles pour les sept amines

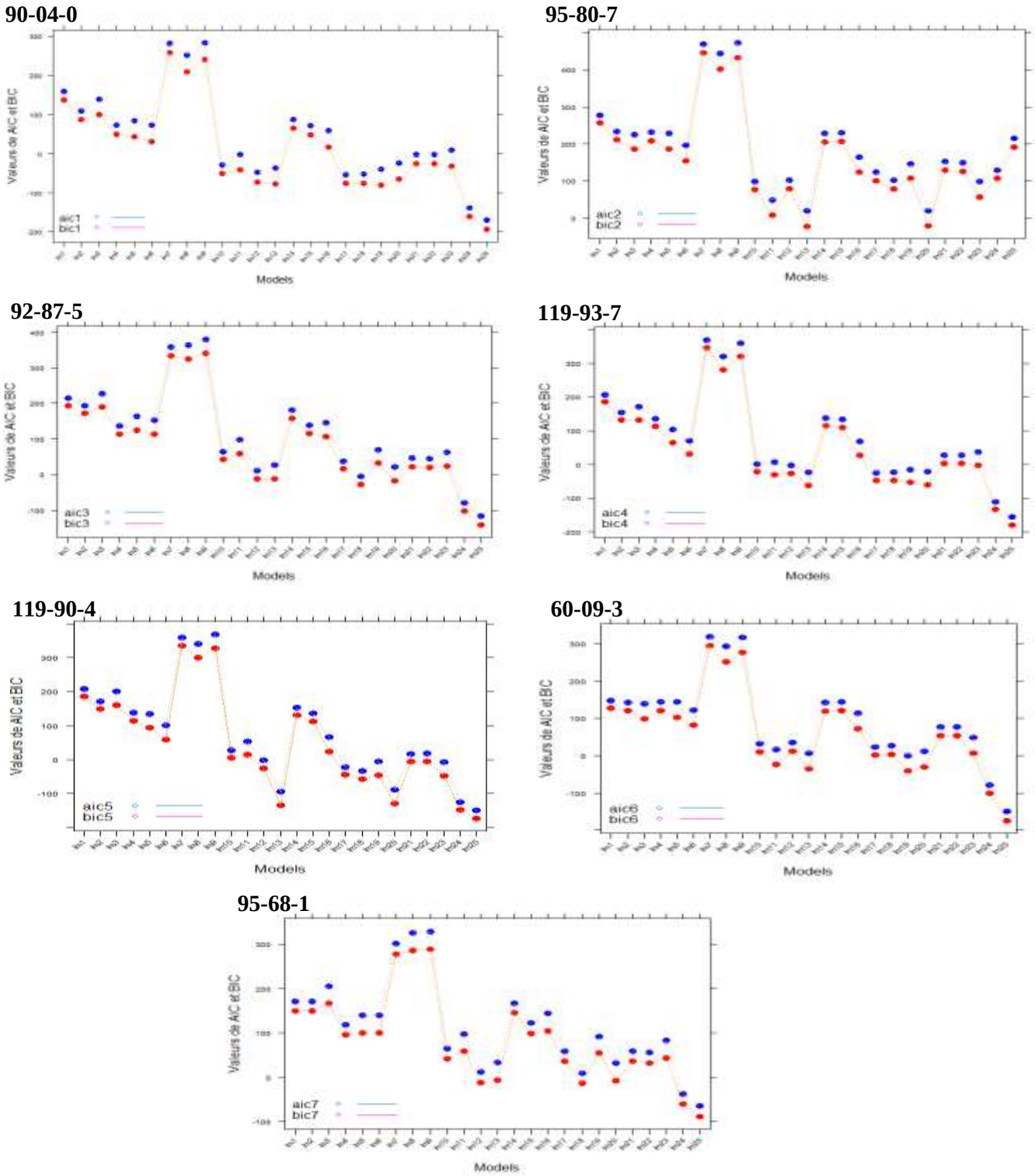


Figure IX-4 : Analyse de l'évolution des valeurs de l'AIC et du BIC des 25 modèles.

Donc l'équation des modèles de régression choisis sont les suivants :

Le modèle lm12, tel qu'illustré dans l'Equation IX-7, est une forme de transformation avec une racine carrée et ne comprend pas de terme d'interaction.

$$\sqrt{u} = a_0 + a_1 App + a_2\sqrt{C} + a_3 C \qquad \text{Eq.IX-7}$$

Le modèle lm 13, avec une transformation de racine carré avec interaction, Equation IX-8 :

$$\sqrt{u} = a_0 + a_1 App + a_2\sqrt{C} + a_3 C + a_1 a_2\sqrt{C} * App \qquad \text{Eq.IX-8}$$

Ainsi lm 18, avec une transformation logarithmique présenté par Equation IX-9 :

$$\log(u) = a_0 + a_1 App + a_2 \log(C) + a_3 C \qquad \text{Eq.IX-9}$$

Avec

u est l'incertitude composée relative

C la concentration en amine azoïque

App est approches utilisée pour estimation de l'incertitude

Comparaison des approches

Après avoir sélectionné le modèle de régression approprié, la deuxième étape consiste à effectuer une comparaison multiple qui permet de trouver statistiquement les groupes d'approches équivalentes. L'objectif est de déterminer quelle paire d'approches présente une différence non significative, ce qui signifie que les deux approches sont considérées comme équivalentes. Cette comparaison sera réalisée à l'aide de deux tests permettant des comparaisons multiples : le test de contraste de Tukey et le test de Scheffé. Ces tests sont utilisés pour évaluer les différences entre plusieurs moyennes et déterminer si ces différences sont statistiquement significatives. Ainsi, les hypothèses suivantes ont été formulées et testées à un niveau de signification de 5% :

H_0 : L'incertitude estimée par l'approche A ≡ L'incertitude estimée par l'approche B

Contre

H_1 : L'incertitude estimée par l'approche A ≠ L'incertitude estimée par Approche B

Avec A et B correspondants aux approches étudiées.

Par conséquent, si la p-value trouvée supérieure à 5%, cela indique que l'hypothèse H_0 est acceptée (test de contraste est non significatif), ce qui signifie que les incertitudes estimées par les deux approches sont équivalentes. En revanche, si l'hypothèse H_0 est rejetée au risque de 5%, les incertitudes calculées par les deux approches sont considérées comme différentes.

Résultats de test de Tukey

Après le choix de modèle, nous avons commencé la comparaison statistique par une étude des moyennes à l'aide du test de Tukey HSD (Honest Significant Difference) pour une comparaison multiple. Les résultats statistiques de cette analyse sont synthétisés dans le Tableau IX-4 pour l'amine 90-04-0 où les paires d'approches présentant des valeurs de p inférieures à 0.05 indiquent le rejet de l'hypothèse d'équivalence. Cela signifie que l'incertitude estimée par l'approche A est diffère de manière significative de celle estimée par l'approche B. L'ampleur de cette divergence significative augmente à mesure que la valeur de probabilité (p-value) diminue, ce qui est reflété par le nombre croissant d'astérisques (*). Concernant les résultats de six autres amines seront présentés dans l'Annexe II.

L'observation de Tableau IX-4 nous a conduites à conclure une différence significative entre les paires d'approches suivantes : (β80 – βexp), (β90 – βexp), (β80, γ95 – β67, γ90), (β90 – β67), (β90, γ95 – β80, γ90), (GUM MP – β90), (MCS – β90) et (GUM 1P – β90, γ95). Les paires restant sont équivalentes, parmi les équivalences observées, on trouve : (β67, GUM 1P, GUM MP, ISO 11352 et MCS), (β80, GUM 1P, GUM MP, ISO 11352 et MCS), (β90, γ90 et GUM 1P) et (β90 – ISO 11352).

Cette dernière conclusion d'équivalence entre l'approche de l'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance de type β,γ-Content Confidence TI et celle de ISO GUM, nous a permis de toucher notre objectif principal et de trouver une approche alternative de la méthode ISO-GUM qui permet une évaluation simple et rapide l'incertitude de mesure.

Pour confirmer les résultats des comparaisons statistiques obtenues à travers le test de Tukey spécialement l'équivalence de l'approche d'interlaboratoire avec les autres approches, une autre méthode de contraste, connue sous le nom de test de Scheffé, a également été mise en œuvre. Les conclusions de cette analyse sont synthétisées dans le Tableau IX-5.

Tableau IX-4 : Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 90-04-0: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)) + I(sqrt(Conc)):App,data =
amin1)

Linear Hypotheses:
                                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0       0.2111609  0.1251932   1.687  0.81253
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0       0.4051225  0.1251932   3.236  0.14001
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0       0.5563116  0.1251932   4.444  0.02261 *
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0       0.7689480  0.1251932   6.142  0.00187 **
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0       0.8981338  0.1251932   7.174  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0       1.1441476  0.1251932   9.139  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt_exp == 0          0.4185883  0.1249421   3.350  0.11854
GUM_MP - Bt_exp == 0          0.3870689  0.1251932   3.092  0.17386
Interlab - Bt_exp == 0        1.8649845  4.2578749   0.438  1.00000
ISO_11352 - Bt_exp == 0       2.5637122 25.1535793   0.102  1.00000
MCS - Bt_exp == 0             0.4046363  0.1249421   3.239  0.13965
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.1939616  0.1251932   1.549  0.87273
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    0.3451507  0.1251932   2.757  0.27497
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.5577871  0.1251932   4.455  0.02204 *
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    0.6869729  0.1251932   5.487  0.00490 **
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.9329866  0.1251932   7.452  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0       0.2074274  0.1249421   1.660  0.82486
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0       0.1759080  0.1251932   1.405  0.92313
Interlab - Bt67_Gm90 == 0     1.6538235  4.2578749   0.388  1.00000
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0    2.3525512 25.1535793   0.094  1.00000
MCS - Bt67_Gm90 == 0          0.1934754  0.1249421   1.549  0.87307
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    0.1511891  0.1251932   1.208  0.96880
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    0.3638255  0.1251932   2.906  0.22453
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    0.4930113  0.1251932   3.938  0.04892 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    0.7390250  0.1251932   5.903  0.00274 **
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0       0.0134658  0.1249421   0.108  1.00000
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0      -0.0180536  0.1251932  -0.144  1.00000
Interlab - Bt67_Gm95 == 0     1.4598619  4.2578749   0.343  1.00000
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0    2.1585896 25.1535793   0.086  1.00000
MCS - Bt67_Gm95 == 0         -0.0004862  0.1249421  -0.004  1.00000
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.2126364  0.1251932   1.698  0.80591
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0    0.3418222  0.1251932   2.730  0.28442
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.5878360  0.1251932   4.695  0.01544 *
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0      -0.1377233  0.1249421  -1.102  0.98310
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0      -0.1692427  0.1251932  -1.352  0.93807
Interlab - Bt80_Gm90 == 0     1.3086729  4.2578749   0.307  1.00000
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0    2.0074006 25.1535793   0.080  1.00000
MCS - Bt80_Gm90 == 0         -0.1516753  0.1249421  -1.214  0.96794
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0    0.1291858  0.1251932   1.032  0.98946
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0    0.3751995  0.1251932   2.997  0.19751
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0      -0.3503597  0.1249421  -2.804  0.25801
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0      -0.3818791  0.1251932  -3.050  0.18436
Interlab - Bt80_Gm95 == 0     1.0960364  4.2578749   0.257  1.00000
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0    1.7947641 25.1535793   0.071  1.00000
MCS - Bt80_Gm95 == 0         -0.3643117  0.1249421  -2.916  0.22132
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0    0.2460138  0.1251932   1.965  0.66535
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0      -0.4795455  0.1249421  -3.838  0.05681 .
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0      -0.5110649  0.1251932  -4.082  0.03985 *
Interlab - Bt90_Gm90 == 0     0.9668507  4.2578749   0.227  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0    1.6655784 25.1535793   0.066  1.00000
MCS - Bt90_Gm90 == 0         -0.4934975  0.1249421  -3.950  0.04777 *
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0      -0.7255592  0.1249421  -5.807  0.00310 **
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0      -0.7570786  0.1251932  -6.047  0.00221 **
Interlab - Bt90_Gm95 == 0     0.7208369  4.2578749   0.169  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0    1.4195646 25.1535793   0.056  1.00000
MCS - Bt90_Gm95 == 0         -0.7395112  0.1249421  -5.919  0.00244 **
GUM_MP - GUM_1P == 0         -0.0315194  0.1249421  -0.252  1.00000
Interlab - GUM_1P == 0        1.4463961  4.2579105   0.340  1.00000
ISO_11352 - GUM_1P == 0       2.1451239 25.1535772   0.085  1.00000
MCS - GUM_1P == 0            -0.0139520  0.1246133  -0.112  1.00000
Interlab - GUM_MP == 0        1.4779155  4.2578749   0.347  1.00000
ISO_11352 - GUM_MP == 0       2.1766433 25.1535793   0.087  1.00000
MCS - GUM_MP == 0             0.0175674  0.1249421   0.141  1.00000
ISO_11352 - Interlab == 0     0.6987277 25.5111193   0.027  1.00000
MCS - Interlab == 0          -1.4603481  4.2579105  -0.343  1.00000
MCS - ISO_11352 == 0         -2.1590758 25.1535772  -0.086  1.00000
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Résultats de test de Scheffé

Tableau IX-5 : Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 90-04-0: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.005327456

App,  means

          sqrt.Unc.          std r      Min      Max
Bt_exp     1.818254 0.202312581 3 1.673320 2.049390
Bt67_Gm90  1.955859 0.248838711 3 1.760682 2.236068
Bt67_Gm95  2.058089 0.310487439 3 1.816590 2.408319
Bt80_Gm90  2.246218 0.285934843 3 2.024846 2.569047
Bt80_Gm95  2.370915 0.343718103 3 2.097618 2.756810
Bt90_Gm90  2.528982 0.326155336 3 2.280351 2.898275
Bt90_Gm95  2.676808 0.389933938 3 2.366432 3.114482
GUM_1P     1.990284 0.397683517 3 1.760682 2.449490
GUM_MP     1.963722 0.407055118 3 1.673320 2.428992
Interlab   3.714835 0.000000000 3 3.714835 3.714835
ISO_11352  2.621065 0.004953443 3 2.618205 2.626785
MCS        1.973908 0.394373813 3 1.732051 2.428992

Alpha: 0.05 ; DF Error: 11
Critical Value of F: 2.81793

Minimum Significant Difference: 0.3317996

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   3.714835      a
Bt90_Gm95  2.676808      b
ISO_11352  2.621065      b
Bt90_Gm90  2.528982     bc
Bt80_Gm95  2.370915    bcd
Bt80_Gm90  2.246218    cde
Bt67_Gm95  2.058089    def
GUM_1P     1.990284     ef
MCS        1.973908     ef
GUM_MP     1.963722     ef
Bt67_Gm90  1.955859     ef
Bt_exp     1.818254      f
```

Selon les données présentées dans le Tableau IX-5, la plus petite différence significative (PPDS) est de 0.3318. Par conséquent, une différence entre deux approches est considérée significative si la différence entre les valeurs de $\sqrt{u}$ de deux approches, prises deux à deux, dépasse 0.3318. Cette méthode nous a permis de regrouper les approches en catégories d'équivalence, où chaque groupe contient des approches ayant des valeurs d'incertitude similaires.

Pour l'amine 90-04-0, le test de Scheffé a révélé six groupes d'équivalence :

Le groupe (A) comprend seulement l'approche d'interlaboratoire.

Le groupe (B) rassemble les approches : β90 – γ 95, ISO 11352, β90 – γ90 et β80 – γ95.

Le groupe (C) se compose de : β90 – γ90, β80 – γ95 et β80 – γ90.

Le groupe (D) contient : β80 – γ95, β80 – γ90 et β67 – γ95.

Le groupe (E) rassemble les approches : β80 – γ90, β67 – γ95, GUM 1P, MCS, GUM MP et β67 – γ90.

Enfin, le groupe (F) contient : β67 – γ95, GUM 1P, MCS, GUM MP, β67 – γ90 et βexp.

De manière similaire, des ensembles distincts de groupes d'équivalence ont également été identifiés pour les autres amines, et ces regroupements sont simplement présentés dans le Tableau IX-6.

Discussions

Dans cette partie, nous avons focalisé sur une analyse comparative d'un ensemble de méthodes d'évaluation de l'incertitude de mesure. Ces approches comprennent l'ISO-GUM pour un seul point et multiple point, simulation de Monte-Carlo, ISO 11352, interlaboratoire, l'approche de l'erreur totale par β-Expectation TI et β,γ-Content Confidence TI pour différentes valeurs de β (66.7 , 80 et 90 %) et γ (90 et 95 %). En considérant les méthodes universellement reconnues, il est pertinent de souligner que dans le contexte de notre analyse des amines azoïques dans le textile par la GC-MS, l'évaluation de l'incertitude de mesure n'est pas une tâche simple. Au contraire, elle se révèle complexe, exigeante en temps et nécessite une maîtrise approfondie des concepts statistiques.

L'application pratique de l'approche GUM met en évidence la nécessité d'une connaissance approfondie du processus analytique. Elle implique la création d'un diagramme de cause à effet à partir de la fonction de spécification de la mesure analytique. Cette démarche comprend le calcul minutieux des diverses contributions à l'incertitude, qui doivent être ajustées avec précision pour éviter toute double comptabilisation. Elle aboutit finalement à l'estimation de l'incertitude globale de la procédure analytique. Il est indéniable que ce processus peut être laborieux et nécessite une expertise statistique considérable.

Tableau IX-6 : Synthèse du test de Scheffé pour les sept amines, illustrant les regroupements d'équivalence entre les différentes approches.

Amine	Groupe	Les approches équivalentes
90-09-4	A	Interlaboratoire
	B	β90 – γ 95, ISO 11352, β90 – γ90 et β80 – γ95
	C	β90 – γ90, β80 – γ95 et β80 – γ90
	D	β80 – γ95, β80 – γ90 et β67 – γ95
	E	β80 – γ90, β67 – γ95, GUM 1P, MCS, GUM MP et β67 – γ90
	F	β67 – γ95, GUM 1P, MCS, GUM MP, β67 – γ90 et βexp
95-80-7	A	Interlaboratoire
	B	ISO 11352, β90 – γ95, β90 – γ90, β80 – γ95 et β80 – γ90
	C	β90 – γ95, β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90, GUM 1P, MCS, β67 – γ95, β67 – γ90 et βexp
	D	β80 – γ95, β80 – γ90, GUM 1P, MCS, β67 – γ95, β67 – γ90, βexp et GUM MP
92-87-5	A	Interlaboratoire
	B	β90 – γ95, β90 – γ90, ISO 11352, β80 – γ95, MCS, GUM 1P, β80 – γ90, GUM_MP, β67 – γ95 et βexp
	C	β90 – γ90, ISO 11352, β80 – γ95, MCS, GUM 1P, β80 – γ90, GUM MP, β67 – γ95, βexp et β67 – γ90
119-93-7	A	Interlaboratoire
	B	β90 – γ95, β90 – γ90 et β80 – γ95
	C	β90 – γ90, β80 – γ90 et β80 – γ95
	D	β80 – γ95, β80 – γ90 et β67 – γ95
	E	β80 – γ90 et β67 – γ95, ISO 11352 et β67 – γ90
	F	β67 – γ95, ISO 11352, β67 – γ90, βexp, MCS, GUM 1P et GUM MP
119-90-4	A	Interlaboratoire
	B	β90 – γ90 et β90 – γ95
	C	β80 – γ95, β80 – γ90 et ISO 11352
	D	MCS, GUM 1P, β67 – γ95, GUM MP et β67 – γ90
	E	β67 – γ95, GUM MP, β67 – γ90 et βexp
60-09-3	A	Interlaboratoire
	B	MCS, GUM 1P, β90 – γ95, GUM MP, ISO 11352 et β90 – γ90
	C	GUM 1P, β90 – γ95, GUM MP, ISO 11352, β90 – γ90, β80 – γ95 et β80 – γ90
	D	β90 – γ95, GUM MP, ISO 11352, β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90 et β67 – γ95
	E	ISO 11352, β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90, β67 – γ95 et β67 – γ90
	F	β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90, β67 – γ95, β67 – γ90 et βexp
95-68-1	A	Interlaboratoire

B	β90 – γ95, ISO 11352, β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90, GUM MP, β67 – γ95, GUM 1P et MCS
C	ISO 11352, β90 – γ90, β80 – γ95, β80 – γ90, GUM MP, β67 – γ95, GUM 1P, MCS, β67 – γ90 et βexp

Face à ces complexités identifiées, une nouvelle approche, désignée par le profil d'incertitude, a été développée pour surmonter ces contraintes. Cette méthode, également d'application universelle (indépendamment du domaine d'étude ou de la nature de la matrice), offre une évaluation de la méthode analytique (à la fois validation et calcul d'incertitude) en permettant l'accès à l'incertitude de mesure sans nécessité de nouvelles expérimentations.

Par ailleurs, l'étude comparative statistique menée a révéler une équivalence remarquable entre les incertitudes estimées par l'approche de profil d'incertitude avec $\beta = 67$ et 80 % et les méthodes GUM 1P, GUM MP et ISO 11325 pour la majorité des amines étudiée. Cela a été accompli à l'aide d'un modèle de régression multiple, suivi par deux tests de contraste le test de Tukey HSD et le test de Scheffé. Cette équivalence suggère que l'approche de profil d'incertitude, basée sur les intervalles de type βγ-CCTI, tient compte de toutes les sources d'incertitude, fournissant ainsi une estimation globale de l'incertitude de mesure dans des conditions de fidélité intermédiaire qu'est équivalente à l'analyse de routine, contrairement à l'ISO GUM qui estime l'incertitude dans des conditions de la répétabilité. En plus, on peut ajouter que l'approche d'interlaboratoire ne convienne que pour obtenir des estimations d'incertitude très brutes puisqu'elle surestime l'incertitude. Nous recommandons de ne les utiliser que dans le cas où le laboratoire n'a pas encore la mesure en place et veut savoir approximativement quelle incertitude peut être obtenue ou pour comparer son incertitude calculée avec les autres approches et celle d'interlaboratoire qui estime l'incertitude sur des résultats obtenus par les différents laboratoires en utilisant même procédure.

Les résultats obtenus ont mis en évidence que la stratégie du profil d'incertitude, en particulier avec β = 67 % ou 80 %, se révèle être une méthode efficace pour prédire l'incertitude de mesure dans le contexte d'une utilisation en routine. Cette prédiction repose sur les données recueillies pendant le processus de validation. D'autre part, cette approche démontre sa validité et son caractère encourageant, surtout dans les situations où la méthode d'analyse requiert un mode opératoire complexe, utilise un équipement sophistiqué et/ou traite une matrice complexe.

4. Conclusion

Suite aux résultats obtenus, il est devenu évident qu'il existe une correspondance dans les valeurs d'incertitude déduites à partir des diverses applications de l'approche GUM 1P, GUM MP et ISO 11325, ainsi que celles obtenues grâce à la méthode de l'Erreur Totale en utilisant β = 67 et 80 % pour les intervalles de type βγ-CCTI pour les amines étudiées. Compte tenu des limitations de l'approche GUM qui ont été exposées précédemment, ainsi que des conclusions tirées de l'étude comparative statistique, il est fortement recommandé d'adopter l'approche de l'Erreur Totale basée sur l'intervalle de tolérance de type βγ-CCTI pour l'estimation de l'incertitude de mesure dans les domaines analytiques. Cette recommandation s'appuie sur plusieurs considérations d'importance capitale, telles que les mises en évidence par les résultats des expérimentations menées. Outre sa simplicité et sa portée universelle, cette méthode présente également la capacité de calculer l'incertitude de mesure de manière indépendante du domaine d'application, sans nécessité d'effort additionnel, considérée comme une extension naturelle de la phase de validation. Notre stratégie offre donc un avantage majeur en permettant une approximation précise de l'incertitude en situation de routine. Ceci est réalisé en capitalisant sur les informations engendrées lors de l'évaluation de l'exactitude d'une procédure analytique spécifique durant la phase de validation.

X-

Mise en pratique d'Excel pour le calcul de l'incertitude de mesure à partir des données de validation analytique selon l'approche du profil d'incertitude : Validation des formules de calcul

X- MISE EN PRATIQUE D'EXCEL POUR LE CALCUL DE L'INCERTITUDE DE MESURE A PARTIR DES DONNEES DE VALIDATION ANALYTIQUE SELON L'APPROCHE DU PROFIL D'INCERTITUDE : VALIDATION DES FORMULES DE CALCUL

Ce chapitre a été créé dans le but de mettre en œuvre l'application du profil d'incertitude au sein de Microsoft Excel. L'objectif de cette feuille de calcul est de simplifier l'utilisation de cette approche pour les analystes travaillant dans les laboratoires de production. Elle offre un moyen facile de calculer les paramètres de validation ainsi que d'estimer l'incertitude de mesure pour chaque niveau de concentration.

Cependant, il convient de noter que les logiciels tels que R, Matlab et Python restent les plus précis pour l'application de l'approche d'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance de type β,γ-Content Confidence TI. Ces logiciels offrent une précision plus avancée pour les calculs complexes liés à cette méthode surtout le calcul des lois statistique (Fisher, Khi-deux et Student).

Ce fichier Excel [94] englobe un total de 14 feuilles. La première feuille, désignée comme Figure X-1, agit en tant que guide d'utilisation, fournissant des explications détaillées sur la manière d'utiliser ce classeur. La deuxième feuille contient une synthèse des résultats obtenus pour tous les niveaux de concentration. Les troisièmes et quatrièmes feuilles ont été consacrées à des graphiques illustrant respectivement le profil d'exactitude et le profil d'incertitude. Les neuf feuilles suivantes sont spécifiquement conçues pour le calcul sur dix niveaux de concentration différents, avec un exemple représenté pour le niveau 1 comme illustré dans la Figure X-2, chaque niveau de concentration est limité à 10 séries et 6 répétitions. Dans son ensemble, ce fichier Excel fournit une gamme complète d'outils visant à faciliter la mise en œuvre de l'approche de profil d'incertitude, offrant une solution globale pour l'évaluation de l'incertitude de mesure.

Pour valider cette feuille de calcul, une comparaison des incertitudes estimées avec le test de Fisher a été effectuée entre les résultats d'incertitude fournis par l'Excel et ceux calculés par Matlab. Une différence est déclarée significative si la valeur p-value (risque observé) ne dépasse pas le seuil fixé à $\alpha = 0.05$. Deux applications distinctes ont été examinées à cette fin. La première vérification a été réalisée pour le dosage de l'amine azoïque 95-53-4 dans le textile via la technique GC-MS [85]. Pour la seconde application, concernant le dosage de Sotalol dans le plasma humain, les données de concentration ont été extraites et analysées en utilisant la régression linéaire simple telle que décrite dans l'article de T. Saffaj et B. Ihssane publié dans Talanta en 2011 [25].Ces comparaisons ont été menées afin de démontrer la concordance entre

les résultats obtenus à l'aide de l'Excel et ceux obtenus avec Matlab, renforçant ainsi la fiabilité et l'exactitude de l'approche de profil d'incertitude implémentée dans la feuille de calcul.

	A
1	**Attention**
2	Avant de commencer à utiliser ce classeur, veuillez en faire une copie.
3	Il est fortement recommandé d'utiliser l'option "copier/collage spécial" en sélectionnant "valeurs" pour prévenir toute altération indésirable des feuilles de calcul.
4	Ces feuilles de calcul sont libres d'emploi.
5	Elles ne sont fournies qu'à titre indicatif et sans garantie pour faciliter la mise en œuvre de l'approche de l'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance de type β-content, γ-confidence pour la validation de méthode et l'estimation de l'incertitude de mesure.
6	Il reste toujours les logiciels R et Matlab les plus précise pour l'application de cette approche que l'Excel.
7	Afin d'améliorer ce classeur, merci de signaler toute erreur aux ait.rajae@gmail.com / bouchaib.ihssane@usmba.ac.ma / taoufiq.saffaj@usmba.ac.ma
8	**Mode d'emploi**
9	1) Dans chaque feuille "Niveau", saisir la valeur de référence "Concentration introduite" dans la case verte, et dans la case en jaune choisissez à travers la liste déroulante l'unité de la concentration.
10	2) Saisir une valeur pour la proportion β "Garantie beta" et pour λ "la limite d'acceptabilité" dans les cases en vert
11	Comme exemple si β = 80%, saisir 0,8. De même façon pour λ
12	3) Choisir à travers de la liste déroulante le niveau de confiance γ "Probabilité gamma" dans la cellule jaune
13	4) Remplir chaque feuille "Niveau" avec les données obtenues par prédiction inverse.
14	Pour cela utiliser les cases dont le fond est bleu. Elles ne sont pas protégées. Si elles contiennent déjà des données, les effacer au préalable.
15	Respecter la disposition Jour/Répétition prévue des données.
16	5) Remplir autant de feuilles "Niveau" qu'il y a de niveaux de concentration dans le plan de validation (10 max.)
17	La saisie est limitée à 10 séries et 6 répétitions.
18	6) Dans la feuille "Récapitulatif", les données servant au construction des deux profils sont en bleu.
19	7) La mise en forme du graphique est libre et peut être personnalisée.
20	8) Le t de Student et le $\chi^2_{f;1-\gamma}$ de Khi-deux sont calculés par interpolation linéaire pour tenir compte du nombre de degrés de liberté.
21	9) Le $\chi^2_{1;\beta}(h)$ de Khi-deux non-centré est calculé en utilisant la fonction de Loi de khi-deux inverse et ajusté par l'ajout de la valeur de paramètre de non-centralité h
22	
23	© Version 00, 2023. Créer par Mme Raja AIT LHAJ, valider et approuver par Messieurs Bouchaib IHSSANE et Taoufiq SAFFAJ. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques de Fès. L'utilisation de cette feuille EXCEL est gratuite, tant que la déclaration de copyright n'est pas supprimée.

Figure X-1 : Extrait de la feuille de mode emploi de profil d'incertitude

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Niveau 1									
2										
3	Concentration introduite									
4	Garantie beta									
5	Probabilité gamma									
6	Limite d'acceptabilité									
7										
15		Répétition 1	Répétition 2	Répétition 3	Répétition 4	Répétition 5	Répétition 6	n_j	SCE_i	
16	Jour 1									
17	Jour 2									
18	Jour 3									
19	Jour 4									
20	Jour 5									
21	Jour 6									
22	Jour 7									
23	Jour 8									
24	Jour 9									
25	Jour 10									
26										
27	Nbr de Séries "a"									
28	Nbr de Mesures "a*n"									
29	Nbr de Répétitions "n"									
30	Justesse									
31	Moyenne									
32	Biais absolu									
33	Biais relatif en "%"									
34	Rendement en "%"									
35	Fidélité									
36	SCEe "intra-série"									
37	SCEt "totale"									
38	SCEb "inter-série"									
39	Variance de répétabilité "S^2_r"									
40	Variance intermédiaire "S^2_L"									
41	Variance inter-série "S^2_L"									
42	Variance de fidélité intermédiaire "S^2_{FI}									
43	CV_r en %									
44	CV_{FI} en %									
45	Facteur de couverture "k"									
46	Percentile F_η de loi de F									
47	Rapport des variance "R"									
48	R_η									
49	degré de liberté "f"									
50	Paramètre de non-centralité "h"									
51	$\chi^2_{\eta;f}(h)$									
52	$\chi^2_{\varepsilon;1-\gamma}$ bas									
53	$\chi^2_{\varepsilon;1-\gamma}$ haut									
54	$\chi^2_{\varepsilon;1-\gamma}$ interpolé									
55	Facteur de couverture "k"									
56	Calcul de t student									
57	Rapport des variance "R1"									
58	degré de liberté "f1"									
59	t student bas									
60	t student haut									
61	t student interpolé									
62	Intervalle de tolérance "Exactitude"									
63	Tolérance inférieure absolu									
64	Tolérance supérieure absolu									
65	Tolérance inférieure relative "%"									
66	Tolérance supérieure relative "%"									
67	Incertitude									
68	Incertitude absolu									
69	Incertitude élargie									
70	Incertitude élargie relative "%"									
71	Limite d'incertitude absolu inférieure									
72	Limite d'incertitude absolu supérieure									
73	Limite d'incertitude relative inférieure									
74	Limite d'incertitude relative supérieure									

Figure X-2 : Exemple de feuille de calcul pour le niveau 1 de concentration extraite de classeur de profil d'incertitude

1. Application 1

Dans cet exemple, nous considérons la méthode de détermination de l'amine azoïque 95-53-4 dans le textile à l'aide d'une GC-MS. Le calcul est menu pour $\beta = 67$ % et $\gamma = 90$ %. Les résultats de calcul des différents paramètres sont récapitulés dans le Tableau X-1, et les résultats de la comparaison des incertitudes avec le test de Fisher sont reportés dans le Tableau X-2 qui montre bien l'équivalence des résultats entre les deux logiciels puisque p-value est largement supérieure à 0.05. Ainsi que les profils d'exactitude et de l'incertitude, extraits de l'Excel, sont donnés respectivement dans les Figures X-3 et X-4.

Tableau X-1 : Récapitulatif des paramètres statistiques calculés par Excel et Matlab pour l'amine 95-53-4 pour $\beta = 67$ % et $\gamma = 90$ %

Concentration	1 mg.L^{-1}		15 mg.L^{-1}		30 mg.L^{-1}	
Paramètre	**Excel**	**Matlab**	**Excel**	**Matlab**	**Excel**	**Matlab**
Moyenne	1.0328	1.0328	15.8737	15.8737	31.7177	31.7176
Biais relatif en "%"	3.2778	3.2765	5.8248	5.8248	5.7255	5.7255
Rendement en "%"	103.2778	103.2765	105.8248	105.8248	105.7255	105.7255
CVr en %	4.2604	4.2609	1.8389	1.8390	1.4017	1.4017
CVFI en %	4.2604	4.2609	2.0582	2.0583	1.6554	1.6554
Percentile Fη de loi de F	0.1670	0.1670	0.1670	0.1670	0.1670	0.1670
degré de liberté "f"	4.3785	4.3813	2.7985	2.7984	2.6379	2.6378
$\chi^2$1;β(h)	1.1518	1.1524	1.2173	1.2235	1.2263	1.2334
χ^2f;1-γ interpolé	1.2705	1.2655	0.5091	0.4988	0.4491	0.4339
Facteur de couverture "k"	1.9923	1.9975	2.5868	2.6199	2.6840	2.7382
t student interpolé	1.8696	1.8685	1.9245	1.9224	1.9621	1.9593
Tolérance inférieure relative "%"	-5.4885	-5.5132	0.1904	0.1182	1.0281	0.9332
Tolérance supérieure relative "%"	12.0441	12.0663	11.4592	11.5314	10.4229	10.5178
Incertitude absolu	0.0469	0.0470	0.4392	0.4453	0.7182	0.7338
Incertitude élargie	0.0938	0.0941	0.8783	0.8905	1.4364	1.4676
Incertitude élargie relative "%"	9.3779	9.4083	5.8555	5.9368	4.7881	4.8919
Limite d'incertitude relative inférieure "%"	-6.1002	-6.1318	-0.0306	-0.1120	0.9375	0.8336
Limite d'incertitude relative supérieure "%"	12.6557	12.6848	11.6803	11.7616	10.5136	10.6174

Tableau X-2 : Résultats statistiques de la comparaison par F-Test entre les estimations d'incertitude élargie obtenues par Excel et celles issues de Matlab pour l'amine 95-53-4 (β = 67 % et γ = 90 %).

Concentration en $mg.L^{-1}$	Excel	Matlab	$F_{calculée}$	p-value
1	0.0938	0.0941	1.0065	0.4965
15	0.8783	0.8905	1.0280	0.4849
30	1.4364	1.4676	1.0438	0.4766

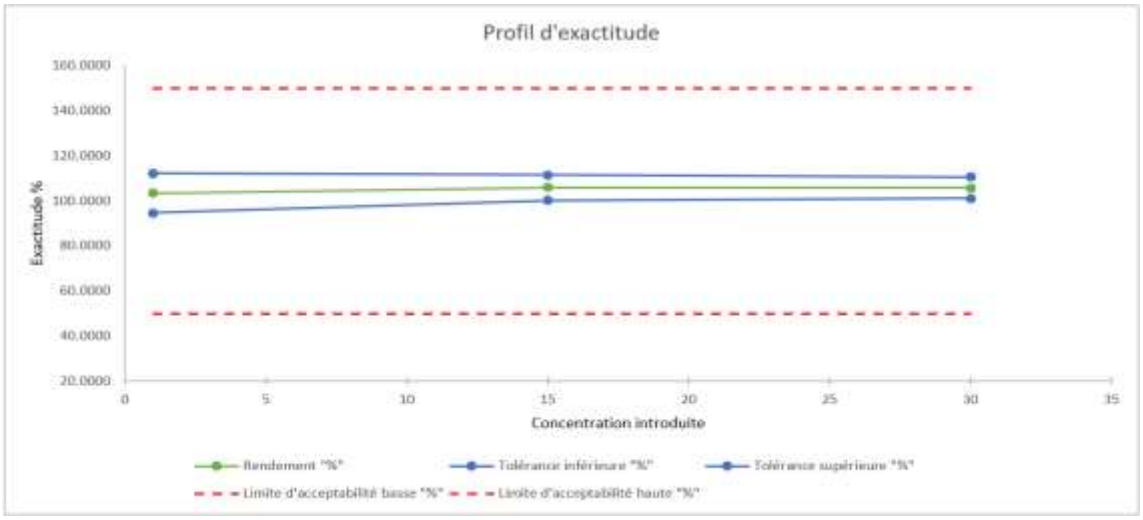


Figure X-3 : Profil d'exactitude de la méthode GC-MS pour la détermination de l'amine 95-53-4 dans le textile

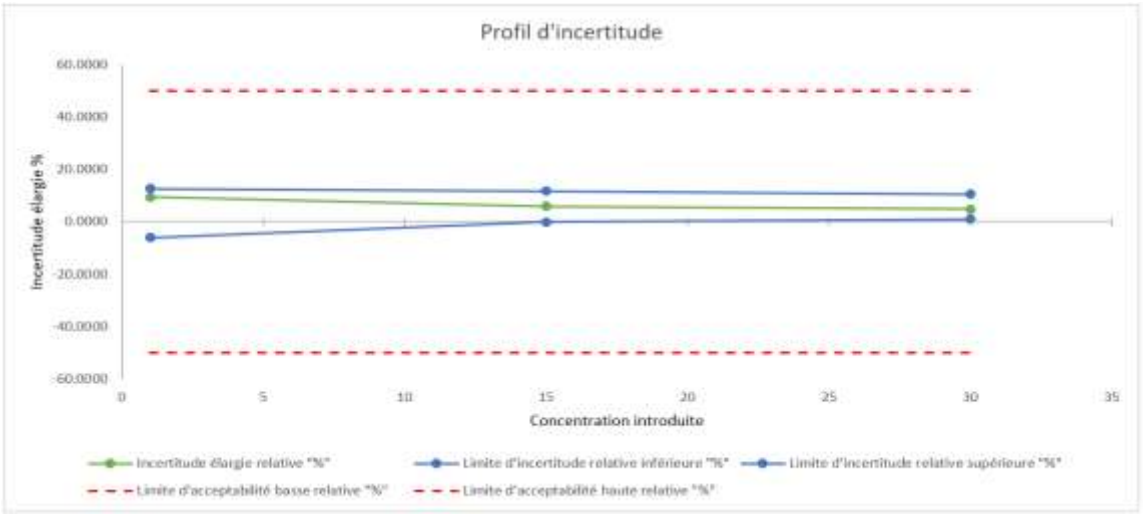


Figure X-4 : Profil d'incertitude de la méthode GC-MS pour la détermination de l'amine 95-53-4 dans le textile

2. Application 2

Dans cette deuxième application, nous examinons la méthode de détermination de Stalol dans le plasma humain. Le calcul a été réalisé en prenant β = 67 % et γ = 90 %. Les résultats calculés pour les différents paramètres sont résumés dans le Tableau X-3. De plus, les résultats de la comparaison des incertitudes à l'aide du test de Fisher sont présentés dans le Tableau X-4. Les valeurs de p-value étant largement supérieures à 0.05, indiquent une équivalence des résultats entre les deux logiciels.

Tableau X-3 : Récapitulatif des paramètres statistiques calculés par Excel et Matlab pour le Stalol dans le plasma humain pour β = 67 % et γ = 90 %

Concentration	**25.3533 ng.µL^{-1}**		**48.2417 ng.µL^{-1}**		**437.8235 ng.µL^{-1}**		**838.6479 ng.µL^{-1}**	
Paramètre	Excel	Matlab	Excel	Matlab	Excel	Matlab	Excel	Matlab
Incertitude absolu	2.2462	2.3000	1.5438	1.5400	27.0275	27.8600	52.7240	54.4700
Incertitude élargie	4.4924	4.6100	3.0876	3.0800	54.0549	55.7200	105.4479	108.9400
Incertitude élargie relative "%"	17.7192	18.1700	6.4003	6.3900	12.3463	12.7300	12.5736	12.9900
Limite d'incertitude relative inférieure "%"	-17.7987	-18.240	-11.933	-11.920	-14.4457	-14.830	-11.1698	-11.5900
Limite d'incertitude relative supérieure "%"	17.6397	18.0900	0.8676	0.8600	10.2469	10.6300	13.9773	14.3900

Tableau X-4 : Résultats statistiques de la comparaison par F-Test entre les estimations d'incertitude élargie obtenues par Excel et celles issues de Matlab pour le Stalol (β = 67 % et γ = 90 %).

Concentration	**Excel**	**Matlab**	**$F_{calculée}$**	**p-value**
25.3533	4.4924	4.6100	1.0530	0.4666
48.2417	3.0876	3.0800	1.0050	0.4968
437.8235	54.0549	55.7200	1.0626	0.4608
838.6479	105.4479	108.94	1.0673	0.4579

3. Conclusion

Cette feuille de calcul a été conçue dans le but de rendre l'approche de profil d'incertitude plus accessible et pratique pour les analystes. Elle vous permettra d'obtenir des estimations d'incertitude de mesure plus facilement et avec une meilleure compréhension. Cependant, il est important de noter que l'utilisation des logiciels statistiques avancés tels que R, Matlab et Python reste recommandée pour une précision accrue surtout dans la phase de recherche scientifique ou le développement d'une méthode analytique, en particulier pour l'approche d'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance de type β,γ-Content Confidence TI.

Conclusion Générale

Les investigations menées au cours de cette thèse doctorale ont profondément enrichi notre appréhension du concept d'incertitude de mesure, s'engageant dans une exploration approfondie des multiples facettes de cette notion. Cette démarche a été solidifiée par une mise en application concrète de diverses méthodes d'estimation de l'incertitude de mesure, se focalisant sur le dosage des amines azoïques dans une matrice textile. Notre ambition centrale était de proposer une solution clé en main aux laboratoires d'analyse, en particulier ceux actifs dans le domaine textile, afin qu'ils puissent obtenir des résultats de mesure hautement fiables et de qualité irréprochable.

En nous plongeant dans une analyse exhaustive de la littérature existante, nous avons forgé une compréhension à la fois conceptuelle et opérationnelle des différentes approches pour estimer l'incertitude de mesure, parmi lesquelles l'ISO-GUM, la Simulation de Monte Carlo, l'ISO 11352, les études interlaboratoires, et l'approche de l'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance β-Content et γ-Confidence.

Il est apparu clairement que, dans le domaine exigeant de la chimie analytique, l'application de l'ISO-GUM et de la Simulation de Monte Carlo se heurtait à des contraintes de complexité et de faisabilité pratique. C'est en réponse à ces défis que nous nous sommes penchés plus attentivement sur l'approche de l'Erreur Totale, attirés par sa simplicité et son efficacité pour évaluer l'incertitude de mesure. Notre objectif premier était de mener une comparaison rigoureuse entre cette approche et ses homologues.

Pour concrétiser cette ambition, nous avons procédé tout d'abord à une validation complète d'une méthode d'analyse des 22 amines azoïques dans les textiles, à l'aide de deux techniques de pointe, HPLC-DAD et GC-MS, en adoptant l'approche de l'Erreur Totale avec les intervalles de tolérance β-Content et γ-Confidence. Nous avons saisi l'opportunité offerte par cette méthode, baptisée le profil d'incertitude, qui offre une approche graphique à la fois pour la validation analytique et l'estimation de l'incertitude, épargnant ainsi la nécessité d'expériences supplémentaires.

Ensuite, nous avons abordé l'application de l'approche ISO-GUM avec un seul point et multiples points, ainsi que la Simulation de Monte Carlo, pour le dosage des 22 amines azoïques dans le textile, en respectant les étapes rigoureuses préconisées par ces deux approches. Nous avons débuté par la spécification de la mesurande, c'est-à-dire la concentration en amine, en usant d'un modèle quantitatif du système de mesure qui se traduit généralement par une équation mathématique embrassant les paramètres pertinents. À la suite, une analyse structurée,

sous forme de diagramme de cause à effet, a été entreprise pour identifier tous les facteurs ayant une influence sur le résultat final. Après avoir identifié ces facteurs, nous avons estimé l'incertitude-type liée à chaque source d'incertitude identifiée. Ces incertitudes-types ont ensuite fusionné pour former l'incertitude-type composée, qui, à son tour, a été multipliée par un facteur d'élargissement pour produire l'incertitude élargie. La Simulation de Monte Carlo nous a, par ailleurs, permis de contourner un grand nombre de calculs de dérivées partielles, notamment dans les situations impliquant des modèles complexes ou non linéaires, où la détermination des dérivées partielles de premier ou d'ordre supérieur pour les coefficients de sensibilité, conformément à l'approche GUM, s'avère ardue. Au cours de cette simulation, nous avons constaté que la concentration des amines suit une distribution normale. L'analyse comparative que nous avons menée entre l'approche GUM et la Simulation de Monte-Carlo a révélé des différences significatives, soulignant que le modèle basé sur la loi de propagation des variances, préconisé par l'approche GUM, ne convient pas à l'estimation de l'incertitude de mesure.

Nous avons également pris en compte la norme ISO 11352 et mené une étude interlaboratoire, en particulier en utilisant l'écart-type de reproductibilité pour l'estimation de l'incertitude de mesure. L'ensemble des estimations d'incertitude issues des approches Bottom-up (ISO-GUM et MCS) et des approches top-down ont été soumises à une comparaison exhaustive, tant sur le plan graphique que statistique. Cette analyse statistique s'est appuyée sur une régression linéaire multiple reliant les estimations d'incertitude, les valeurs de concentration et le choix de l'approche. Plusieurs modèles de régression ont été examinés, comprenant des éléments tels qu'un terme quadratique de concentration, des transformations racine carrée ou logarithmique, avec ou sans interaction. Le modèle le plus approprié a été sélectionné sur la base de critères tels que le coefficient de détermination ajusté (R^2 ajustée) et les paramètres d'information d'Akaïke (AIC) et de Bayes (BIC). Suite à ce choix de modèle, des tests de comparaison deux à deux, incluant le test de contrastes de Tukey HSD et le test de Scheffé, ont été mis en œuvre pour révéler les similitudes ou différences entre les approches de calcul d'incertitude, tout en maintenant un niveau de risque de 5%.

Au terme de cette investigation approfondie, nous avons identifié des estimations d'incertitude convergentes, émanant de la majorité des approches examinées, à savoir GUM 1P, GUM MP, ISO 11325, et la méthode de l'Erreur Totale avec β à 67 % et 80 % pour les intervalles de type $\beta\gamma$-CCTI appliqués aux amines étudiées. Cette comparaison a mis en lumière la simplicité et la robustesse du profil d'incertitude pour réaliser une estimation précise et

cohérente de l'incertitude de mesure. Ces résultats apportent une confirmation solide de la fiabilité et de l'atout intrinsèque du profil d'incertitude par rapport aux autres approches.

En vue de rendre cette approche plus accessible et conviviale pour les analystes, nous avons développé un fichier Excel dédié, dont la présentation est faite dans le dernier chapitre. Cette ressource a été conçue non seulement pour simplifier considérablement l'application de la méthode du profil d'incertitude, mais également pour fournir un outil fonctionnel spécifiquement adapté aux besoins des laboratoires de production. Cependant, l'objectif de ce fichier Excel va au-delà de la simple simplification de l'approche du profil d'incertitude. En mettant à disposition un outil accessible et efficace, il participe activement à cultiver une mentalité d'estimation d'incertitude au sein des laboratoires. Quel que soit le niveau d'expertise des analystes, ils peuvent désormais aborder l'estimation d'incertitude avec une plus grande confiance, en sachant qu'ils disposent d'un instrument puissant pour les guider dans cette entreprise.

Pour conclure, le développement de ce fichier Excel marque une avancée significative dans la promotion et l'application pratique de l'approche du profil d'incertitude. En simplifiant l'estimation de l'incertitude de mesure, il œuvre en faveur de l'amélioration de la qualité et de la fiabilité des résultats obtenus dans les laboratoires de production. En conséquence, les travaux entrepris au cours de cette thèse ouvrent la voie à une multitude de perspectives qui, en définitive, contribueront à élever la qualité des résultats, en proposant aux analystes des outils chimiométriques plus simples et mieux adaptés, voués à asseoir la confiance dans les résultats de mesure.

Références

[1] "ISO/IEC 17025:2017 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories." https://www.iso.org/standard/66912.html (accessed Feb. 12, 2023).

[2] H. S. Freeman, "Aromatic amines: use in azo dye chemistry," *Front. Biosci. Landmark*, vol. 18, no. 3, pp. 145–164, 2013, doi: 10.2741/4093.

[3] K. T. Chung, "The significance of azo-reduction in the mutagenesis and carcinogenesis of azo dyes," *Mutat. Res. Genet. Toxicol.*, vol. 114, no. 3, pp. 269–281, Apr. 1983, doi: 10.1016/0165-1110(83)90035-0.

[4] K. T. Chung, S. E. Stevens, and C. E. Cerniglia, "The Reduction of Azo Dyes by the Intestinal Microflora," *http://dx.doi.org/10.3109/10408419209114557*, vol. 18, no. 3, pp. 175–190, 2008, doi: 10.3109/10408419209114557.

[5] "REACH ANNEX XVII: Restrictions on the manufacture, placing on the market and use of certain dangerous substances, mixtures and articles." https://reachonline.eu/reach/en/annex-xvii.html

[6] "ISO 14362-1:2017 - Textiles — Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants — Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible with and without extracting the fibres." https://www.iso.org/standard/68330.html (accessed Feb. 12, 2023).

[7] "ISO 14362-3:2017 - Textiles — Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants — Part 3: Detection of the use of certain azo colorants, which may release 4-aminoazobenzene." https://www.iso.org/standard/68331.html (accessed Feb. 12, 2023).

[8] A. Purwanto, A. Chen, and H.-J. Huebschmann, "Detection, identification , and quantitation of azo dyes in leather and textiles by GC/MS," 2012, Published 2013, Chemistry, Corpus ID: 226280271

[9] D. Lucas, "Détermination des amines aromatiques dérivées de colorants azoïques par GC/MS à l'aide de cartouches Chem Elut S d'extraction liquide sur support solide." Agilent Technologies, Inc. 2019, 5994-0951FR

[10] D. Anese, R. Giovanni, and B. Giuseppe, "Quantitative determination of 26 aromatic

amines derived from banned azo dyes in textiles through the use of LC , tandem MS , and identification of some structural isomers .," Agilent Technologies, Inc. 2014, 5991-5169EN.

[11] "ISO 9001:2015 - Quality management systems — Requirements." https://www.iso.org/standard/62085.html (accessed May 06, 2023).

[12] "NF V03-110: 2010 — Analyse des produits agricoles et alimentaires - Protocole de caractérisation en vue de la validation d'une méthode d'analyse quantitative par construction du profil d'exactitude." https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-v03110/analyse-des-produits-agricoles-et-alimentaires-protocole-de-caracterisation/fa159944/35346#AreasStoreProductsSummaryView (accessed May 17, 2023).

[13] P. Hubert *et al.*, "Validation of quantitative analytical procedures, Harmonization of aproaches," *S.T.P. Pharma Prat.*, vol. 13, no. 3, pp. 101–138, 2003, DOI: 10.1016/j.jpba.2004.07.027

[14] P. Hubert *et al.*, "Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part II," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 45, no. 1, pp. 70–81, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.JPBA.2007.06.013.

[15] P. Hubert *et al.*, "Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part III," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 45, no. 1, pp. 82–96, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.JPBA.2007.06.032.

[16] J. Kindenge Mbinze *et al.*, "Application of Total Error Strategy in Validation of Affordable and Accessible UV-Visible Spectrophotometric Methods for Quality Control of Poor Medicines," *Am. J. Anal. Chem.*, vol. 06, no. 02, pp. 106–117, Jan. 2015, doi: 10.4236/AJAC.2015.62010.

[17] "ISO 5725-1:1994 - Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions." https://www.iso.org/standard/11833.html (accessed May 18, 2023).

[18] "ISO 5725-2:2019 - Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method." https://www.iso.org/standard/69419.html (accessed May 18, 2023).

[19] "ISO 5725-3:1994 - Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method." https://www.iso.org/standard/11835.html (accessed May 18, 2023).

[20] "ISO 5725-4:2020 - Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method." https://www.iso.org/standard/69421.html (accessed May 18, 2023).

[21] R. W. Mee, "β-expectation and β-content tolerance limits for balanced one-way ANOVA random model," *Technometrics*, vol. 26, no. 3, pp. 251–254, 1984, doi: 10.1080/00401706.1984.10487962.

[22] M. Feinberg and M. Laurentie, "Le cahier des techniques de l'INRA: Validation des méthodes d'analyse quantitative par le profil d'exactitude," 2010.

[23] M. Feinberg, "Validation des méthodes d'analyse quantitatives au moyen du profil d'exactitude," 2012. https://doi.org/10.51257/a-v2-p224

[24] M. Feinberg, "Principes et vocabulaire pour la validation des méthodes," 2010.

[25] T. Saffaj and B. Ihssane, "Uncertainty profiles for the validation of analytical methods," *Talanta*, vol. 85, no. 3, pp. 1535–1542, 2011, doi: 10.1016/j.talanta.2011.06.042.

[26] T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, H. Bouchafra, S. Laslami, and S. A. Sosse, "An overall uncertainty approach for the validation of analytical separation methods," *Analyst*, vol. 138, no. 16, pp. 4677–4691, 2013, doi: 10.1039/c3an00519d.

[27] F. Jhilal *et al.*, "An innovative strategy based on uncertainty profile for the validation of microbiological methods for counting enterobacteriaceae in foods," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 8, no. 4, pp. 252–258, 2016.

[28] I. Bouchaib, S. Mohamed, E. H. El Mestafa, A. Sanae, and S. Taoufiq, "A statistical approach based on the total error concept for validation the bioanalytical method: Application to the spectrophotometric determination of traces amount of acetaminophen in human plasma," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 6, no. 11, pp. 413–421, 2014.

[29] H. Belmir *et al.*, "Use of an Uncertainty Profile to Validate High- Performance Liquid

Chromatography (HPLC) for the Simultaneous Determination of Statins in Synthetic Pharmaceutical Products," *Anal. Lett.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–14, 2023, doi: 10.1080/00032719.2023.2177664.

[30] Y. H. Benchekroun, M. El Karbane, B. Ihssane, H. Haidara, M. Azougagh, and T. Saffaj, "Application of design space, uncertainty, and risk profile strategies to the development and validation of UPLC method for the characterization of four authorized phosphodiesterase type 5 inhibitors to combat counterfeit drugs," *J. AOAC Int.*, vol. 103, no. 3, pp. 715–724, 2020, doi: 10.1093/jaocint/qsz006.

[31] H. Haidara *et al.*, "Full validation using β-content, γ-confidence tolerance interval: Application for LC-MS/MS determination of Doxycycline in human plasma," *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 168, pp. 89–95, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.chemolab.2017.08.001.

[32] C. Marlet and G. Lognay, "Development and validation by accuracy profile of a method for the analysis of monoterpenes in indoor air by active sampling and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry," *Talanta*, vol. 82, no. 4, pp. 1230–1239, Sep. 2010, doi: 10.1016/J.TALANTA.2010.06.044.

[33] E. Rozet, S. Rudaz, R. D. Marini, E. Ziémons, B. Boulanger, and P. Hubert, "Models to estimate overall analytical measurements uncertainty: assumptions, comparisons and applications," *Anal. Chim. Acta*, vol. 702, no. 2, pp. 160–171, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.ACA.2011.06.055.

[34] "JCGM 200 : 2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd edition," *Joint Committee for Guides in Metrology*, 2012.

[35] "ISO/IEC Guide 98-4:2012(en), Uncertainty of measurement — Part 4: Role of measurement uncertainty in conformity assessment." https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:98:-4:ed-1:v1:en (accessed Apr. 01, 2023).

[36] P. Konieczka and J. Namieśnik, "Estimating uncertainty in analytical procedures based on chromatographic techniques," *J. Chromatogr. A*, vol. 1217, no. 6, pp. 882–891, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.CHROMA.2009.03.078.

[37] "ISO 14253-1:2017 - Spécification géométrique des produits (GPS) — Vérification par

la mesure des pièces et des équipements de mesure — Partie 1: Règles de décision pour contrôler la conformité ou la non-conformité à la spécification." https://www.iso.org/fr/standard/70137.html (accessed May 21, 2023).

[38] S. Puydarrieux *et al.*, "Role of measurement uncertainty in conformity assessment," *19th Int. Congr. Metrol.*, p. 16003, 2019, doi: 10.1051/METROLOGY/201916003.

[39] "FD X07-039 - Rôle de l'incertitude de mesure dans l'évaluation de la conformité - Mise en oeuvre de la norme NF ISO/IEC Guide 98-4 - Illustration au travers d'études de cas industriels." https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/fd-x07039/role-de-lincertitude-de-mesure-dans-levaluation-de-la-conformite-mise-en-oe/fa187103/82025#AreasStoreProductsSummaryView (accessed Jul. 02, 2023).

[40] H. Mezouara, L. Dlimi, A. Salih, and M. Afechcar, "Determination of the guardbanding to ensure acceptable risk decision in the declaration of conformity," *Int. J. Metrol. Qual. Eng.*, vol. 6, no. 2, 2015, doi: 10.1051/ijmqe/2015013.

[41] "JCGM 106:2012 Evaluation of Measurement Data: The Role of Measurement Uncertainty in Conformity Assessment," *Jt. Comm. Guid. Metrol.*, 2012, doi: 10.1515/ci.2013.35.2.22.

[42] "ISO/IEC Guide 98-3:2008(en), Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)." https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:98:-3:ed-1:v2:en (accessed Apr. 01, 2023).

[43] "ISO/IEC Guide 98-3:2008/Suppl 1:2008/Cor 1:2009 - Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995) — Supplement 1: Propagation of distributions using a Monte Carlo method ." https://www.iso.org/standard/54350.html (accessed Apr. 01, 2023).

[44] "EURACHEM/CITAC Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third Edition 2012." https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf (accessed Apr. 06, 2023).

[45] "JCGM 104:2009 Evaluation of measurement data — An introduction to the 'Guide to the expression of uncertainty in measurement' and related documents," *Jt. Comm. Guid. Metrol.*, 2008, [Online]. Available:

http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf%5Cnhttp://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_106_2012_E.pdf%5Cnfile:///Volumes/Files/Dropbox/eLib/ePapers/Papers2/Unknown/JCGM-2009-Evaluation of measurement data ? An introducti

[46] J. Choi, E. Hwang, H.-Y. So, and B. Kim, "An uncertainty evaluation for multiple measurements by GUM," *Accred Qual Assur*, vol. 8, pp. 13–15, 2003, doi: 10.1007/s00769-002-0520-9.

[47] T. Tomić, N. U. Nasipak, and S. Babić, "Estimating measurement uncertainty in high-performance liquid chromatography methods," *Accredit. Qual. Assur.*, vol. 17, no. 3, pp. 291–300, 2012, doi: 10.1007/s00769-011-0872-0.

[48] "JCGM 100:2008 Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement," *Jt. Comm. Guid. Metrol.*, 2008, [Online]. Available: http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html

[49] S. Leito, K. Mölder, A. Künnapas, K. Herodes, and I. Leito, "Uncertainty in liquid chromatographic analysis of pharmaceutical product: Influence of various uncertainty sources," *J. Chromatogr. A*, vol. 1121, no. 1, pp. 55–63, 2006, doi: 10.1016/j.chroma.2006.04.032.

[50] M. S. da Rocha *et al.*, "Single point calibration for quantitative speciation of selenomethionine in yeast Saccharomyces cerevisiae by HPLC-ICP-MS: using reliable, traceable and comparable measurements," *J. Mex. Chem. Soc.*, vol. 62, no. 2, pp. 334–347, 2018, [Online]. Available: http://www.jmcs.org.mx/index.php/jmcs/article/view/471/441

[51] H. Haidara, T. Saffaj, A. Bentama, R. El HajjI, and B. Ihssane, "Evaluation of measurement uncertainty of dissolution tests by the ISO-GUM approach and Monte-Carlo simulation," *Egypt. J. Chem.*, vol. 64, no. 9, pp. 4955–4971, 2021, doi: 10.21608/ejchem.2021.43264.2882.

[52] D. Smělá, P. Pechová, T. Komprda, B. Klejdus, and V. Kubáň, "Liquid chromatographic determination of biogenic amines in a meat product during fermentation and long-term storage," *Czech J. Food Sci.*, vol. 21, no. 5, pp. 167–175, 2003, doi: 10.17221/3495-cjfs.

[53] E. Hund, D. L. Massart, and J. Smeyers-Verbeke, "Comparison of different approaches

to estimate the uncertainty of a liquid chromatographic assay," *Anal. Chim. Acta*, vol. 480, no. 1, pp. 39–52, 2003, doi: 10.1016/S0003-2670(02)01591-X.

[54] S. V. C. De Souza and R. G. Junqueira, "A procedure to assess linearity by ordinary least squares method," *Anal. Chim. Acta*, vol. 552, no. 1–2, pp. 25–35, Nov. 2005, doi: 10.1016/J.ACA.2005.07.043.

[55] F. HENNEBELLE and T. COOREVITS, "Propagation of distributions Determination of uncertainties by Monte Carlo simulation," 2013. doi: 10.51257/a-v1-r288.

[56] "JCGM 101:2008 Evaluation of measurement data— Evaluation Supplement 1 to the ''Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" - Propagation of distributions using a Monte Carlo method, JCGM 101:2008," *Jt. Comm. Guid. Metrol.*, 2008.

[57] W. Bich, "How to revise the GUM?," *Accredit. Qual. Assur.*, vol. 13, no. 4–5, pp. 271–275, May 2008, doi: 10.1007/S00769-008-0357-Y/METRICS.

[58] G. Chew and T. Walczyk, "A Monte Carlo approach for estimating measurement uncertainty using standard spreadsheet software," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 402, no. 7, pp. 2463–2469, 2012, doi: 10.1007/s00216-011-5698-4.

[59] "JCGM 102 : 2011 Evaluation of measurement data – Supplement 2 to the 'Guide to the expression of uncertainty in measurement' – Extension to any number of output quantities," *Jt. Comm. Guid. Metrol.*, 2011.

[60] M. Sega, F. Pennecchi, S. Rinaldi, and F. Rolle, "Uncertainty evaluation for the quantification of low masses of benzo[a]pyrene: Comparison between the Law of Propagation of Uncertainty and the Monte Carlo method," *Anal. Chim. Acta*, vol. 920, pp. 10–17, 2016, doi: 10.1016/j.aca.2016.03.032.

[61] R. Ait Lhaj, T. Saffaj, H. Belmir, and B. Ihssane, "The Uncertainty Profile Used for Full Validation of the HPLC Method to Determine 22 Azo Amines in Fabrics," *J. AOAC Int.*, vol. 106, no. 3, pp. 813–824, 2023, doi: 10.1093/jaoacint/qsac129.

[62] M. El Karbane *et al.*, "Development and validation of a UPLC-DAD method for the simultaneous quantification of eight antihypertensive drugs in the pharmaceutical matrix," *J. AOAC Int.*, vol. 104, no. 3, pp. 562–570, 2021, doi: 10.1093/jaoacint/qsaa165.

[63] S. A. Sossé, T. Saffaj, and B. Ihssane, “Validation and measurement uncertainty assessment of a microbiological method using generalized pivotal quantity procedure and monte-carlo simulation,” *J. AOAC Int.*, vol. 101, no. 4, pp. 1205–1211, 2018, doi: 10.5740/jaoacint.17-0423.

[64] F. Jhilal *et al.*, “New Approaches to Assess the Transfer of Analytical and Bioanalytical Methods Using Monte Carlo Simulation and Estimation of Uncertainty,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 16, no. 3, pp. 516–527, 2021, doi: 10.1007/s12247-020-09469-7.

[65] F. Lecomte *et al.*, “Comparison of the quantitative performances and measurement uncertainty estimates obtained during method validation versus routine applications of a novel hydrophilic interaction chromatography method for the determination of cidofovir in human plasma,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 57, no. 1, pp. 153–165, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.JPBA.2011.08.040.

[66] L. Separovic and F. R. Lourenço, “Measurement uncertainty evaluation of an analytical procedure for determination of terbinafine hydrochloride in creams by HPLC and optimization strategies using Analytical Quality by Design,” *Microchem. J.*, vol. 178, p. 107386, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.MICROC.2022.107386.

[67] “ISO 21748:2017 - Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty evaluation.” https://www.iso.org/standard/71615.html (accessed Jun. 11, 2023).

[68] P. Hubert, “New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data,” pp. 502–514, 2004, doi: 10.1007/s00216-004-2791-y.

[69] “ISO 8258:1991 - Shewhart control charts.” https://www.iso.org/standard/15366.html (accessed Jun. 17, 2023).

[70] “ISO 7870-2:2023 - Control charts — Part 2: Shewhart control charts.” https://www.iso.org/standard/78859.html (accessed Jun. 17, 2023).

[71] J. P. Ghestem, A. PAPIN, B. LALERE, and J. CABILLIC, “BRGM: MODELISATION D’INCERTITUDES D’ANALYSE PHYSICO -CHIMIQUE Amélioration des opérations d’analyse,” 2013.

[72] R. El Hajji *et al.*, “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," *Microchem. J.*, vol. 138, no. 2017, pp. 255–265, 2018, doi: 10.1016/j.microc.2018.01.016.

[73] "ISO 13528:2022 - Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison." https://www.iso.org/standard/78879.html (accessed Jun. 11, 2023).

[74] "ISO 11352:2012 - Water quality — Estimation of measurement uncertainty based on validation and quality control data." https://www.iso.org/standard/50399.html (accessed Jun. 11, 2023).

[75] S. SS and W. MB, "An analysis of variance test for normality (Complete samples)," *Biometrika*, vol. 52, no. 3–4, pp. 591–611, 1965.

[76] J.-P. Berthet, "Synthèse pratique du GUM et des méthodes associées Pour L'expression des incertitudes de mesure."

[77] L. Amalric, "Estimation de l'incertitude de mesure intra laboratoire pour les analyses physico-chimiques : exemple de l'analyse de l'atrazine dans l'eau," BRGM/RP-54734-FR, 2006.

[78] H. Bozdogan, "Akaike's Information Criterion and Recent Developments in Information Complexity," *J. Math. Psychol.*, vol. 44, no. 1, pp. 62–91, Mar. 2000, doi: 10.1006/JMPS.1999.1277.

[79] K. Takemura, "The mental ruler model: Qualitative and mathematical representations of contingent judgment," *Escaping from Bad Decis.*, pp. 413–447, Jan. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-816032-9.00020-X.

[80] S. Konishi, T. Ando, and S. Imoto, "Bayesian information criteria and smoothing parameter selection in radial basis function networks," *Biometrika*, vol. 91, no. 1, pp. 27–43, Mar. 2004, doi: 10.1093/BIOMET/91.1.27.

[81] C. Mallows, *The Collected Works of John W. Tukey: More Mathematical 1938-1984 (Wadsworth & Brooks/Cole Statistics/probability Series)*. Kluwer Academic Publishers Group, 1991.

[82] H. Scheffé, *The Analysis of Variance. (A Wiley Publication in Mathematical Statistics)*, First Edit. John Wiley & Sons, Inc, 1959.

[83] S. L. R. Ellison and V. J. Barwick, “Using validation data for ISO measurement uncertainty estimation Part 1. Principles of an approach using cause and effect analysis,” *Analyst*, vol. 123, no. 6, pp. 1387–1392, Jan. 1998, doi: 10.1039/A706946D.

[84] M. G. Cox and B. R. L. Siebert, “The use of a Monte Carlo method for evaluating uncertainty and expanded uncertainty,” *Metrologia*, vol. 43, no. 4, Aug. 2006, doi: 10.1088/0026-1394/43/4/S03.

[85] R. Ait Lhaj, T. Saffaj, and B. Ihssane, “The flexibility of β-content, γ-confidence tolerance intervals to qualimetry a simultaneous 22 aromatic amines derived from azo dyes in the fabric using a sensitive GC-MS technique,” *J. AOAC Int.*, May 2023, doi: 10.1093/JAOACINT/QSAD055.

[86] V. Witkovsky, G. Wimmer, Z. Durisova, S. Duris, and R. Palencar, “Brief overview of methods for measurement uncertainty analysis: GUM uncertainty framework, Monte Carlo method, characteristic function approach,” in *2017 11th International Conference on Measurement*, Jul. 2017, pp. 35–38. doi: 10.23919/MEASUREMENT.2017.7983530.

[87] D. Theodorou, L. Meligotsidou, S. Karavoltsos, A. Burnetas, M. Dassenakis, and M. Scoullos, “Comparison of ISO-GUM and Monte Carlo methods for the evaluation of measurement uncertainty: Application to direct cadmium measurement in water by GFAAS,” *Talanta*, vol. 83, no. 5, pp. 1568–1574, 2011, doi: 10.1016/j.talanta.2010.11.059.

[88] A. M. Kovačević, D. D. Despotović, Z. A. Rajović, K. D. Stanković, A. V. Kovačević, and U. D. Kovačević, “Uncertainty evaluation of the conducted emission measurements,” *Nucl. Technol. Radiat. Prot.*, vol. 28, no. 2, pp. 182–190, 2013, doi: 10.2298/NTRP1302182K.

[89] W. Korol, J. Rubaj, G. Bielecka, S. Walczyński, J. Reszko-Zygmunt, and R. Dobrowolski, “Criteria for using proficiency test results for estimation of measurement uncertainty: feed analysis example,” *Accredit. Qual. Assur.*, vol. 22, no. 2, pp. 83–89, 2017, doi: 10.1007/s00769-017-1252-1.

[90] M. Vilbaste, E. Tammekivi, and I. Leito, “Uncertainty contribution of derivatization in gas chromatography/mass spectrometric analysis,” *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, vol. 34, no. 16, 2020, doi: 10.1002/rcm.8704.

[91] B. Magnusson, T. Näykki, H. Hovind, M. Krysell, and E. Sahlin, “Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories,” 2017. [Online]. Available: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=71911388

[92] Eurolab, “Eurolab -Measurement uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation.” [Online]. Available: http://www.eurolab.org/docs/technical report/Technical_Report_Measurement_Uncertainty_2007.pdf

[93] “ISO/IEC 17043:2010 - Conformity assessment — General requirements for proficiency testing.” https://www.iso.org/standard/29366.html (accessed Jul. 14, 2023).

[94] R. Ait Lhaj, I. Bouchaib, and S. Taoufiq, “Feuille de Calcul vièrge du Profil d’incertitude.” 2023.

Annexes

Annexe I

Tableau AI-1: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 95-53-4.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	2.002	0.01761	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	2.033	0.01761	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00522	N/A	N/A

Tableau AI-2: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 90-04-0.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.194	0.00773	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.182	0.00773	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00686	N/A	N/A

Tableau AI-3: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 120-71-8.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.514	0.00739	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.553	0.00739	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00629	N/A	N/A

Tableau AI-4: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 137-17-7.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.724	0.00870	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.690	0.00870	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.01023	N/A	N/A

Tableau AI-5: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 95-69-2.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9806	0.00510	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.095	0.01420	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.098	0.01420	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00954	N/A	N/A

Tableau AI-6: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 95-80-7.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9964	0.00150	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	0.852	0.00066	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	0.441	0.00066	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00149	N/A	N/A

Tableau AI-7: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 615-05-4.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	0.138	0.00036	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	0.043	0.00036	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00758	N/A	N/A

Tableau AI-8: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 91-59-8.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.986	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	2.775	0.02274	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	2.791	0.02274	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00609	N/A	N/A

Tableau AI-9: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 92-67-1.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9961	0.00150	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	3.062	0.02769	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	3.005	0.02769	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.01020	N/A	N/A

Tableau AI-10: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 101-80-4.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.126	0.00874	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.093	0.00874	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00928	N/A	N/A

Tableau AI-11: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 92-87-5.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9792	0.00375	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	2.532	0.05668	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	2.652	0.05668	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00915	N/A	N/A

Tableau AI-12: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 101-77-9.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.994	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.071	0.04059	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.114	0.04059	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00448	N/A	N/A

Tableau AI-13: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 838-88-0.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9919	0.00225	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.007	0.00832	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.013	0.00832	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00789	N/A	N/A

Tableau AI-14: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 119-93-7.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.995	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	2.587	0.03797	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	2.441	0.03797	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00764	N/A	N/A

Tableau AI-15: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 139-65-1.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9974	0.00180	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.209	0.00794	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.240	0.00794	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00678	N/A	N/A

Tableau AI-16: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 101-14-4.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9055	0.00560	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	0.690	0.00405	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	0.694	0.00405	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00526	N/A	N/A

Tableau AI-17: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 119-90-4.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9766	0.00450	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.200	0.01472	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.145	0.01472	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00712	N/A	N/A

Tableau AI-18: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 91-94-1.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9939	0.00200	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.458	0.02273	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.502	0.02273	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00676	N/A	N/A

Tableau AI-19: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 60-09-3.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.95000	1.05000
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98333	1.01667
Purity	P	Normal	0.9859	0.00150	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.611	0.07667	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.456	0.07667	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00621	N/A	N/A

Tableau AI-20: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 87-62-7.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.9885	0.00165	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.491	0.01752	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.473	0.01752	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00885	N/A	N/A

Tableau AI-21: Variables d'entrée et leurs PDF associés pour le modèle mathématique de la teneur en amine 95-68-1.

Input quantity	Symbol	Distribution	Mean value	Standard deviation	a_{min}	a_{max}
Volume "Volumetric flask 10mL"	V_{c1}	Triangular	10	N/A	9.975	10.025
	V_{t1}	Rectangular	10	N/A	9.9958	10.0042
Volume "Volumetric flask 25mL"	V_{c2}	Triangular	25	N/A	24.96	25.04
	V_{t2}	Rectangular	25	N/A	24.9895	25.0105
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c3}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t3}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 1mL"	V_{c4}	Triangular	1	N/A	0.992	1.008
	V_{t4}	Rectangular	1	N/A	0.99958	1.00042
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c5}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t5}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Micropipette 5mL"	V_{c6}	Triangular	5	N/A	4.96	5.04
	V_{t6}	Rectangular	5	N/A	4.9979	5.0021
Volume "Dispenser 30mL"	V_{c7}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t7}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Volume " Dispenser 30mL"	V_{c8}	Triangular	30	N/A	29.7	30.3
	V_{t8}	Rectangular	30	N/A	29.9874	30.0126
Extraction temperature, °C	F_{et}	Rectangular	1	N/A	0.97143	1.02857
Extraction time, min	F_{tim}	Rectangular	1	N/A	0.96667	1.03333
Rotation speed, rot.min^{-1}	F_{es}	Rectangular	1	N/A	0.98214	1.01786
Citrate buffer, pH	F_b	Rectangular	1	N/A	0.99667	1.00333
Purity	P	Normal	0.986	0.00250	N/A	N/A
Mass	W	Normal	1	0.00015	N/A	N/A
Area std/ area IS	A_{std}	Normal	1.491	0.01752	N/A	N/A
Area ech/ area IS	A_s	Normal	1.473	0.01752	N/A	N/A
Repeatability	R	Normal	1	0.00885	N/A	N/A

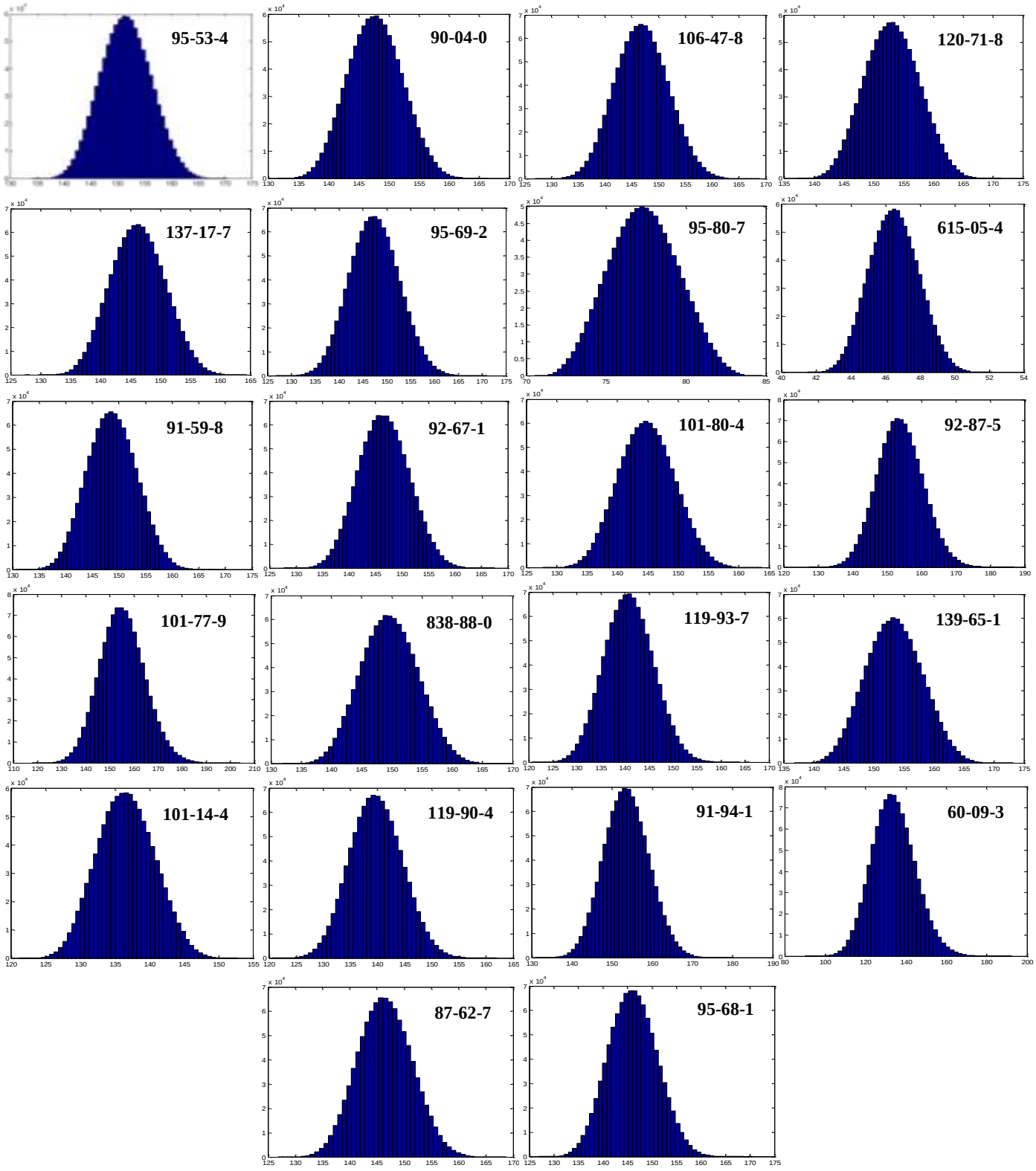


Figure AI-1 : Représentation numérique approximative de la fonction de densité de probabilité (PDF) de la quantité de sortie en fonction de la concentration en $mg.Kg^{-1}$ pour les 22 amines azoïque.

Annexe II

Tableau AII-1: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 95-80-7: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)) + I(sqrt(Conc)):App, data
= amin2)

Linear Hypotheses:
                                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0      -0.03092    0.29971  -0.103   1.0000
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0       0.01044    0.29971   0.035   1.0000
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0       0.67319    0.29971   2.246   0.5073
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0       0.70895    0.29971   2.365   0.4444
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0       1.37913    0.29971   4.602   0.0177 *
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0       1.42606    0.29971   4.758   0.0140 *
GUM_1P - Bt_exp == 0         -2.07900    0.30692  -6.774    <0.01 ***
GUM_MP - Bt_exp == 0         -1.18598    0.29971  -3.957   0.0470 *
Interlab - Bt_exp == 0       -1.49741   10.61653  -0.141   1.0000
ISO_11352 - Bt_exp == 0      -1.76486  111.72396  -0.016   1.0000
MCS - Bt_exp == 0            -2.04050    0.30692  -6.648    <0.01 ***
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.04136    0.29971   0.138   1.0000
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    0.70410    0.29971   2.349   0.4534
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.73987    0.29971   2.469   0.3953
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    1.41005    0.29971   4.705   0.0154 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    1.45698    0.29971   4.861   0.0120 *
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0      -2.04808    0.30692  -6.673    <0.01 ***
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0      -1.15506    0.29971  -3.854   0.0557 .
Interlab - Bt67_Gm90 == 0    -1.46649   10.61653  -0.138   1.0000
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0   -1.73395  111.72396  -0.016   1.0000
MCS - Bt67_Gm90 == 0         -2.00958    0.30692  -6.547    <0.01 **
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    0.66274    0.29971   2.211   0.5270
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    0.69851    0.29971   2.331   0.4640
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    1.36869    0.29971   4.567   0.0184 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    1.41562    0.29971   4.723   0.0147 *
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0      -2.08944    0.30692  -6.808    <0.01 ***
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0      -1.19642    0.29971  -3.992   0.0451 *
Interlab - Bt67_Gm95 == 0    -1.50785   10.61653  -0.142   1.0000
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0   -1.77531  111.72396  -0.016   1.0000
MCS - Bt67_Gm95 == 0         -2.05094    0.30692  -6.682    <0.01 **
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.03576    0.29971   0.119   1.0000
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0    0.70594    0.29971   2.355   0.4505
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.75287    0.29971   2.512   0.3750
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0      -2.75218    0.30692  -8.967    <0.01 ***
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0      -1.85917    0.29971  -6.203    <0.01 **
Interlab - Bt80_Gm90 == 0    -2.17059   10.61653  -0.204   1.0000
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0   -2.43805  111.72396  -0.022   1.0000
MCS - Bt80_Gm90 == 0         -2.71368    0.30692  -8.842    <0.01 ***
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0    0.67018    0.29971   2.236   0.5138
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0    0.71711    0.29971   2.393   0.4317
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0      -2.78794    0.30692  -9.084    <0.01 ***
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0      -1.89493    0.29971  -6.323    <0.01 **
Interlab - Bt80_Gm95 == 0    -2.20636   10.61653  -0.208   1.0000
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0   -2.47381  111.72396  -0.022   1.0000
MCS - Bt80_Gm95 == 0         -2.74945    0.30692  -8.958    <0.01 ***
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0    0.04693    0.29971   0.157   1.0000
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0      -3.45812    0.30692 -11.267    <0.01 ***
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0      -2.56511    0.29971  -8.559    <0.01 ***
Interlab - Bt90_Gm90 == 0    -2.87654   10.61653  -0.271   1.0000
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0   -3.14399  111.72396  -0.028   1.0000
MCS - Bt90_Gm90 == 0         -3.41963    0.30692 -11.142    <0.01 ***
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0      -3.50505    0.30692 -11.420    <0.01 ***
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0      -2.61204    0.29971  -8.715    <0.01 ***
Interlab - Bt90_Gm95 == 0    -2.92347   10.61653  -0.275   1.0000
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0   -3.19092  111.72396  -0.029   1.0000
MCS - Bt90_Gm95 == 0         -3.46656    0.30692 -11.295    <0.01 ***
GUM_MP - GUM_1P == 0          0.89302    0.30692   2.910   0.2226
Interlab - GUM_1P == 0        0.58159   10.61663   0.055   1.0000
ISO_11352 - GUM_1P == 0       0.31413  111.72398   0.003   1.0000
MCS - GUM_1P == 0             0.03850    0.31387   0.123   1.0000
Interlab - GUM_MP == 0       -0.31143   10.61653  -0.029   1.0000
ISO_11352 - GUM_MP == 0      -0.57888  111.72396  -0.005   1.0000
MCS - GUM_MP == 0            -0.85452    0.30692  -2.784   0.2652
ISO_11352 - Interlab == 0    -0.26746  112.22687  -0.002   1.0000
MCS - Interlab == 0          -0.54309   10.61663  -0.051   1.0000
MCS - ISO_11352 == 0         -0.27563  111.72398  -0.002   1.0000
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-2: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 95-80-7: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.02475181

App,  means

          sqrt.Unc.       std r       Min      Max
Bt_exp     1.997440 1.6172053 3 0.5477226 3.741657
Bt67_Gm90  1.998203 1.6002432 3 0.5477226 3.714835
Bt67_Gm95  2.063200 1.5858157 3 0.6324555 3.768289
Bt80_Gm90  2.299534 1.8352702 3 0.6324555 4.266146
Bt80_Gm95  2.356423 1.8223355 3 0.7071068 4.312772
Bt90_Gm90  2.594021 2.0752310 3 0.7071068 4.816638
Bt90_Gm95  2.655550 2.0669006 3 0.7745967 4.868265
GUM_1P     2.207415 0.4370079 3 1.7029386 2.469818
GUM_MP     1.727816 1.0825782 3 0.8366600 2.932576
Interlab   4.024922 0.0000000 3 4.0249224 4.024922
ISO_11352  2.949576 0.0000000 3 2.9495762 2.949576
MCS        2.183819 0.4431731 3 1.6733201 2.469818

Alpha: 0.05 ; DF Error: 11
Critical Value of F: 2.81793

Minimum Significant Difference: 0.7151865

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   4.024922      a
ISO_11352  2.949576      b
Bt90_Gm95  2.655550     bc
Bt90_Gm90  2.594021     bc
Bt80_Gm95  2.356423    bcd
Bt80_Gm90  2.299534    bcd
GUM_1P     2.207415     cd
MCS        2.183819     cd
Bt67_Gm95  2.063200     cd
Bt67_Gm90  1.998203     cd
Bt_exp     1.997440     cd
GUM_MP     1.727816      d
```

Tableau AII-3: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 92-87-5: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = log(Unc) ~ App + Conc + I(log(Conc)), data = amin3)

Linear Hypotheses:
                                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0     -0.0828701  0.1129422  -0.734    0.9997
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0      0.0007279  0.1129422   0.006    1.0000
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0      0.1970687  0.1129422   1.745    0.8287
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0      0.2696470  0.1129422   2.387    0.4509
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0      0.4481822  0.1129422   3.968    0.0240 *
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0      0.5180260  0.1129422   4.587    <0.01 **
GUM_1P - Bt_exp == 0         0.2115115  0.1129567   1.873    0.7624
GUM_MP - Bt_exp == 0         0.1110709  0.1129422   0.983    0.9966
Interlab - Bt_exp == 0       1.5181626  0.1192664  12.729    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt_exp == 0      0.6666121  0.1211974   5.500    <0.01 ***
MCS - Bt_exp == 0            0.2459388  0.1129567   2.177    0.5795
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0   0.0835980  0.1129422   0.740    0.9997
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0   0.2799388  0.1129422   2.479    0.4003
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0   0.3525171  0.1129422   3.121    0.1388
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0   0.5310523  0.1129422   4.702    <0.01 **
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0   0.6008962  0.1129422   5.320    <0.01 **
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0      0.2943816  0.1129567   2.606    0.3321
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0      0.1939411  0.1129422   1.717    0.8419
Interlab - Bt67_Gm90 == 0    1.6010327  0.1192664  13.424    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0   0.7494823  0.1211974   6.184    <0.01 ***
MCS - Bt67_Gm90 == 0         0.3288089  0.1129567   2.911    0.2023
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0   0.1963408  0.1129422   1.738    0.8321
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0   0.2689191  0.1129422   2.381    0.4550
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0   0.4474543  0.1129422   3.962    0.0246 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0   0.5172982  0.1129422   4.580    <0.01 **
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0      0.2107836  0.1129567   1.866    0.7659
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0      0.1103430  0.1129422   0.977    0.9967
Interlab - Bt67_Gm95 == 0    1.5174347  0.1192664  12.723    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0   0.6658842  0.1211974   5.494    <0.01 ***
MCS - Bt67_Gm95 == 0         0.2452109  0.1129567   2.171    0.5826
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0   0.0725783  0.1129422   0.643    0.9999
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0   0.2511135  0.1129422   2.223    0.5495
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0   0.3209573  0.1129422   2.842    0.2277
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0      0.0144427  0.1129567   0.128    1.0000
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0     -0.0859978  0.1129422  -0.761    0.9996
Interlab - Bt80_Gm90 == 0    1.3210939  0.1192664  11.077    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0   0.4695434  0.1211974   3.874    0.0295 *
MCS - Bt80_Gm90 == 0         0.0488701  0.1129567   0.433    1.0000
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0   0.1785352  0.1129422   1.581    0.8988
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0   0.2483791  0.1129422   2.199    0.5655
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0     -0.0581355  0.1129567  -0.515    1.0000
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0     -0.1585761  0.1129422  -1.404    0.9503
Interlab - Bt80_Gm95 == 0    1.2485156  0.1192664  10.468    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0   0.3969651  0.1211974   3.275    0.1032
MCS - Bt80_Gm95 == 0        -0.0237082  0.1129567  -0.210    1.0000
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0   0.0698438  0.1129422   0.618    1.0000
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0     -0.2366708  0.1129567  -2.095    0.6300
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0     -0.3371113  0.1129422  -2.985    0.1782
Interlab - Bt90_Gm90 == 0    1.0699804  0.1192664   8.971    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0   0.2184299  0.1211974   1.802    0.7998
MCS - Bt90_Gm90 == 0        -0.2022434  0.1129567  -1.790    0.8064
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0     -0.3065146  0.1129567  -2.714    0.2821
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0     -0.4069551  0.1129422  -3.603    0.0535 .
Interlab - Bt90_Gm95 == 0    1.0001365  0.1192664   8.386    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0   0.1485861  0.1211974   1.226    0.9804
MCS - Bt90_Gm95 == 0        -0.2720873  0.1129567  -2.409    0.4385
GUM_MP - GUM_1P == 0        -0.1004405  0.1129567  -0.889    0.9985
Interlab - GUM_1P == 0       1.3066511  0.1189581  10.984    <0.01 ***
ISO_11352 - GUM_1P == 0      0.4551007  0.1206581   3.772    0.0380 *
MCS - GUM_1P == 0            0.0344273  0.1129422   0.305    1.0000
Interlab - GUM_MP == 0       1.4070916  0.1192664  11.798    <0.01 ***
ISO_11352 - GUM_MP == 0      0.5555412  0.1211974   4.584    <0.01 **
MCS - GUM_MP == 0            0.1348678  0.1129567   1.194    0.9839
ISO_11352 - Interlab == 0   -0.8515504  0.1143295  -7.448    <0.01 ***
MCS - Interlab == 0         -1.2722238  0.1189581 -10.695    <0.01 ***
MCS - ISO_11352 == 0        -0.4206734  0.1206581  -3.486    0.0675 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-4: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 92-87-5: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.01913391

App,  means

          log.Unc.       std r       Min      Max
Bt_exp    1.462802 0.3433901 3 1.2237754 1.856298
Bt67_Gm90 1.379932 0.5002777 3 0.9555114 1.931521
Bt67_Gm95 1.463530 0.6160156 3 0.8754687 2.104134
Bt80_Gm90 1.659871 0.5017663 3 1.2237754 2.208274
Bt80_Gm95 1.732449 0.6253450 3 1.1314021 2.379546
Bt90_Gm90 1.910984 0.4997742 3 1.4816045 2.459589
Bt90_Gm95 1.980828 0.6206578 3 1.3862944 2.624669
GUM_1P    1.681821 0.4071514 3 1.4350845 2.151762
GUM_MP    1.573873 0.6939707 3 1.0986123 2.370244
Interlab  2.557227 0.0000000 3 2.5572273 2.557227
ISO_11352 1.902108 0.0000000 3 1.9021075 1.902108
MCS       1.716248 0.4074962 3 1.4586150 2.186051

Alpha: 0.05 ; DF Error: 22
Critical Value of F: 2.258518

Minimum Significant Difference: 0.562943

Means with the same letter are not significantly different.

          log(Unc) groups
Interlab  2.557227      a
Bt90_Gm95 1.980828      b
Bt90_Gm90 1.910984     bc
ISO_11352 1.902108     bc
Bt80_Gm95 1.732449     bc
MCS       1.716248     bc
GUM_1P    1.681821     bc
Bt80_Gm90 1.659871     bc
GUM_MP    1.573873     bc
Bt67_Gm95 1.463530     bc
Bt_exp    1.462802     bc
Bt67_Gm90 1.379932      c
```

Tableau AII-5: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 119-93-7: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)) + I(sqrt(Conc)):App, data
= amin4)

Linear Hypotheses:
                           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0     0.2111609  0.1251932   1.687  0.81253
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0     0.4051225  0.1251932   3.236  0.14001
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0     0.5563116  0.1251932   4.444  0.02261 *
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0     0.7689480  0.1251932   6.142  0.00187 **
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0     0.8981338  0.1251932   7.174  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0     1.1441476  0.1251932   9.139  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt_exp == 0        0.4185883  0.1249421   3.350  0.11854
GUM_MP - Bt_exp == 0        0.3870689  0.1251932   3.092  0.17386
Interlab - Bt_exp == 0      1.8649845  4.2578749   0.438  1.00000
ISO_11352 - Bt_exp == 0     2.5637122 25.1535793   0.102  1.00000
MCS - Bt_exp == 0           0.4046363  0.1249421   3.239  0.13965
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0  0.1939616  0.1251932   1.549  0.87273
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0  0.3451507  0.1251932   2.757  0.27497
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0  0.5577871  0.1251932   4.455  0.02204 *
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0  0.6869729  0.1251932   5.487  0.00490 **
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0  0.9329866  0.1251932   7.452  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0     0.2074274  0.1249421   1.660  0.82486
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0     0.1759080  0.1251932   1.405  0.92313
Interlab - Bt67_Gm90 == 0   1.6538235  4.2578749   0.388  1.00000
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0  2.3525512 25.1535793   0.094  1.00000
MCS - Bt67_Gm90 == 0        0.1934754  0.1249421   1.549  0.87307
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0  0.1511891  0.1251932   1.208  0.96880
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0  0.3638255  0.1251932   2.906  0.22453
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0  0.4930113  0.1251932   3.938  0.04892 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0  0.7390250  0.1251932   5.903  0.00274 **
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0     0.0134658  0.1249421   0.108  1.00000
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0    -0.0180536  0.1251932  -0.144  1.00000
Interlab - Bt67_Gm95 == 0   1.4598619  4.2578749   0.343  1.00000
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0  2.1585896 25.1535793   0.086  1.00000
MCS - Bt67_Gm95 == 0       -0.0004862  0.1249421  -0.004  1.00000
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0  0.2126364  0.1251932   1.698  0.80591
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0  0.3418222  0.1251932   2.730  0.28442
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0  0.5878360  0.1251932   4.695  0.01544 *
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0    -0.1377233  0.1249421  -1.102  0.98310
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0    -0.1692427  0.1251932  -1.352  0.93807
Interlab - Bt80_Gm90 == 0   1.3086729  4.2578749   0.307  1.00000
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0  2.0074006 25.1535793   0.080  1.00000
MCS - Bt80_Gm90 == 0       -0.1516753  0.1249421  -1.214  0.96794
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0  0.1291858  0.1251932   1.032  0.98946
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0  0.3751995  0.1251932   2.997  0.19751
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0    -0.3503597  0.1249421  -2.804  0.25801
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0    -0.3818791  0.1251932  -3.050  0.18436
Interlab - Bt80_Gm95 == 0   1.0960364  4.2578749   0.257  1.00000
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0  1.7947641 25.1535793   0.071  1.00000
MCS - Bt80_Gm95 == 0       -0.3643117  0.1249421  -2.916  0.22132
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0  0.2460138  0.1251932   1.965  0.66535
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0    -0.4795455  0.1249421  -3.838  0.05681 .
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0    -0.5110649  0.1251932  -4.082  0.03985 *
Interlab - Bt90_Gm90 == 0   0.9668507  4.2578749   0.227  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0  1.6655784 25.1535793   0.066  1.00000
MCS - Bt90_Gm90 == 0       -0.4934975  0.1249421  -3.950  0.04777 *
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0    -0.7255592  0.1249421  -5.807  0.00310 **
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0    -0.7570786  0.1251932  -6.047  0.00221 **
Interlab - Bt90_Gm95 == 0   0.7208369  4.2578749   0.169  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0  1.4195646 25.1535793   0.056  1.00000
MCS - Bt90_Gm95 == 0       -0.7395112  0.1249421  -5.919  0.00244 **
GUM_MP - GUM_1P == 0       -0.0315194  0.1249421  -0.252  1.00000
Interlab - GUM_1P == 0      1.4463961  4.2579105   0.340  1.00000
ISO_11352 - GUM_1P == 0     2.1451239 25.1535772   0.085  1.00000
MCS - GUM_1P == 0          -0.0139520  0.1246133  -0.112  1.00000
Interlab - GUM_MP == 0      1.4779155  4.2578749   0.347  1.00000
ISO_11352 - GUM_MP == 0     2.1766433 25.1535793   0.087  1.00000
MCS - GUM_MP == 0           0.0175674  0.1249421   0.141  1.00000
ISO_11352 - Interlab == 0   0.6987277 25.5111193   0.027  1.00000
MCS - Interlab == 0        -1.4603481  4.2579105  -0.343  1.00000
MCS - ISO_11352 == 0       -2.1590758 25.1535772  -0.086  1.00000
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-6: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 119-93-7: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.007592724

App,  means

          sqrt.Unc.       std r      Min      Max
Bt_exp     2.201989 0.6905574 3 1.673320 2.983287
Bt67_Gm90  2.293568 0.5561619 3 1.843909 2.915476
Bt67_Gm95  2.390223 0.4798459 3 1.974842 2.915476
Bt80_Gm90  2.619425 0.6386843 3 2.097618 3.331666
Bt80_Gm95  2.751259 0.5439333 3 2.280351 3.346640
Bt90_Gm90  2.964790 0.7176587 3 2.387467 3.768289
Bt90_Gm95  3.101272 0.6108782 3 2.569047 3.768289
GUM_1P     2.081286 0.3199614 3 1.870829 2.449490
GUM_MP     2.089154 0.5031434 3 1.732051 2.664583
Interlab   3.619392 0.0000000 3 3.619392 3.619392
ISO_11352  2.345208 0.0000000 3 2.345208 2.345208
MCS        2.110295 0.3463847 3 1.897367 2.509980

Alpha: 0.05 ; DF Error: 12
Critical Value of F: 2.717331

Minimum Significant Difference: 0.3889742

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   3.619392      a
Bt90_Gm95  3.101272      b
Bt90_Gm90  2.964790     bc
Bt80_Gm95  2.751259    bcd
Bt80_Gm90  2.619425    cde
Bt67_Gm95  2.390223    def
ISO_11352  2.345208     ef
Bt67_Gm90  2.293568     ef
Bt_exp     2.201989      f
MCS        2.110295      f
GUM_MP     2.089154      f
GUM_1P     2.081286      f
```

Tableau AII-7: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 119-90-4: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)) + I(sqrt(Conc)):App, data
= amin5)

Linear Hypotheses:
                                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0          0.272007   0.055691   4.884  0.01199 *
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0          0.441625   0.055691   7.930  < 0.001 ***
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0          0.685855   0.055691  12.315  < 0.001 ***
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0          0.866425   0.055691  15.558  < 0.001 ***
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0          1.098755   0.055691  19.730  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0          1.303799   0.055691  23.411  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt_exp == 0             0.082281   0.055815   1.474  0.90160
GUM_MP - Bt_exp == 0             0.081068   0.055691   1.456  0.90786
Interlab - Bt_exp == 0           1.588828   1.605893   0.989  0.99244
ISO_11352 - Bt_exp == 0         -0.261533   4.600106  -0.057  1.00000
MCS - Bt_exp == 0                0.097785   0.055815   1.752  0.78125
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       0.169618   0.055691   3.046  0.18613
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0       0.413848   0.055691   7.431  < 0.001 ***
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       0.594419   0.055691  10.674  < 0.001 ***
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0       0.826748   0.055691  14.845  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       1.031793   0.055691  18.527  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0         -0.189725   0.055815  -3.399  0.11078
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0         -0.190939   0.055691  -3.429  0.10615
Interlab - Bt67_Gm90 == 0        1.316821   1.605893   0.820  0.99828
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0      -0.533540   4.600106  -0.116  1.00000
MCS - Bt67_Gm90 == 0            -0.174222   0.055815  -3.121  0.16652
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0       0.244230   0.055691   4.385  0.02477 *
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0       0.424800   0.055691   7.628  < 0.001 ***
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0       0.657130   0.055691  11.800  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0       0.862174   0.055691  15.481  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0         -0.359344   0.055815  -6.438  0.00156 **
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0         -0.360557   0.055691  -6.474  0.00127 **
Interlab - Bt67_Gm95 == 0        1.147202   1.605893   0.714  0.99948
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0      -0.703158   4.600106  -0.153  1.00000
MCS - Bt67_Gm95 == 0            -0.343840   0.055815  -6.160  0.00187 **
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0       0.180570   0.055691   3.242  0.14000
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0       0.412900   0.055691   7.414  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0       0.617945   0.055691  11.096  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0         -0.603574   0.055815 -10.814  < 0.001 ***
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0         -0.604787   0.055691 -10.860  < 0.001 ***
Interlab - Bt80_Gm90 == 0        0.902973   1.605893   0.562  0.99995
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0      -0.947388   4.600106  -0.206  1.00000
MCS - Bt80_Gm90 == 0            -0.588070   0.055815 -10.536  < 0.001 ***
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0       0.232330   0.055691   4.172  0.03450 *
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0       0.437374   0.055691   7.854  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0         -0.784144   0.055815 -14.049  < 0.001 ***
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0         -0.785357   0.055691 -14.102  < 0.001 ***
Interlab - Bt80_Gm95 == 0        0.722402   1.605893   0.450  0.99999
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0      -1.127958   4.600106  -0.245  1.00000
MCS - Bt80_Gm95 == 0            -0.768640   0.055815 -13.771  < 0.001 ***
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0       0.205045   0.055691   3.682  0.07263 .
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0         -1.016473   0.055815 -18.211  < 0.001 ***
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0         -1.017687   0.055691 -18.274  < 0.001 ***
Interlab - Bt90_Gm90 == 0        0.490073   1.605893   0.305  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0      -1.360288   4.600106  -0.296  1.00000
MCS - Bt90_Gm90 == 0            -1.000970   0.055815 -17.934  < 0.001 ***
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0         -1.221518   0.055815 -21.885  < 0.001 ***
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0         -1.222732   0.055691 -21.956  < 0.001 ***
Interlab - Bt90_Gm95 == 0        0.285028   1.605893   0.177  1.00000
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0      -1.565333   4.600106  -0.340  1.00000
MCS - Bt90_Gm95 == 0            -1.206015   0.055815 -21.607  < 0.001 ***
GUM_MP - GUM_1P == 0            -0.001213   0.055815  -0.022  1.00000
Interlab - GUM_1P == 0           1.506546   1.605933   0.938  0.99495
ISO_11352 - GUM_1P == 0         -0.343814   4.600107  -0.075  1.00000
MCS - GUM_1P == 0                0.015504   0.055869   0.277  1.00000
Interlab - GUM_MP == 0           1.507760   1.605893   0.939  0.99492
ISO_11352 - GUM_MP == 0         -0.342601   4.600106  -0.074  1.00000
MCS - GUM_MP == 0                0.016717   0.055815   0.300  1.00000
ISO_11352 - Interlab == 0       -1.850361   4.872055  -0.380  1.00000
MCS - Interlab == 0             -1.491043   1.605933  -0.928  0.99538
MCS - ISO_11352 == 0             0.359318   4.600107   0.078  1.00000
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-8: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 119-90-4: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.001069758

App,  means

          sqrt.Unc.       std r      Min      Max
Bt_exp     1.920893 0.4639552 3 1.581139 2.449490
Bt67_Gm90  1.960415 0.5789314 3 1.581139 2.626785
Bt67_Gm95  2.039797 0.6394098 3 1.612452 2.774887
Bt80_Gm90  2.252250 0.6641209 3 1.816590 3.016621
Bt80_Gm95  2.349626 0.7203371 3 1.870829 3.178050
Bt90_Gm90  2.541072 0.7512857 3 2.049390 3.405877
Bt90_Gm95  2.657098 0.8122450 3 2.121320 3.591657
GUM_1P     2.085488 0.4196507 3 1.816590 2.569047
GUM_MP     1.965286 0.4543985 3 1.702939 2.489980
Interlab   3.316625 0.0000000 3 3.316625 3.316625
ISO_11352  2.323790 0.0000000 3 2.323790 2.323790
MCS        2.085621 0.4186584 3 1.843909 2.569047

Alpha: 0.05 ; DF Error: 11
Critical Value of F: 2.81793

Minimum Significant Difference: 0.1486821

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   3.316625      a
Bt90_Gm95  2.657098      b
Bt90_Gm90  2.541072      b
Bt80_Gm95  2.349626      c
ISO_11352  2.323790      c
Bt80_Gm90  2.252250      c
MCS        2.085621      d
GUM_1P     2.085488      d
Bt67_Gm95  2.039797     de
GUM_MP     1.965286     de
Bt67_Gm90  1.960415     de
Bt_exp     1.920893      e
```

Tableau AII-9: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 60-09-3: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)) + I(sqrt(Conc)):App, data
= amin6)

Linear Hypotheses:
                              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0       0.097015   0.233440   0.416   1.0000
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0       0.169383   0.233440   0.726   0.9994
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0       0.415620   0.233440   1.780   0.7680
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0       0.473144   0.233440   2.027   0.6334
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0       0.737994   0.233440   3.161   0.1582
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0       0.809747   0.233440   3.469   0.1007
GUM_1P - Bt_exp == 0         -0.131262   0.230904  -0.568   0.9999
GUM_MP - Bt_exp == 0          0.489012   0.233440   2.095   0.5953
Interlab - Bt_exp == 0        2.912970  12.261329   0.238   1.0000
ISO_11352 - Bt_exp == 0       0.233195  17.788850   0.013   1.0000
MCS - Bt_exp == 0             0.479451   0.230873   2.077   0.6055
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.072367   0.233440   0.310   1.0000
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    0.318604   0.233440   1.365   0.9358
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.376128   0.233440   1.611   0.8489
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0    0.640979   0.233440   2.746   0.2809
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0    0.712731   0.233440   3.053   0.1844
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0      -0.228277   0.230904  -0.989   0.9925
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0       0.391996   0.233440   1.679   0.8182
Interlab - Bt67_Gm90 == 0     2.815955  12.261329   0.230   1.0000
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0    0.136179  17.788850   0.008   1.0000
MCS - Bt67_Gm90 == 0          0.382435   0.230873   1.656   0.8283
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    0.246237   0.233440   1.055   0.9879
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    0.303761   0.233440   1.301   0.9514
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0    0.568612   0.233440   2.436   0.4137
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0    0.640364   0.233440   2.743   0.2818
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0      -0.300644   0.230904  -1.302   0.9513
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0       0.319629   0.233440   1.369   0.9347
Interlab - Bt67_Gm95 == 0     2.743588  12.261329   0.224   1.0000
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0    0.063812  17.788850   0.004   1.0000
MCS - Bt67_Gm95 == 0          0.310068   0.230873   1.343   0.9416
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.057524   0.233440   0.246   1.0000
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0    0.322375   0.233440   1.381   0.9313
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0    0.394127   0.233440   1.688   0.8140
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0      -0.546882   0.230904  -2.368   0.4477
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0       0.073392   0.233440   0.314   1.0000
Interlab - Bt80_Gm90 == 0     2.497351  12.261329   0.204   1.0000
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0   -0.182425  17.788850  -0.010   1.0000
MCS - Bt80_Gm90 == 0          0.063831   0.230873   0.276   1.0000
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0    0.264850   0.233440   1.135   0.9797
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0    0.336603   0.233440   1.442   0.9131
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0      -0.604406   0.230904  -2.618   0.3310
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0       0.015868   0.233440   0.068   1.0000
Interlab - Bt80_Gm95 == 0     2.439826  12.261329   0.199   1.0000
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0   -0.239949  17.788850  -0.013   1.0000
MCS - Bt80_Gm95 == 0          0.006307   0.230873   0.027   1.0000
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0    0.071752   0.233440   0.307   1.0000
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0      -0.869256   0.230904  -3.765   0.0643 .
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0      -0.248983   0.233440  -1.067   0.9869
Interlab - Bt90_Gm90 == 0     2.174976  12.261329   0.177   1.0000
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0   -0.504799  17.788850  -0.028   1.0000
MCS - Bt90_Gm90 == 0         -0.258543   0.230873  -1.120   0.9816
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0      -0.941008   0.230904  -4.075   0.0400 *
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0      -0.320735   0.233440  -1.374   0.9334
Interlab - Bt90_Gm95 == 0     2.103224  12.261329   0.172   1.0000
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0   -0.576552  17.788850  -0.032   1.0000
MCS - Bt90_Gm95 == 0         -0.330296   0.230873  -1.431   0.9164
GUM_MP - GUM_1P == 0          0.620274   0.230904   2.686   0.3033
Interlab - GUM_1P == 0        3.044232  12.261466   0.248   1.0000
ISO_11352 - GUM_1P == 0       0.364457  17.788806   0.020   1.0000
MCS - GUM_1P == 0             0.610713   0.227498   2.684   0.3033
Interlab - GUM_MP == 0        2.423959  12.261329   0.198   1.0000
ISO_11352 - GUM_MP == 0      -0.255817  17.788850  -0.014   1.0000
MCS - GUM_MP == 0            -0.009561   0.230873  -0.041   1.0000
ISO_11352 - Interlab == 0    -2.679776  21.604015  -0.124   1.0000
MCS - Interlab == 0          -2.433520  12.261464  -0.198   1.0000
MCS - ISO_11352 == 0          0.246256  17.788806   0.014   1.0000
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-10: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 60-09-3: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.01717259

App,  means

          sqrt.Unc.       std r      Min      Max
Bt_exp     1.703668 0.2151126 3 1.549193 1.949359
Bt67_Gm90  1.707520 0.2767018 3 1.516575 2.024846
Bt67_Gm95  1.804336 0.2579876 3 1.612452 2.097618
Bt80_Gm90  1.957477 0.3200401 3 1.732051 2.323790
Bt80_Gm95  2.060245 0.2882460 3 1.843909 2.387467
Bt90_Gm90  2.208511 0.3656723 3 1.949359 2.626785
Bt90_Gm95  2.329697 0.3298042 3 2.073644 2.701851
GUM_1P     2.511242 0.3748279 3 2.097618 2.828427
GUM_MP     2.311764 0.3655413 3 1.897367 2.588436
Interlab   4.582576 0.0000000 3 4.582576 4.582576
ISO_11352  2.302173 0.0000000 3 2.302173 2.302173
MCS        2.748430 0.1385590 3 2.588436 2.828427

Alpha: 0.05 ; DF Error: 11
Critical Value of F: 2.81793

Minimum Significant Difference: 0.5957085

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   4.582576      a
MCS        2.748430      b
GUM_1P     2.511242     bc
Bt90_Gm95  2.329697    bcd
GUM_MP     2.311764    bcd
ISO_11352  2.302173   bcde
Bt90_Gm90  2.208511  bcdef
Bt80_Gm95  2.060245   cdef
Bt80_Gm90  1.957477   cdef
Bt67_Gm95  1.804336    def
Bt67_Gm90  1.707520     ef
Bt_exp     1.703668      f
```

Tableau AII-11: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 95-68-1: test de Tukey

```
Fit: lm(formula = sqrt(Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = amin7)

Linear Hypotheses:
                                 Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bt67_Gm90 - Bt_exp == 0          0.082170   0.142832   0.575   1.0000
Bt67_Gm95 - Bt_exp == 0          0.216395   0.142832   1.515   0.9204
Bt80_Gm90 - Bt_exp == 0          0.357744   0.142832   2.505   0.3854
Bt80_Gm95 - Bt_exp == 0          0.504802   0.142832   3.534   0.0619 .
Bt90_Gm90 - Bt_exp == 0          0.635629   0.142832   4.450    <0.01 **
Bt90_Gm95 - Bt_exp == 0          0.798607   0.142832   5.591    <0.01 ***
GUM_1P - Bt_exp == 0             0.213092   0.142959   1.491   0.9278
GUM_MP - Bt_exp == 0             0.255750   0.142832   1.791   0.8064
Interlab - Bt_exp == 0           2.649208   0.152445  17.378    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt_exp == 0          0.964059   0.151319   6.371    <0.01 ***
MCS - Bt_exp == 0                0.205276   0.142972   1.436   0.9426
Bt67_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       0.134225   0.142832   0.940   0.9976
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0       0.275574   0.142832   1.929   0.7305
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       0.422632   0.142832   2.959   0.1862
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm90 == 0       0.553459   0.142832   3.875   0.0304 *
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm90 == 0       0.716437   0.142832   5.016    <0.01 **
GUM_1P - Bt67_Gm90 == 0          0.130922   0.142959   0.916   0.9981
GUM_MP - Bt67_Gm90 == 0          0.173580   0.142832   1.215   0.9817
Interlab - Bt67_Gm90 == 0        2.567038   0.152445  16.839    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt67_Gm90 == 0       0.881889   0.151319   5.828    <0.01 ***
MCS - Bt67_Gm90 == 0             0.123106   0.142972   0.861   0.9989
Bt80_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0       0.141349   0.142832   0.990   0.9963
Bt80_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0       0.288407   0.142832   2.019   0.6767
Bt90_Gm90 - Bt67_Gm95 == 0       0.419234   0.142832   2.935   0.1943
Bt90_Gm95 - Bt67_Gm95 == 0       0.582212   0.142832   4.076   0.0193 *
GUM_1P - Bt67_Gm95 == 0         -0.003303   0.142959  -0.023   1.0000
GUM_MP - Bt67_Gm95 == 0          0.039355   0.142832   0.276   1.0000
Interlab - Bt67_Gm95 == 0        2.432813   0.152445  15.959    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt67_Gm95 == 0       0.747664   0.151319   4.941    <0.01 **
MCS - Bt67_Gm95 == 0            -0.011119   0.142972  -0.078   1.0000
Bt80_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0       0.147058   0.142832   1.030   0.9949
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm90 == 0       0.277886   0.142832   1.946   0.7214
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm90 == 0       0.440863   0.142832   3.087   0.1477
GUM_1P - Bt80_Gm90 == 0         -0.144652   0.142959  -1.012   0.9956
GUM_MP - Bt80_Gm90 == 0         -0.101994   0.142832  -0.714   0.9998
Interlab - Bt80_Gm90 == 0        2.291464   0.152445  15.031    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt80_Gm90 == 0       0.606316   0.151319   4.007   0.0229 *
MCS - Bt80_Gm90 == 0            -0.152468   0.142972  -1.066   0.9933
Bt90_Gm90 - Bt80_Gm95 == 0       0.130827   0.142832   0.916   0.9981
Bt90_Gm95 - Bt80_Gm95 == 0       0.293805   0.142832   2.057   0.6536
GUM_1P - Bt80_Gm95 == 0         -0.291710   0.142959  -2.041   0.6634
GUM_MP - Bt80_Gm95 == 0         -0.249052   0.142832  -1.744   0.8292
Interlab - Bt80_Gm95 == 0        2.144406   0.152445  14.067    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt80_Gm95 == 0       0.459258   0.151319   3.035   0.1633
MCS - Bt80_Gm95 == 0            -0.299526   0.142972  -2.095   0.6301
Bt90_Gm95 - Bt90_Gm90 == 0       0.162978   0.142832   1.141   0.9885
GUM_1P - Bt90_Gm90 == 0         -0.422537   0.142959  -2.956   0.1881
GUM_MP - Bt90_Gm90 == 0         -0.379879   0.142832  -2.660   0.3067
Interlab - Bt90_Gm90 == 0        2.013578   0.152445  13.209    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt90_Gm90 == 0       0.328430   0.151319   2.170   0.5826
MCS - Bt90_Gm90 == 0            -0.430353   0.142972  -3.010   0.1701
GUM_1P - Bt90_Gm95 == 0         -0.585515   0.142959  -4.096   0.0181 *
GUM_MP - Bt90_Gm95 == 0         -0.542857   0.142832  -3.801   0.0356 *
Interlab - Bt90_Gm95 == 0        1.850601   0.152445  12.139    <0.01 ***
ISO_11352 - Bt90_Gm95 == 0       0.165453   0.151319   1.093   0.9918
MCS - Bt90_Gm95 == 0            -0.593331   0.142972  -4.150   0.0161 *
GUM_MP - GUM_1P == 0             0.042658   0.142959   0.298   1.0000
Interlab - GUM_1P == 0           2.436116   0.150480  16.189    <0.01 ***
ISO_11352 - GUM_1P == 0          0.750967   0.149443   5.025    <0.01 **
MCS - GUM_1P == 0               -0.007816   0.142833  -0.055   1.0000
Interlab - GUM_MP == 0           2.393458   0.152445  15.700    <0.01 ***
ISO_11352 - GUM_MP == 0          0.708309   0.151319   4.681    <0.01 **
MCS - GUM_MP == 0               -0.050474   0.142972  -0.353   1.0000
ISO_11352 - Interlab == 0       -1.685148   0.143007 -11.784    <0.01 ***
MCS - Interlab == 0             -2.443932   0.150389 -16.251    <0.01 ***
MCS - ISO_11352 == 0            -0.758783   0.149353  -5.080    <0.01 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Tableau AII-12: Comparaison multiple des moyennes pour l'amine 95-68-1: test de Scheffé

```
Mean Square Error  : 0.03060159

App,  means

          sqrt.Unc.       std r      Min      Max
Bt_exp     1.767535 0.3372375 3 1.378405 1.974842
Bt67_Gm90  1.849705 0.4097395 3 1.378405 2.121320
Bt67_Gm95  1.983930 0.4427540 3 1.483240 2.323790
Bt80_Gm90  2.125279 0.4741149 3 1.581139 2.449490
Bt80_Gm95  2.272337 0.5047049 3 1.702939 2.664583
Bt90_Gm90  2.403164 0.5359119 3 1.788854 2.774887
Bt90_Gm95  2.566142 0.5677793 3 1.923538 3.000000
GUM_1P     1.944060 0.1759152 3 1.816590 2.144761
GUM_MP     2.023285 0.5093878 3 1.673320 2.607681
Interlab   4.024922 0.0000000 3 4.024922 4.024922
ISO_11352  2.408319 0.0000000 3 2.408319 2.408319
MCS        1.935087 0.1820963 3 1.816590 2.144761

Alpha: 0.05 ; DF Error: 22
Critical Value of F: 2.258518

Minimum Significant Difference: 0.7119255

Means with the same letter are not significantly different.

          sqrt(Unc) groups
Interlab   4.024922      a
Bt90_Gm95  2.566142      b
ISO_11352  2.408319     bc
Bt90_Gm90  2.403164     bc
Bt80_Gm95  2.272337     bc
Bt80_Gm90  2.125279     bc
GUM_MP     2.023285     bc
Bt67_Gm95  1.983930     bc
GUM_1P     1.944060     bc
MCS        1.935087     bc
Bt67_Gm90  1.849705      c
Bt_exp     1.767535      c
```