كلية العلوم و التقنيات فاس
ⵜⴰⵖⵙⵓⵍⵜ ⵏ ⵜⵇⵇⵓⵔⵉⵙⵏ ⴷ ⵜⵓⵙⵙⵙⵜⵙ
Faculté des Sciences et Techniques de Fès

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
ⵜⴰⵓⵍⵓⵙⵜ ⵓⵙⴷ ⵎⵃⵎⴷ ⴱⵏ ⵄⴱⴷⵍⵍⴰ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre 33 /2021

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mr EL HAJJI Ridouane

Discipline : Chimie Analytique

Spécialité : Chimiométrie

Sujet de la thèse

Étude comparative entre des approches intra et interlaboratoires pour accéder à la fiabilité des mesures : application aux méthodes d'analyse des traces et des ultratraces dans l'eau potable et les échantillons géologiques par ICP-MS

Formation doctorale : Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie

Thèse présentée et soutenue le 27/03/2021 à 10h00 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Établissement	
Pr. Mustapha IJJAALI	**PES**	**FST FES**	**Président**
Pr. Abdelaziz BAÇAOUI	**PES**	**FS Semlalia Marrakech**	**Rapporteur**
Pr. Aziz AMINE	**PES**	**FST Mohammedia**	**Rapporteur**
Pr. El Mestafa EL HADRAMI	**PES**	**FST FES**	**Rapporteur**
Pr. Fouad KHALIL	**PES**	**FST FES**	**Examinateur**
Pr. Abdelhadi LHASSANI	**PES**	**FST FES**	**Examinateur**
Pr Taoufiq SAFFAJ **Pr Bouchaib IHSSANE**	**PES** **PH**	**FST FES**	**Directeurs de thèse**
Mr. Abdelmalek BOUSSETTA	**Directeur adjoint**	**Centre de recherche REMINEX**	**Invité**

- Laboratoire d'accueil : Chimie Organique Appliquée
  Établissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès
- Centre de recherche REMINEX – Groupe MANAGEM

Liste des Publications

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

R. El Hajji, A. Boussetta, B. Aznag, F. Agdouz, B. Ihssane, O.A. Hamedane, T. Saffaj
Microchemical Journal (2018), vol 138: 255-265

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

O. Alami Hamedane , T.Saffaj , B.Ihssane , **R.El hajji** , F. Jhilal , Y.Hameda Benchekroun , S.Alaoui Sosse
Biomedical and Pharmacology Journal (2020), vol 13(2): 655-664

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

Fayssal Jhilal, Taoufiq Saffaj, Ihssane Bouchaib, Mouhcine Sfaira, Samir Ahid, Lamia Slimani, **Ridouane El Hajji**, Omar Alami Hamedane
Journal of Pharmaceutical Innovation (2020)

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

Yassine Hameda Benchekroun, Bouchaib Ihssane, Fayssal Jhilal, Omar Alami Hamedane, **Ridouane El Hajji**, Taoufiq Saffaj
Journal of Chemical and Pharmaceutical Research (2018), vol 10(9) : 106-115.

5. ***Evaluation of measurement uncertainty of dissolution tests by the ISO-GUM approach and Monte-Carlo simulation***

hasnaa haidara, Taoufiq Saffaj, Abdeslem Bentama, **ridouane El hajji**, Bouchaib Ihssane
Egyptian Journal of Chemistry (*2021) in press*

Liste des Communications Orales

1. ***Comparison of quantitative performance and estimation of uncertainty of measurement by uncertainty profile with routine applications of an ICP-MS method for the determination of Rare Earths in geological samples***

R. El HAJJI, *A. BOUSSETTA, B. IHSSANE, O.A. HAMEDANE, B. AZNAG*

7ème Conférence Internationale de Métrologie à Marrakech 9 au 12 avril 2018

2. ***Confirmation of the relevance of the estimation of uncertainty of measurement by uncertainty profile compared with some top-down approaches and Bottom-up approach (GUM) for the determination of rare earths in geological samples by ICP- MS***.

R. El HAJJI, A. BOUSSETTA, B. IHSSANE, O.A. HAMEDANE, B. AZNAG

7ème rencontre Internationale de chimiométrie et qualité à Fès le 24 et 25 octobre 2018

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

R. El Hajji, A. Boussetta , T. Saffajb,B.Ihssane, F. Jhilal, Saad S. Alaoui, Y.H. Benchakroun, O.A. Hamedane

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

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

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

Colloque International ERVD'4 «Eau, Recyclage et Valorisation des Déchets », à l'Université Al Akhawayn, les 26 et 27 octobre 2017 Ifran

5. **T*he Credibility of the Uncertainty Profile for the Validation of ICP-AES Procedure***

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

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

Liste des Communications Affichées

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

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

Les 5ème Journées Nationales sur la chimie verte à Tétouan, le 04 et 05 Novembre 2016.

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

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

Les 5ème Journées Nationales sur la chimie verte à Tétouan, le 04 et 05 Novembre 2016.

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

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

Journées pratiques francophones des sciences analytques à Marrakech, du 27 au 28 avril 2017

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

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

Journées pratiques francophones des sciences analytques à Marrakech, du 27 au 28 avril 2017

Je souhaite dédier ce modeste travail à tous les membres de ma famille. Je voudrais tout particulièrement exprimer ma reconnaissance à mes parents, Monsieur ***MOHAMMED EL HAJJI*** *et Madame* ***KHADIJA BOUJADAIANE****, qui ont été pour moi une source d'inspiration et n'ont cessé de m'encourager. Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à ma chère épouse* ***HAFSSA EL HASSOUNI*** *pour sa gentillesse, sa patience et son soutien de tous les instants dont elle a fait preuve à mon égard durant la longue durée de réalisation et la rédaction de cette thèse, elle a été pour moi une source d'énergie et un encouragement constant. Que mon frère* ***YOUSSEF*** *et mes sœurs* ***FAIZA*** *et* ***ASMAE*** *trouvent ici l'expression de ma reconnaissance. Finalement je dédie ce travail à mes chers enfants* ***Rayane*** *et* ***Rayhane el hajji***

EL HAJJI RIDOUANE

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Centre de recherche et valorisation REMINEX à Marrakech et le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Ce travail n'a pas pu avoir la lumière sans la collaboration, le soutien et l'encouragement, de nombreuses personnes, que pour moi un grand plaisir de les remercier chaleureusement.

Au premier abord, je suis et je resterais particulièrement redevable à mes directeurs de thèse, Professeur **TAOUFIQ SAFFAJ** et Professeur **BOUCHAIB IHSSANE**, de la confiance qu'ils m'ont accordée en acceptant d'encadrer ce travail de doctorat et de leurs multiples conseils qu'ils m'ont prodigués. J'aimerais également leur dire à quel point j'ai apprécié leur grande disponibilité et leur respect infaillible des délais serrés de relecture des documents que je les leur ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à leurs qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de la préparation de cette thèse.

Un sentiment de gratitude et de reconnaissance infini va tout particulièrement au Mr **BOUSSETTA ABDELMALEK**. Merci Monsieur d'être à mes côtés pour m'aider, me soutenir et m'accompagner dans mes recherches. Merci pour votre gentillesse et votre sympathie que je ne peux pas ignorer, je suis très fière d'être membre de votre équipe.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à Monsieur le Professeur **MUSTAPHA IJJAALI**, de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de thèse. Je le remercie également d'avoir m'accepter dans le master de génie des procédés et des matériaux, là où j'ai beaucoup appris concernant cette nouvelle discipline, et j'ai eu l'occasion de penser autrement à la chimie analytique. Merci monsieur pour votre acceptation, merci pour votre service, merci de m'avoir fait confiance et d'être mon professeur.

Je suis extrêmement reconnaissant à Monsieur **ABDELAZIZ BAÇAOUI** professeur à la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech, Monsieur **AZIZ AMINE** professeur à la faculté des sciences et techniques de Mohammedia et Monsieur **EL MESTAFA EL HADRAMI** professeur à la Faculté des Sciences et techniques de Fés d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, et qui me font l'honneur de juger cette thèse.

Je suis extrêmement reconnaissant à Monsieur **FOUAD KHALIL** Professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès et Monsieur **ABDELHADI LHASSANI** Professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès d'avoir examiné mon travail.

Je tiens à remercier Mme **ZINE NAOUAL** Directeur générale de REMINEX, pour ses soutiens moral et matériel apportés à ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme **BENZAKOUR INTISSAR** Directrice scientifique de centre de recherche et à tous mes collègues du travail pour leur aide, leur soutien moral et leurs conseils. Qu'ils trouvent ici, le respect que j'éprouve pour eux.

Mes chaleureux remerciements sont également adressés à tous mes collègues membres du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la FST- Fès **FAYSSAL JHILAL, SAAD ALAOUI SOSSE, OMAR ALAMI HAMEDAN, YASSINE HAMEDA BENCHEKROUN, ET HASNAA HAIDARA.**

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

Résumé

Tant et si bien que la validation analytique soit hautement normalisée et réglementée (ISO, EURACHEM, ICH…), de nombreux obstacles demeurent sur la voie de regrouper et d'approcher les méthodologies statistiques existantes pour aboutir à une approche globale harmonieuse et flexible. Plus encore, il existe un problème d'incompatibilité entre la validation des méthodes d'une part et les estimations des incertitudes de mesure d'autre part. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse qui s'est fixé pour objectif d'explorer des voies inédites afin de dévoiler une démarche innovante servant à concilier validation et incertitude. Nous avons introduit le concept d'incertitude allié avec l'intervalle de tolérance de type β-content, γ-confidence et l'avons transposé en un outil de décision graphique moins fastidieux que les démarches classiques de validation.

Par ailleurs, nous avons illustré toutes les étapes nécessaires pour appliquer les algorithmes accompagnant cet outil décisionnel en exploitant les données de validation de deux méthodes spectroscopiques destinées pour le dosage des traces et des ultra traces dans l'eau potable et les échantillons géologiques par ICP-MS. Néanmoins, pour trancher sur la pertinence de cette stratégie, une juxtaposition avec une nouvelle démarche probabiliste a été menée. Rétrospectivement, Nous confirmons la concordance des décisions parvenues à travers les deux démarches.

Tout aussi important, nous avons conduit une comparaison statistique méticuleuse entre différentes approches intra et inter laboratoires, destinée à l'évaluation de l'incertitude de mesure. En dépit de la complexité de la méthodologie de certaines stratégies tel que la méthode GUM par exemple, les tests de contrastes de Tukey HSD et de Scheffé nous ont révélé des estimés d'incertitude comparables, émanant de la quasi-totalité des approches investies. À la lumière de cette comparaison, nous avons apporté la preuve incontestable à la fois de la simplicité et de la supériorité du profil d'incertitude à la bonne estimation routinière de l'incertitude de mesure. Ainsi, avons-nous réussi à mettre à la disposition des laboratoires d'analyse, particulièrement ceux intervenants dans le secteur minier et environnemental, une solution clés en main pour accéder à la qualité et à la fiabilité des résultats de mesure.

Mot clés : Validation analytique, Profil de risque, intervalle de tolérance, incertitude de mesure, profil d'incertitude, GUM, ISO 11352, ISO 5725.

Abstract

Despite the fact that analytical validation is highly normalized and reglemented (ISO, EURACHEM, ICH...), many obstacles remain on the way to regrouping and approaching the existing statistical methodologies in order to achieve a harmonious and flexible global approach. Moreover, there is a problem of incompatibility between method validation in one hand and the estimates of measurement uncertainties in the other hand. It is in this context that this thesis has been carried out, with the aim of exploring new ways to uncover an innovative approach serving to conciliate the validation and incertitude. It is in this context that this thesis work has been carried out, with the aim of exploring new ways in order to uncover an innovative approach serving to conciliate the validation and incertitude. We have introduced the concept of incertitude combined with the tolerance interval of type β-content, γ-confidence and have transposed it into a graphical decision tool less fastidious than the classical validation approaches.

In addition, we illustrated all the steps necessary to apply the algorithms accompanying this strategy by exploiting the validation data of two spectroscopic methods in order to determine the traces and ultra-traces in drinking water and geological samples by ICP-MS. Nevertheless, to decide on the relevance of this strategy, a juxtaposition with a new probabilistic approach was carried out. In retrospect, we confirm the concordance of the decisions reached through both approaches.

Importantly, we conducted a meticulous statistical comparison between different intra- and inter-laboratories approaches for the assessment of measurement uncertainty. In spite of the complexity of the methodology of certain strategies such as the GUM method for example, is complex, the Tukey HSD and Scheffé contrast tests revealed us a comparable uncertainty estimates from the quasi totality of the invested approaches. In the light of this comparison, we have provided incontestable proof of both the simplicity and the superiority of the uncertainty profile to the good routine estimation of the measurement uncertainty. Thus, we have succeeded in providing analytical laboratories, particularly those involved in the mining and environmental sectors, with a turnkey solution to access the quality and reliability of measurement results.

Keywords: Analytical validation, Risk profile, tolerance interval, measurement uncertainty, uncertainty profile, GUM, ISO 11352, ISO 5725.

λ	Limite d'acceptabilité	$\hat{\sigma}_m^2$	Variance totale
β	Proportion des résultats conformes	$R\%$	Recouvrement
γ	Niveau de confiance	$\hat{y}_i$	Valeur expliquée ou estimée par le modèle
σ_e^2	Variance intra-série	j	Indice de répétition
σ_b^2	Variance inter-série	i	Indice de série
S_r	Ecart-type de répétabilité	m	Indice de niveaux
S_F	Ecart type de fidélité intermédiaire	n	Nombre de répétions
S_g^2	Variance intergroupes	s	*Ecart type*
F	Test de Fisher	p	Nombre de niveaux
b	Pente de la courbe	μ_T	Valeur vraie d'une mesure
a	Ordonné à l'origine	w	Facteur de pondération
$\sigma_{B,j}^2$	Variance interséries	k	Facteur de couverture
$\sigma_{w,j}^2$	Variance intra-série	$p\text{-}value$	Probabilité de significativité
MSb	Carré moyen interséries	R^2	Coefficient de détermination
MSE	Carré moyen intra-série	S_R	Reproductibilité
u_x	Incertitude type	$\bar{Y}$	Moyenne arithmétique
U	Incertitude élargie	M	Nombre de simulations
k	Facteur d'élargissement	Y_i, (yi)	Réponse analytique
$u(Z_i)$	Incertitude de mesure	v, f, ddl	Degré de liberté
H_0	Hypothèse nulle	D_1	Marge d'erreur statistique
H_1	Hypothèse alternative	Z_i	Mesure
Q_t	Quantile de distribution Student	C_{cal}	Critère de Cochran
χ_{v1}^2	Loi de khi-carré	$\hat{\sigma}_r^2$	Ecart type de répétabilité
$u(\hat{\delta})$	Incertitude associée au biais de la méthode	$\hat{\sigma}_{FI}^2$	Ecart type de fidélité intermédiaire
$\sum c_i^2 u^2(x_i)$	Somme de tous les effets de déviations	N	La taille de la population
a, b, c, d et e	Les paramètres du modèle		

MRC : Matériau de référence certifié

VIM : Vocabulaire international de métrologie

GUM: Guide to the expression of Uncertainty in Measurement

ISO : Organisation internationale de normalisation

ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

RF : Radiofréquence

CRC : Cellules de collisions/réactions

CRI : Collisions/réactions, interface

PI : Profil d'incertitude

β,γ-CTI : β-expectation tolérance intervalle

β,γ-CTI : β-content, γ-confidence tolérance intervalle

LD : Limite de détection

LQ : Limite de quantification

LS : Limite supérieure

ANOVA : Analyse de la variance

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques pharmaceutiques

ICH : International Conference of Harmonization

HSD : différence significative honnête

FDA : Food and Drug administration

IEC : Commission électrotechnique internationale

QA/QC : Assurance qualité et contrôle qualité

RSD : Relative standard deviation

SE : Standards d'étalonnage

SV : Standards de validation

JCGM : Joint Committee for Guides in Metrology

BIPM : Bureau International des Poids et Mesures

LQI : Limite de quantification inférieure

LQS : Limite de quantification supérieure

BIC : Critère Bayesian Information Criterion

AIC : Akaike Information Criterion

CHAPITRE I : LA QUALITE DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSE 2

FIGURE I.1 : SCHEMA DES ASPECTS DE LA QUALITE DANS UNE MESURE ANALYTIQUE 4
FIGURE I.2 : SCHEME GENERALE DU PROCESSUS OPERATIONNEL SELON LE CHAPITRE 7 DE LA NORME ISO/IEC 17025 V2017 8
FIGURE I.3 : SCHEMA GENERAL D'UN ICP-MS QUADRIPOLAIRE 9
FIGURE I.4 : AEROSOL GENERE PAR LE NEBULISEUR 9
FIGURE I.5 : SCHEMA D'UN NEBULISEUR CONCENTRIQUE EN VERRE 10
FIGURE I.6 : SCHEMA D'UNE SOURCE ICP 11
FIGURE I.7 : ECRAN PLACE SUR LA TORCHE 12
FIGURE I.8 : SOURCE ICP, INTERFACE ET OPTIQUE IONIQUE 12
FIGURE I.9 : SCHEMA D'UN FILTRE DE MASSE QUADRIPOLAIRE 13
FIGURE I.10 : DROITE D'ETALONNAGE AVEC LA METHODE DES AJOUTS DOSES 15
FIGURE I.11 : EXEMPLE DE SPECTRE ILLUSTRANT L'ISOTOPIE DE SE AVANT DESTRUCTION DES INTERFERENCES POLYATOMIQUES 16
FIGURE I.12 : EXEMPLE DE SPECTRE ILLUSTRANT L'ISOTOPIE DE SE AVANT DESTRUCTION DES INTERFERENCES POLYATOMIQUES 18
FIGURE I.13 : EXEMPLE DE SPECTRE ILLUSTRANT L'ISOTOPE DE SE APRES DESTRUCTION DES INTERFERENCES POLYATOMIQUES PAR UN DISPOSITIF DE COLLISIONS/REACTIONS 18

CHAPITRE II : VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES 22

FIGURE II-1 : CYCLE DE VIE D'UNE METHODE ANALYTIQUE 24
FIGURE 1I.2 : APPLICATION DE L'APPROCHE PAR DIFFERENCE POUR STATUER SUR LA VALIDITE DE 5 METHODES PAR RAPPORT AU BIAIS RELATIVE 32
FIGURE II.3 APPLICATION DE L'APPROCHE PAR DIFFERENCE COMME REGLE DE DECISION POUR STATUER SUR LA VALIDITE DE 5 METHODES, LA LIMITE D'ACCEPTATION EST FIXEE A ±5% 33
FIGURE II.4 : LES BONNES METHODES NE FOURNISSENT PAS NECESSAIREMENT DE BONS RESULTATS (A), MAIS DE BONS RESULTATS SONT OBTENUS QUE PAR DES BONNES METHODES(B) ; μT EST LA VALEUR VRAIE ; $\bar{X}$ EST LA MOYENNE DES RESULTATS ; LE CERCLE ROUGE EST LA LIMITE D'ACCEPTATION 33
FIGURE II.5 : ILLUSTRATION DU PROFIL D'EXACTITUDE (OU D'INCERTITUDE) COMME OUTIL DE DECISION. 36
FIGURE II.6 : EXEMPLE DE PROFIL D'INCERTITUDE 43
FIGURE II.7 : PROFILS DE RISQUE DE LA METHODE ICP-MS POUR LA DETERMINATION DE L'ARSENIC (AS) DANS L'EAU POTABLE. LE RISQUE MAXIMUM TOLERE EST FIXE 44

CHAPITRE III : L'INCERTITUDE DE MESURE 46

FIGURE III.1 : ILLUSTRATION GRAPHIQUE DES ERREURS SYSTEMATIQUES ET ALEATOIRES 49
FIGURE III.2 : PRESENTATION DU CONCEPT D'INCERTITUDE 51
FIGURE III.3 : INCERTITUDE DE MESURE INFLUENCE LES ZONES OU LA CONFORMITE OU LA NON-CONFORMITE PEUT ETRE CONTROLEE 53
FIGURE III.4 : APPROCHES POUR L'EVALUATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE 55
FIGURE III.5 : GRAPHIQUE DU DIAGRAMME "CAUSES A EFFET" 57
FIGURE III.6 : ILLUSTRATION GRAPHIQUE DE L'EVALUATION DE L'INCERTITUDE-TYPE D'UNE GRANDEUR D'ENTREE A PARTIR D'UNE LOI NORMALE 60
FIGURE III.7 : ILLUSTRATION GRAPHIQUE DE L'EVALUATION DE L'INCERTITUDE-TYPE D'UNE GRANDEUR 61
FIGURE III.8 : ILLUSTRATION GRAPHIQUE DE L'EVALUATION DE L'INCERTITUDE-TYPE D'UNE GRANDEUR D'ENTREE A PARTIR D'UNE LOI TRIANGULAIRE 62
FIGURE III.9 : PLAN EXPERIMENTAL POUR UNE ETUDE INTERLABORATOIRES CLASSIQUE EN VUE DE L'EVALUATION DE LA REPRODUCTIBILITE ET DE L'INCERTITUDE D'UN ECHANTILLON (A UN NIVEAU DE CONCENTRATION). LES ESSAIS SONT EFFECTUES EN DEUX REPETITIONS DANS LES CONDITIONS DE 75

CHAPITRE IV : ETUDE COMPARATIVE DES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENU VIA LE PROFIL D'INCERTITUDE ET L'ISO11352 : APPLICATIONS D'UNE METHODE D'ANALYSE DE 21 ELEMENTS DANS L'EAU POTABLE PAR ICP-MS 86

FIGURE IV.1 : ÉTUDE DE LA SELECTIVITE D'ANALYSE DE 21 ELEMENTS ETUDIES DANS UNE SOLUTION DOPEE AVEC DES SULFATES, DES NITRATES, DES CARBONATES ET DES CHLORURES 90

FIGURE IV.2 : PROFIL D'INCERTITUDE D'ANALYSE DE LITHIUM DANS L'EAU POTABLE PAR ICP-MS 100

FIGURE IV.3 : PROFIL DE RISQUE DE LA METHODE D'ANALYSE DE LITHIUM DANS LES EAUX POTABLE PAR ICP-MS. 102

CHAPITRE V : ÉTUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES APPROCHES TOP-DOWN ET BOTTON-UP D'EVALUATION DES INCERTITUDES : APPLICATION A UNE METHODE D'ANALYSE DES TERRES RARES PAR ICP-MS 117

FIGURE V.1 : PROFIL D'INCERTITUDE D'ANALYSE DE CERIUM DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES PAR ICP-MS 126

FIGURE V.2 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA DECRIVANT LES SOURCES D'INCERTITUDES DE MESURE DES TERRES RARES DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES PAR ICP-MS 129

FIGURE V.3 : COMPARAISON GRAPHIQUE DES APPROCHES D'EVALUATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION, POUR L'ANALYSE DES 10 ELEMENTS 143

FIGURE V.4 : EVOLUTION DE R^2-AJUSTE SELON LES DIFFERENTS MODELES 145

FIGURE V.5 : EVOLUTION DES VALEURS DE L'AIC ET BIC DES 27 MODELES 146

FIGURE V.6 : LES GROUPES D'EQUIVALENCE DE L'ENSEMBLE DES APPROCHES D'ESTIMATION D'INCERTITUDE D'ANALYSE DE CERIUM SELON LE TEST DE SCHEFFE 150

CHAPITRE I : LA QUALITE DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSE 2

TABLEAU I.1 : LISTE NON EXHAUSTIVE D'APPLICATIONS ET D'INTERFERENCES OBSERVEES ET RESOLUES PAR LA MISE EN ŒUVRE D'UN GAZ DE COLLISION OU DE REACTION, TOUS CONSTRUCTEURS CONFONDUS 19

TABLEAU I.2 : FONDANT, CREUSETS ET ECHANTILLONS ADAPTES 21

CHAPITRE II : VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES 22

TABLEAU II.1 : CLASSIFICATION DES PLANS D'EXPERIENCES 26

TABLEAU II.2 : CONSTRUCTION DES PLANS D'EXPERIENCE (ETALONNAGE ET VALIDATION) 37

TABLEAU II.3 : EXEMPLES DE FONCTIONS DE REPONSE 38

TABLEAU II.4 : EXEMPLES DE PREDICTIONS INVERSES DES CONCENTRATIONS INTRODUITES X SELON LES FONCTIONS DE REPONSES 38

CHAPITRE III : L'INCERTITUDE DE MESURE 46

TABLEAU 1II.1 : LOIS DE PROBABILITE USUELLES POUR LES MESURES DE LABORATOIRE : RESUME DES PROPRIETES ET QUELQUES APPLICATIONS DE LABORATOIRE POSSIBLES 63

TABLEAU III.2 : QUELQUES VALEURS DE T STUDENT BILATERAL A 95% 65

CHAPITRE IV : ETUDE COMPARATIVE DES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENU VIA LE PROFIL D'INCERTITUDE ET L'ISO11352 : APPLICATIONS D'UNE METHODE D'ANALYSE DE 21 ELEMENTS DANS L'EAU POTABLE PAR ICP-MS 86

TABLEAU IV.1 : RESULTATS DE TAUX DE RECOUVREMENT DE LA METHODE D'ANALYSE DES ANALYSES DE LI, FE, AS, BE, TI ET V PAR ICP-MS OBTENUS VIA LES DIFFERENTS MODELES DE REGRESSION 91

TABLEAU IV.2 : RESULTATS DU TAUX DE RECOUVREMENT DE LA METHODE D'ANALYSE DES ANALYSES DE CR, MN, CO, NI, CU, ZN, SE ET PB PAR ICP-MS OBTENUS VIA LES DIFFERENTS MODELES DE REGRESSION 92

TABLEAU IV.3 : RESULTATS DU TAUX DE RECOUVREMENT DE LA METHODE D'ANALYSE DES ANALYSES DE SN, CD, SR, AG, SB, MO ET HG PAR ICP-MS OBTENUS VIA LES DIFFERENTS MODELES DE REGRESSION 93

TABLEAU IV.4 : RESULTATS D'ETUDE DE LA JUSTESSE ET FIDELITE D'ANALYSE DE LI, FE ET AS PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 94

TABLEAU IV.5 : RESULTATS D'ETUDE DE LA JUSTESSE ET FIDELITE D'ANALYSE DE BE, TI, V, CR, MN, CO, NI, CU ET ZN PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 95

TABLEAU IV.6 : RESULTATS D'ETUDE DE LA JUSTESSE ET FIDELITE D'ANALYSE DE SE, PB, SN, CD, SR, AG, SB MO ET HG PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 96

TABLEAU IV.7 : LES INTERVALLES DE TOLERANCE DE LA METHODE DES ANALYSES DE LI, FE, AS, BE ET TI PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 97

TABLEAU IV.8 : LES INTERVALLES DE TOLERANCE DE LA METHODE DES ANALYSES DE V, CR, MN, CO, ZN, SE, PB ET SN PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 98

TABLEAU IV.9 : LES INTERVALLES DE TOLERANCE DE LA METHODE DES ANALYSES DE CD, SR, MN, AG, SB, MO, HG, NI ET CU PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 99

TABLEAU IV.10 : RESULTATS DE L'ETUDE DE LA LINEARITE DE LA METHODE D'ANALYSE DE 21 ELEMENTS PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE 101

TABLEAU IV.11 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE EN PHASE DE VALIDATION PAR PROFIL INCERTITUDE POUR LA METHODE D'ANALYSE DES ELEMENTS LI, FE, AS, BE, V, TI ET CR PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE A CHAQUE NIVEAU DE CONCENTRATION ETUDIE 104

TABLEAU IV.12 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE EN PHASE DE VALIDATION PAR PROFIL INCERTITUDE POUR LA METHODE D'ANALYSE DES ELEMENTS MN, CO, ZN, SE, PB, SN, CD ET SR PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE A CHAQUE NIVEAU DE CONCENTRATION ETUDIE 105

TABLEAU IV.13 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE EN PHASE DE VALIDATION PAR PROFIL INCERTITUDE POUR LA METHODE D'ANALYSE DES ELEMENTS AG, SB, MO, HG ET CU PAR ICP-MS DANS L'EAU POTABLE A CHAQUE NIVEAU DE CONCENTRATION ETUDIE 106

TABLEAU IV.14 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE EN PHASE DE ROUTINE PAR ISO 11352 DE LA METHODE D'ANALYSE DE LI, FE, AS, BE, V, CU, ZN, SE, TI, CR, MN, CO, NI, SR ET MO PAR ICP-MS DANS 'EAU POTABLE 108

TABLEAU IV.15 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE EN PHASE DE ROUTINE PAR ISO 11352 DE LA METHODE D'ANALYSE DE PB, SN, CD, AG, SB ET HG PAR ICP-MS DANS 'EAU POTABLE 109

TABLEAU IV.16 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : LI, FE, AS, BE ET V (B=66% ET B=80%)..... 110

TABLEAU IV.17 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : TI, CR, MN, CO, ZN, SE, PB ET SN (B=66.7 ET 80) 111

TABLEAU IV.18 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : CD, SR, MO, AG, SB ET HG (B=66% ET B=80%)..... 112

TABLEAU IV.19 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : LI, FE, AS, BE, V, TI ET CR (B=90% ET B=95%)..... 113

TABLEAU IV.20 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : MN, CO, NI, CU, ZN, SE, PB ET SN (B=90% ET B=95%)..... 114

TABLEAU IV.21 : RESULTATS DE LA COMPARAISON STATISTIQUES PAR LE TEST F ENTRE LES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENUES PAR LA NORME ISO 11352 AVEC CEUX RESULTANT EN PHASE DE VALIDATION PAR LE PROFIL D'INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS SUIVANTS : CD, MO, AG, SB ET HG (B=90% ET B=95%)..... 115

CHAPITRE V : ÉTUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES APPROCHES TOP-DOWN ET BOTTON-UP D'EVALUATION DES INCERTITUDES : APPLICATION A UNE METHODE D'ANALYSE DES TERRES RARES PAR ICP-MS..... 117

TABLEAU V.1 : RESULTATS DU TAUX DE RECOUVREMENT DE LA METHODE D'ANALYSE DES ANALYSES DES TERRES RARES PAR ICP-MS OBTENUS VIA LE MODELE DE REGRESSION LINEAIRE..... 121

TABLEAU V.2 : RESULTATS D'ETUDE DE LA JUSTESSE ET FIDELITE D'ANALYSE DE ND, EU, GD, SM ET DY PAR ICP-MS DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES 123

TABLEAU V.3 : LES INTERVALLES DE TOLERANCE DE LA METHODE DES ANALYSES DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM, GD, EU ET DY PAR ICP-MS DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES 124

TABLEAU V.4 : RESULTATS DE LA LINEARITE D'ANALYSE DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM EU, GD, TB, DY, HO, ER, TM ET YB..... 125

TABLEAU V.5 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE DANS LA PHASE DE VALIDATION PAR PROFIL INCERTITUDE POUR LES ELEMENTS DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM, EU, GD ET DY DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES A CHAQUE NIVEAU DE CONCENTRATION ETUDIE 127

TABLEAU V.6 : CALCUL DE L'INCERTITUDE DUE AU VOLUME 131

TABLEAU V.7 : EVALUATION DES INCERTITUDES RELATIVES DE PRECISION D'ANALYSE DE CE, LA, PR, ND, SM, GD, EU, DY, Y ET SC PAR ICP-MS..... 132

TABLEAU V.8 : EVALUATION DES INCERTITUDES RELATIVES DU RECOUVREMENT D'ANALYSE DE CE, LA, PR, ND, SM, GD, EU, DY, Y ET SC PAR ICP-MS 133

TABLEAU V.9 : EVALUATION DES INCERTITUDES RELATIVES A LA CALIBRATION DE L'ANALYSE CERIUM..... 134

TABLEAU V.10: LES INCERTITUDES STANDARD COMBINEES UC (C) ET LES INCERTITUDES ETENDUES U (C) DES ANALYSES DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM, EU, GD, ET DY, DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES PAR ICP-MS 135

TABLEAU V.11 : RESULTATS D'INCERTITUDE DE LA REPRODUCTIBILITE INTERLABORATOIRES RELATIVE A LA METHODE D'ANALYSE DE CERIUM PAR ICP-MS 136

TABLEAU V.12 : RESULTATS D'INCERTITUDE ASSOCIEE AU BIAIS D'ANALYSE DE CERIUM PAR ICP-MS..... 137

TABLEAU V-13 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE DANS LA PHASE DE ROUTINE PAR ISO 11352 POUR L'ANALYSE DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM, EU, GD ET DY DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES PAR ICP-MS..... 138

TABLEAU V 14 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE PAR L'APPROCHE INTERLABORATOIRES POUR L'ANALYSE DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM EU, GD, TB, DY, HO, ER, TM ET YB DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES PAR ICP-MS 140

TABLEAU V-15 : INCERTITUDE DE MESURE EVALUEE DANS LA PHASE DE VALIDATION SELON LA NORME ISO21748 POUR LES ELEMENTS DE SC, Y, LA, CE, PR, ND, SM, EU, GD ET DY DANS LES ECHANTILLONS GEOLOGIQUES A CHAQUE NIVEAU DE CONCENTRATION ETUDIE 141

TABLEAU V.16 : COMPARAISONS MULTIPLES DE MOYENNES : TEST DE CONTRASTE DE TUKEY 148

TABLEAU V.17 : COMPARAISONS MULTIPLES DE MOYENNES : TEST DE CONTRASTE DE TUKEY 149

TABLEAU V.18 : TABLEAUV.18 : RESUME DES RESULTATS DE TEST DE SCHEFFE POUR LES 10 ELEMENTS , MONTRANT LES GROUPES D'EQUIVALENCE DES APPROCHES.....151

INTRODUCTION GENERALE 1
CHAPITRE I : LA QUALITE DANS LES LABORATOIRES D'ANALYSE 2
I. DEFINITIONS ET VOCABULAIRES 3
1. La mesure en chimie analytique 3
2. La qualité dans les mesures analytiques 3
3. Système de gestion de la qualité 4
3.1 Assurance de la qualité 5
3.2 Contrôle de la qualité 5
4. Accréditation 5
4.1 Exigences générales 6
4.2 Exigences structurelles 6
4.3 Besoins en ressources 7
4.4 Exigences de processus 7
4.5 Exigences relatives au système de gestion 7
II. TECHNIQUE DE SPECTROMETRIE DE MASSE A PLASMA COUPLAGE INDUCTIF 8
1. Introduction de l'échantillon 9
2. Production de plasma 10
3. L'interface et l'optique ionique 12
4. Le filtre de masse et la détection des ions 13
5. Interférences 14
5.1 Les interférences non spectrales 14
5.2 Les interférences spectrales 15
III. TECHNIQUES DE MISE EN SOLUTION DES ECHANTILLONS 20
1. Mise en solution en milieu acide 20
1.1 Mise en solution acide à pression atmosphérique 20
1.2 Mise en solution en milieu acide par four à micro-ondes 21
2. Fusion alcaline 21
CHAPITRE II : VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES 22
I.INTRODUCTION 23
II.CYCLE DE VIE D'UNE METHODE ANALYTIQUE 24
1. Étape de Sélection de la méthode 25
2. Étape de développement et l'optimisation d'une méthode 25
3. Étape de validation d'une méthode 27
3.1 Sélectivité / Spécificité 27
3.3 Limite de détection 28
3.4 Limite de quantification 28
3.5 Justesse 28
3.6 Fidélité 28
3.7 Exactitude 29
3.8 Intervalle de dosage 29
3.9 La robustesse 29
4. Utilisation en routine 29

III.LES APPROCHES DE VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES 30
1- Les approches conventionnelles de validation 30
1.1 Approche descriptive 31
1.2 Approche par différence 31
1.3 Approche par équivalence 32
2- Validation analytique basée sur la notion de l'erreur totale 34
2.1 Notion de l'erreur totale et le Profil d'exactitude 34
2.2 Objectif de la validation 35
3- Validation analytique par le profil d'incertitude 36
3.1 Établissement des plans expérimentaux 36
3.2 Ajustement des fonctions de réponse 38
3.3 Caractéristiques de la méthode et intervalle de tolérance : 39
4- Validation par l'approche basée sur le profil de risque 43
IV.CONCLUSION 45
CHAPITRE III : L'INCERTITUDE DE MESURE 46
I. Introduction 47
II. Définitions et vocabulaires 48
1. Mesure et mesurande 48
2. Résultat de la mesure et estimation du mesurande 48
3. Erreur de mesure 48
3.1 Erreurs systématiques 49
3.2 Erreurs aléatoires 50
III. CONCEPT D'INCERTITUDE DE MESURE 50
1. Définition de l'incertitude de mesure 50
2. Concept d'incertitude 50
3. L'incertitude et l'évaluation de la conformité d'une mesure 51
4. Règles d'arrondissage 53
IV. Évaluation de l'incertitude des résultats d'analyse 54
1. Introduction 54
2. Évaluation des incertitudes selon la méthode ISO-GUM 55
2.1 Description du mesurande et établissement de son modèle 56
2.2 Recensement des Sources d'incertitude 57
2.3 Évaluation des incertitude-types 58
2.4 Calcul de l'incertitude-type composée 64
2.5 Calcul de l'incertitude élargie et expression du résultat final 65
3. Évaluation des incertitudes selon la norme ISO 11352 66
2.1 Évaluation de l'incertitude de la reproductibilité intralaboratoire 66
2.2 Évaluation de l'incertitude associée au Biais de la méthode et du laboratoire 68
2.3 Calcul de l'incertitude élargie 73
4. Évaluation des incertitudes par l'approche interlaboratoire 73
4.1 Plan expérimental 74
4.2 Analyse statistique 75
4.3 Analyse de cohérence statistique 76
4.4 Estimation des écarts-types de répétabilité et de reproductibilité 77

4.5 L'incertitude élargie 78
5. Méthodes Barwick et Ellison 78
5.1 Calcul des incertitudes combinées 78
5.2 Calcul d'incertitude élargie 79
6. Évaluation de l'incertitude selon la norme ISO 21748 79
7. Calcul de l'incertitude selon l'approche du Profil d'incertitude 81
7.1 Calcul des intervalles de tolérance 81
7.2 Évaluation des incertitudes 84
V. Conclusion 85
CHAPITRE IV : ETUDE COMPARATIVE DES ESTIMES D'INCERTITUDE OBTENU VIA LE PROFIL D'INCERTITUDE ET L'ISO11352 : APPLICATIONS D'UNE METHODE D'ANALYSE DE 21 ELEMENTS DANS L'EAU POTABLE PAR ICP-MS 86
I. Introduction 87
II. MATERIELS ET METHODES 88
1. Standards et réactifs 88
2. Appareillage et condition d'utilisation 89
3. Préparation de solutions standards 89
3.1 Solutions utilisées pour l'étalonnage 89
3.2 Solutions utilisées pour la validation 89
III. VALIDATION DE LA METHODE 90
1. Sélectivité 90
2. Fonction de réponse 90
3. Justesse 94
4. Fidélité 94
5. Intervalle de tolérance et limite d'incertitude 97
6. Limite de détection et de quantification 100
7. Linéarité 101
8. Profil de risque 102
IV. Évaluation de l'incertitude de mesure 103
1. Évaluation de l'incertitude en phase de validation via le profil d'incertitude 103
2. Évaluation de l'incertitude en phase de routine selon la norme ISO 11352 107
3. Comparaison des deux approches pour évaluer l'incertitude 109
V. Conclusion 116
CHAPITRE V : ÉTUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES APPROCHES TOP-DOWN ET BOTTON-UP D'EVALUATION DES INCERTITUDES : APPLICATION A UNE METHODE D'ANALYSE DES TERRES RARES PAR ICP-MS 117
I. Introduction 118
II. MATERIELS ET METHODES 119
1. Standards et réactifs 119
2. INSTRUMENTATION 119
3. Matériaux de références certifiés 119
4. Préparation chimique des échantillons 120
5. Plan expérimental de validation 120
III. VALIDATION DE LA METHODE 121
1. Sélectivité 121

2. Fonction de réponse 121
3. Justesse 122
4. Fidélité 122
5. Intervalle de tolérance et limite d'incertitude 123
6. Évaluation des limites de détection et de quantifications par profil d'incertitude 124
7. Linéarité de la méthode d'analyse 125
8. Construction des profils d'incertitude 126
IV. ÉVALUATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE 126
1. Évaluation de l'incertitude de mesure par le profil d'incertitude 127
2. Évaluation de l'incertitude de mesure par la méthode GUM 128
2.1 Modélisation mathématique et identification de l'incertitude sources 128
2.2 Évaluation des composantes de l'incertitude 129
2.3 L'incertitude type combinée 134
3. Evaluation des incertitudes de mesure dans la phase de routine selon la norme ISO 11352 136
3.1 Origine des données de contrôle qualité 136
3.2 Calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires 136
3.3 Calcul de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire 137
3.4 Calcul de l'incertitude composée relative, u_c et l'incertitude élargie relative, U 137
4. Evaluation de l'incertitude de mesure par la méthode des analyses des interlaboratoires 139
4.1 Mise en place de l'étude 139
4.2 Méthodologie analytique 139
4.3 Analyse statistique des résultats 139
4.4 Evaluation des incertitudes 139
5. Evaluation de l'incertitude de mesure selon la norme ISO21748 140
V. COMPARAISON DE DIFFERENTES APPROCHES DE L'EVALUATION DE L'INCERTITUDE DE MESURE 142
1. Comparaison graphique 142
2. Comparaison statistique 144
2.1 Choix du modèle de régression 144
2.2 Comparaison des approches 147
3. Discussion 152
VI. Conclusion 153
CONCLUSION GENERALE 155
ANNEXE 167

Introduction Générale

Ces dernières décennies, il est devenu de plus en plus largement manifeste que des résultats de mesure exacts, fiables et comparables sont d'une importance vitale pour tous les laboratoires d'analyse et d'essai. C'est pourquoi les normes qui régissent les exigences des laboratoires notamment la norme ISO/CEI 17025 et ISO 15189 implorent la mise en place d'une fonction de métrologie, ce qui nécessite, le suivi des tendances des processus de mesure, l'établissement d'une traçabilité métrologique, la validation des méthodes d'analyse et l'estimation de l'incertitude de mesure.

Prendre la bonne décision quant à l'adéquation et la performance d'une procédure d'analyse à une utilisation donnée ainsi qu'une estimation réaliste et réalistique de l'incertitude de mesure, n'est possible que lorsqu'un processus de mesure est bien connu et sous contrôle métrologique. En effet, le but de toute méthode d'analyse est d'apporter des éléments de réponse (les résultats analytiques) à un problème analytique particulier. Le concept de validation est le processus par lequel le chimiste analyste s'assure que les résultats répondent au problème de manière appropriée en s'efforçant de détecter et de contrôler les sources d'incertitudes possibles liées à la méthode. D'ailleurs, une définition générale de ce concept en est proposée par la FDA *(Food and Drug administration)* : "valider une méthode consiste à démontrer, avec un degré de confiance élevé et sous une forme documentée, que la méthode permet d'obtenir un résultat analytique qui atteint les spécifications définies à l'avance".

La qualité d'un résultat d'analyse se caractérise par des erreurs aléatoires et systématiques qui affectent la mesure. Les plans d'expériences menés afin de valider une méthode peuvent donner un bon aperçu de leurs ampleurs et de leurs sources et peuvent subséquemment être exploitées pour l'estimation de l'incertitude. L'ampleur des expériences réalisées en phase de validation, dépasse la nécessité d'évaluer les incertitudes de mesure. Elles sont utilisées pour explorer le comportement de la méthode dans toutes les conditions opérationnelles réalistes, pour cerner ses points forts comme ses points de faiblesses, pour mettre en évidence la qualification et la compétence technique du personnel ainsi que pour prouver la sélectivité et ou la spécificité de la procédure, etc. Même si cela n'aura pas d'impact majeur sur les informations relatives à l'exactitude des mesures, cela garantira, toutefois, un accomplissement correct du mode opératoire, une détection plus facile des erreurs dans le processus de mesure et un niveau de confiance plus élevé dans l'exactitude des résultats.

Tant et si bien que les enjeux de la validation analytique revêtent un caractère très important pour les laboratoires d'analyse et d'essai, de nombreux obstacles demeurent sur la voie de

regrouper et d'approcher les méthodologies statistiques existantes pour aboutir à une approche globale harmonieuse et flexible. Plus encore, il existe un problème d'incompatibilité entre la validation des méthodes d'une part et les estimations des incertitudes de mesure d'autre part. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse qui s'est fixé pour objectif d'explorer des voies inédites afin de dévoiler une démarche innovante servant à concilier validation et incertitude.

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

- Le premier chapitre est consacré à donner un aperçu général sur la qualité dans les laboratoires d'analyse, et ce, en décrivant les exigences générales de la norme ISO/IEC 17025 : 2017 relatives à la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. Il traite également la Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) comme technique destinée à l'analyse des traces et ultratraces dans les matrices aqueuses et géologiques. Enfin, il donne une idée générale sur les méthodes de mise en solution par voie humide et par voie sèche des échantillons solides en amant d'une analyse par ICP-MS.
- Le deuxième chapitre met d'abord l'accent sur les différentes étapes du cycle de vie et les critères de performance d'une méthode analytique. Ensuite, il expose les fondements statistiques de la validation d'une procédure d'analyse par profil d'incertitude et profil de risque.
- Le troisième chapitre est dédié à l'étude bibliographique du concept d'incertitude. Dans un premier temps, il donne une définition et un aperçu général sur la notion d'estimation de l'incertitude. Ensuite, il expose les démarches statistiques et les étapes d'évaluation de ce paramètre critique par les méthodes Bottom-up et Top-down soient : ISO 98 (méthode GUM), ISO 11325 et l'approche inter-laboratoire ISO 21748. Enfin, il met en exergue la nouvelle formule proposée par SAFFAJ & IHSSANE et destinée à l'évaluation de l'incertitude à partir des données collectées en phase de validation.

- Le quatrième chapitre à vocation pratique, propose une application rigoureuse du profil d'incertitude et du profil de risque dans le domaine du contrôle de la qualité de l'eau potable. Il s'agit de la validation et l'estimation de l'incertitude d'une méthode d'analyse de 21 éléments dans l'eau potable par ICP-MS, en appliquant lesdites stratégies innovantes à travers un calcul statistique et probabiliste d'un intervalle de tolérance de type β-content

γ-confidence. Par ailleurs, une étude comparative des estimés d'incertitude par profil d'incertitude et par la norme ISO 11352 via un test de Fisher a été considérée.

- Le Cinquième chapitre révèle une étude comparative approfondie entre les estimés d'incertitude calculés, d'un côté par le profil d'incertitude, et de l'autre par la norme ISO 98, ISO 11352 et la méthode inter laboratoire, d'une méthode d'analyse des terres rares dans les échantillons géologiques par ICP-MS. Un modèle de régression linéaire multiple et deux tests de contraste : test de Tukey HSD et test de Scheffé, ont été utilisés à cet égard.

Enfin, une conclusion générale couronne ce mémoire, qui fait une synthèse claire des apports de la thèse en termes de méthodologie proposée et des résultats produits. On y trouve également les points forts de ce travail aussi bien que les limites et les perspectives envisagées.

Chapitre I

La qualité dans les laboratoires d'analyse

I. Définitions et vocabulaires

1. La mesure en chimie analytique

La mesure est un terme défini dans le VIM comme étant le processus consistant à obtenir expérimentalement une ou plusieurs valeurs que l'on peut raisonnablement attribuer à une grandeur [1]. La grandeur que nous avons l'intention de mesurer s'appelle le mesurande. En chimie, le mesurande est généralement le contenu (concentration) d'une entité chimique (molécule, élément, ion, etc.) dans un objet. L'entité chimique à déterminer est appelée analyte. Les mesures chimiques peuvent être, par exemple, la valeur de concentration de plomb dans un échantillon d'eau, la teneur de l'Or dans minerai de plomb, en pesticide du thiabendazole dans une orange ou la teneur en matière grasse dans une bouteille de lait.

En principe, le but d'une mesure est d'obtenir la vraie valeur du mesurande. Tous les efforts sont faits pour optimiser la procédure de mesure de manière à ce que la valeur mesurée soit aussi proche que possible de la valeur réelle. Toutefois, ce résultat ne sera qu'une estimation de la valeur réelle qui restera toujours inconnue.

La logique et les conséquences d'une telle approche sont discutées, avec les définitions de fond et la terminologie d'assurance qualité. Une attention particulière est accordée au concept d'incertitude de mesure, qui fournit un indice de précision unique à un nombre inhérent à la mesure. La pertinence de l'approche de la mesure analytique fondée sur l'incertitude est soulignée en raison de sources d'inexactitude spécifiques telles que les effets d'échantillonnage et de matrice.

2. La qualité dans les mesures analytiques

L'organisation internationale de normalisation (ISO) [2], définit la qualité de mesure comme «la totalité des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou service qui influent sur sa capacité à satisfaire des besoins déclarés ou implicites ».

Dans le secteur de la chimie analytique, cette définition doit être liée à la capacité d'un laboratoire à produire des résultats qui répondent aux besoins des utilisateurs et reflet les exigences d'une étude. La qualité des analyses dans un laboratoire implique que les résultats obtenus répondent aux besoins spécifiques des utilisateurs, pour un rapport qualité/prix acceptable [3].

La définition de la qualité appliquée aux résultats d'analyse est souvent arbitraire et dépend généralement des objectifs de l'étude et des attentes des utilisateurs. La qualité des résultats sera définie en fonction du niveau d'incertitude requis, le degré de représentativité des échantillons, la sélection et la validation des méthodes d'analyse et le traitement des résultats, etc. Ces critères sont étroitement liés au système de gestion de la qualité mis en œuvre par le laboratoire, y compris la maintenance du matériel (par exemple, l'étalonnage des balances et des micropipettes), les méthodes de traitement des résultats, le système de gestion des consommables de laboratoire (par

exemple, stockage de produits chimiques et de solutions, etc.), la compétence des analystes, etc. En outre, pour établir un bon niveau de confiance entre toutes les personnes concernées par les résultats, que le laboratoire est soumis à des évaluations par des tiers (par exemple, des audits liés à l'accréditation) et que les résultats obtenus sont régulièrement comparés à ceux obtenus par des laboratoires indépendants.

3. Système de gestion de la qualité

Un système de gestion de la qualité est un ensemble de procédures et de responsabilités qu'une organisation met en place pour s'assurer que le personnel dispose des installations, du matériel et des ressources nécessaires pour effectuer son travail de manière efficace. Pour que le système de gestion de la qualité soit officiellement reconnu et audité, il doit être basé sur une norme internationalement reconnue, qui signifie quelque chose pour ses clients et les autres organisations du monde entier. Un bon système de gestion doit être mis en place sous plusieurs aspects. Celles-ci incluent la déclaration de politique qualité, l'organisation générale du laboratoire, les rôles et responsabilités, les procédures qualité, le contrôle de la documentation et le compte rendu des résultats, l'audit, la révision et la sous-traitance.

Il ne faut pas oublier qu'un système de gestion de la qualité ne devrait être aussi complet que celui nécessaire pour répondre aux besoins des clients. Cela signifie que cela peut dépasser les attentes de chaque client.

La **figure I.1** montre la manière dont les activités d'un système qualité pourraient être envisagées en termes de mesure dans un laboratoire de chimie analytique.

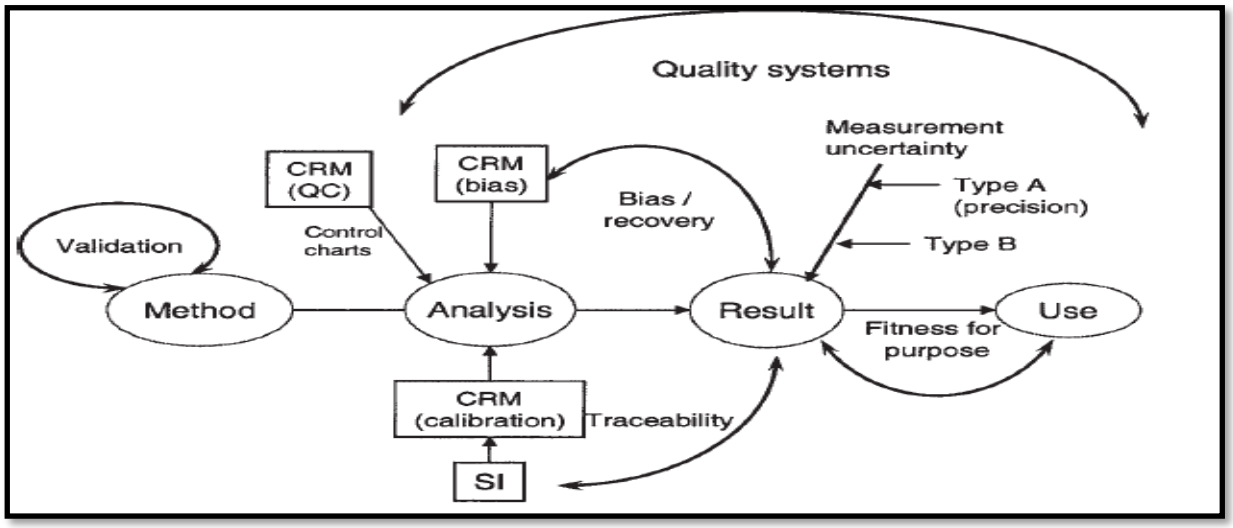


Figure I.1 : Schéma des aspects de la qualité dans une mesure analytique

3.1 Assurance de la qualité

L'assurance qualité est la partie de la gestion de la qualité qui vise à garantir que les exigences de qualité seront satisfaites [4]. Toutes les activités planifiées et systématiques mises en œuvre dans le système qualité, et démontrées au besoin, garantissent que le service analytique répondra aux exigences de qualité. L'assurance qualité est l'infrastructure organisationnelle essentielle qui prend en charge toutes les mesures analytiques fiables. Il englobe un certain nombre d'activités différentes. Sont inclus la formation du personnel, la tenue des dossiers, l'environnement de laboratoire approprié aux activités particulières, des installations de stockage adéquates pour garantir l'intégrité des échantillons, des réactifs et des solvants, des calendriers de maintenance et d'étalonnage des instruments, méthodes documentées.

3.2 Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est la partie du système de gestion de la qualité axée sur le respect des exigences de qualité [4]. Ce sont les activités planifiées conçues pour vérifier la qualité de la mesure, par exemple : analyser des blancs ou des échantillons de concentration connue.

Il existe deux types de contrôle de la qualité : le contrôle de qualité interne qu'est constitué des opérations effectuées par le personnel du laboratoire dans le cadre du processus de mesure et qui prouve que le système fonctionne toujours de manière satisfaisante et que les résultats peuvent être acceptés. D'autre part on trouve l'évaluation de la qualité externe qui permet de démontrer que les performances du laboratoire sont non seulement cohérentes, mais également comparables à celles d'autres laboratoires effectuant des mesures similaires.

4. Accréditation

L'accréditation est la procédure par laquelle la compétence d'un laboratoire pour effectuer une gamme d'essais ou des mesures spécifiées est évaluée par rapport à une norme nationale ou internationale. L'accréditation couvre les types de matériaux testés ou mesurés, les procédures ou méthodes utilisées, les équipements et le personnel utilisés dans ces procédures, ainsi que tous les systèmes pertinents mis en place par le laboratoire. Une fois accrédité, le laboratoire est autorisé à approuver les résultats des tests avec leur statut d'accréditation qui, s'il a une validité quelconque, est un imprimatur d'un certain degré de qualité et donne au client une confiance accrue dans les résultats. L'accréditation profite donc au laboratoire, en permettant au laboratoire de démontrer sa compétence dans des tests particuliers, et au client, en proposant un choix de laboratoires accrédités qui sont jugés compétents.

La norme ISO/IEC 17025 v2017 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 [5]. Le mot « étalonnage » dans le titre provient de l'utilisation

de la norme pour accréditer des organismes qui calibrent des instruments tels que des balances, du matériel électrique et des compteurs utilitaires. Il faut également souligner que la norme n'est pas destinée aux chimistes analytiques, mais à tous les spécialistes de la mesure. Par conséquent, la terminologie tend à être générale et l'accent n'est parfois pas clair pour le chimiste. Cependant, la norme est large et couvre toute une communauté de scientifiques de la mesure.

La norme a été publiée pour la première fois en 1978 sous le titre ISO Guide 25 (ISO 1978), puis ultérieurement en tant que norme ISO/IEC 25 (ISO / IEC 1990). Il a été révisé en 1994, puis a subi une révision majeure (van der Leemput 1997) et un changement de numéro en 1999 lorsqu'il est devenu ISO/IEC 17025 (ISO / IEC 1999). Des ajustements supplémentaires ont été apportés pour assurer l'alignement sur ISO 9001et d'autres modifications techniques ont été apportées en 2005 et dernièrement en 2017. La révision de 2017 a rendu la norme conforme à la norme unique ISO 9001 v2015.

Un laboratoire accrédité ISO/IEC 17025 v2017 **[5]** répond donc également aux exigences de l'ISO 9001 **[6]** lorsqu'il conçoit et développe des méthodes nouvelles ou non standard ou qu'il utilise uniquement des méthodes standard.

La version 2017 de la norme ISO/IEC 17025 **[5]**, quant à elle, comprend les exigences suivantes:

4.1 Exigences générales

Cette clause met en évidence deux éléments principaux : l'impartialité et la confidentialité. Cette clause garantit que le laboratoire s'engage pour l'impartialité et que les risques liés à l'impartialité sont identifiés de manière continue. Dans l'intervalle, la confidentialité garantit que les clients sont informés avant la diffusion de l'information dans un domaine public. La confidentialité implique également de ne pas divulguer les informations obtenues auprès d'une source autre que le client, ainsi que la source des informations au client, à moins que celles-ci ne l'aient autorisé. De plus, cette clause met l'accent sur la divulgation d'informations confidentielles lorsque cela est requis par la loi ou autorisé par des arrangements contractuels. Le laboratoire doit s'engager à garantir la confidentialité des informations pendant tous les processus, traitements et interactions.

4.2 Exigences structurelles

Cette clause souligne le statut juridique du laboratoire, sa structure, l'identification du personnel et de la direction, ainsi que la disponibilité du personnel responsable de la mise en œuvre et du maintien de l'intégrité du système de management. Il insiste également sur la documentation des procédures dans la mesure nécessaire pour assurer la cohérence dans l'application des activités de laboratoire et la validité des résultats.

4.3 Besoins en ressources

Cette clause établit la nécessité pour les laboratoires d'assurer la disponibilité du personnel, des installations, du matériel, des systèmes et des services d'appui nécessaires au bon fonctionnement et à la gestion de toutes ses activités. L'étalonnage de l'équipement doit être effectué lorsque la précision ou l'incertitude de mesure affecte la validité des résultats rapportés, ce qui contribuera également à l'établissement de la traçabilité métrologique des résultats rapportés. Le laboratoire doit également veiller à communiquer avec ses clients pour tous les produits et services fournis en externe, à savoir les activités de sous-traitance, les achats de services et les fournitures avec les exigences et les contrôles en vigueur.

4.4 Exigences de processus

Cette clause décrit les procédures et autres méthodes pour l'examen des demandes (**figure I.2)**, des offres et des contrats. La clause couvre les demandes des clients, la règle de décision et les différences entre les offres et les demandes qui devraient être applicables aux clients avant toute autres activité de laboratoire.

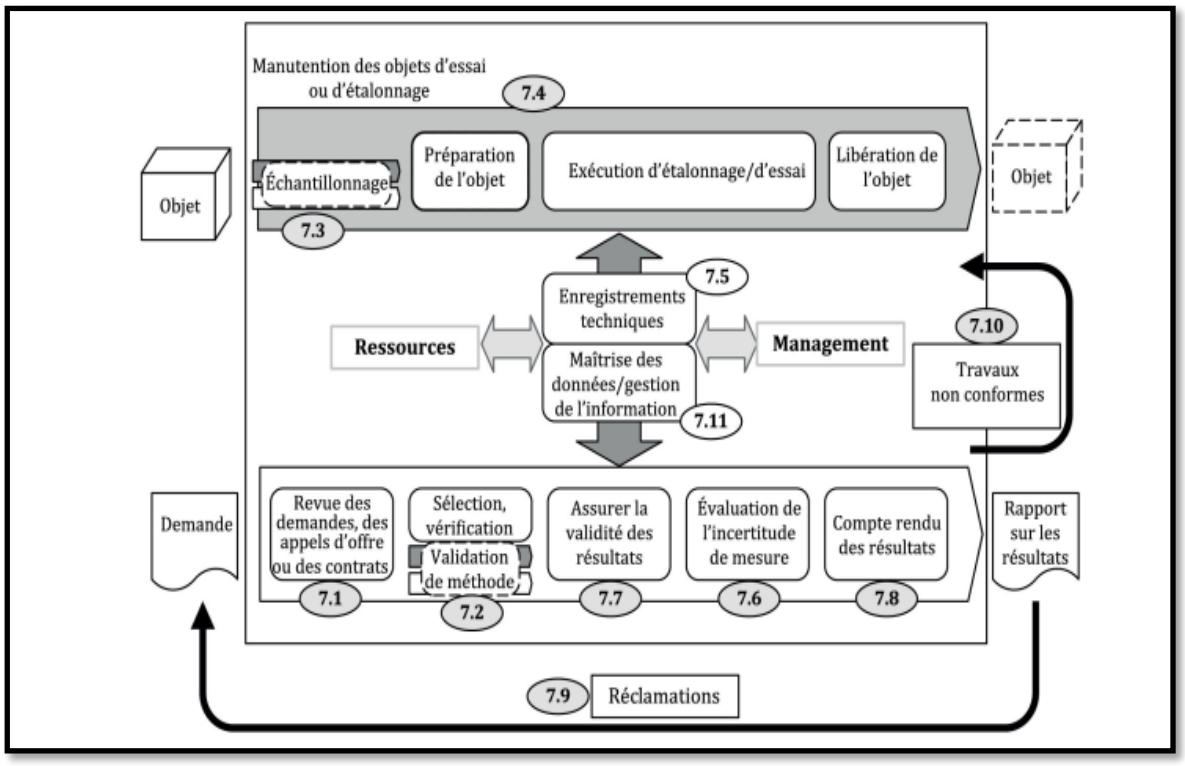
Il couvre également la sélection, la vérification et la validation des méthodes. Cela garantit que le laboratoire utilisera des méthodes et procédures appropriées pour ses activités. En outre, le laboratoire veillera à utiliser les méthodes les plus récentes, qui couvrent les derniers développements technologiques.

En utilisant une technologie ou une méthodologie pertinente ou actuelle, le laboratoire sera en mesure d'élaborer un plan d'échantillonnage lorsqu'il entend procéder à un échantillonnage de substances, de matériaux ou de produits en vue de tests ou d'étalonnages ultérieurs. La clause englobe également les éléments suivants : traitement des éléments d'essai ou d'étalonnage, enregistrements techniques, évaluation de l'incertitude de mesure, garantie de la validité des résultats, compte rendu des résultats, réclamations, travaux non conformes, contrôle des données et gestion de l'information.

4.5 Exigences relatives au système de gestion

Le présent paragraphe fournit maintenant deux options distinctes (option A et option B) pour l'établissement d'un système de gestion.

- Option A : fourni un ensemble minimal d'exigences que le laboratoire doit respecter, c'est-à-dire en répondant aux paragraphe 8.2 à 8.9 de ISO/IEC 17025 v2017 **[5]**, afin d'établir un système de gestion.
- Option B : prévoit l'établissement et la maintenance d'un système de gestion conforme aux exigences de la norme ISO 9001 v2015.



***F*igure I.2 : Schème générale du processus opérationnel selon le chapitre 7 de la norme ISO/IEC 17025 v2017**

II. Technique de spectrométrie de Masse à Plasma Couplage Inductif

La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) est sans doute la technique d'analyse d'éléments traces et ultra-trace la plus polyvalente disponible à ce jour. En fonction de la configuration de l'instrument, des types d'échantillons allant des eaux de mer aux produits chimiques semi-conducteurs de qualité ultrapure, en passant par la digestion des roches, peuvent être analysés en routine, pour la quasi-totalité des éléments du tableau périodique, avec des limites de détection très faible pour les différentes abondances isotopiques. C'est cette polyvalence qui a conduit à l'acceptation rapide et au développement ultérieur de la technique. Depuis le lancement des premiers instruments commerciaux ICP-MS quadripolaires en 1983, cette technologie a évolué, passant de grands systèmes à commande manuelle au sol, dotés de fonctionnalités limitées et de capacités de détection relativement faibles, à des instruments analytiques de routine compacts, sensibles et hautement automatisés **[7]**.

Il existe aujourd'hui un certain nombre de conceptions ICP-MS différentes qui partagent de nombreux composants similaires, tels qu'un nébuliseur, une chambre de pulvérisation, une torche à plasma et un détecteur, mais peuvent différer de manière significative dans la conception de l'interface, du système de focalisation des ions, de la séparation en masse appareil et chambre à vide. L'objectif de cette partie est une description des différents composants de base d'un système ICP-MS **figure I.3**.

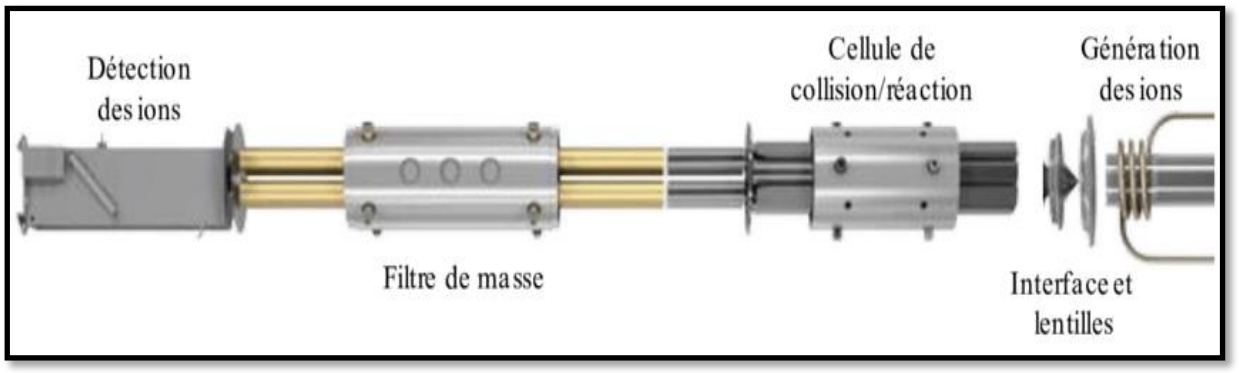


Figure I.3 : Schéma général d'un ICP-MS quadripolaire

1. Introduction de l'échantillon

La fonction principale du système d'introduction d'échantillon est de générer un aérosol fin de l'échantillon. Il y parvient avec un nébuliseur et une chambre de pulvérisation. L'échantillon est normalement pompé à environ 1 mL/min via une pompe péristaltique dans le nébuliseur. Une pompe péristaltique est une petite pompe avec beaucoup de mini-rollers qui tournent tous à la même vitesse. Le mouvement constant et la pression exercée par les rouleaux sur le tuyau de pompe acheminent l'échantillon jusqu'au nébuliseur. L'avantage d'une pompe péristaltique est qu'elle assure un débit de liquide constant, quelles que soient les différences de viscosité entre les échantillons, les étalons et les blancs.

Une fois que l'échantillon a pénétré dans le nébuliseur, le liquide est décomposé en un aérosol fin par l'action pneumatique d'un flux de gaz (~ 1L/min) qui "brise" le liquide en minuscules gouttelettes **figure I.4**, très similaires au mécanisme de pulvérisation d'une boîte de déodorant.

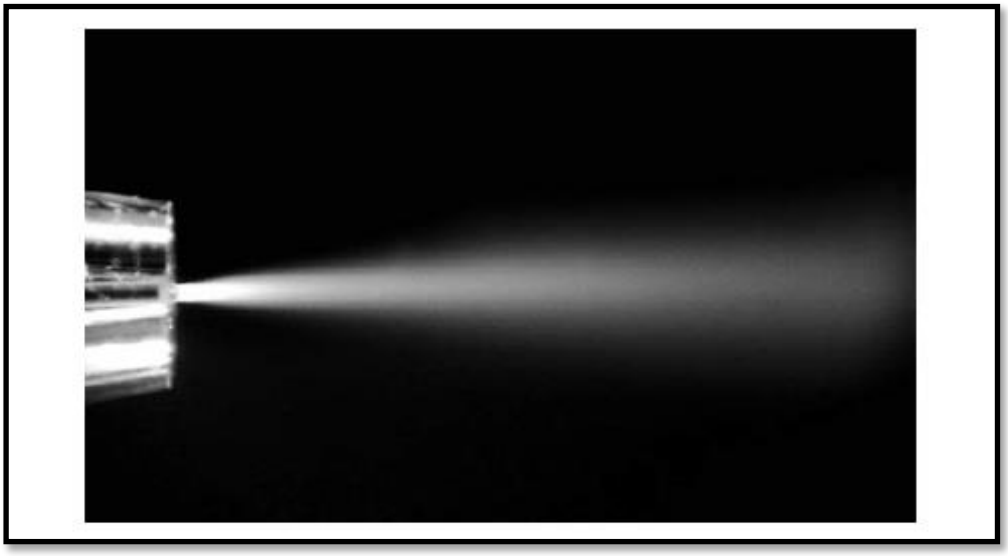


Figure I.4 : Aérosol généré par le nébuliseur

Le nébuliseur concentrique est de loin le modèle le plus couramment utilisé pour ICP-MS **figure I.5**. Il utilise les forces mécaniques d'un flux de gaz (normalement de l'argon à une pression de 20 à 30 psi) pour générer l'aérosol de l'échantillon. Parmi les conceptions les plus populaires

de nébuliseurs pneumatiques, on peut citer le concentrique, le microconcentrique, le microflux et le flux croisé. Elles sont généralement en verre, mais d'autres matériaux pour nébuliseurs, tels que divers types de polymères, gagnent en popularité, en particulier pour les échantillons hautement corrosifs et les applications spécialisées.

L'aérosol formé passe ensuite dans la chambre de nébulisation permettant de trier les gouttes de l'aérosol. L'instrumentation commerciale ICP-MS actuelle utilise essentiellement deux modèles : les chambres de pulvérisation à double passage et les chambres de pulvérisation cycloniques.



Figure I.5 : Schéma d'un nébuliseur concentrique en verre

Le double passage est de loin le plus courant, avec le cyclonique le type gagne rapidement en popularité. La chambre de pulvérisation a pour fonction de rejeter les grosses gouttelettes d'aérosol et d'atténuer les impulsions de nébulisation produites par la pompe péristaltique, si elle est utilisée. En outre, certaines chambres de pulvérisation ICP-MS sont refroidies de manière externe pour assurer la stabilité thermique de l'échantillon et réduire la quantité de solvant pénétrant dans le plasma. Cela peut avoir un certain nombre de bénéfiques effets, en fonction de l'application, mais les principaux avantages sont de réduire les espèces d'oxydes, de réduire la dérive du signal et de réduire la charge en solvants lors de l'aspiration de solvants organiques volatils.

2. Production de plasma

Le plasma à couplage inductif (ICP) est la source d'ionisation la plus largement utilisée pour la spectrométrie de masse inorganique **figure I.6**. Lorsque le gaz argon traverse une torche à quartz placée dans une bobine d'induction (également appelée bobine de charge) à laquelle une puissance de radiofréquence (RF) comprise entre 750 et 1700 W est appliquée, un courant alternatif oscille dans le champ. La fréquence d'oscillation est régie par le type de générateur RF utilisé, mais la plupart des instruments commerciaux utilisent une fréquence de 27,1 MHz ou de 40,6 MHz. Ces oscillations créent des champs électriques et magnétiques au sommet de la torche.

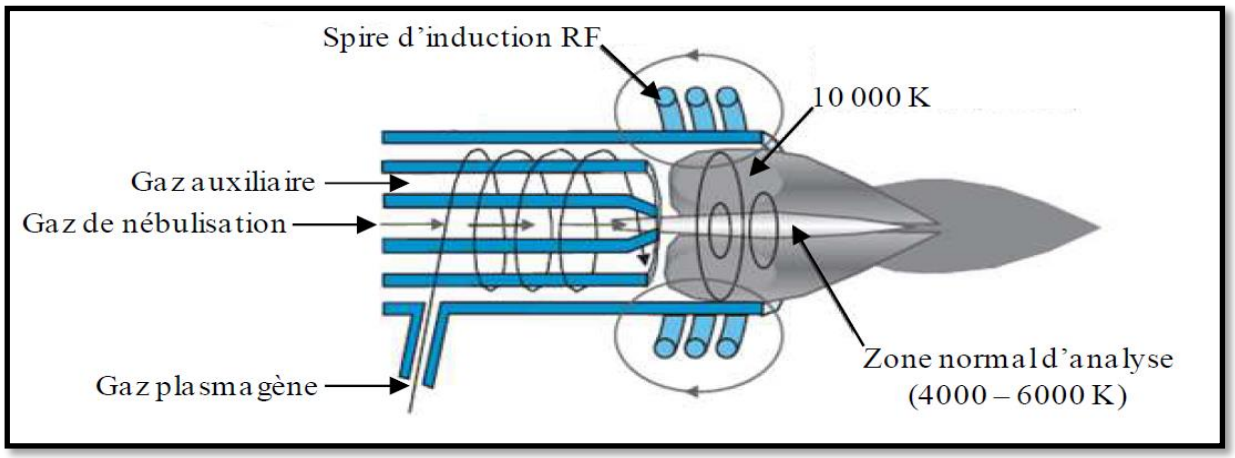


Figure I.6 : Schéma d'une source ICP

Si une étincelle est ensuite appliquée au gaz d'argon via une bobine de Tesla, des électrons sont extraits de certains des atomes d'argon. Ces électrons sont alors piégés dans le champ magnétique et sont accélérés dans des trajectoires circulaires fermées. Ce processus est appelé couplage inductif et le plasma ainsi formé est appelé plasma à couplage inductif (ICP) **[8]**. Lorsque ces électrons en mouvement rapide entrent en collision avec des atomes d'argon neutres, d'autres électrons sont extraits des atomes et une réaction en chaîne est donc établie. C'est également ce processus de collision qui génère la température élevée du plasma. La boule de feu à plasma annulaire formée est donc constituée d'atomes d'argon neutres, d'ions d'argon chargés positivement et d'électrons. Le plasma existera aussi longtemps qu'une énergie radiofréquence sera fournie à la bobine d'induction. La fonction du plasma dans les instruments d'analyse est de transformer l'échantillon, généralement un liquide, en ions. Le plasma est à une température comprise entre 4 000 et 10 000 K, en fonction de sa région **[7]**.

Dans certains cas, une contre électrode ou écran peut être inséré entre la torche et la spire RF Figure 8. Cet anneau de platine, de nickel ou recouvert d'or, permet de mettre à la masse le système ICP lors de son fonctionnement. Le potentiel électrique du plasma est diminué minimisant les décharges secondaires **[9,10]**. Une distribution énergétique plus resserrée est obtenue avec pour conséquence une augmentation de la transmission des ions d'un facteur 3 à 20, conduisant à une amélioration des limites de détection **[11]**.

L'addition de l'écran **(figure I.7)** joue un rôle majeur dans les conditions d'extraction des ions. La température et le potentiel plasma sont significativement plus faibles **[8,12]**. Il a été établi que la zone de densité maximale d'un ion doit être positionnée près du cône échantillonneur pour permettre une transmission optimale. La présence de l'écran déplacerait cette zone près de l'injecteur de la torche **[11]**, provoquant ainsi une extraction des ions à partir d'une région plus froide du plasma.**[10]** Les conditions de plasma sont modifiées et une ré-optimisation des

différents paramètres de l'instrument est nécessaire pour avoir une réponse optimale de l'ICP-MS. Ce système est très utile lors de l'analyse avec la technique de plasma froid ou lors de l'utilisation du système de collision-réaction.



Figure I.7 : Ecran placé sur la torche

3. L'interface et l'optique ionique

Le rôle de la région d'interface, illustré à la **figure I.8**, est de transporter les ions efficacement, de manière cohérente et avec une intégrité électrique du plasma, qui est à la pression atmosphérique (760 torr), à la région de l'analyseur du spectromètre de masse à environ 10 min. −6 torr.

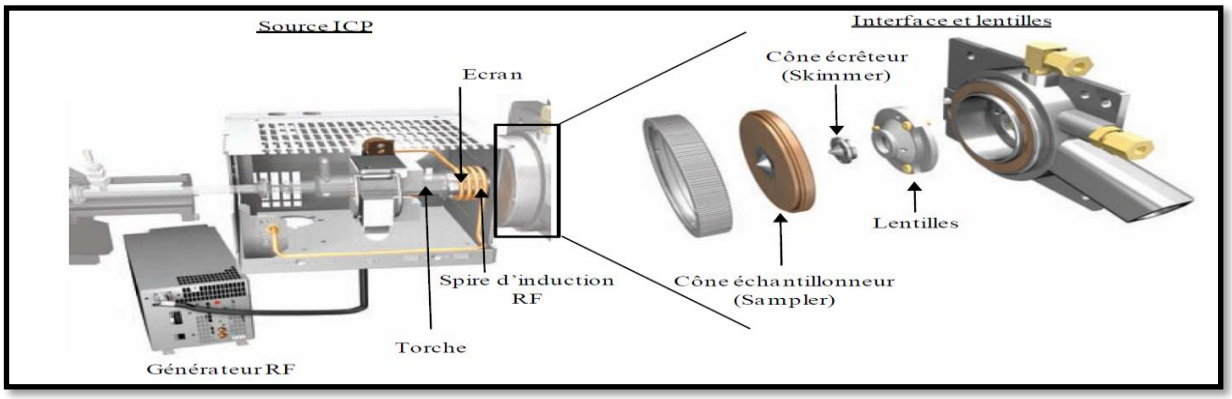


Figure I.8 : Source ICP, interface et optique ionique

Ceci est d'abord réalisé en dirigeant les ions dans la région d'interface. L'interface est constituée de deux cônes métalliques à très petits orifices, maintenus à un vide d'environ 1–2 torr avec une pompe d'ébauche mécanique. Une fois que les ions sont générés dans le plasma, ils passent dans le premier cône appelé cône de l'échantillonneur, qui possède un orifice de 0,8 à 1,2 mm de diamètre. De là, ils parcourent une courte distance jusqu'au cône de l'écumoire, qui est généralement plus petit et plus pointu que celui de l'échantillonneur.

Le skimmer possède également un orifice beaucoup plus petit (généralement de 0,4 à 0,8 mm de diamètre) que le cône de l'échantillonneur. Les deux cônes sont généralement constitués de

nickel, mais peuvent être composés d'autres matériaux tels que le platine, qui est beaucoup plus tolérant aux liquides corrosifs. Pour réduire les effets du plasma à haute température sur les cônes, le boîtier de l'interface est refroidi à l'eau et fabriqué dans un matériau qui dissipe facilement la chaleur, tel que le cuivre ou l'aluminium.

Les ions émergent alors du cône d'écumoire, où ils sont dirigés à travers l'optique ionique et, enfin, guidé dans le dispositif de séparation en masse.

4. Le filtre de masse et la détection des ions

Le filtre de masse, représentée à la **figure I.9**, est positionné entre le cône d'écumoire et le dispositif de séparation de masse et consiste en un ou plusieurs composants de lentille à commande électrostatique, maintenus à un vide avec une pompe turbomoléculaire. Qui permet la séparation des ions selon le rapport m/z grâce à un quadripôle qui utilise la stabilité des trajectoires des ions dans un champ oscillant**.**

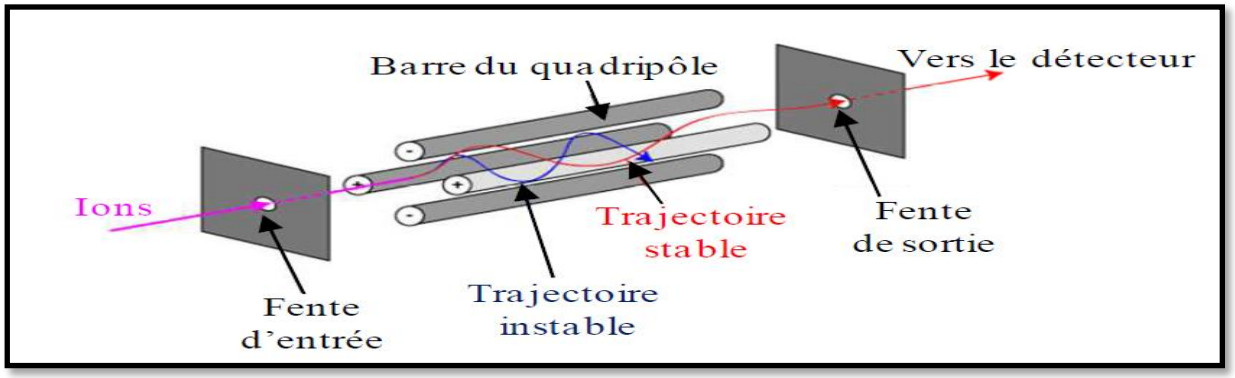


Figure I.9 : Schéma d'un filtre de masse quadripolaire

Le système optique ionique a pour fonction de capter les ions de l'environnement hostile du plasma à la pression atmosphérique via les cônes d'interface et de les diriger vers l'analyseur de masse, qui est sous vide poussé.

Les espèces non ioniques telles que les particules, les espèces neutres et les photons sont empêchées d'atteindre le détecteur en utilisant une sorte de barrière physique, en plaçant l'analyseur de masse hors axe par rapport au faisceau d'ions ou en pliant électrostatiquement les ions de 90º dans l'analyseur de masse **[14]**.

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

5. Interférences

Comme toute technique analytique, l'ICP-MS n'échappe pas à un certain nombre d'interférences qui constituent une des limites à ses performances analytiques [14].

Deux types d'interférences peuvent être identifiés :

5.1 Les interférences non spectrales

Les interférences non spectrales dues aux effets de matrice qui induisent une diminution ou une exaltation plus ou moins importante du signal ;

Elles affectent principalement l'efficacité de la nébulisation de l'échantillon, le transport de l'aérosol, l'ionisation de l'élément dans le plasma, l'efficacité de l'aspiration des ions dans le spectromètre de masse et, enfin, le rendement de transfert des ions dans le spectromètre de masse lui-même (effet charge-espace).

Il existe de nombreuses techniques pour s'affranchir des interférences non spectroscopiques :

- L'imitation de la matrice (**matrix matching**) est une technique pour tenter de s'affranchir des effets de matrices. Néanmoins, cette technique est une voie d'analyse difficile due au fait qu'il est compliqué de connaitre exactement la matrice pour tous les échantillons à analyser. De nombreuses analyses sont en effet nécessaires pour obtenir la composition multiélémentaire pour utiliser cette méthode.
- Les ajouts dosés permettent également de s'affranchir des effets de matrice (**Figure I.10**). Ils consistent à décrire la courbe d'étalonnage réelle à partir de la solution inconnue en y ajoutant différentes quantités connues d'une solution étalon, provoquant des variations de concentration connues. Les intensités mesurées sont tracées en fonction de la quantité ajoutée, et la quantité d'analyte initialement présent est obtenue en extrapolant la droite jusqu'au point d'intersection avec l'axe des abscisses. Contrairement au matrix matching, la connaissance exacte de la matrice n'est pas nécessaire. Une quantité suffisante du produit pur est nécessaire pour effectuer les ajouts. De plus cette méthode est longue, chaque échantillon nécessite une droite de calibration.
- D'autres solutions sont également envisageables comme les méthodes séparatives, [15–18] permettant d'isoler l'élément d'intérêt des autres éléments de la matrice ou d'éliminer la matrice. L'extraction sur phase solide (SPE) est une technique utilisée lors de la préparation d'échantillons liquides ou pour extraire des analytes non volatiles. Les résines échangeuses d'ions sont largement utilisées dans le domaine du nucléaire pour séparer les différents éléments. Les protocoles sont néanmoins longs et le rendement n'est pas toujours de 100 % suite notamment au phénomène de pénétration de l'analyte dans la résine.

- La dilution de l'échantillon permet de diminuer les effets de matrice et peut être envisagée lorsque l'analyte est présent en concentration suffisante. Sa mise en œuvre est impossible lorsque l'analyte est présent à l'état de trace.
- Les variations de signal provoqué par des effets de matrice peuvent être corrigées par l'étalonnage interne. Il repose sur l'ajout d'une quantité connue et unique, dans tous les étalons et échantillons, d'un élément servant de référence durant l'analyse. Le dosage se fait de façon relative par rapport à cet élément de référence, appelé étalon interne.

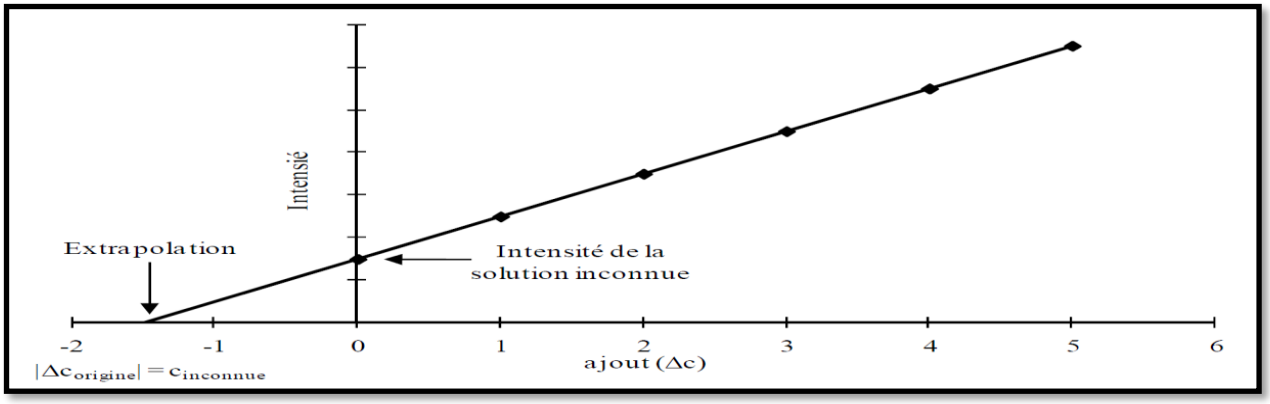


Figure I.10 : Droite d'étalonnage avec la méthode des ajouts dosés

Il ne doit pas être présent dans l'échantillon, ne pas interférer avec l'analyte et avoir des propriétés physiques et chimiques proches de l'analyte. Lors de l'analyse, les variations de signal des analytes sont également observées pour les étalons internes puisqu'ils se comportent de la même façon. En travaillant avec le rapport des deux signaux (analyte et étalon interne), il est alors possible de s'affranchir de ces variations. Par ailleurs, si l'échantillon a subi un traitement préalable avant l'analyse par ICP-MS, les pertes en analyte et en étalon interne sont également les mêmes. Il est alors possible de déterminer la concentration de l'analyte dans l'échantillon de départ, c'est-à-dire avant traitement.

5.2 Les interférences spectrales

Les interférences spectrales qui se traduisent par le recouvrement du signal de la masse analysée par le signal d'un autre isotope ou d'un ion moléculaire ayant un rapport masse sur charge trop proche.

Les interférences spectrales, quant à elles, peuvent être séparées en trois catégories.

- Les interférences isobariques pures observées lorsque les isotopes de deux éléments distincts possèdent une différence de masse que le spectromètre de masse ne peut pas discriminer, comme c'est par exemple le cas pour ^{116}Sn qui interfère sur le pic de ^{116}Cd. D'autres exemples concernent également les isotopes ^{74}Se et ^{76}Se qui sont respectivement interférés par les isotopes ^{74}Ge et ^{76}Ge. De manière analogue, ^{78}Se, ^{80}Se et ^{82}Se sont interférés par les isotopes du krypton.

- Les interférences polyatomiques qui résultent de la combinaison de deux ou de plusieurs ions. Ainsi, les constituants principaux du plasma ou de la matrice (argon, oxygène, hydrogène, azote, carbone...) peuvent se combiner entre eux pour former des espèces polyatomiques interférant avec l'élément à analyser. Elles sont généralement le résultat d'une dissociation incomplète ou d'une formation par recombinaison d'ions dans le plasma ou au niveau de l'interface. Ces interférences sont d'autant plus importantes et gênantes que l'analyte est présent en faible concentration dans l'échantillon. Pour le sélénium par exemple, les interférences polyatomiques majoritaires sont engendrées par les dimères $^{40}Ar^{40}Ar$ et $^{40}Ar^{36}Ar$ qui interfèrent respectivement avec les isotopes 80 et 76 (**figure I.11**). Parmi ces interférences, celles impliquant l'oxygène sont extrêmement nombreuses et affectent principalement les éléments qui présentent une forte énergie de liaison avec cet élément, comme les terres rares par exemple. Ainsi, le taux d'oxyde de cérium est très souvent utilisé comme une mesure du taux d'ions polyatomiques dans le plasma.

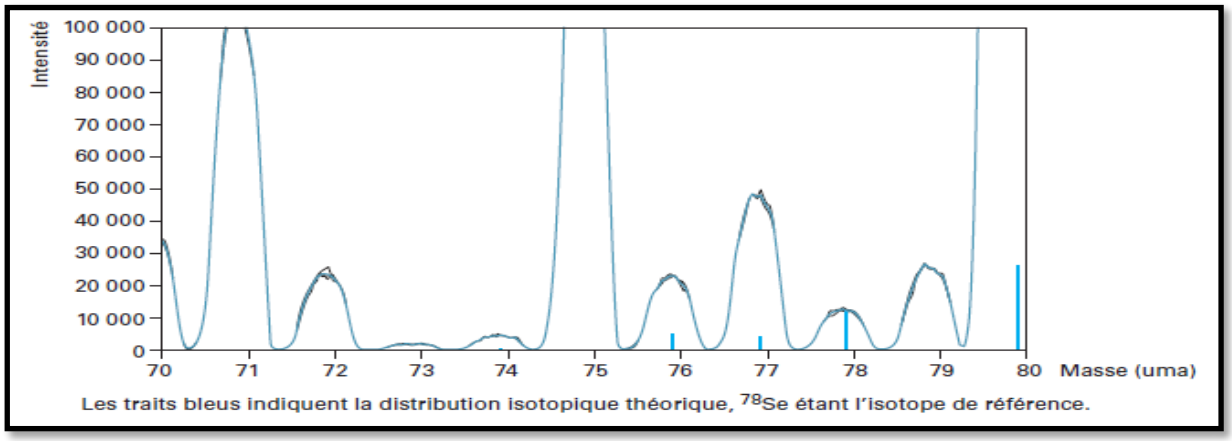


Figure I-11 : Exemple de spectre illustrant l'isotopie de Se avant destruction des interférences polyatomiques

- Les interférences dues aux ions doublement chargés : en fonction du second potentiel d'ionisation de certains éléments, ainsi que de leur abondance, on observe la présence d'ions monoatomiques ou polyatomiques doublement chargés, ce qui a pour effet de donner un rapport masse sur charge égal à la moitié de la valeur attendue et donc susceptible d'interférer sur un autre isotope **[14,19]**. L'exemple le plus répandu est certainement celui de $^{138}Ba^{++}$, élément qui possède le second potentiel d'ionisation le plus faible du tableau périodique, susceptible d'interférer sur $^{69}Ga^{+}$. Il est également possible, en fonction de la matrice de l'échantillon, d'observer d'autres interférences plus complexes telles que celle de UO^{2+} sur $^{127}I^{+}$, par exemple.

- Il convient toutefois de noter que toutes ces interférences spectrales se rencontrent principalement pour des masses allant jusqu'à 80 uma et que l'interférence sera d'autant plus critique que la concentration recherchée est faible.

Il existe de nombreuses méthodes pour supprimer les interférences spectrales. La séparation chimique peut être utilisée pour résoudre des interférences isobariques :

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

La correction par l'équation d'interférence (I-1) peut être utile pour résoudre certaines interférences. Un isotope libre d'interférences de l'interférent est utilisé pour corriger la masse de l'analyte. Le rapport des abondances peut être considéré constant.

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

Où

I_{totale}(M), $I_{analyte}$(M) et $I_{int.}$(M) : les intensités totales, de l'analyte et de l'interférent à la masse M, respectivement,

$I_{int.}$(M') : l'intensité de l'interférent à la masse M' et aint.(M)

aint.(M') : l'abondance isotopique de l'interférence à la masse M et M', respectivement.

Néanmoins l'équation de correction et les méthodes de séparation ne peuvent être utilisées pour résoudre les interférences générées par le plasma.

Une approche possible pour réduire ces interférences poly-atomiques est l'utilisation du plasma froid, correspondant à une optimisation particulière du plasma **[20,21]**. La puissance du plasma est diminuée à l'environ de 700 W contre environ 1 400 W habituellement, donnant au plasma moins d'énergie limitant l'ionisation à certains éléments, ceux ayant une énergie d'ionisation inférieure à 8 eV. Néanmoins ces conditions de plasma ne sont pas robustes et une diminution de la sensibilité est généralement observée.

Collisions/réactions, interface (CRI) ou cellules de collisions/réactions (CRC). Quel que soit le système utilisé, l'idée générale est très souvent identique, à savoir promouvoir la collision ou la réaction de l'interférent avec un gaz spécifiquement choisi et de débit optimisé, tout en laissant passer le maximum d'ions de l'analyte, permettant ainsi d'augmenter considérablement le rapport signal sur fond.

Diverses techniques peuvent être utilisées, de la destruction des ions polyatomiques par simple collision avec des gaz peu réactifs (He, Kr, etc.) **[22]** à la mise en œuvre de gaz réactionnels plus spécifiques (H_2 , NH_3, CH_4 , etc.) **[16]** susceptibles de réagir avec un ion plutôt qu'un autre. Les appareils équipés d'une CRC peuvent en outre être munis d'un filtre supplémentaire, en discrimination énergétique **[9]** ou en masse **[23]**, afin de réduire encore le fond spectral en limitant l'apparition de produits de réactions secondaires lors du processus réactionnel ou collisionnel **[14,16,24]**. Les éléments interférés nécessitant le recours à un dispositif de collisions/réactions appartiennent généralement à la gamme moyenne des masses, comprises entre 40 et 80, et donc fortement interférées par les ions d'argon ou ses composés. Les **figures I.12 et I.13** montrent l'efficacité de ce dispositif dans la détection d'isotopes du sélénium.

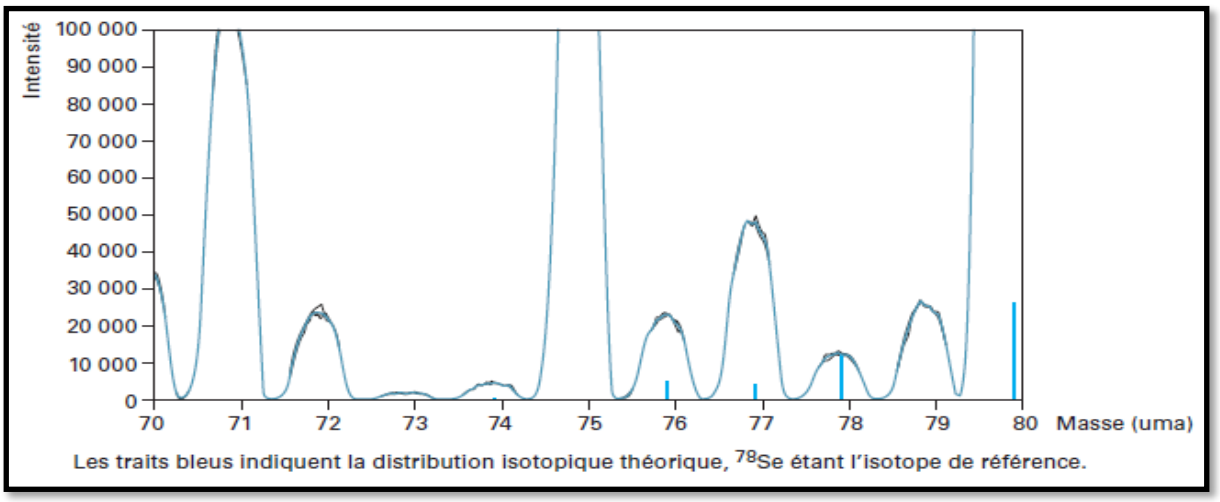


Figure I.12 : Exemple de spectre illustrant l'isotopie de Se avant destruction des interférences polyatomiques

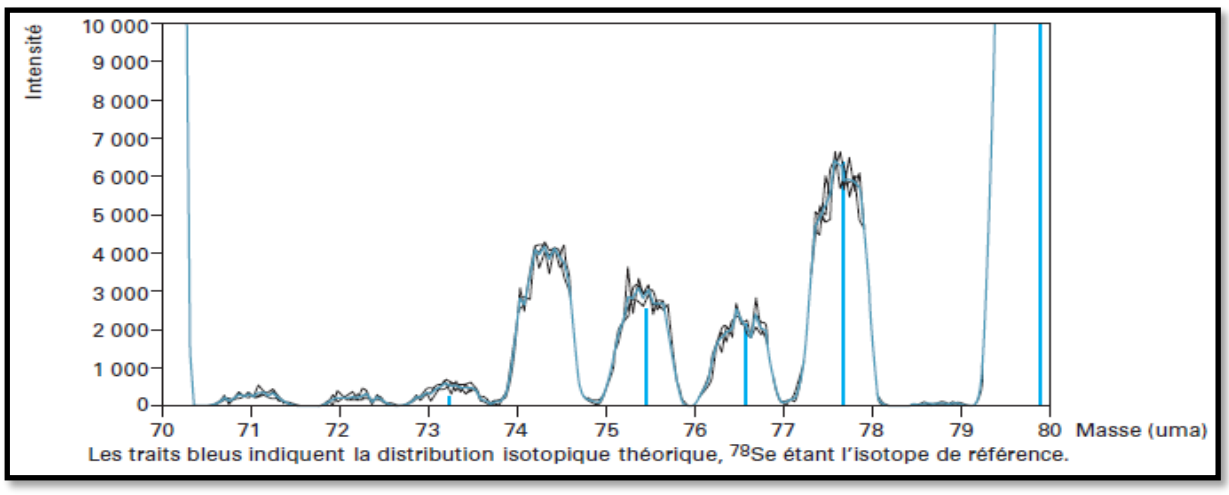


Figure I.13 : Exemple de spectre illustrant l'isotope de Se après destruction des interférences polyatomiques par un dispositif de collisions/réactions

Il est à signaler que le gaz et son débit sont des paramètres critiques à optimiser en fonction de l'instrument utilisé, de l'élément mesuré et de la matrice à analyser.

Le **tableau I.1** donne une liste non exhaustive d'applications et d'interférences observées et résolues par un gaz de collision ou de réaction, tous constructeurs et applications confondus.

Tableau I.1 : Liste non exhaustive d'applications et d'interférences observées et résolues par la mise en œuvre d'un gaz de collision ou de réaction, tous constructeurs confondus

Analyte	Matrice	Interférent	Gaz utilisés	Analyte	Matrice	Interférent	Gaz utilisés
^{23}Na	Eau	BC	H_2	^{64}Zn	Eau de mer, lait	SO_2, S_2	$He/NH_3/CH_4/H_2$
^{24}Mg	Kérosène, FAME	CC	$H_2/He/NH_3$	^{65}Cu	Kérosène, eau de mer, urine	SO_2H, S_2H, ArMg	He/H_2
^{27}Al	Sérum, sang, pétrole	CN, CNH	$He/NH_3/H_2$	^{66}Zn	Kérosène, sang, eau, urine	ArMg, SO_2, S_2	$NH_3/He/H_2$
^{28}Si	Kérosène, FAME	CO, N_2	$O_2/NH_3/H_2$	^{67}Zn	Lait	ClO_2	NH_3
^{31}P	Kérosène tissu biologique	NO	$He/Xe/O_2$	^{68}Zn	Lait	ArS, SO_2, S_2	$NH_3/H_2/He$
^{32}S	Kérosène tissu biologique	O_2	$He/Xe/O_2$	^{72}Ge	Eau	ArAr	He/H_2
^{39}K	Eau, kérosène	ArH	H_2/NH_3	^{75}As	Kérosène, HCl, urine, sang, eau de mer	ArCl	$He/H_2/NH_3/O_2/CH_4$
^{40}Ca	Pétrole, kérosène, eau, lait	Ar	$He/H_2/NH_3/CH_4$	^{77}Se	Sang	ArCl	$He/H_2/D_2$
^{45}Sc	Acide acétique	CO_2	He	^{78}Se	Sérum, urine, eau de mer, alliage Ni	ArAr	$NH_3/He/H_2/O_2/CH_4$
^{51}V	Eau de mer	ClO, ClN	H_2, He/NH_3	^{80}Se	Sérum, urine, eau de mer, alliage Ni	ArAr, HBr	$H_2/O_2/CH_4$
^{52}Cr	Lait, sol, sang, urine, sérum	ArC	$He/H_2/NH_3/CH_4$	^{82}Se	Sérum, urine, sang, eau	ArHArH	He/H_2
^{53}Cr	Eau, urine, lait, sol	ArC, ClO, ArCH	$H_2/He/CH_4/O_2/NH_3$	^{90}Zr	Eau	ArCr	H_2
^{54}Fe	Eau	ArN	$Xe/H_2/NH_3/CH_4$	^{93}Nb	Eau	ArCr	H_2
^{55}Mn	Sérum, sang, urine, eau de mer	ArNH, ClO	$He/H_2/NH_3$	^{109}Ag	Eau	NbO, ZrOH, MoOH	O_2
^{56}Fe	Eau de mer, kérosène, lait	ArO	$He/Xe/H_2/NH_3/CH_4$	^{111}Cd	Urine, lait, sang, eau de mer	MoO, ZrOH, MoOH	$NH_3/O_2/He/H_2$
^{57}Fe	Eau	ArOH, CaOH	He, H_2	^{129}I	Eau	Xe	O_2
^{58}Ni	Eau de mer	ArO, ArOH	$He/H_2/NH_3$	^{194}Pt	Poussières	HfO	NH_3, O_2
^{59}Co	Eau de mer, sérum, sang, urine	ArOH	$He/H_2/NH_3$	^{195}Pt	Poussières	HfO, YO	NH_3, H_2
^{60}Ni	Eau, sérum, kérosène	ArO, CaO	$He/H_2/NH_3/CH_4$	^{196}Pt	Poussières	HfO, YO	NH_3
^{63}Cu	Eau de mer	ArNa	$He/H_2/NH_3$	^{239}Pu	Uranium	UH	CO_2

III. Techniques de mise en solution des échantillons

De nombreuses techniques instrumentales modernes nécessitent la conversion d'échantillons solides (ou contenant des échantillons solides) en solutions avant l'analyse. Les termes « décomposition », « destruction », « digestion », « digestion acide », « dissolution », et « minéralisation » font tous référence à ce processus. Dans cette contribution, l'expression générale utilisée est « décomposition », qui s'applique à l'incinération sèche ou humide. La « minéralisation » fait référence aux procédures qui aboutissent à des formes chimiques inorganiques de l'analyte uniquement. Une variété de techniques peut être utilisée pour la minéralisation, allant de la digestion humide à pression ambiante dans un bécher sur une plaque chauffante au chauffage par micro-ondes haute pression spécialisé passant par la mise en solution par voie sec en utilisant des fondants. Traditionnellement, la décomposition d'un échantillon en analyse élémentaire nécessite qu'il soit minéralisé afin d'éliminer le contenu organique. La décomposition de l'échantillon pour la détermination des éléments totaux semble donc être la procédure recommandée à chaque occasion.

La mise en solution des échantillons solides de l'environnement est en général réalisée soit par minéralisation acide, soit par fusion alcaline **[25–28]**.

1. Mise en solution en milieu acide

La mise en solution en milieu acide est la méthode la plus commune pour la mise en solution des échantillons solides de l'environnement. Lors d'une minéralisation acide, une source d'énergie chauffe les solutions d'acides concentrées comme HCl, HNO_3, HF, H_2SO_4 qui recouvrent la matrice solide et brisent les liaisons ioniques et moléculaires faibles, créant ainsi des composés plus solubles.

Deux techniques de dissolution acide sont largement utilisées dans les laboratoires d'analyse :

- La dissolution acide à pression atmosphérique
- La dissolution acide par micro-ondes

1.1 Mise en solution acide à pression atmosphérique

La digestion acide sur plaque chauffante est un système ouvert ; il opère à pression atmosphérique. Avec cette technique, c'est le point d'ébullition de l'acide choisi pour la digestion qui détermine la température maximale à utiliser lors de la mise en solution. Cela évite la consommation élevée en acide et les pertes possibles en éléments volatils **[29,30]**. L'acide nitrique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide fluorhydrique et le peroxyde d'hydrogène, ainsi que des mélanges de ces réactifs, sont utilisés en fonction des caractéristiques de l'échantillon à digérer.

1.2 Mise en solution en milieu acide par four à micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques à haute fréquence qui se propagent à la vitesse de la lumière et transportent de l'énergie. Lors d'une minéralisation par micro-ondes, ces dernières vont donc constituer la source d'énergie. Les molécules des acides (polaires et/ou ioniques) sont alors agitées suivant deux mécanismes, à savoir la conduction ionique et la rotation dipolaire, ce qui entraîne un chauffage rapide et efficace de la solution.

La dissolution est réalisée dans une enceinte fermée et transparente aux micro-ondes, ce qui permet la génération d'une surpression (> 50 bar) entraînant une dissolution plus efficace que lors d'une dissolution acide à système ouvert. Par ailleurs, l'enceinte fermée permet de pouvoir dépasser les températures d'ébullition des acides à pression atmosphérique. Ces températures peuvent atteindre 300 °C si la nature de la matrice le nécessite. Ce type d'appareillage a l'avantage d'être plus efficace que la minéralisation acide à système ouvert tout en étant beaucoup plus rapide.

2. Fusion alcaline

La méthode la plus efficace pour la mise en solution des oxydes réfractaires est la fusion alcaline. L'échantillon solide est mélangé à un sel fondant, placé dans un creuset généralement en platine, et chauffé jusqu'à la température de fusion du sel fondant (500-1100 °C). Le fondant, en très large excès (rapport minimum échantillon/fondant de 1/5) et la température très élevée induisent une complexation des cations (Anz+) avec les anions du fondant, réaction habituellement défavorable. Le mélange ainsi formé est ensuite coulé dans une solution aqueuse d'acide peu concentrée et agité vigoureusement pour permettre une mise en solution totale.

La fusion alcaline est utilisée depuis plusieurs années pour la mise en solution des échantillons solides de l'environnement en vue de l'analyse des actinides et du radiostrontium **[31–35]**. La nature de creuset utilisé est étroitement liée à la nature du sel fondant. Le **tableau I-2** dresse la liste des différents fondants utilisés, la nature de creuset adapté ainsi que la nature de l'échantillon à dissoudre **[36]**.

Tableau I.2 : Fondant, creusets et échantillons adaptés

Fondants	Creuset(s) adapté(s)	Echantillons
Na_2CO_3	Pt	Silicates
$LiBO_2$	Pt	Tous sauf sulfures et métaux
$Li_2B_4O_7$	Pt	Tous sauf sulfures et métaux
Na_2O_2	Zr, Ni ou Fe	Tous
B_2O_3	Pt	Silicates, oxydes et minerais réfractaires
$CaCO_3$ NH_4Cl	Ni	Silicates
KHF_2	Pt	Oxydes formant des complexes fluorés
$K_2S_2O_7$	Pt	Oxydes insolubles
NaOH	Zr ou Ni	Silicates et carbènes de silice

Chapitre II

Validation des Méthodes Analytiques

I. Introduction

Le but de toute méthode d'analyse est de fournir des données cohérentes, fiables et précises. Pour cette raison, les performances et les limites d'une méthode analytique, ainsi que les influences externes susceptibles de modifier ces caractéristiques, doivent être déterminées avant son utilisation. La validation joue alors un rôle majeur dans la réalisation de cet objectif **[37,38].**

Le mot « validation » vient du terme latin validus, qui signifie « valeur / fort », suggérant ainsi que quelque chose est vraie, utile et fiable **[39]**. La validation consiste donc à prouver que toute approche, stratégie, procédure expérimentale et tous processus, personnel de laboratoire, instrumentation, réactifs et conditions ambiantes sélectionnés fonctionneront de manière appropriée dans un ensemble déterminé de conditions **[6]**. La validation analytique évalue aussi le domaine et les conditions d'applicabilité, de même elle vérifie si chaque mesure future dans les analyses de routine fournira un résultat suffisamment proche de la valeur réelle **[40]**. Par conséquent, la validation des méthodes analytiques est devenue une conduite nécessaire vers la mise en œuvre d'un système assurance qualité au sein des laboratoires.

En outre, il existe plusieurs documents relatifs aux approches conventionnelles décrivant les critères de validation à tester pour décider quand une méthode peut être considérée comme validé. Parmi ces documents, on trouve ceux qui ne proposent pas une démarche expérimentale et se limitent surtout à des notions générales, d'autres proposent un nombre colossal de tests statistiques **[6]**. Face à cette situation, l'interprétation est confiée aux analystes afin de choisir la règle de décision qui permettra de déclarer la validité d'une méthode analytique.

Dans ce sens, en 2003, une nouvelle stratégie a été proposée par une commission de SFSTP dans l'objectif d'harmoniser les stratégies de validation des méthodes d'analyse quantitatives. Cette stratégie utilise essentiellement la notion de l'erreur totale et le profil d'exactitude comme outil décisionnel graphique pour étudier la validité des méthodes.

De même, une nouvelle stratégie a été proposée, baptisée Profil d'incertitude basée sur les statistiques des intervalles de tolérance de type *β-Content-Confidence tolerance interval (β-CCTI)* **[17]**. Cette approche, qui emploie le concept de l'incertitude pour évaluer la performance des méthodes analytiques, est caractérisée simple et efficace puisqu'elle utilise un graphique comme outil de prise de décision.

A cet effet, l'objectif de ce chapitre est donc de présenter les principes de ces différentes approches afin de souligner leurs avantages et leurs inconvénients, de comparer le risque rencontré lors de la déclaration valide ou non d'une méthode analytique et de vérifier leur adéquation avec l'objectif de validation de la méthode. Aussi, un aperçu sur les critères de performance et le cycle de vie des procédures analytiques sont rapportés.

II. Cycle de vie d'une méthode analytique

Afin de bien concevoir la place de la validation, il est intéressant d'introduire un concept qui y est la base de la récente version de la norme ISO/IEC 17025 v2017 **[5]**, à savoir le cycle de vie d'une méthode analytique. L'idée fondamentale est que la méthode d'analyse n'est pas statique, elle est une entité dynamique qui passe par plusieurs étapes dépendantes. Trop souvent, une méthode est décrite comme une procédure constante et invariable, ce qui est l'impression de nombreux guides et normes. Or, comme tous les procédés de production, les méthodes d'analyse naissent, évoluent, et meurent. Différents schémas sont proposés pour décrire ce cycle de vie spécifique, mais nous jugeons que la représentation la plus commode est résumée dans la **Figure II-1** car elle démontre la méthode comme étant un cycle continu.

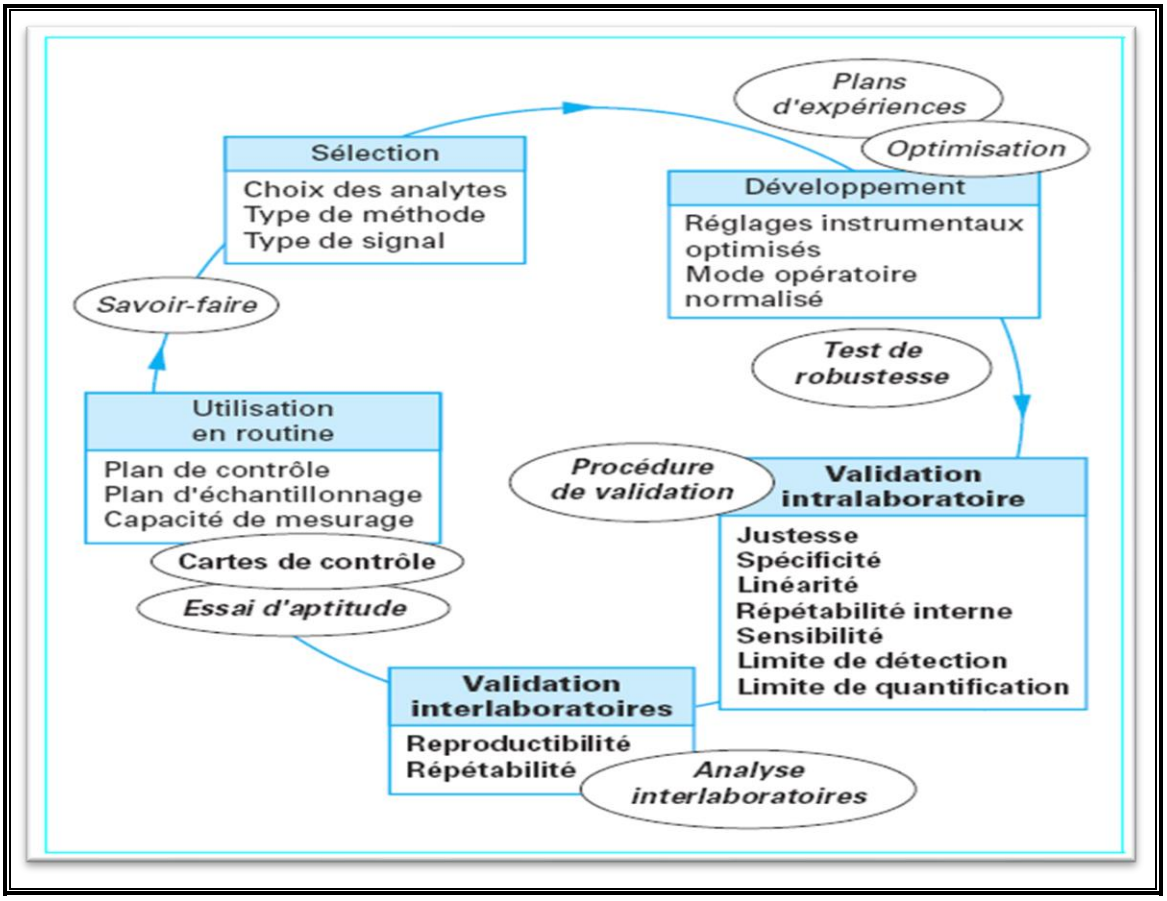


Figure II.1 : Cycle de vie d'une méthode analytique

Tel qu'illustré dans la **figure II.1**, la mise en œuvre d'une méthode d'analyse peut être décomposé en plusieurs étapes : sélection, développement, validation, étude de robustesse, transfert, études interlaboratoires, et enfin utilisation en routine. Après un certain laps de temps, la méthode peut être inexplorée et obsolète ou vu que d'autres nouvelles besoins et exigences apparaissent, en conséquent, un autre cycle d'une nouvelle méthode commence. Il peut donc être entendu que chaque étape du cycle de vie doit permettre de s'assurer que la procédure analytique est capable à quantifier chacune des quantités présentes dans un échantillon.

1. Étape de Sélection de la méthode

L'analyse d'une composition chimique d'un échantillon peut être souvent réalisée par plusieurs méthodes. Le paragraphe 7.2.1.4 de la norme ISO/IEC 17025 v2017 **[5]** exige que « Lorsque le client ne précise pas la méthode à utiliser, le laboratoire doit sélectionner une méthode appropriée et informer le client de la méthode choisie. Les méthodes publiées dans des normes internationales, régionales ou nationales, ou par des organismes techniques de renom, ou dans des textes scientifiques ou des revues scientifiques pertinentes, ou telles que spécifie par le fabricant de rééquipement, sont recommandées. Des méthodes développées en laboratoire ou modifiées peuvent également être utilisées ».

Pour mener à bien cette étape, l'analyste doit être formé aux différentes techniques d'analyse existantes. Il doit être expert et connaître les concepts de base de la chimie, sachant qu'il arrive souvent qu'un composé donné puisse être dosé par des méthodes différentes. Choisir une bonne méthodologie analytique repose sur de nombreuses considérations, telles que :

- La nature de l'analyte à analyser et le type de l'échantillon ;
- La concentration de l'échantillon (majeur, mineur ou à l'état de trace) ;
- Le type d'analyse (partielle ou complète) ;
- Le degré d'exactitude nécessaire ;
- La limite de détection et la sensibilité de la méthode envisagée ;
- Le laps de temps dont on dispose pour fournir le résultat ;
- La fiabilité des résultats de la méthode envisagée ;
- Les sources d'erreurs possibles ;
- Le coût de l'analyse ;
- Autre…

Lorsque la sélection de la méthode étant faite, il est indispensable d'effectuer des expériences complémentaires en vue de s'assurer du bien-fondé de la méthode et de la capacité de sa mise en œuvre par le laboratoire par rapport à l'usage requis **[37]**.

2. Étape de développement et l'optimisation d'une méthode

Une fois la méthode est sélectionnée, il convient de développer la méthode. La norme ISO/IEC 17025 v2017 **[5]** indiqué que : « Lorsque le développement de la méthode est nécessaire, il doit être une activité planifiée et doit être confié à du personnel qualifié, doté de ressources adéquates. A mesure que le développement de la méthode se poursuit, il est nécessaire de procéder à des revues périodiques afin de vérifier que les besoins du client continuent d'être satisfaits. Tout changement des exigences nécessitant des modifications du plan de développement doit être approuvé et autorisé ». A cette indication, on comprend que si une méthode doit être développée

à partir de zéro, ou si une méthode établie est radicalement modifiée par rapport à sa forme publiée d'origine, alors, avant que la méthode soit validée, la tâche principale consiste simplement à faire en sorte que la méthode fonctionne. A ce niveau, une nouvelle optimisation de la méthode est requise par les plans d'expériences.

Les plans d'expériences sont des procédures efficaces pour planifier des expériences alternatives. Afin de produire des conclusions valides et objectives avec un nombre restreint d'essais. Les plans d'expériences constituent un outil chimiométrique, avec lesquels les facteurs pertinents sont étudiés simultanément et les expériences sont effectuées d'une manière programmée et suivant un algorithme relatif au type du plan choisi **[38–41].** Pourtant, grâce à la combinaison des mathématiques et statistiques à l'outil informatique, leur utilisation est rendue accessible, aisée et surtout plus rapide. Généralement, tout protocole expérimental peut être modélisé ou optimisé grâce aux plans d'expériences.

La modélisation permet d'exprimer la relation entre, d'une part, la réponse (Y_i) qui le plus souvent, est un paramètre de performance de la méthode analytique et, d'autre part, les (X_1, X_2, X_3,…, X_p). Le choix du modèle (premier ou second degré) dépendra des objectifs poursuivis, du nombre de facteurs considérés ainsi que du nombre de niveaux à tester par facteurs.

L'optimisation des méthodes permet un réglage des facteurs qui répondent le mieux possible au problème analytique rencontré et elle fournit un outil pour tester la robustesse de la méthode et ainsi obtenir une optimisation fiable.

Plusieurs types de plans sont définis pour réaliser les expériences et sont décrits dans la littérature tableau **[38,39,42]**. Cependant, pour le choix d'un plan adéquat, il y a un certain nombre de prérequis, tels que l'objectif poursuivi par l'analyste, le type et le nombre de facteurs à étudier, les informations à recueillir, et même les exigences de l'expérimentateur **[41]**. Le **tableau II.1** donne une classification des plans d'expériences.

Tableau II.1 : Classification des plans d'expériences

Classe	***Type de plan sélectionné***
Détection des facteurs influents	Plans de Plackett-Burman Plans Factoriels Plans de Taguchi...
Optimisation d'un processus (procédures)	Plans Central composite Plans de Box-Behnken Plans de Doehlert
Optimisation d'un mélange	Plans de Scheffé Extreme vertices designs

3. Étape de validation d'une méthode

Comme elle indique très explicitement la **figure II-1**, l'étape de validation intervient après le développement d'une nouvelle procédure d'analyse. En effet, les performances de la méthode vont évoluer tout au long du cycle de vie, et plus particulièrement au cours des deux premières étapes, dont l'objectif est de démontrer que la méthode employée permet d'attendre les objectifs techniques définis à l'avance. La clause 7.2.2.1 de la norme SO/IEC 17025 v2017 **[5]** exige que le laboratoire doit valider les méthodes non normalisées, les méthodes développées par le laboratoire et les méthodes normalisées employées en dehors de leur domaine d'application prévu, ou autrement modifiées.

Par ailleurs, avant d'entamer la validation, il faut tout d'abord commencer par la définition du domaine d'application de la méthode objet d'étude.

Les paramètres de validation ont été définis par plusieurs organisations internationales et ont été largement discutés dans la littérature. Les définitions et le processus de calcul varient en fonction de la source, même si la portée générale est similaire.

3.1 Spécificité

La spécificité fait référence à la capacité de la méthode de produire un signal provenant sans équivoque de l'analyte, en présence d'autres composés et dans les conditions instrumentales de la méthode. C'est donc le paramètre le plus fondamental. L'identification n'est possible que si le signal attribué à l'analyte provient réellement de celui-ci et non d'autres composés ou de l'instrumentation. Une bonne sélectivité est nécessaire à des fins qualitatives et quantitatives. L'interférence est un composé perturbant la détermination de l'analyte. Si deux analytes ou plus sont analysés par la même méthode, chacun d'eux peut également être considéré comme une interférence possible pour les autres concentrations.

3.2 Fonction de réponse

La fonction de réponse d'une méthode analytique est, dans l'intervalle de concentration, la relation existante entre la réponse (signal) et la concentration (quantité) de l'échantillon d'analyte **[44–47].**

La fonction de réponse est déterminée par une série de solutions étalons dont leurs concentrations couvrent la plage des concentrations attendues. La réponse doit être directement proportionnelle aux concentrations des analytes ou proportionnelle au moyen d'un calcul mathématique bien défini.

3.3 Limite de détection

La limite de détection est le point auquel une valeur mesurée est supérieure à l'incertitude qui lui est associée. C'est la plus faible concentration d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée **[44–47]**.

3.4 Limite de quantification

La limite de quantification d'une procédure analytique individuelle est la plus faible quantité d'analyte dans un échantillon pouvant être déterminée quantitativement avec une précision et une justesse appropriées **[44–47]**.

3.5 Justesse

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

La mesure de la justesse est généralement exprimée en termes de recouvrement et de biais absolu ou relatif (erreur systématique) **[44–47]**.

3.6 Fidélité

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène (résultats d'essais indépendants) dans des conditions prescrites. La fidélité fournit une indication sur les erreurs liées au hasard. La fidélité peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité, la fidélité intermédiaire (intra laboratoire) et la reproductibilité (inter laboratoire) **[44–47]**.

La fidélité traduit uniquement la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée. La mesure de fidélité est calculée à partir de l'écart type des résultats d'essais.

Le terme « résultats d'essai indépendants » signifie des résultats obtenus d'une façon non influencée par un essai précédent sur le même matériau ou similaire, compte tenu des contraintes liées au secteur d'activité concerné **[44–47]**. Les mesures quantitatives de la fidélité dépendent de façon critique des conditions stipulées. Peuvent ainsi être distinguées les conditions de **[44–47]** :

a) Répétabilité : conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et pendant un court intervalle de temps.
b) Fidélité intermédiaire : conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essai identiques dans le même laboratoire, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents et pendant un intervalle de temps donné.

c) Reproductibilité : conditions où les résultats d'essai sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents.

3.7 Exactitude

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

L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématique et aléatoire en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat. Par conséquence, l'exactitude est l'expression de la somme de la justesse et de la fidélité **[44–47]**.

3.8 Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage est l'intervalle entre les niveaux supérieur et inférieur (y compris ces niveaux) dans lequel il a été démontré que la méthode est fidèle, juste et linéaire. La plage est normalement exprimée dans les mêmes unités que les résultats du test (par exemple, pourcentage, parties par million) obtenus par la méthode analytique **[44–47]**.

3.9 La robustesse

La robustesse d'une procédure d'analyse permet de mesurer sa capacité à ne pas être affectée par de petites variations délibérées des paramètres de la méthode et fournit une indication de sa fiabilité en utilisation normale. Ce critère est décrit et étudiée par une approche classique ou des plans d'expériences **[44–47]**.

Remarque :

Selon les guides de l'ICH, la robustesse ne fait pas parti de critères de la méthode de validation, ce guide recommande aussi que la robustesse s'évalue durant la phase de mise au point de la méthode développée. Si la méthode se révèle non robuste, on ne peut pas la valider **[46]**.

4. Utilisation en routine

Si la validation analytique d'une procédure s'est avérée conforme. La vie de cette procédure se poursuit par son utilisation en routine. Cependant, le contrôle journalier de la performance des résultats rendus est obligatoire. Pour effectuer ce contrôle, le laboratoire doit disposer des moyens pour surveiller la validité des résultats. Les données résultantes doivent être enregistrées de sorte que les tendances soient détectables et, lorsque cela est faisable, des techniques statistiques doivent être appliquées à l'examen des résultats. Cette surveillance doit être planifiée et revue et doit inclure le cas échéant, sans s'y limiter, les pratiques suivantes **[5]**:

- Utilisation de matériaux de référence ou de matériaux de contrôle de la qualité ;
- Utilisation d'autres instruments qui ont été étalonnés pour fournir des résultats traçables ;

- Contrôle(s) de fonctionnement des instruments de mesure et des équipements d'essai ;
- Utilisation d'étalons de vérification ou de travail associés à des cartes de contrôle, le cas échéant ;
- Contrôles intermédiaires des instruments de mesure ;
- Essais ou étalonnages répétés à l'aide de méthodes identiques ou différentes ;
- Nouvel essai ou nouvel étalonnage d'objets conservés ;
- Corrélation de résultats obtenus pour des caractéristiques différentes d'un objet ;
- Examen des résultats rapportés ;
- Comparaisons intra laboratoires ;
- Essais d'échantillon(s) à l'aveugle.

III. Les approches de validation des méthodes analytiques

La validation analytique est un processus entrepris pour établir, dans des limites statistiques acceptables, qu'une procédure ou une méthode d'analyse donne systématiquement un « vrai » résultat à la fois dans les tests « intra laboratoires » et/ou « inter laboratoires ».

Dans cette partie, nous présentons les différentes approches pour valider une méthode d'analyse, en mettant l'accent sur les approches basées sur la notion de l'erreur totale notamment le profil d'incertitude qui est un outil décisionnel graphique permettant d'accomplir à la fois la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure.

1- Les approches conventionnelles de validation

Les approches classiques reposent sur un ensemble de tests d'hypothèses statistiques qui vérifient les caractéristiques du processus d'analyse, dans le but de démontrer, d'une manière séparée, si une méthode analytique est bien linéaire, juste et fidèle. Comme par exemple :

- Test d'une pente significatif (test de Fisher) ;
- Calcul d'intervalle de confiance (Test de Student) ;
- Test d'adéquation du modèle (Test de Fisher) ;
- Etc.

Une méthode est dite validée, si chaque test d'hypothèse est vérifié séparément. Cependant dans la littérature ou à l'échelle industrielle on peut trouver différente variante d'approches classiques à savoir :

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

1.1 Approche descriptive

L'approche descriptive utilise seulement des estimations des paramètres statistiques tels que le biais et la fidélité intermédiaire **[48]**

Les critères de décision de l'approche de descriptive concernent les deux types d'erreur qui sont l'erreur systématique ou défaut de justesse et l'erreur aléatoire ou défaut de fidélité, afin de montrer à chaque niveau de concentration que :

- Le biais global de la méthode à valider est comparable à une limite d'acceptation (justesse) par rapport à la moyenne ;
- La variabilité des résultats (fidélité) est inférieure à une valeur limite λ pour que la méthode soit acceptée au niveau étudié.

Dans une étude faite par *Bouabidi et al*. **[49]**, ils ont démontré que l'approche descriptive n'est pas un outil de décision adéquat car elle ne contrôle ni le risque de rejeter une méthode valide (risque fournisseur), ni celui d'accepter une méthode non valide dans la réalité (risque consommateur).

1.2 Approche par différence

- ***Justesse***

L'approche de différence est basée sur les tests d'hypothèses comme le test de Student. Les tests d'hypothèses statistiques sont composés de deux hypothèses mutuellement exclusives, à savoir l'hypothèse nulle H0 et l'hypothèse alternative H1 **[48,50,51]**.

Le critère de justesse (ou le biais de la méthode) est évalué en utilisant un test bilatéral de Student dont les hypothèses nulles et alternatives sont données par les équations II.1 et II.2. Ceci peut être vérifié en comparant l'intervalle de confiance à 95 % du biais global estimé à la valeur 0% de biais relatif

Hypothèse nulle :

H0 : biais = 0 ⟷ Biais relatif = 0 % ⟷ Recouvrement = 100 % $(II.1)$

Hypothèse alternative :

H1 : biais ≠ 0 ⟷ Biais relatif ≠ 0 % ⟷ Recouvrement ≠ 100 % $(II.2)$

Avec biais = $x_i - \mu_T$, le biais relatif = $(x_i - \mu_T / \mu_T)*100$ et le recouvrement = $(x_i/\mu_T)*100$

Si cet intervalle contient 0 % de biais, la justesse de la méthode est acceptée, sinon, elle devrait être rejetée comme illustré dans la **Figure II.2**.

- ***Fidélité***

L'évaluation de la fidélité par cette approche tend à observer si la valeur maximale du coefficient de variation de la fidélité intermédiaire ($RSD_{I.P}$) est incluse à l'intérieur de l'intervalle de confiance de 95 % de $RSD_{I.P.}$ observé, et cela pour chaque niveau de concentration.

Une revue critique de l'approche par différence **[51]** a montré qu'il n'est pas compatible avec l'objectif de la validation analytique :

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

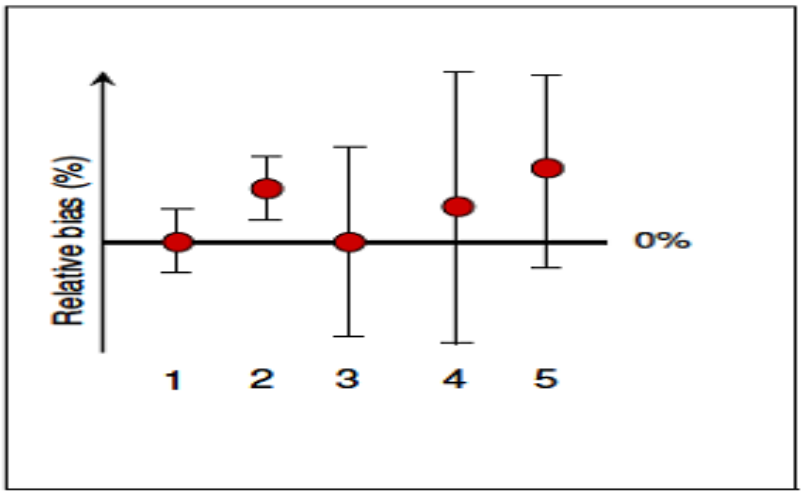


Figure 1I.2 : Application de l'approche par différence pour statuer sur la validité de 5 méthodes par rapport au biais relative

1.3 Approche par équivalence

- ***Justesse***

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

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

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

- Sinon la méthode est considérée comme juste.

- ***Fidélité***

Il consiste à comparer la borne supérieure L_S de l'intervalle de confiance unilatéral à (1-α) du coefficient de variation de fidélité intermédiaire de la méthode à une limite d'acceptation λ fixée a priori. Si la borne supérieure L_S est inférieure à λ, alors la méthode peut être acceptée au niveau de la fidélité **figure II.3**.

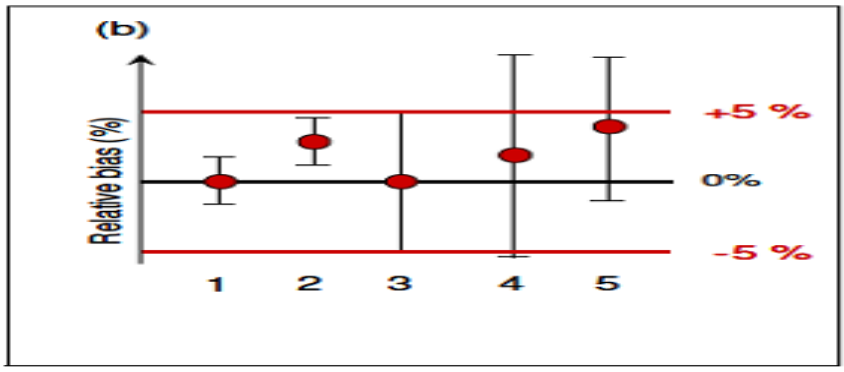


Figure II.3 Application de l'approche par différence comme règle de décision pour statuer sur la validité de 5 méthodes, la limite d'acceptation est fixée à ±5%

Bien que le risque soit minime d'accepter une méthode non valide et de refuser une méthode valide, l'approche par équivalence présente des faiblesses en tant que règle de décision. Elle ne répond pas à l'objectif de la validation analytique. En effet, une bonne méthode ne donne pas forcément des bons résultats. Ce n'est pas parce qu'on a le biais relatif et la fidélité intermédiaire sont inclus dans des limites prédéfinies que les résultats sont acceptables comme l'illustre la figure 7. Toutefois, le contraire est toujours vrai : des résultats acceptables sont obtenus par des méthodes d'analyse avec des biais et de fidélité intermédiaire acceptables (**figure II.4**).

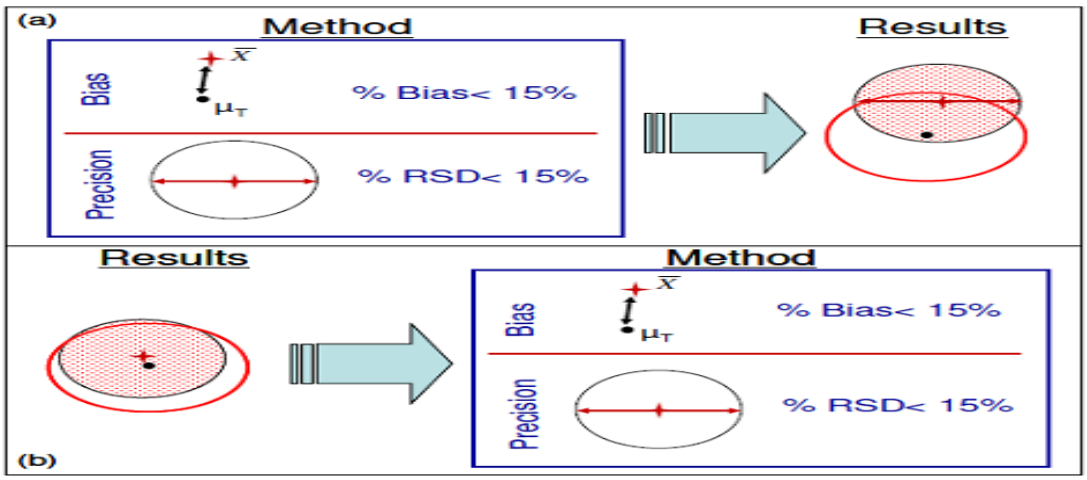


Figure II.4 : Les bonnes méthodes ne fournissent pas nécessairement de bons résultats (a), mais de bons résultats sont obtenus que par des bonnes méthodes(b) ; μT est la valeur vraie ; $\bar{X}$ est la moyenne des résultats ; le cercle rouge est la limite d'acceptation

Pour récapituler cette partie, on peut dire qu'une analyse détaillée de ces trois approches conventionnelles dévoile des inconvénients et des faiblesses pour statuer sur la validité d'une méthode. En effet, ces approches se basent sur le test d'hypothèse comme un outil statistique

décisionnel et qui y'est malheureusement inappropriée avec l'objectif de la validation analytique. Si on revient à la définition fournie par la norme ISO/IEC17025 v2017 **[5]** il apparait qu'il est impératif de confronter la méthode à son objectif pour décider de sa validité : la validation ne peut pas être une simple caractérisation de la méthode à l'aide d'une liste plus au moins longue de caractéristiques statistiques. En effet, une méthode analytique a pour objectif de pouvoir quantifier le plus exactement et le plus précisément possible chacune des quantités inconnues que le laboratoire aura à évaluer. Néanmoins, la validation a pour but de donner au laboratoire et aux autorités compétentes des garanties suffisantes que chacune de ces mesures qui seront réalisées en routine avec une méthode donnée seront proches de la "vraie valeur".

2- Validation analytique basée sur la notion de l'erreur totale

2.1 Notion de l'erreur totale et le Profil d'exactitude

Pour pallier les faiblesses des approches classiques de validation et afin de donner aux analystes une stratégie globale qui permettra de déclarer la validité d'une méthode analytique, une commission de SFSTP à publier entre 2003 et 2006 un guide en quatre parties nommées : « Harmonisation des stratégies pour la validation des méthodes d'analyse quantitatives » **[36-39]**. Cette commission propose ainsi une stratégie globale harmonisée pour valider les méthodes d'analyse quel que soit le domaine d'application et la nature de la matrice, elle utilise les intervalles de tolérance de type β- Expectation tolérance intervalles (β- Exp TI) traduisant l'erreur totale pour aboutir à établir enfin un profil dénommé profil d'exactitude comme outil de prise de décision. En effet, le profil d'exactitude est un outil d'interprétation graphique et visuelle aidant les analystes de déterminer si une procédure analytique est valide et dans quel intervalle de concentration. Il est basé sur la combinaison dans le même graphique les intervalles de tolérance et les limites d'acceptabilité.

La méthodologie du profil d'exactitude est basée sur une application directe des principes décrits dans les normes de la série ISO 5725 **[52–57]**. On y propose un modèle statistique pour estimer l'exactitude (justesse et fidélité) d'une méthode. Ce modèle décrit un mesurande *z* sous la forme suivante :

$$z = m + B + e \quad (II.3)$$

m est la moyenne générale du mesurande dans un échantillon homogène,

B est la composante du biais de la méthode ou du laboratoire sous les conditions de répétabilité,

e est l'erreur aléatoire survenant dans chaque mesurage, sous les conditions de répétabilité.

L'approche est basée sur le concept de l'erreur totale, c'est-à-dire la combinaison simultanée de l'erreur systématique (en termes de biais) et de l'erreur aléatoire (sous forme d'un RSD). Le

paramètre de l'erreur totale permet une évaluation globale de l'aptitude d'une procédure analytique à produire des résultats exacts à l'intérieur des limites d'acceptabilité selon l'objectif bien définie.

2.2 Objectif de la validation

Un objectif évident pour une méthode est qu'elle soit susceptible de fournir un résultat aussi exact que possible pour chaque échantillon inconnu à venir. Traduire cet objectif en termes statistiques, signifie que l'analyste veut connaitre la probabilité selon laquelle la différence entre une mesure (x) et sa vraie valeur (μ) soit inférieure à la limite d'acceptation (λ) définie a priori et traduit par l'équation (II.4) :

$$|x - \mu| \leq \lambda \;\Leftrightarrow\; -\lambda \leq x - \mu \leq \lambda \quad (II.4)$$

La limite d'acceptation est un critère de décision définie au préalable et qui permet à l'analyste de prendre des décisions basées sur l'objectif de la méthode analytique **[44,58]**.

Communément, la limite d'acceptation est de 1% ou 2 % pour les lots marchand de l'Or et de l'argent et de 10 % pour les analyses environnementales et pour la détermination des impuretés dans les eaux **[59,60]**.

La construction du profil d'exactitude se fait à partir des estimés des limites de l'intervalle de tolérance d'espérance β attendues à chaque niveau de concentration.

Une autre notion importante définie est celle de « bonne procédure analytique » avec un risque connu qui peut se traduire par la relation suivante :

$$\Pr[|x - \mu| \leq \lambda] \geq \beta \quad (II.5)$$

Le paramètre β représente la proportion des mesures incluse dans les limites d'acceptabilité, et λ représente les limites d'acceptation.

Le profil d'exactitude, construit à partir des intervalles de tolérance, permet donc, comme illustré dans la figure **II.5**, de décider de la capacité ou non d'une méthode analytique à fournir des résultats dans les limites d'acceptation. La zone grisée montre l'intervalle de dosage dans lequel la procédure est capable de quantifier avec une exactitude connue et un risque fixé par l'analyste.

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 du secteur d'activité.

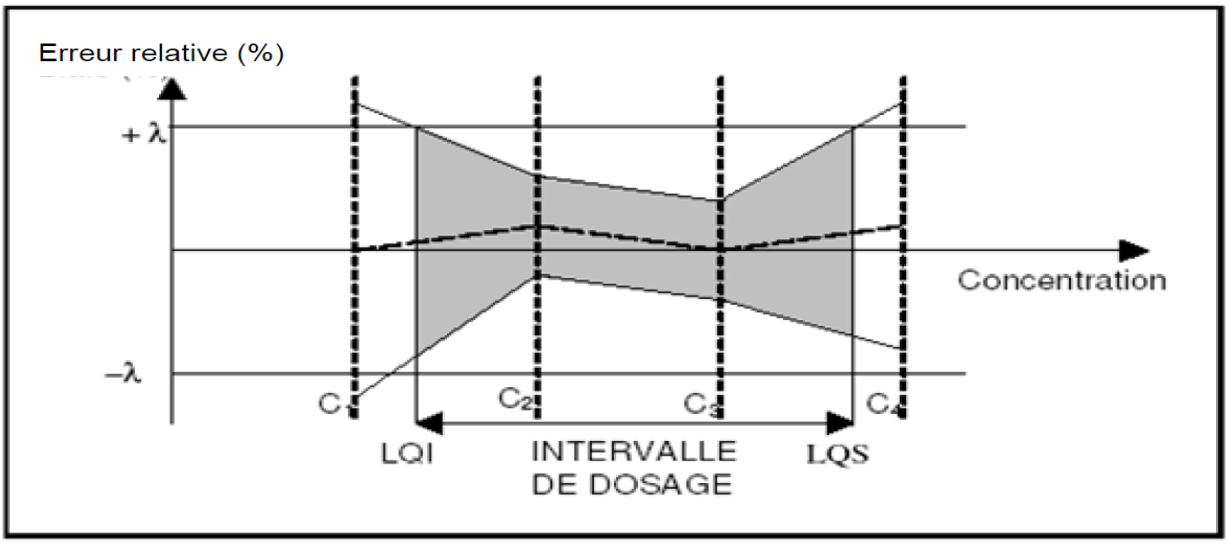


Figure II.5 : Illustration du profil d'exactitude (ou d'incertitude) comme outil de décision.

3- Validation analytique par le profil d'incertitude

A côté du profil d'exactitude, une autre stratégie innovante basée aussi sur le concept de l'erreur totale, a été développée dans notre laboratoire. Cette méthode rassemble 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 **[61–70].**

Le profil d'incertitude est une méthodologie statistique, qui peut être transformée en un outil de décision graphique, facile à interpréter. Cette approche holistique peut être utilisée pour décider la validité de la méthode analytique par rapport à les objectifs de l'analyse. Il est basé sur la combinaison dans le même graphique des informations d'incertitude et de validation. Donc, pour établir le profil d'incertitude, l'incertitude doit être évaluée en premier.

Le profil d'incertitude est basé sur les intervalles de tolérance et les estimés de l'incertitude à chaque niveau de concentration. Cet outil qui est 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 et de mieux estimer l'incertitude de mesure.

La stratégie de validation basée sur le profil d'incertitude peut être réalisée à travers les étapes expliquées dans les paragraphes suivants :

3.1 Établissement des plans expérimentaux

Afin de tracer l'outil de décision notamment le profil d'incertitude, deux plans expérimentaux sont conçus et étudiés : un plan des solution d'étalonnage et un autre des solutions de validation (**Tableau II.2**) **[44,58]** :

Tableau II.2 : Construction des plans d'expérience (étalonnage et validation)

	Plan d'étalonnage	Plan de validation
Niveaux de concentration	K' niveaux, nombre K' ≥ 1	K niveaux, K ≥ 3
Nombre de séries	I séries réparties sur I jours, nombre I ≥ 3	I séries réparties sur I jours, nombre I ≥ 3
Nombre de répétitions	J'répétitions, nombre recommandé J' ≥2, au choix pour chaque étalon et pour chaque série	J répétitions, nombre J ≥2, constant pour chaque série
Nombre total d'essais	I*J'*k' essais	I*J*k essais

❖ Le plan d'étalonnage est constitué des solutions préparées à partir des standards de l'analyte (matériaux de références solide ou liquide), ce plan sert à estimer et générer les fonctions de réponse de la méthode.

Pour réaliser le plan d'étalonnage, il faut définir les niveaux de concentration k', le nombre de séries I et le nombre de répétition par niveau J'. Le choix de ces différents paramètres doit s'approcher au maximum des conditions des analyses de routine ultérieures. Le nombre k' peut être différent du nombre k du plan de validation et égal à 1 si on est sûr que la droite passe par 0. Le nombre k' dépend du type de fonction de réponse de la courbe d'étalonnage. Dans ce cas, le nombre de niveaux de concentration k' pour le plan d'étalonnage est de 5 niveaux minimum. Il est recommandé de prendre au moins un niveau de plus que le nombre de paramètres de la fonction d'étalonnage, afin d'avoir la meilleure estimation statistique des paramètres de la fonction de réponse. Ensuite, il faut faire I séries de mesures. Enfin, pour chaque série, il faut effectuer J' répétitions. Le nombre d'essais à réaliser pour le plan d'étalonnage est donc égal à I*J'*k' essais.

❖ Le plan de validation est composé des solutions contenant des standards supplémentés dans la matrice ou dans l'échantillon, il sert à calculer les concentrations en retour et déterminer par la suite les caractéristiques de validation (justesse et fidélité).

Pour réaliser le plan de validation, il faut d'abord choisir les niveaux de concentration à valider et qui vont couvrir le domaine d'application de la méthode. Ensuite, il faut faire des séries de mesures et pour chaque série, il faut effectuer des répétitions. Ensuite, il faut faire I séries de mesures, autant que pour le plan d'étalonnage. Enfin, pour chaque série, il faut effectuer J répétitions. Ce nombre J peut être différent du nombre J' du plan d'étalonnage.

Le nombre d'essais à réaliser pour le plan de validation est donc égal à $I \times J \times K$ essais. Plus le nombre d'essais est élevé, plus la confiance statistique dans l'estimation des critères de validation sont également élevée.

De même, plus le nombre d'essais est élevé, plus l'écart entre les intervalles de tolérance diminue et plus la confiance dans les résultats de la validation augmente.

Les essais de validation doivent être réalisés les mêmes jours que les essais d'étalonnage, afin d'utiliser les fonctions de réponse correspondantes. De plus, toutes les mesures doivent être réalisées dans des conditions de répétabilité et de fidélité intermédiaire.

3.2 Ajustement des fonctions de réponse

3.2.1 Fonction d'étalonnage

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

Différentes fonctions de réponse peuvent être envisagées lors de la validation de la méthode, comme illustré sur le **tableau II.3**. Des transformations mathématiques pourraient être introduites. Par exemple, le logarithme népérien ou la racine carrée pourrait être appliquée à la concentration X ainsi qu'à la réponse Y. Il est cependant recommandé de n'appliquer ce type de transformation qu'avec les modèles linéaires du **tableau II.5** **[44,71–73]**.

Tableau II.3 : Exemples de fonctions de réponse

Fonction de réponse	Equation	Paramètre
Fonction d'une droite passant par l'origine	$Y = bX$	b
Fonction affine	$Y = bX + a$	b et a
Fonction quadratique	$Y = cX^2 + bX + a$	c, b et a

3.2.2 Prédiction inverse

A partir des données du plan de validation, les concentrations prédites inverses (ou concentrations retrouvées) sont calculées via le modèle d'étalonnage défini pour chaque série I. Ainsi, les différentes fonctions de prédiction inverse relatives aux modèles de régression cités, dans le **tableau II.4**., s'obtiennent comme suit :

Tableau II.4 : Exemples de prédictions inverses des concentrations selon les fonctions de réponses

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

3.3 Caractéristiques de la méthode et intervalle de tolérance :

3.3.1 Justesse de la méthode

La justesse est liée aux erreurs systématiques des méthodes d'analyse. Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la moyenne (par opposition à celle d'une observation unique) des résultats d'essai avec la méthode et la valeur de référence acceptée, aussi appelée valeur conventionnellement vraie **[43,74–79]**.

La justesse se réfère ainsi à une caractéristique ou une qualité de la procédure analytique et non à un résultat généré par cette procédure. Elle est exprimée en termes de biais ou de biais relatif (%) et a été estimée au moyen des standards de validation dans la matrice.

La justesse peut être exprimée sous trois formes possibles :

$$biais_j = \hat{\mu}_j - \bar{x}_j \quad (II.6)$$

$$biais(\%)_j = \frac{\hat{\mu}_j - \bar{x}_j}{\bar{x}_j} \times 100 \quad (II.7)$$

$$Recouverement\ (\%)_j = \frac{\hat{\mu}_j}{\bar{x}_j} \times 100 \quad (II.8)$$

Le biais permet d'estimer l'erreur systématique de la méthode (ou la différence systématique entre la valeur assignée quantitative et la moyenne des résultats de mesure de réplicas) **[73–75]**. Le biais (absolu et relatif) doit être proche de zéro, alors que le recouvrement doit être proche de 100%.

3.3.2 Fidélité de la méthode

La fidélité représente les erreurs dues au hasard ou les erreurs aléatoires. Elle est estimée en calculant la répétabilité et la fidélité intermédiaire à chaque niveau de concentration étudiée **[73–75]**. L'estimation de la variance intra-série donne une estimation de la variance de répétabilité tandis que la somme des estimations des variances intra- et inter-série donne une estimation de la variance de fidélité intermédiaire :

Répétabilité :

$$\hat{\sigma}^2_{Re,j} = \hat{\sigma}^2_{w,j} \quad (II.9)$$

Fidélité intermédiaire :

$$\hat{\sigma}^2_{FI} = \hat{\sigma}^2_{w,j} + \hat{\sigma}^2_{B,j} \quad (II.10)$$

3.3.3 Calcul de l'intervalle de tolérance :

Les intervalles de tolérance (y compris les bornes supérieure et inférieure) contiennent une proportion des résultats déterminés par la méthode d'analyse avec un certain degré de confiance.

A la base des valeurs des intervalles de tolérance (U et L), on peut déduire facilement les valeurs de l'incertitude de mesure à chaque niveau de concentration grâce à l'équation suivante :

$$u(Y) = \frac{U_j - L_j}{2t(\nu)} \qquad (II.11)$$

Où

• U_j la limite de tolérance supérieure.

• L_j la limite de tolérance inférieure.

• t (ν) est le quantile de la distribution *t* de Student avec ν degré de liberté.

Le mode de calcul de l'incertitude par l'équation **II. 11** et les étapes suivies pour calculer les intervalles de tolérance de type β,γ-contenu-confiance, seront détail dans le chapitre 3.

Une fois les incertitudes de mesures sont calculées, l'équation **II. 12** est exploitée pour se rapprocher des limites d'incertitude globale inférieure et supérieure :

$$|\bar{Y} \pm ku(Y)| < \lambda \qquad (II.12)$$

Si on développe l'équation (**II.12**), on écrit que :

$$U = \bar{Y} + t(\nu)u(Y) \qquad (II.13)$$

Et

$$L = \bar{Y} - t(\nu)u(Y) \qquad (II.14)$$

3.3.4 L'intervalle de dosage et Limite de quantification

L'intervalle de dosage est un critère aussi important caractérisant les performances d'une méthode analytique. Il peut être défini comme un domaine de concentrations dans lequel les analyses sont réalisées avec une exactitude acceptable, dans des conditions expérimentales prédéfinies. Par ailleurs, il existe une concentration à partir de laquelle, selon les règles de décision proposées, la méthode d'analyse est donc valide et exacte puisqu'elle permet de garantir les objectifs fixés. Au deçà de ce point, il n'est plus possible de conclure sa validité. Evidemment, ce point ou ce premier niveau de concentration est défini en tant que limite de quantification (LQ).

En outre, dans la littérature, plusieurs méthodes existent pour estimer la LQ. Dans ce travail, nous démontrions que notre approche proposée est capable aussi d'évaluer la LQ, puisque l'intersection à gauche d'une des intervalles d'incertitude (ou d'exactitude) avec les limites d'acceptabilité définit un niveau minimal de concentration à laquelle la méthode reste toujours exacte.

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

Pour calculer la LQ par exemple entre deux niveaux de concentration notés A et B, les notations suivantes sont utilisées. La détermination de LQ s'effectue algébriquement selon la démarche :
Où :

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

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

$$Z = t_0 + t_1 X \qquad \text{(II.15)}$$

$$Z = a_0 + a_1 X \qquad \text{(II.16)}$$

Avec a_0 égale 0, car la limite d'acceptabilité passe toujours par zéro.
On obtient la pente t_1 :

$$t_1 = \frac{(Z_{Bt} - Z_{At})}{(X_B - X_A)} \qquad (II.17)$$

Pour l'ordonner à l'origine t_0 :

$$t_0 = Z_{At} - X_A t_1 \qquad (II.18)$$

Par analogie :

$$a_1 = \frac{(Z_{Ba} - Z_{Aa})}{(X_B - X_A)} \qquad (II.19)$$

Et

$$a_0 = Z_{Aa} - X_A a_1 \qquad (II.20)$$

La résolution du système d'équations donne :

$$X_{LQ} = \frac{(a_0 - t_0)}{(t_1 - a_1)} \qquad (II.21)$$

3.3.5 Construction et interprétation du profil d'incertitude

Le processus de validation basée sur le profil d'incertitude peut être réalisé en respectant les étapes suivantes :

- Choix des **limites d'acceptation** λ selon la nature de la matrice, le domine d'activité et les exigences des clients. En effet, ces limites d'acceptabilité $\pm \lambda$ servent à traduire les objectifs pratiques des utilisateurs. Elles délimitent un intervalle autour de la valeur de référence (ensemble des valeurs acceptées). Le plus souvent, ces limites sont réglementaires ou issues de la réglementation. Mais dans le cas où il n'existe pas de référence établie, il convient de prendre en compte les attentes des utilisateurs finaux (clients) ou déterminées par consensus des spécialistes.

- La proportion β et le niveau de confiance γ appropriées en tenant compte de l'utilisation prévue de la méthode :

- **La valeur** β représente la proportion de futures mesures, représentées par les intervalles de tolérance, qui seront en moyenne comprises dans les limites d'acceptabilité. La valeur choisie pour β dépend largement du champ d'application (contrôle sanitaire, contrôle de fabrication, etc.). Il est évident que plus β est petit, par exemple 70 %, plus la méthode risque de produire des résultats qui ne correspondent point aux spécifications annoncées.

- **Le niveau de confiance γ** représente le degré de garantie d'avoir la proportion β des futurs résultats inclus dans les limites d'acceptation. C'est probabilité (par exemple 90%) qui signifie qu'on a une chance de 90 sur 100 d'obtenir la proportion β dans les limites ±λ.

- Générer tous les modèles d'étalonnage possibles (fonctions de réponses) à l'aide des données du plan d'étalonnage tableau **II.3**.

- Calcul des concentrations prédites inverses en exploitant les données du plan de validation et en utilisant le modèle d'étalonnage sélectionné tableau **II.4**.

- Calcul des intervalles de tolérance bilatéraux de confiance γ et contenu β pour chaque niveau de concentration ;

- Détermination de l'incertitude de mesure à chaque niveau de concentration à l'aide de l'équation (**II.11**) ;

- Construire le profil d'incertitude selon l'équation (**II.12**) ;

- Comparer l'intervalle d'incertitude (L, U) aux limites d'acceptation (-λ, λ) ;

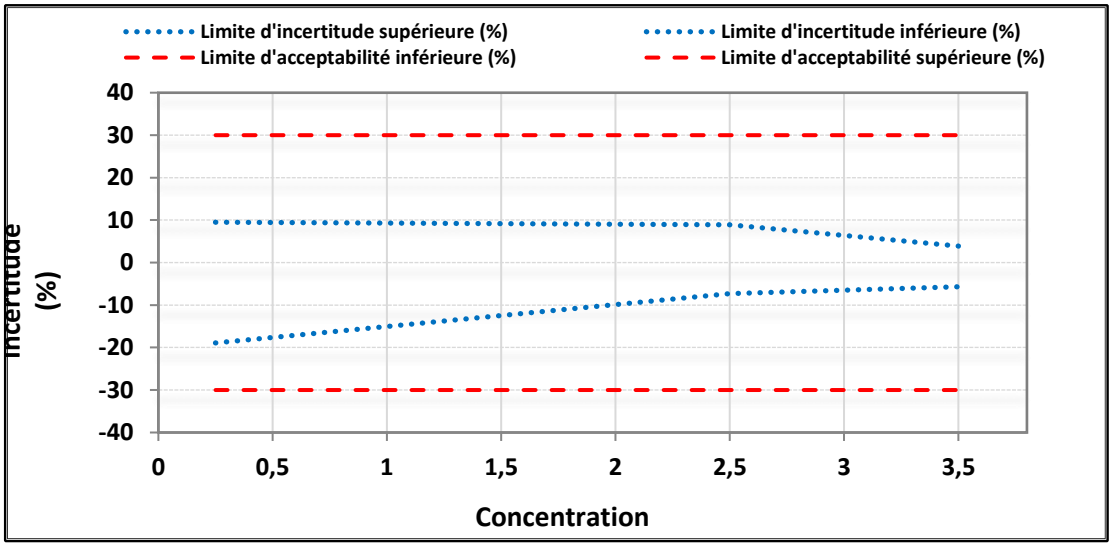


Figure II.6 : Exemple de profil d'incertitude

4- Validation par l'approche basée sur le profil de risque

L'approche du profil de risque est une stratégie alternative qui offre outil graphique de décision probabiliste appelé profil de risque pour évaluer la conformité de la validation analytique. L'objectif est de renforcer les résultats du profil d'incertitude en proposant, pour la première fois, une équation probabiliste permettant de calculer le risque que les résultats futurs d'une méthode soient en dehors des limites fixées par le laboratoire ou par une autorité de contrôle.

Le profil de risque exprime, par niveau de concentration, la probabilité escomptée qu'une mesure analytique ne se situe pas dans les limites d'acceptation conférant les erreurs systématiques et aléatoires estimées atteintes pendant le processus de validation. Sur la base des travaux de Mee **[80]** et considérant que les mesures analytiques suivent une distribution t (les données de validation étant obtenues avec des échantillons de très petite taille), il est possible d'établir une relation entre le risque et les critères de performance d'un test analytique d'une méthode dans ce cas, la justesse et la fidélité. Ainsi, le risque ou la probabilité que les mesures tombent en dehors de la limite spécifiée est calculé comme suit **[81]** :

$$Risk = P\left[t(v) < \frac{-\lambda(\%) - bias(\%)}{RSD_{IP}\sqrt{1+\frac{1}{IJB^2}}}\right] + P\left[t(v) > \frac{\lambda(\%) - bias(\%)}{RSD_{IP}\sqrt{1+\frac{1}{IJB^2}}}\right] \quad (II.22)$$

Avec

$$B = \sqrt{\frac{A+1}{IA+1}} \quad and \; A = \frac{\hat{\sigma}_B^2}{\hat{\sigma}_W^2}$$

Où

± λ est les limites d'acceptation;

Biais (%) est le biais relatif de la procédure analytique.

I & J sont les nombres de série et les répliques par série respectivement ;

t (ν) est une distribution d'étudiants avec ν degrés de liberté calculés à l'aide de l'approximation de *Satterthwaite* **[62]**.

Récemment, sur la base des travaux de *Feinberg* **[81]**, nous avons prouvé **[64,66,67]** l'existence d'une relation entre l'intervalle de tolérance et l'incertitude de mesure grâce à la formule ci-dessous

$$\widehat{\sigma}_{\mathrm{IF,R}}\sqrt{1+\frac{1}{pnB^2}}=u(y) \quad (II.23)$$

Avec u (y) est l'incertitude de mesure de la méthode. L'équation **II.11** construite sur l'intervalle de tolérance de confiance γ de contenu β est suggérée pour calculer les estimations de l'incertitude.

En conséquence, nous pouvons développer les équations **II.22** et **II.23** qui donnent une formule innovante pour calculer le risque sur la base de l'incertitude de mesure en tant que critère de décision :

$$Risk=P\left[t(\nu)<\frac{-\lambda(\%)-bias(\%)}{u(\%)}\right]+P\left[t(\nu)>\frac{\lambda(\%)-bias(\%)}{u(\%)}\right] \quad (II.24)$$

Un examen attentif de cette équation innovante montre que l'évaluation de l'incertitude de mesure est essentielle pour calculer la probabilité qu'une mesure analytique se situe à l'intérieur ou à l'extérieur des limites spécifiées (figure **II.7**), afin d'évaluer la validité de la méthode analytique.

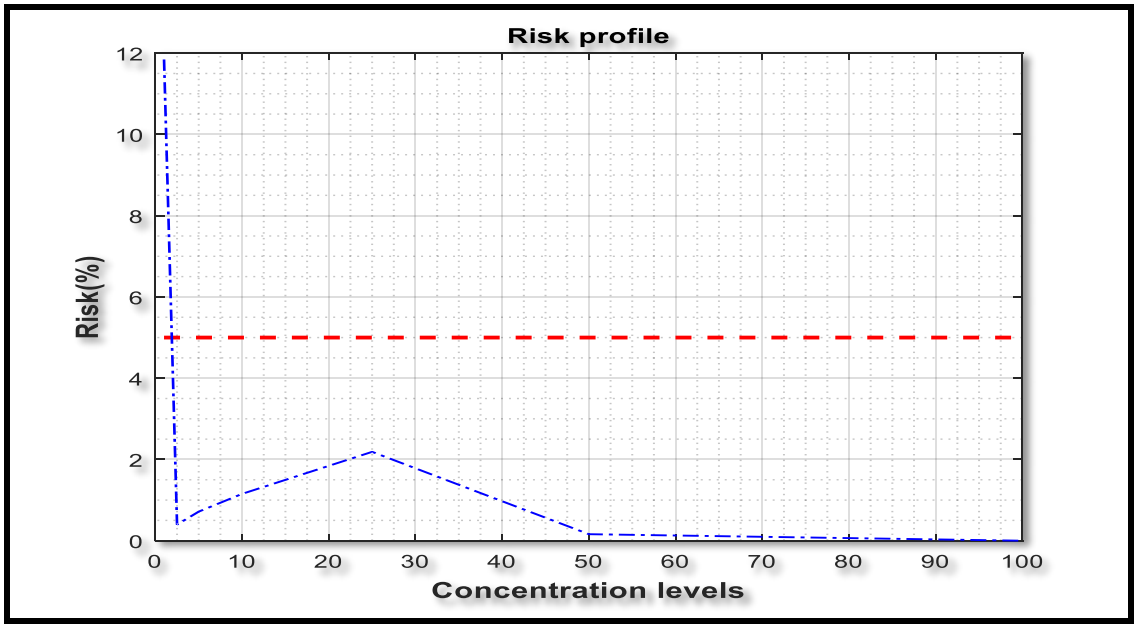


Figure II.7 : Profil de risque de la méthode ICP-MS pour la détermination de l'arsenic (As) dans l'eau potable. Le risque maximum toléré est fixé à 5%

IV. Conclusion

La validation d'une méthode d'analyse est une étape indispensable permettant de garantir, en donnant les preuves nécessaires, qu'une procédure analytique est suffisamment exacte et fiable pour avoir la confiance aux résultats fournis. Dans ce chapitre, nous avons donné, dans un premier temps, un aperçu sur les approches statistiques classiques de validation. Ce sont des méthodes historiques qui permettent la validation d'une méthode analytique à la base d'un nombre des tests statistiques, cependant ce nombre élevé de tests conduit à déplacer le choix des règles et la déclaration de la validation d'une méthode analytique aux analystes.

En parallèle, et afin de résoudre ce problème, une nouvelle stratégie est proposée et développée dans le cadre de ce travail, pour évaluer les performances d'une méthode analytique. Cette stratégie se servi du profil d'incertitude est une approche globale et harmonisée de la validation des méthodes analytiques en distinguant entre les règles de diagnostic et les règles de décision.

Cette approche utilise la notion de l'incertitude permet non seulement de simplifier la déclaration de la validité d'une méthode analytique mais aussi de contrôler le risque relatif à l'usage futur de la méthode.

En parallèle, afin de répondre clairement au problème de la validation analytique, une démarche statistique a été bien détaillée pour la mise en évidence du profil de risque. Enfin, pour la mise en œuvre des approches chimiométriques énoncées dans ce chapitre, nous avons proposé dans le chapitre IV et V des applications pour le contrôle des analyses des métaux dans les eaux potables et les terres rares dans une matrice géologique par ICP-MS.

Chapitre III

L'incertitude de mesure

I. Introduction :

Dans les analyses chimiques quantitatives, de nombreuses décisions importantes sont basées sur les résultats obtenus des laboratoires, il est donc recommandé, parfois exigée, qu'une indication de la qualité des résultats rapportés soit disponible en donnant une mesure de la confiance accordée à ce résultat pour démontrer son aptitude à l'emploi. L'incertitude de mesure est un paramètre utile qui donne ces informations et qui est de plus en plus discuté pour déterminer la comparabilité des deux mesures apparentes de la même mesure sur le même matériau donnent des résultats équivalents.

En effet, l'évaluation de l'incertitude de mesure est recommandée par plusieurs référentiels, elle devient un passage obligatoire pour les laboratoires qui cherchent l'accréditation selon la norme ISO/IEC 17025 v2017 **[5]**, qui établit les compétences des laboratoires d'étalonnages et d'essais ou aussi selon la norme ISO 15189 spécifique pour les laboratoires de biologie médicales **[82]**. Donc, l'estimation de l'incertitude de mesure devient une pratique courante dans les laboratoires d'analyse, en particulier dans les laboratoires accrédités, encouragée par les organismes d'accréditation conformément à la politique internationale **[5]**.

Pour répondre à cette exigence normative, plusieurs documents ont été publiés proposant les démarches pratiques aidant à calculer l'incertitude de mesure, notamment le guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM) publié par JCGM100 :2008 et repris par la norme ISO 98 dans le domaine de la physique. Cette norme a été adaptée, en 2012, par EURACHEM pour être applicable dans le domaine de la chimie analytique. D'autre part, face à la difficulté rencontrée de la mise en œuvre de la méthode GUM dans la chimie et la biologie, d'autre normes telle que l'ISO 11352, ISO 21748 Méthodes Barwick et Ellison et la méthode interlaboratoires basée sur la norme ISO 5725 ont vues le jour. Les fondements théoriques ainsi les démarches pratiques à suivre de ces trois approches sont déployées dans ce chapitre.

A côté de ces trois méthodes, une approche prometteuse a été proposée récemment pour évaluer l'incertitude de mesure à partir des informations tirées de l'étape de la validation analytique réalisée par l'approche de l'Erreur Totale. En effet, ces informations concernent le calcul des intervalles de tolérance qui traduisent l'exactitude de la méthode objet de validation. Deux types d'intervalles de tolérance serons étudiés à savoir les intervalles de type β expectation Tolerance interval (β-ExpTI) et les intervalles de type β,γ content-Confidence Tolerance Interval (β,γ-CCTI). Ainsi, un aperçu de ces principes statistiques de cette nouvelle approche est aussi présenté dans ce chapitre.

II. Définitions et vocabulaires

1. Mesure et mesurande

Selon le vocabulaire international de métrologie (VIM), **la mesure** est définie comme un « processus consistant à obtenir expérimentalement une ou plusieurs valeurs que l'on peut raisonnablement attribuer à une grandeur » (**[1],** définition 2.1).

La grandeur mentionnée dans la définition de mesure est connue sous le nom de **mesurande** " «la grandeur particulière soumise à mesurage » ou « grandeur que l'on veut mesurer » (**[1],** définition 2.3).

Il ne fait aucun doute que l'objectif de toute mesure ou mesurage est d'améliorer l'état des connaissances sur le mesurande, de sorte qu'une définition à envisager dans une future édition du VIM pourrait ressembler à un "processus d'actualisation expérimentale de l'état des connaissances sur une grandeur".

Cette définition met l'accent sur le rôle de la mesure en tant que processus par lequel de nouvelles données sont collectées par expérience et combinées avec des informations pertinentes existantes pour mettre à jour et améliorer l'état des connaissances sur le mesurande.

2. Résultat de la mesure et estimation du mesurande

Selon sa définition actuelle, la mesure est le processus de mesure et non son résultat. Par contre, le **résultat de la mesure** est défini comme un "ensemble de valeurs de quantité attribuées à un mesurande avec toute autre information pertinente disponible " (**[1],** définition 2.9).

Cette définition a considérablement changé par rapport à celle donnée dans l'édition précédente (la seconde), qui était "valeur attribuée à un mesurande, obtenue par mesure". Le sens de la définition actuelle est qu'une **estimation de mesurande** n'est pas à un résultat de mesure. Pour être considéré comme un résultat d'une mesure doit comprendre toute une série d'estimations possibles, avec éventuellement un élément d'information supplémentaire sur leur possibilité (ou probabilité) respective. Une méthode courante consiste à spécifier l'estimation du mesurande et une incertitude associée.

3. Erreur de mesure

L'**erreur** (de mesure) est définie selon VIM comme la « différence entre la valeur mesurée d'une grandeur et une valeur de référence » **([1]**, définition 2.16)

Le concept d'erreur peut être utilisé :

- Lorsqu'il existe une valeur de référence unique à laquelle se rapporte, ce qui a lieu si on effectue un étalonnage au moyen d'un étalon dont la valeur mesurée a une incertitude de mesure négligeable ou si on prend une valeur conventionnelle, l'erreur étant alors connue,

- Si on suppose le mesurande représenté par une valeur vraie unique ou un ensemble de valeurs vraies d'étendue négligeable, l'erreur étant alors inconnue.

L'**exactitude de la mesure** est l'étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande (**[1],** définition 2.13). L'exactitude peut être déterminée à partir d'une série de mesures, donnée par des laboratoires participants et réceptionnée par des organismes d'inter-comparaison. Cette expérience interlaboratoires est appelée expérience d'exactitude. L'exactitude correspond à la somme de la Justesse et de la Fidélité **Figure III.1** :

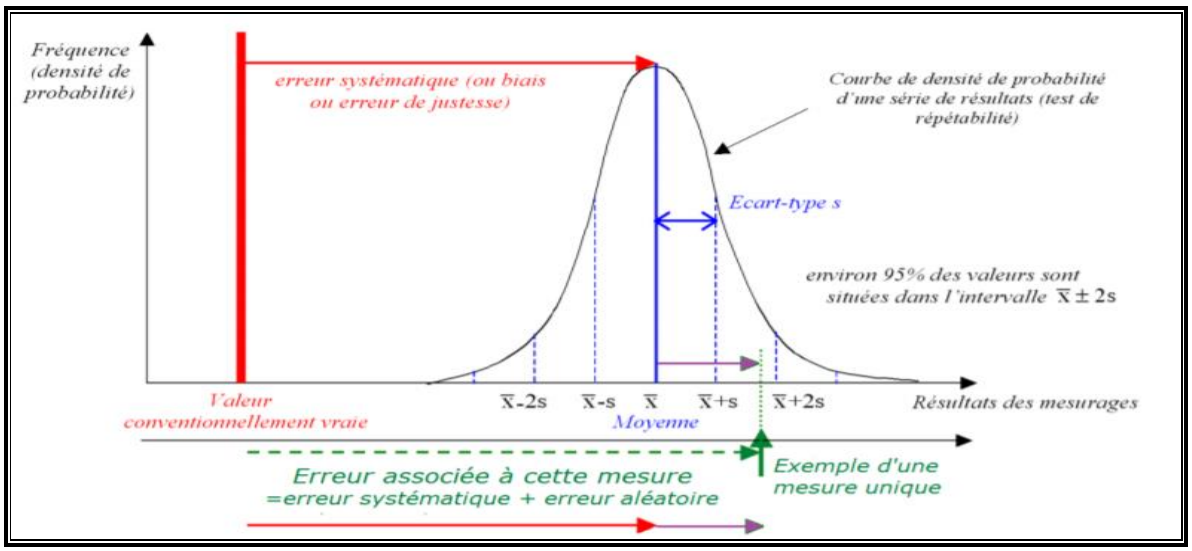


Figure III.1 : Illustration graphique des erreurs systématiques et aléatoires

3.1 Erreurs systématiques

Erreur systématique est une "composante de l'erreur de mesure qui, dans des mesurages répétés, demeure constante ou varie de façon prévisible". (**[1],** définition 2.17)

L'erreur systématique est trouvée dans la majorité des expériences, mais leurs effets sont très différents. La somme de toutes les erreurs systématiques dans une expérience (ensemble de mesures) est appelée biais. Étant donné que, même sur un grand nombre de mesures cette somme n'est jamais nulle, les erreurs systématiques individuelles ne peuvent pas être détectées directement par des analyses répétées **[83]**. Le problème posé par les erreurs systématiques est qu'elles ne peuvent pas être détectées en l'absence de précautions appropriées.

Dans la pratique, les erreurs systématiques dans une analyse ne peuvent être identifiées que si la technique d'analyse est appliquée à un matériau de référence, si l'échantillon est analysé par un autre analyste, ou mieux encore dans un autre laboratoire, ou encore en analysant à nouveau l'échantillon en suivant une méthode différente. Cependant, seul un matériau de référence identique du point de vue de l'analyte, de la matrice et de la concentration répond aux conditions idéales pour déterminer le biais de la méthode. Le biais de la méthode peut aussi être étudié par des études de récupération. Toutefois, ces études ne déterminent que les effets de l'analyse systématique et ne s'appliquent pas

nécessairement aux échantillons prélevés naturellement, ou aux éléments du biais ayant pu être introduits avant la phase de l'analyse.

3.2 Erreurs aléatoires

Erreur aléatoire est une "composante de l'erreur de mesure qui, dans de mesurages répétés, varie de façon imprévisible". (**[1],** définition 2.19)

Les erreurs aléatoires (ou accidentelles) ne sont pas directement liées aux conditions ou aux circonstances de l'observation. Pour une mesure unique ou une série de mesures, c'est l'erreur qui subsiste après l'élimination de toutes les erreurs systématiques possibles **[84,85]**.

Comme son nom l'indique, les erreurs aléatoires sont imprévisibles et sont souvent causées par des facteurs indépendants. Leurs occurrences, leurs ampleurs et leurs directions (positives ou négatives) ne peuvent pas être prédites. Les erreurs de ce type compensent et tendent, mathématiquement, à s'annuler au moins partiellement.

III. Concept d'incertitude de mesure

1. Définition de l'incertitude de mesure

Le VIM définit **l'incertitude de mesure** « comme un paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées » **([1]**, définition 2.26).

En chimie analytique, l'évaluation de l'incertitude de mesure associée à un résultat est nécessaire pour décider si le résultat de la mesure est conforme à l'objectif recherché. Par accord international, cette incertitude a une base probabiliste et reflète une connaissance sur la qualité du résultat de mesure, sa précision, est caractérisé leur fiabilité **[86–88]**.

Parler de l'incertitude fait allusion au sujet revient de la qualité des résultats. Celle-ci sous-entend la performance des moyens par lesquels ces résultats sont obtenus, c'est-à-dire la méthode analytique.

L'incertitude traduit donc la performance d'une méthode de mesure associée au résultat rendu. Elle est fondamentale pour la comparaison de ces résultats entre eux, dans le temps et dans l'espace, d'un secteur de mesure à l'autre, entre les organisations, ainsi qu'aux frontières des pays (échanges et sous-traitance international).

L'incertitude signifie aussi le doute. Dans notre cas, l'incertitude de mesure n'implique pas le doute concernant la validité de la méthode, mais au contraire la connaissance de l'incertitude implique l'augmentation de la confiance sur la validité des résultats de mesure **[89]**.

2. Concept d'incertitude

Le concept d'incertitude comme paramètre quantifiable est relativement nouveau dans l'histoire de la mesure bien que l'erreur et l'analyse des erreurs soient des concepts depuis longtemps pratiqués

dans la science de la mesure, c'est-à-dire en métrologie. On reconnaît maintenant largement que, lorsqu'on a évalué la totalité des composantes de l'erreur connues ou soupçonnées et que les corrections appropriées ont été appliquées, il subsiste encore une incertitude sur la validité du résultat exprimé, c'est-à-dire un doute sur la manière dont le résultat de mesure représente correctement la valeur de la grandeur mesurée (**figure III.2**) **[90–92]**.

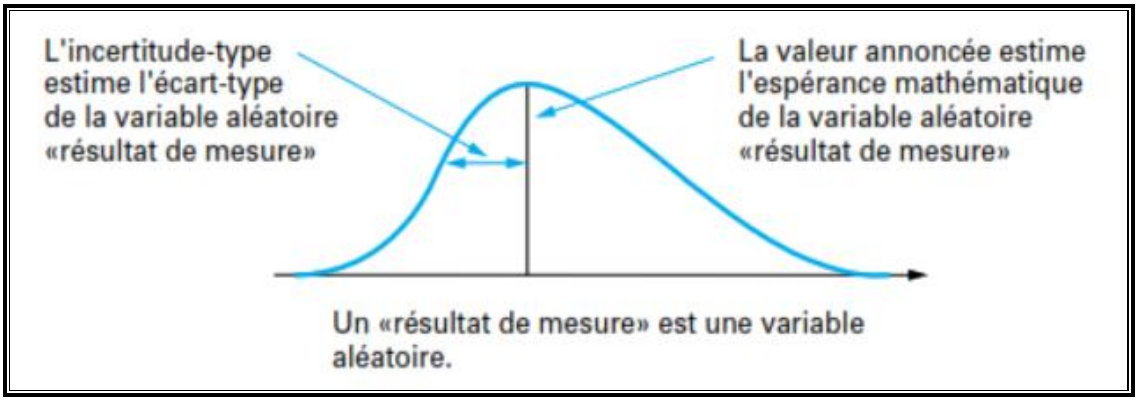


Figure III.2 : Présentation du concept d'incertitude

Cette nouvelle approche a été initiée en 1980 par un groupe de travail constitué dans le cadre du Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). Elle a conduit en 1993 à la publication d'un guide ISO. Quelques dates-clés **[90–92]**:

- 1980 : Recommandation INC-1 du groupe de travail constitué par le BIPM ;
- 1981 : Recommandation 1 (Cl - 1981) du Comité International des Poids et Mesures ;
- 1990 : Publication du document WECC Doc. 19 : Guidelines for the expression of the Uncertainty of Measurement in Calibration. (Révision : EAL-R2 avril 1997) ;
- 1993 : Publication par l'ISO : Guide to the expression of uncertainty in measurement;
- 1995 : Version française du Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure ;
- 1995 : Publication par EURACHEM (A focus for Analytical Chemestry in Europe) : Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement;
- 1996 : Publication par EAL (EAL-G23) : The expression of uncertainty in quantitative testing.

Actuellement, à cause du développement continu du trafic mondial, il est impératif que la méthode d'expression des incertitudes soit uniforme dans le monde entier pour pouvoir comparer facilement des mesurages effectués dans des pays différents.

3. L'incertitude et l'évaluation de la conformité d'une mesure

Toute mesure a pour objectif de donner une information avec un niveau de fiabilité suffisant pour être exploitée avec un risque faible et acceptable. Ceci pose donc naturellement la question des risques client et fournisseur, lorsque le résultat de mesure, entaché de son incertitude de mesure, conduit à un doute potentiel. Cette situation se produit lorsque le résultat se trouve à l'intérieur de l'intervalle défini par les spécifications mais pour lequel, du fait de l'incertitude de mesure, il y a un risque

potentiel d'avoir déclaré une conformité par erreur, on est dans le cas du risque client. De même, un résultat situé en dehors des limites de spécifications peut conduire à déclarer une non- conformité par erreur, on sera dans le risque fournisseur.

La norme ISO 9001 v2015 **[93]** est claire au chapitre 7.1.5.1 en ce sujet, elle dit que la mesure doit permettre de « vérifier la conformité d'un produit… aux exigences », autrement dit, la mesure doit permettre de prendre une décision sans risque.

L'incertitude de mesure prise en compte lors du contrôle de la conformité ou de la non-conformité à la spécification. Le problème survient lorsque la valeur mesurée tombe près de la limite supérieure ou inférieure de spécification. Il n'est alors pas possible de contrôler la conformité ou la non-conformité aux spécifications : l'incertitude de mesure induit une probabilité qu'une valeur vraie de la grandeur soit hors spécification même si la valeur mesurée se situe à l'intérieur de la zone de spécification, ou soit dans les limites de la spécification même si la valeur mesurée se situe en dehors.

Par conséquent, il convient que les fournisseurs et les clients se mettaient d'accord au préalable d'une méthode permettant de résoudre tout problème qui pourrait survenir.

La norme FD X 07 039 v2018 **[94]** "Rôle de l'incertitude de mesure dans l'évaluation de la conformité - Mise en œuvre de la norme ISO/IEC Guide 98-4 - Illustration au travers d'études de cas industriels" donne des règles pour les cas où une décision claire ne peut pas être prise, c'est-à-dire lorsque le résultat de mesure se trouve dans la plage d'incertitude qui se situe autour des limites de spécification **Figure III.3**.

Lors d'un contrôle de la conformité, la zone d'acceptation est la zone des valeurs mesurées possibles pour laquelle il existe un intervalle élargi avec une probabilité de couverture égale à la limite de probabilité de conformité (par défaut de 95 %), qui est entièrement situé à l'intérieur de la zone de spécification.

Lors d'un contrôle de la non-conformité, la zone d'acceptation est la zone des valeurs mesurées possibles pour laquelle il n'existe pas d'intervalle élargi avec une probabilité de couverture égale à la limite de probabilité de non-conformité (par défaut de 95 %), qui est entièrement au-dessus ou entièrement au-dessous de la zone de spécification.

Lors d'un contrôle de la conformité, la zone d'acceptation peut être considérée de deux manières : pour toute valeur mesurée se situant dans la zone d'acceptation, la probabilité de conformité n'est pas inférieure à la valeur convenue ; ou il existe au moins un intervalle élargi avec une probabilité de couverture non inférieure à la limite de probabilité de conformité, qui est entièrement située à l'intérieur de la zone de spécification.

Lors d'un contrôle de la conformité, la zone d'acceptation peut être considérée de deux manières :

- La probabilité de conformité n'est pas inférieure à la valeur convenue, où ;

- Il existe un intervalle élargi avec une probabilité de couverture égale à la limite de probabilité de conformité, qui est entièrement situé à l'intérieur de la zone de spécification.

Lors d'un contrôle de la conformité, la zone de rejet est la zone pour laquelle il n'existe pas d'intervalle élargi avec une probabilité de couverture égale à la limite de probabilité de conformité qui est entièrement situé à l'intérieur de la zone de spécification.

Le contrôle de la conformité est donc réduit à déterminer si un mesurage se situe dans la zone d'acceptation ou dans la zone de rejet. Il en va de même pour le contrôle de la non-conformité.

La conformité à une spécification est contrôlée lorsque la valeur mesurée se situe à l'intérieur de la zone d'acceptation. La zone d'acceptation est la zone de spécification réduite par les bandes de garde, en tenant compte de la limite de probabilité de conformité.

La non-conformité à une spécification est contrôlée lorsque la valeur mesurée se situe dans la zone de rejet. La zone de rejet est le complément de la zone de spécification augmentée par les bandes de garde, en tenant compte de la limite de probabilité de non-conformité.

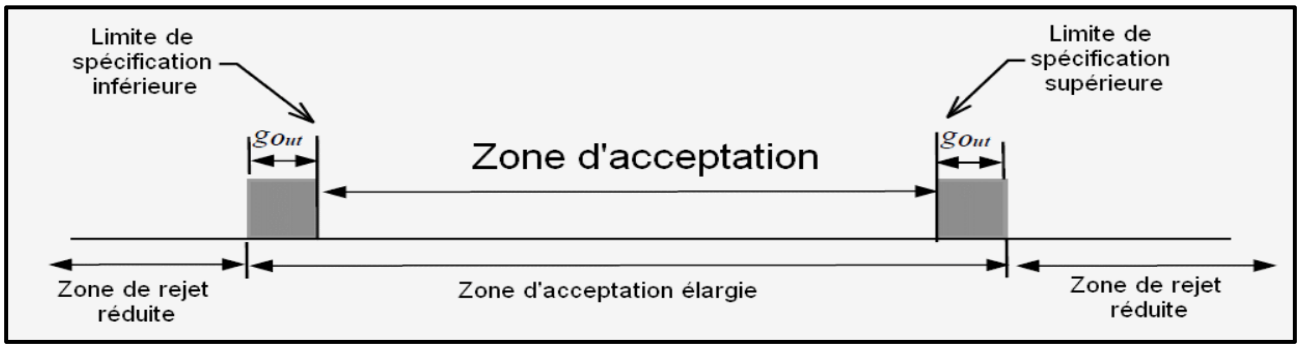


Figure III.3 : Incertitude de mesure influence les zones où la conformité ou la non-conformité peut être contrôlée

4. Règles d'arrondissage

Les valeurs numériques d'un résultat de mesure et de son incertitude-type ou de son incertitude élargie ne doivent pas être données avec un nombre excessif de chiffres. Il suffit habituellement de fournir l'incertitude-type ou l'incertitude élargie avec 2 chiffres significatifs.

Pour arrondir la valeur numérique du résultat de mesure, le dernier chiffre à retenir est celui qui a la même position que le deuxième chiffre significatif dans l'expression de l'incertitude.

Exemple : 862,2543 ± 0,0621 sera arrondi à 862,254 ± 0,063

Nous avons vu que l'on exprimait l'incertitude avec deux chiffres significatifs uniquement et que le dernier chiffre à retenir est celui qui a la même position que le deuxième chiffre significatif dans l'expression de l'incertitude (avant multiplication éventuelle par le facteur d'élargissement).

Nous devons donc « arrondir » les valeurs que nous annonçons pour le résultat de la mesure. Nous proposons d'utiliser comme règle d'arrondissage la règle de Gauss.

L'arrondissage consiste à remplacer un nombre donné par un autre nombre, appelé le nombre arrondi, sélectionné dans la série des multiples entiers d'un intervalle d'arrondissage choisi. Avec la

règle de Gauss, les chiffres 0,1, 2, 3 et 4 sont arrondis à l'entier inférieur ; les chiffres 5, 6, 7, 8 et 9 sont arrondis à l'entier supérieur.

Une autre règle est d'arrondir de sorte que si le chiffre qui précède le 5 est pair, sa valeur ne change pas, par contre si ce chiffre est impair, il prend la valeur du chiffre pair suivant (n+1).

D'autres règles peuvent être adoptées. La norme ISO 80000-1 **[95]** propose cette règle. Cette règle est particulièrement avantageuse lorsqu'on traite, par exemple, des séries de valeurs afin que les erreurs d'arrondissage soient minimisées. D'autres solutions ont pu être utilisées dans le passé ; par exemple, l'erreur d'arrondissage ne devait pas dépasser 10% de l'incertitude du résultat annoncé.

Il est toujours recommandé d'arrondir en une seule fois, l'arrondissage en plusieurs étapes pouvant conduire à des erreurs.

IV. Évaluation de l'incertitude des résultats d'analyse

1. Introduction

L'incertitude de mesure est définie par l'Organisation internationale de normalisation (ISO) comme un paramètre associé au résultat d'une mesure qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées au mesurande. L'incertitude est exprimée comme une plage à l'intérieur de laquelle la valeur réelle du mesurande est supposée se situer. Dans un sens pratique, l'incertitude de mesure peut être considérée comme une mesure de la qualité des résultats de mesure. Il répond à la question « Dans quelle mesure le résultat représente-t-il bien la valeur de la quantité mesurée ? » Par conséquent, l'incertitude de mesure associée à un résultat est une partie essentielle des résultats quantitatifs et, avec la traçabilité, elle peut permettre aux utilisateurs d'évaluer la fiabilité du résultat et de comparer les résultats entre différentes sources ou avec des valeurs de référence.

Selon la norme ISO/IEC 17025 v2017, les laboratoires doivent disposer d'une procédure et l'appliquer pour évaluer les incertitudes des résultats de mesure et d'essai. Le degré de rigueur requis dans une évaluation d'incertitude dépend des exigences de la méthode, des exigences du client et de l'existence de limites étroites pour la déclaration de conformité.

Pour ce faire, plusieurs manières et des différentes stratégies peuvent être employées pour évaluer ces incertitudes **(figure III.4)**. Selon les informations techniques qu'il peut utiliser pour quantifier les incertitudes on peut distinguer deux approches :

- Approches intra-laboratoires : avec lesquelles les laboratoires utilisent principalement des informations internes ;
- Approches interlaboratoires, qui trouvent son fondement dans un travail collaboratif entre plusieurs laboratoires mettant en œuvre la même technique d'analyse.

En outre, en se basant sur la méthode de calcul de l'incertitude, on peut classer les stratégies correspondantes en deux types :

- Approche bottom-up ou budget-erreur, décrite dans le ISO-GUM [96] et affinée pour être appliquée aux méthodes chimiques par EURACHEM / CITAC [97] et d'autres organismes, elle calcule l'incertitude de mesure en combinant les contributions d'incertitude de tous les facteurs qui influent sur le résultat.
- Approche top-down, basée sur les données d'analyse de routine ou les données de validation pour l'estimation des incertitudes à partir des deux composantes : la reproductibilité intra-laboratoires (erreurs aléatoires), ainsi qu'une composante liée au biais de la méthode et du laboratoire (erreurs systématiques) [98–102].

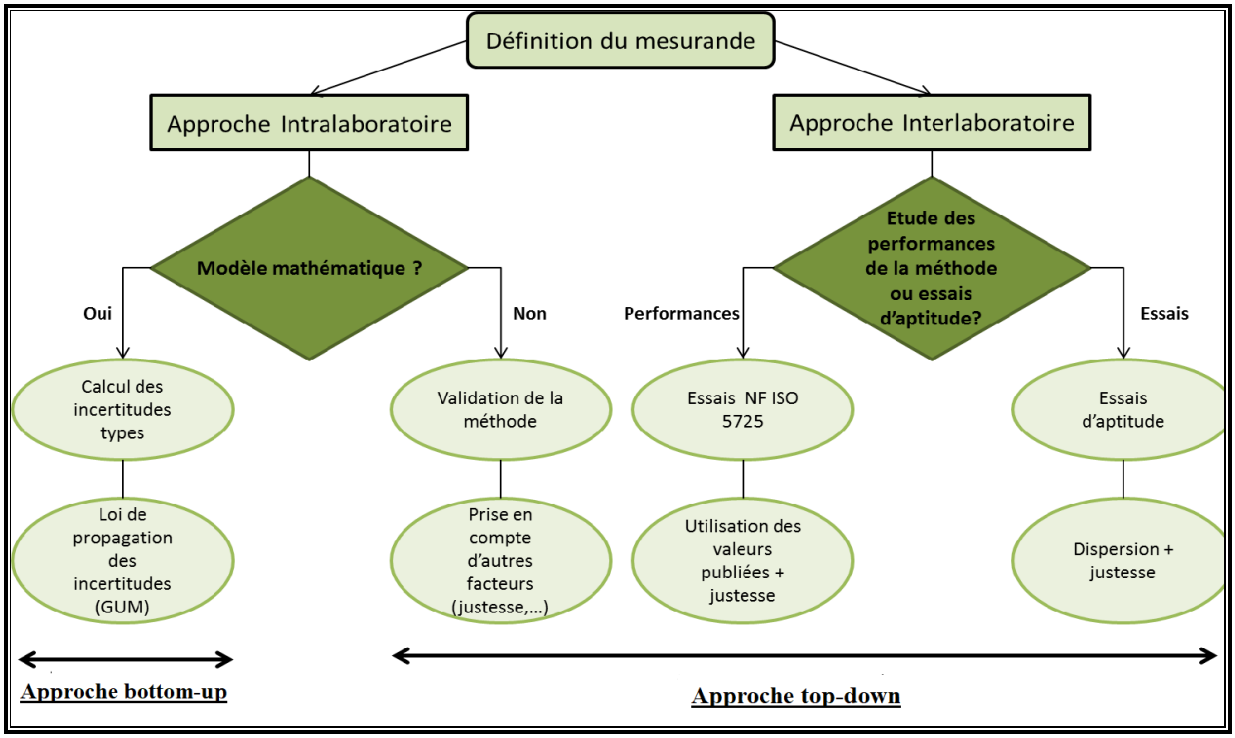


Figure III.4 : Approches pour l'évaluation de l'incertitude de mesure

Quelle que soit l'approche envisagée, il est nécessaire d'étudier le processus d'analyse de façon à mettre en évidence et identifier les facteurs qui influencent le résultat de l'analyse. C'est pourquoi nous nous attacherons à l'évaluation de ce paramètre qui traduit la performance d'une méthode de mesure associée au résultat rendu. A cette fin dans cette partie, nous présentons les différentes approches pour l'évaluation des incertitudes d'une méthode analytique, en mettant l'accent sur une approche innovante basée sur la notion de l'erreur totale utilisant les données de validation.

2. Évaluation des incertitudes selon la méthode ISO-GUM

La méthode ISO-GUM est une approche de modélisation utilisée pour estimer l'incertitude de mesure. Cette approche décrite en détail dans la norme ISO 98 [103] a été interprétée pour la chimie dans le guide EURACHEM / CITAC [97]. On l'appelle souvent aussi l'approche « bottom-up ». Elle

est basée sur l'estimation de toutes les sources d'influences systématiques et aléatoires pour déterminer l'incertitude-type combinée selon un modèle mathématique bien défini.

Le processus d'estimation de l'incertitude de mesure par la méthode GUM est recommandé en quatre étapes selon JCGM et ISO 98 **[104]**:

2.1 Description du mesurande et établissement de son modèle

Le modèle mathématique est un moyen qui permet d'exploiter toutes les informations disponibles pour calculer le résultat de mesure et de son incertitude associée. Il doit donc refléter :

- La définition du mesurande ;
- La méthode de mesure ;
- Le mode opératoire.

Le processus de mesure peut être représenté comme une séquence d'opérations effectuées. Par conséquent, pour décrire la valeur mesurée et identifier les sources d'incertitude, il est conseillé de présenter la chaîne de transformation de la valeur mesurée sous la forme d'un diagramme représentant la séquence du processus de mesure. Dans la plupart des cas, la valeur mesurée de Y n'est pas directement mesurée, mais dépend de N autres valeurs mesurées X_1, X_2 ... X_N et est exprimée par la dépendance fonctionnelle.

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

Où - X_1, X_2, ... X_N valeurs d'entrée ; Y est la valeur de sortie.

Les quantités d'entrée X_1, X_2, ... X_N, dont dépend la quantité de sortie Y, sont des quantités directement mesurables et peuvent elles-mêmes dépendre d'autres quantités, y compris des corrections et des facteurs de correction pour les effets systématiques tel que : $X_1 = f(Z_1, Z_2 \dots Z_I)$, $X_2 = f(W_1, W_2 \dots W_k)$, ...

La description de la valeur mesurée sous la forme d'un modèle mathématique, reliant la quantité mesurée aux paramètres dont elle dépend, est appelée modélisation. La phase de modélisation est extrêmement importante car la précision du modèle de mesure dépend de l'identification de sources d'incertitude. Afin de résumer les sources d'incertitude, la valeur mesurée (sortie) et les sources d'incertitude identifiées : les valeurs d'entrée et les quantités les affectant doivent être présentées sur le diagramme « causes-effets » **Figure III.5** :

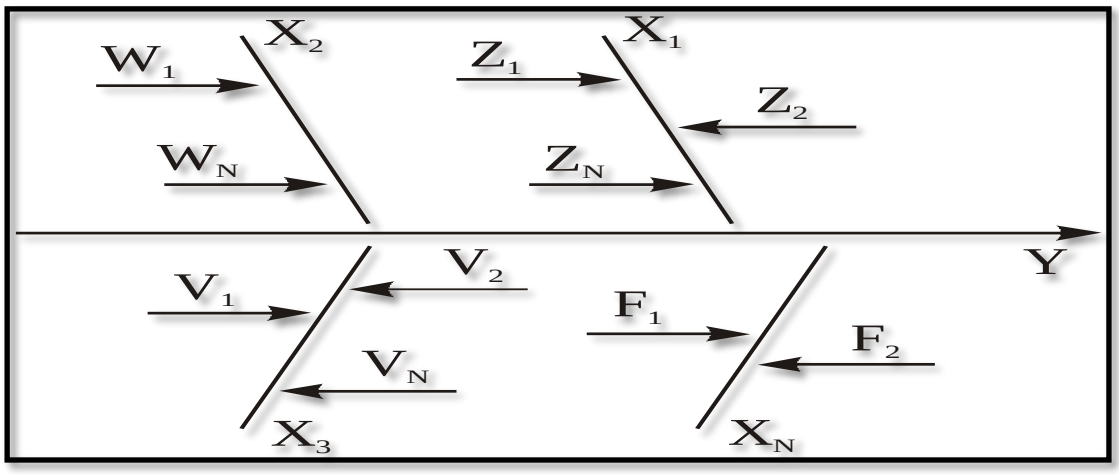


Figure III 5 : Graphique du diagramme "causes à effet"

Les sources d'incertitude peuvent inclure l'échantillonnage, les conditions de stockage, les effets de l'instrument, la pureté des réactifs, les conditions de mesure, l'influence de l'échantillon, les effets de calcul et aléatoires, l'influence de l'opérateur.

2.2 Recensement des Sources d'incertitude

Cette étape consiste à identifier toutes les sources d'incertitude possibles qui peuvent influencer directement ou indirectement la mesure du Mesurande.

Si la procédure de mesure utilisée est bien connue, les sources d'incertitude les plus importantes sont généralement également connues. Des efforts devraient être faits pour minimiser et, si possible, éliminer les sources d'incertitude en optimisant la procédure d'analyse. Les sources d'incertitude qui ne peuvent pas être éliminées doivent être prises en compte dans l'estimation de l'incertitude.

Pour recenser correctement les sources d'incertitude de la méthode, il est nécessaire de maîtriser le processus de mesure et les paramètres ayant une influence sur la fiabilité du résultat de cette mesure. Tout mesurage est entaché de sources d'erreurs qui ont pour origine, le système de mesure et la grandeur elle-même. En effet, le système de mesure et la grandeur à mesurer peuvent être sensibles à l'environnement. La méthode des « 5M » consiste à recenser les différentes sources d'erreurs ou facteurs d'influence et à les classer suivant les 5 rubriques du diagramme d'Ishikawa **[105–107]** :

- **Matériel**

L'équipement sélectionné pour effectuer les tests et les étalonnages ont un impact important sur l'incertitude des résultats de mesure. C'est pourquoi de nombreux laboratoires et professionnels sont réputés pour être très sélectifs lors de l'achat d'équipements.

Généralement, les effets dus aux équipements constituent l'influence la plus couramment évaluée lors de l'analyse des sources incertitude. Il n'est pas rare que les laboratoires effectuent des

expériences sur leurs équipements afin de quantifier les sources d'incertitude (répétabilité, reproductibilité, stabilité, etc.). Par conséquent, il est important de déterminer quel équipement sera utilisé pour effectuer les mesures.

- **Main-d'œuvre**

L'opérateur qui réalise les analyses et les étalonnages a ~~à~~ une influence majeure sur l'incertitude associée au résultat de la mesure. Leur capacité à faciliter le processus de mesure et à effectuer un travail de qualité a aussi un impact direct sur le résultat de la mesure. Des facteurs tels que le comportement, la formation, l'expertise et la technique peuvent tous influer sur l'incertitude. Par conséquent, il est important de mener des expériences de reproductibilité entre opérateurs afin de quantifier l'incertitude de mesure résultant de l'opérateur.

- **Milieu**

L'environnement dans lequel les mesures et les étalonnages sont effectués peut avoir une influence sur l'incertitude des résultats de mesure. Des variables telles que la température, l'humidité, la pression, la gravité, l'altitude, les vibrations, les contraintes, l'éclairage, etc. peuvent affecter le résultat de la mesure. Certaines analyses et étalonnages sont plus sensibles à certains facteurs environnementaux que d'autres. Par conséquent, il est important de disposer d'une expertise en rapport avec la discipline ou le système de mesure spécifique en cours d'évaluation.

- **Méthode**

Les méthodes d'analyse prescrivent comment un processus de mesure doit être effectué par l'opérateur. Cependant, des résultats de mesure similaires peuvent être obtenus avec l'utilisation de différentes méthodes. La variabilité du résultat de la mesure attribuée à la méthode est ce qui influence l'incertitude. Lorsqu'un laboratoire utilise plusieurs méthodes pour effectuer des mesures similaires, il est important d'examiner comment la méthode affectera l'incertitude du résultat de la mesure.

- **Matières**

La qualité des réactifs et des étalons utilisés joue un roule très important sur le résultat final d'une mesure, du fait que les produits chimiques synthétisés ne sont pas purs à 100%. Ils peuvent contenir des traces des produits de départ, de l'eau si le produit est hygroscopique …, ces substances sont caractérisées par une pureté qui doit être déterminée par le fabricant, pour qu'il soit inclus dans les calculs.

2.3 Évaluation des incertitude-types

Pratiquement, l'incertitude est estimée à partir d'écarts-types qui, dans ce cadre, sont appelés incertitudes-types. Par convention, l'incertitude-type d'une grandeur x_i est notée $u(x_i)$. Donc, cette étape consiste à calculer les incertitudes-types $u(x_i)$ de chacune des grandeurs d'entrée x_i. La méthode GUM propose deux façons pour les évaluer **[108,109]**.

- **Évaluation de type A**

L'évaluation type A des incertitudes-type est réalisée par des méthodes statistiques à partir d'une série de mesures x_i du mesurande obtenues dans les conditions de répétabilité. Dans une situation courante, une séquence de mesures répétées donnant des valeurs légèrement différentes à cause des erreurs aléatoires.

La dispersion de ces différences individuelles est une indication approximative de l'incertitude de la mesure : plus la dispersion est grande, plus la mesure est incertaine.

La dispersion des valeurs obtenues à partir de mesures répétées est caractérisée par un écart type, ce paramètre permet de prendre en considération la dispersion de la distribution des valeurs à l'intérieur de la plage de mesure. En pratique, des pré-calculs sont souvent effectués pour compenser les effets de dérive et de corrélation. Ces pré-calculs doivent être effectués avant l'évaluation statistique-**[88,89].**

L'incertitude-type u_x d'un résultat de mesure X indique la dispersion des résultats attendue, en fonction de la base sur laquelle elle a été estimée. Il a les propriétés d'un écart-type et, avec les degrés de liberté appropriés **[88,89]**, une probabilité de trouver un résultat particulier peut être calculée.

La réalité de l'incertitude de mesure est que ces mesures ne seraient pas identiques mais se disperseraient autour de la valeur du mesurande. En l'absence de toute autre information, cette dispersion est supposée être normalement distribuée, ce qui peut être décrit par deux paramètres, la moyenne (μ) et l'écart type (s).

Pour une distribution donnée, l'écart-type représente la mesure de la dispersion des données autour de la moyenne. Lorsque cette distribution concerne l'ensemble de la population testée, l'expression de l'écart-type de la population se calcule comme suit :

$$\sigma_N = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \mu)^2}{N}} \quad (III.2)$$

Où x_i est un résultat individuel, μ la moyenne de la population (généralement inconnue) et N la taille de la population. Par contre, lorsque cette distribution concerne un échantillon prélevé au sein d'une population, l'expression de l'écart-type devient :

$$s = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \ (III.3)$$

Où $\bar{x}$ est la moyenne de l'échantillon et n la taille de l'échantillon. L'estimation de l'incertitude-type de résultat basé sur l'échantillon prélevé au sein de la population de mesure est :

$$u_x = {}^{s}/_{\sqrt{n}} \quad (III.4)$$

$s/\sqrt{n}$ $est\ l'$écart-type de la moyenne et connu aussi comme étant l'erreur-type de la moyenne.

- **Évaluation de type B**

En outre, certaines sources d'incertitude ne peuvent pas être statistiquement évaluées ou leur évaluation statistique n'est pratiquement pas possible ou n'est pas nécessaire. Nous pouvons citer comme exemple l'incertitude en rapport avec l'étalonnage d'un équipement et l'incertitude sur le matériel volumétrique ou l'équipement utilisé. Dans ces cas, les estimations d'incertitude sont faites sur la base d'expériences ou selon du Type B.

La méthode d'évaluation de type B se sert de toutes les connaissances acquises a priori et les informations recueillies relatives à la mesure. En effet, une incertitude de type B peut être déterminée en recherchant des informations spécifiques sur un mesurande **[89,110]**, telles que celles trouvées dans un rapport d'étalonnage ou un livrage des instruments,... Ces informations peuvent provenir de : résultats de mesures antérieures ; l'expérience ou la connaissance générale des propriétés des matériaux et instruments utilisés ; spécifications du fabricant ; données fournies par des certificats d'étalonnage ou autres certificats ; l'incertitude de valeurs de références provenant d'ouvrages et manuels.

Le principe est de convertir les connaissances en une distribution de probabilité. À partir de la distribution, la valeur attendue et la variance peuvent être calculées. Ces valeurs sont utilisées pour une meilleure estimation de l'incertitude-type.

En pratique, dans le domaine de la chimie analytique, seules quelques distributions sont nécessaires pour décrire la connaissance d'une mesure tel que :

i. Lois Normales

La distribution normale, ou gaussienne, occupe une place centrale dans les statistiques et les mesures. Sa courbe familière en forme de cloche (la fonction de densité de probabilité ou pdf, **Figure III-6** permet de calculer la probabilité de trouver un résultat dans une plage particulière. L'axe des x correspond à la valeur de la variable considérée et l'axe des y est la valeur de la probabilité.

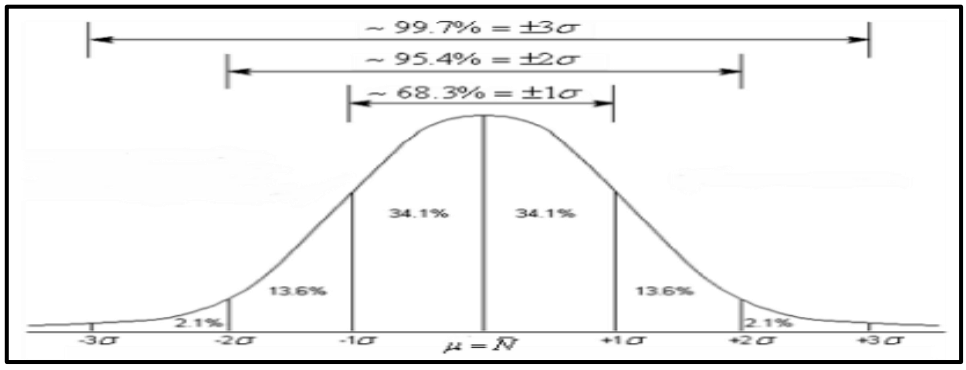


Figure III 6 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi normale

La distribution normale est caractérisée par deux paramètres. Le centre de la distribution qui est la moyenne, reçoit le symbole μ. La largeur de la distribution est régie par l'écart-type σ.

On peut alors retrouver l'incertitude-type de $\boldsymbol{x}$ en divisant la valeur de l'incertitude $u(x)$ par un facteur approprié pour les lois normales. Les facteurs correspondant aux niveaux de confiance 95 % et 99.7 % sont 2 et 3 respectivement, ainsi on peut calculer :

$$u_{X_i} = \frac{s_{X_i}}{2} \quad \text{si la probabilité vaut 95\% (k=2)}$$

ii. Lois rectangulaires (ou lois uniformes)

Dans le cas où on possède peu d'information sur la grandeur d'entrée $\boldsymbol{x}$ et que tout ce que l'on peut faire est de supposer que $\boldsymbol{x}$ est décrit a priori par une loi de probabilité rectangulaire symétrique de limite inférieure $\boldsymbol{a_-}$, et de limite supérieure $\boldsymbol{a_+}$ (**Figure III.7**), avec une demi largeur égale alors $a = (a_+ - a_-)/2$.

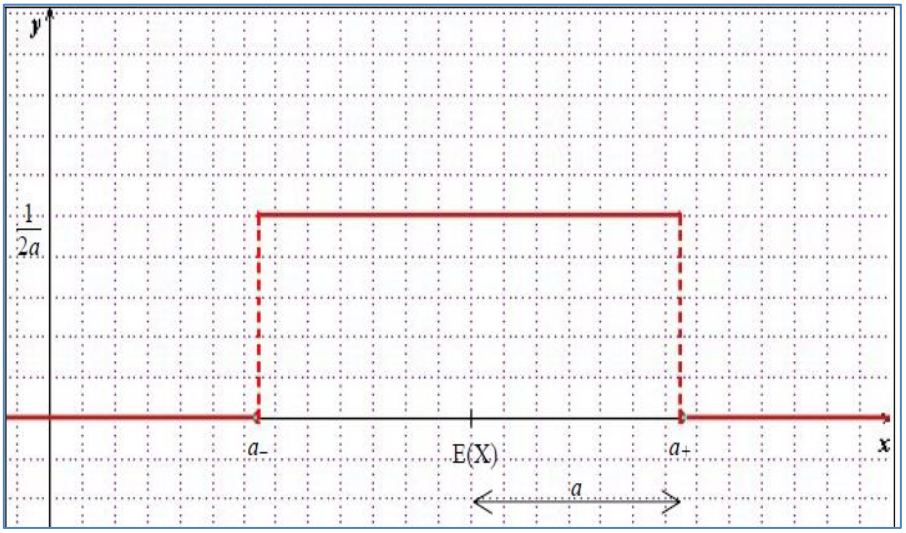


Figure III 7 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur

La fonction densité est la fonction f définie sur $\mathbb{R}$ par :

$$f(x) = \begin{cases} 0 & si \quad x < a_- \\ \frac{1}{2a} & si \quad a_- \leq x \leq a_+ \ avec \ a = \frac{a_+ + a_-}{2} \\ 0 & si \ x > a + p \end{cases} \qquad \text{(II.5)}$$

La variable X, qui obéit à une loi uniforme, est caractérisée par deux paramètres à savoir : une espérance mathématique : $E(X) = \frac{a_+ + a_-}{2}$;

et une variance égale à $\mathrm{V(X)} = \frac{1}{3}\left(\frac{a_+ - a_-}{2}\right)^2 = \frac{a^2}{3}$.

Alors l'incertitude-type est l'écart type de la distribution des valeurs tel que :

$$u(X) = \frac{a}{\sqrt{3}} \qquad \text{(II.6)}$$

iii. Lois triangulaires

On suppose que l'information disponible concernant $\boldsymbol{x}$ est moins limitée et que $\boldsymbol{x}$ peut être décrit a priori par une loi de probabilité triangulaire symétrique, de limite inférieure a_-, et de limite supérieure a_+ telle que schématisée dans la **figure III.8** et, donc, de demi-largeur $a = (a_+ - a_-)/2$.

La fonction de densité est la fonction f définie sur $\mathbb{R}$ par :

$$f(x) = \begin{cases} 0 & si \quad x < a_- \\ \frac{x - a_-}{a^2} & si \quad a_- \le x \le a_- + a \\ \frac{a_+ - x}{a^2} & si \quad a_- + a \le x \le a_+ \\ 0 & si \quad x > a + p \end{cases} \quad avec \ a = \frac{a_+ - a_-}{2} \qquad (III.7)$$

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 $\mathrm{V(X)} = \frac{\boldsymbol{a^2}}{\boldsymbol{6}}$, alors l'écart-type de X est $\frac{a}{\sqrt{6}}$ et l'incertitude-type vaut donc

$$u(x) = \frac{a}{\sqrt{6}} \qquad (III.8)$$

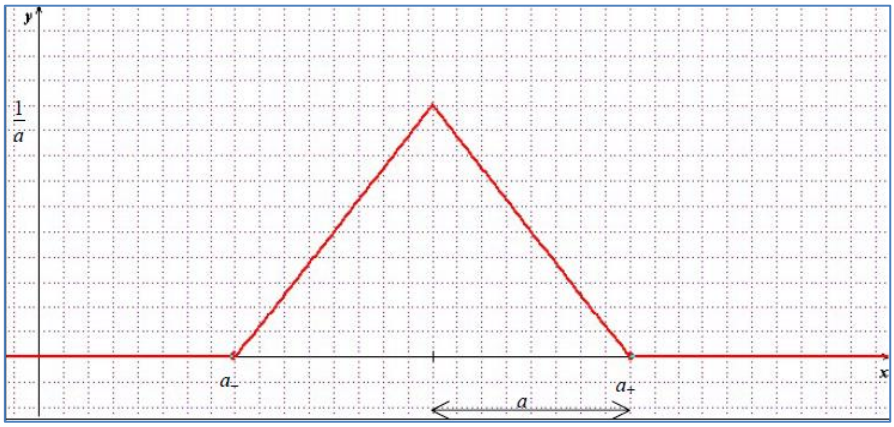


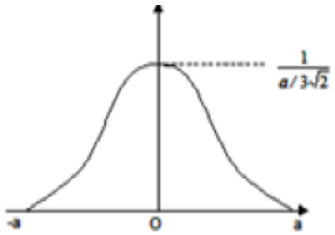
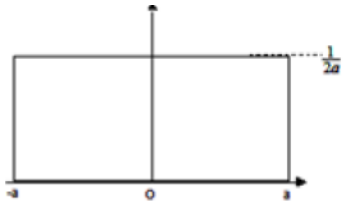
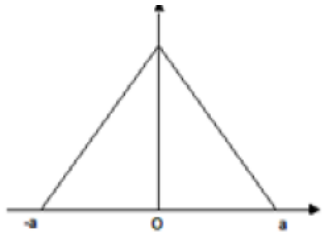
Figure III.8 : Illustration graphique de l'évaluation de l'incertitude-type d'une grandeur d'entrée à partir d'une loi triangulaire

Le **tableau III-1** résume les trois lois de probabilité les plus usuelles, et donne une indication sur les propriétés et les circonstances dans lesquelles chacune doit être utilisée en plus de quelques applications possibles de laboratoire.

D'autre part, en trouve d'autre type de distribution rarement utilisé tel que :

- La distribution trapézoïdale qui est utilisée si la grandeur mesurée est la somme ou la différence de deux distributions rectangulaires de largeur différente.
- La distribution en forme de U est rarement utilisée pour modéliser la connaissance d'une quantité d'entrée. La distribution en forme de U est utilisée lorsque la grandeur mesurée est le résultat d'une fonction sinus ou cosinus et que l'argument de la fonction, l'angle, est inconnu, ce qui signifie que l'angle est rectangulaire.

Tableau 1II-1 : Lois de probabilité usuelles pour les mesures de laboratoire : résumé des propriétés et quelques applications de laboratoire possibles

Lois	Illustration	Incertitude-type	Information disponible sur la grandeur d'entrée	Exemples
Normale		$S(x) = \frac{a}{2}$ ($pour\ a$ à 95%) $S(x) = \frac{a}{3}$ ($pour\ a$ à 99.7%)	***Cette distribution est utilisée quand :*** - Une estimation est faite à partir des observations répétées d'un processus variant de manière aléatoire. - Une incertitude est donnée sous la forme d'un écart-type **s**, d'un écart-type relatif $\frac{s}{\bar{x}}$ ou d'un écart-type %RSD sans spécifier la distribution. - Une incertitude est donnée sous la forme d'un intervalle de confiance à 95% (ou autre) x ± a sans spécification sur la distribution.	Utilisation d'échantillon (s) de contrôle qualité interne pour déterminer l'imprécision analytique (écart type ou incertitude type). **[111,112]**
Rectangulaire (uniforme)		$S(x) = \frac{a}{\sqrt{3}}$	***Cette distribution est utilisée quand :*** - Un certificat ou une autre spécification donne des limites sans spécifier le niveau de confiance. (Valeur ± limite). Une estimation est faite sous la forme d'un intervalle maximum (±a) sans connaitre la forme de la distribution.	- Un certificat ou une spécification qui donne un intervalle ou des limites sans intervalle de confiance ou d'autres détails sur la façon dont l'intervalle a été dérivée **[111,112]** - les données d'incertitude relatives à la masse atomique doivent être considérées comme une distribution rectangulaire. **[111,112]**
Triangulaire		$S(x) = \frac{a}{\sqrt{6}}$	***Cette distribution est utilisée quand :*** - Les informations disponibles sur x sont moins limitées que pour une distribution rectangulaire. Des valeurs proches de la moyenne x sont plus probables que celle situées près des bornes. - Une estimation est établie sous la forme d'un intervalle maximum (± a) décrit à l'aide d'une distribution symétrique.	- Le volume nominal d'une fiole jaugée ou d'une pipette étant donné que le procédé de fabrication est tel que les valeurs proches du volume spécifié sont plus probables qu'aux extrêmes (par exemple, 100,0 ± 0,1 mL à 20 ° C, où a = 0,1 mL) **[111,112]**

2.4 Calcul de l'incertitude-type composée

Si le modèle d'évaluation est disponible et que la connaissance des quantités d'entrées est préparée comme décrit dans les sections précédentes, le résultat peut être évalué. L'estimation du résultat final peut être simplement obtenue en intégrant les estimations des quantités d'entrée dans l'équation du modèle équation **III.9** **[113]**.

$$y = f(x_1, x_2, \dots x_n) \ (III.9)$$

Une approximation en série de Taylor de premier ordre [114] de $Y = f(X_1, X_2, .., X_n)$ pour une petite déviation de y autour de Y en termes de petites déviations de x_i autour de X_i s'exprime par :

$$(y - Y) = \sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\left(x_i - x_i\right) \quad (III.10)$$

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

$$(y - Y)^2 = \left[\sum_{i=1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\left(x_i - x_i\right)\right]^2 \quad (III.11)$$

Que l'on peut écrire encore sous la forme développée :

$$(y - Y)^2 = \sum_{i=1}^{n}\left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 \left(x_i - x_i\right)^2 + 2\sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\frac{\partial f}{\partial x_j}\left(x_i - x_i\right)\left(x_j - x_j\right) \ (III.12)$$

D'après l'équation (II.11), on déduit la variance de y:

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{n}\left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) + 2\sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j=i+1}^{n} \frac{\partial f}{\partial x_i}\frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j)\rho_{ij} \quad (III.13)$$

Avec :

$u(y)$ est noté incertitude-type de l'estimation y obtenue en combinant les incertitudes-type des estimations d'entrée $x_1, x_2 .. x_n$, désignées par $u(x_1), u(x_2) \dots u(x_n)$.

$\frac{\partial f}{\partial x_i}$ est la dérivé partielle ou le coefficient de sensibilité reliant le changement du résultat de mesure y aux estimations d'entrée X_i.

ρ_{ij} est le coefficient de corrélation entre x_i et x_j.

$u(x_i, x_j)$ est la covariance de x_i, x_j.

Dans le cas où les grandeurs d'entrée x_i sont indépendantes ou non corrélées, l'équation (II.12) devient :

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{N}\left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i) \quad (III.14)$$

En posant $$C_i = \frac{\partial f}{\partial X_i}$$

Alors, $u^2(y)$ s'écrit comme la somme des carrés des incertitudes-types pondérées par leur coefficient de sensibilité C_i au carré.

On obtient donc : $(y) = \sum_{i=1}^{N} C_i^2 u^2(x_i)$ (III. 15)

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

Règle1 : L'incertitude-type composée $u_c(y)$ des modèles impliquant uniquement une somme ou une différence de grandeurs, par exemple $y = (p + q - r + \cdots)$ est donnée par :

$$u_c\big(y(x_1, x_2..)\big) = \sqrt{u(x_1)^2 + u(x_1)^2 + \cdots} \qquad \text{(III. 16)}$$

Règle2 : L'incertitude type composée $u_c(y)$ des modèles impliquant uniquement un produit ou un quotient, par exemple : $y = (p \times q \times r \ldots)$ ou $y = p/(q \times r \ldots)$ est donnée par :

$$u_c\big(y(x_1, x_2..)\big) = \sqrt{\left(\frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2 + \cdots + \left(\frac{u(x_3)}{x_3}\right)^2} \qquad \text{(III. 17)}$$

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

2.5 Calcul de l'incertitude élargie et expression du résultat final

Le guide EURACHEM **[97]**, indique que l'incertitude élargie "fournit un intervalle dans lequel on pense que la valeur du mesurande se situe avec un niveau de confiance supérieur". L'incertitude élargie est obtenue en multipliant l'incertitude-type (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 correspondants à la probabilité 95 % bilatéral de la distribution gaussienne (normale). Ainsi, l'incertitude élargie est calculée comme étant $U_X = k \times u_x$, et le résultat final écrit comme suit : $x \pm U_X$. 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 % **[115]**.

Le tableau III.2 présente une liste des valeurs de *t* de Student bilatéral au niveau de confiance de 95% **[115]**.

Tableau III.2 : Quelques valeurs de t Student bilatéral à 95%

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

3. Évaluation des incertitudes selon la norme ISO 11352

La norme internationale ISO 11352 **[116]** spécifie un ensemble de modes opératoires visant à permettre aux laboratoires d'estimer l'incertitude de mesure de leurs résultats, au moyen d'une approche basée sur les résultats du contrôle qualité. La NEN 7779 **[117]** et le Nordtest TR 537 **[118]** ont servi de base pour l'élaboration de la présente Norme internationale. L'approche présentée est de type « Top-down », contrairement à la stratégie principalement « Bottom-up » adoptée dans le Guide ISO/CEI 98-3 **[96]**.

Cette norme 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).

Ainsi, l'incertitude de mesure est calculée par la norme 11352 **[116]** en faisant la somme de ces deux composants : (i) l'incertitude de mesure résultant de la reproductibilité au sein du laboratoire (également appelée fidélité intermédiaire) provient soit d'échantillons de contrôle stables couvrant l'ensemble du processus analytique à une faible valeur et un niveau de concentration élevé ou par des échantillons de contrôle synthétiques stables ne couvrant pas la totalité du processus analytique à des concentrations variées ou par des échantillons de contrôle instables, (ii) l'incertitude de mesure liée aux biais de la méthode et du laboratoire, est estimée à l'aide des matériaux de référence appropriés, d'essais d'aptitude, de récupérations ou de comparaisons interlaboratoires. Les deux composantes sont ensuite utilisées suivant l'équation $\boldsymbol{III}.\mathbf{18}$.

$$u_c = \sqrt{u_{R_w}^2 + u_b^2} \qquad (III.18)$$

Où

u_c est l'incertitude standard combinée.

u_{Rw} est la composante d'incertitude pour la reproductibilité interlaboratoires.

u_b la composante d'incertitude associée à la méthode et au biais de laboratoire.

2.1 Évaluation de l'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires

L'estimation des variations aléatoires des résultats de mesure doit être réalisée dans les mêmes conditions que pour l'analyse de routine.

Ainsi, les mesures sont à effectuer dans des « conditions intra-laboratoires » (c'est-à-dire des jours différents et, en fonction des conditions présentes dans le laboratoire considéré, avec un équipement différent et des opérateurs différents). Ces conditions comprises entre les conditions de répétabilité et les conditions de reproductibilité sont appelées « reproductibilité interlaboratoires » dans la présente Norme internationale.

Ces conditions sont généralement employées lorsque les échantillons de contrôle qualité qui sont analysés sont similaires aux échantillons d'essai.

Pour l'estimation de la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw}, trois approches sont décrites en 2.1.1, 2.1.2 et 2.1.2, respectivement.

2.1.1 Échantillons de contrôle subissant l'intégralité du processus analytique

Si des échantillons de contrôle qualité (QC) stables, subissant l'intégralité du processus analytique, y compris toutes les étapes de préparation des échantillons, sont analysés régulièrement dans les conditions de routine, et si ces échantillons QC ont une matrice et des niveaux de concentration de l'analyte similaires à ceux des échantillons d'essai, alors la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw} , à cette concentration et pour cette matrice, peut être estimée à partir de l'écart-type de ces résultats QC (par exemple obtenus à partir des cartes de contrôle qualité).

$$u_{Rw} = s_{Rw} \ (III.19)$$

Où s_{Rw} est l'écart-type des résultats QC.

Au moins huit mesures sont nécessaires pour l'estimation de cette composante d'incertitude.

Si la méthode analytique couvre une plage de concentration ou une plage de matrices étendue, et que la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw},varie en fonction de la concentration ou de la matrice, il est nécessaire d'analyser des échantillons de contrôle qualité comprenant différentes matrices et différents niveaux de concentration.

2.1.2 Utilisation de solutions étalons comme échantillons de contrôle qualité

Si des échantillons de contrôle qualité ayant une matrice identique à celle des échantillons d'essai ne sont pas disponibles et que des solutions étalons synthétiques (avec une matrice qui diffère de celle des échantillons de routine) sont utilisées, il convient de prendre en compte également la composante d'incertitude supplémentaire due à une éventuelle inhomogénéité accrue de l'analyte dans la matrice.

Cette incertitude supplémentaire due à l'inhomogénéité peut être estimée, par exemple, à partir de cartes de contrôle de l'étendue avec des échantillons ayant des matrices différentes.

Étant donné que la composante d'incertitude provenant de la carte de contrôle de l'étendue, $u^2_{r,étndue}$, couvre seulement la composante de répétabilité, elle doit être combinée à l'incertitude des résultats de l'échantillon de contrôle qualité analysé, à savoir les solutions étalons, $u^2_{Rw,étalon}$, pour obtenir une estimation fiable de la reproductibilité intralaboratoire.

$$u_{Rw} = \sqrt{u^2_{Rw,étalon} + u^2_{r,étndue}} \ (III.20)$$

Où

- $u_{Rw,\text{étalon}}$ est la composante d'incertitude des résultats obtenus avec la solution étalon utilisée comme échantillon de contrôle qualité ;
- $u_{r,étendue}$ est la composante d'incertitude provenant de la carte de contrôle de l'étendue.

Au moins huit mesures sont nécessaires pour l'estimation de 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 $u^2_{Rw,étalon}$) et en tant que répétabilité des échantillons d'essai. Toutefois, en règle générale, la partie répétabilité de la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw}, est faible si les mesures sont effectuées à un niveau de concentration largement supérieur à la limite de quantification.

2.1.3 Échantillons de contrôle instables

En l'absence d'échantillons de contrôle qualité stable, la composante d'incertitude issue de la répétabilité peut être calculée à partir de la moyenne des étendues des analyses répétées. Au moins huit échantillons sont nécessaires pour la détermination des étendues.

Pour la composante d'incertitude résultant des variations inter-séries, $u_{Rw,Séries}$, d'autres modes opératoires sont requis pour l'estimation. Dans de nombreux cas, cette composante repose sur un jugement scientifique fondé sur l'expérience de l'analyste.

$$u_{Rw} = \sqrt{u^2_{r,étendue} + u^2_{Rw,séries}} \quad (III.21)$$

Où

- $u_{r,étendue}$ est la composante d'incertitude provenant de la carte de contrôle de l'étendue;
- $u_{Rw,séries}$ est la composante d'incertitude résultant des variations inter-séries.

2.2 Évaluation de l'incertitude associée au Biais de la méthode et du laboratoire

Pour évaluer l'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b, deux composantes doivent être estimées :

i. Le biais proprement dit (différence avec la valeur nominale ou la valeur de référence certifiée);
ii. L'incertitude de la valeur nominale ou de la valeur de référence certifiée.

En 2.2.1, 2.2.2 et 2.2.3, respectivement, trois approches permettant d'estimer l'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire sont présentées :

2.2.1 Analyse de matériaux de référence appropriés

Les résultats obtenus lors de l'analyse régulière de matériaux de référence appropriés peuvent servir à estimer la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b.

Par conséquent, il convient que chaque matériau de référence ait été analysé dans au moins six séries d'analyses.

L'incertitude sur la valeur de référence du matériau de référence certifié peut être obtenue sur le certificat du fabricant. Il peut être nécessaire de convertir l'incertitude mentionnée dans le certificat en une incertitude-type, par exemple si l'incertitude est exprimée sous forme d'incertitude élargie ou d'intervalle de confiance. Pour les autres matériaux de référence, l'incertitude sur la valeur de référence est issue des données statistiques appropriées, par exemple pour le matériau utilisé pour les essais interlaboratoires à partir de l'écart-type de la reproductibilité.

Pour obtenir une estimation fiable de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b, il est conseillé d'utiliser plusieurs matériaux de référence couvrant le domaine d'application de la méthode analytique (différentes matrices et différents niveaux de concentration). Si un seul matériau de référence est utilisé, l'incertitude risque d'être sous-évaluée. Si plusieurs matériaux de référence sont utilisés, des valeurs différentes sont obtenues pour le biais et sont utilisées pour calculer la composante d'incertitude b_{ms}. La composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b, est donnée par :

$$u_b = \sqrt{\bar{u}^2_{C_{réf}} + b^2_{ms}} \quad (III.22)$$

Où

- $u^2_{C_{réf}}$ est l'incertitude moyenne des valeurs de référence ;
- b_{ms} est la moyenne quadratique des valeurs individuelles du biais, donnée par

$$b_{rms} = \sqrt{\frac{\sum(b_i)^2}{n_r}} \quad (III.23)$$

Dans laquelle

- b_i est la différence entre la valeur moyenne mesurée et la valeur consensuelle de référence du i^{ème} matériau de référence;
- n_r est le nombre de matériaux de référence.

Si les valeurs individuelles du biais et les incertitudes des valeurs de référence varient de façon significative, il peut être nécessaire d'estimer séparément les incertitudes correspondant aux différents cas.

Si un seul matériau de référence est disponible, les résultats des analyses de ce matériau de référence sont considérés comme la meilleure estimation possible de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b.

En cas d'utilisation d'un seul matériau de référence, la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire est donnée par :

$$u_b = \sqrt{b^2 + \left(\frac{s_b}{\sqrt{n_M}}\right)^2 + u_{c_{réf}}^2} \quad (III.24)$$

où

- b est la différence entre la valeur moyenne mesurée et une valeur consensuelle de référence;
- s_b est l'écart-type des valeurs mesurées pour le matériau de référence;
- n_M est le nombre de mesurages du biais sur le matériau de référence;
- $u_{crèf}$ est l'incertitude sur la valeur de référence.

2.2.2 Participation à des comparaisons interlaboratoires :

Les résultats des comparaisons interlaboratoires peuvent être utilisés de la même manière que ceux des analyses des matériaux de référence si l'on considère que la valeur assignée lors de la comparaison interlaboratoires est une estimation suffisamment bonne de la valeur vraie.

Pour déterminer une estimation du biais à partir des résultats de la comparaison interlaboratoires, il convient qu'un laboratoire ait analysé au moins six échantillons différents provenant d'une ou plusieurs campagnes de comparaisons interlaboratoires.

Les différences, D_i, entre les résultats de mesure et les valeurs assignées aux différents échantillons peuvent prendre des valeurs positives ou négatives. Toutes les valeurs de différence servent à estimer la moyenne quadratique des différences, D_{rms} :

$$D_{rms} = \sqrt{\frac{\sum(D_i)^2}{n_{ilc}}} \quad (III.25)$$

Où

- D_i est la différence entre le résultat de mesure et la valeur assignée au ième échantillon provenant de la comparaison interlaboratoires ;
- n_{ilc} est le nombre d'échantillons analysés lors de la comparaison interlaboratoires.

Si les différences individuelles et les incertitudes des valeurs assignées varient de façon significative, il peut être nécessaire d'estimer séparément les incertitudes correspondant aux différents cas.

L'incertitude moyenne des valeurs assignées aux échantillons des comparaisons interlaboratoires qui ont été calculées sous forme de moyenne robuste ou de moyenne arithmétique

à partir des résultats des laboratoires participants (c'est-à-dire la valeur consensuelle), u_{Rw}, est calculée comme suit :

$$\bar{u}_{C_{réf}} = \frac{\sum u_{C_{réf,i}}}{n_{ilc}} \quad (III.26)$$

Où

$$u_{C_{réf,i}} = 1{,}25 * \frac{s_{R,i}}{\sqrt{n_{p,i}}} \quad (III.27)$$

Si la médiane ou la moyenne robuste sont utilisées comme valeur consensuelle,

Où

$$u_{C_{réf,i}} = \frac{s_{R,i}}{\sqrt{n_{p,i}}} \quad (III.28)$$

Si la moyenne arithmétique est utilisée comme valeur consensuelle,

Où

- $u_{Créf}$ est l'incertitude de la valeur assignée à l'échantillon i interlaboratoires;
- n_{ilc} est le nombre d'échantillons analysés lors de la comparaison interlaboratoires;
- $s_{R,i}$ est l'écart-type de la reproductibilité obtenu lors de la comparaison interlaboratoires pour l'échantillon i;
- $n_{p,i}$ est le nombre de laboratoires participants pour l'échantillon i.

Si la valeur assignée n'est pas établie comme indiqué ci-dessus, l'incertitude doit être obtenue directement auprès de l'organisateur du programme de comparaison interlaboratoires.

Enfin, la composante d'incertitude-type associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b,est calculée comme suit :

$$u_b = \sqrt{D_{rms}^2 + \bar{u}_{C_{réf}}^2} \quad (III.29)$$

Où

- D_{rms} est la moyenne quadratique des différences ;
- $u_{Créf}$ est l'incertitude moyenne des valeurs assignées aux échantillons des comparaisons interlaboratoires.

2.2.3 Études de rendement

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, et 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 :

$$u_b = \sqrt{b_{rms}^2 + u_{ajout}^2} \ (III.30)$$

Où

- 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.

La moyenne quadratique des écarts obtenus lors des études de rendement, b_{rms}, est calculée comme suit :

$$b_{ms} = \sqrt{\frac{\sum b_i^2}{n_\eta}} \ (III.31)$$

Où

- b_i est l'écart obtenu lors du rendement théorique (100 %) de la ième étude de rendement ou à partir du rendement moyen si les résultats sont corrigés par rapport à ce rendement moyen;
- n_η est le nombre d'études de rendement.

Si les valeurs de biais individuelles varient de façon significative, il peut être nécessaire d'estimer séparément les incertitudes correspondant aux différents cas.

Le biais obtenu lors des études de rendement est composé des contributions des composantes d'incertitude, u_b et u_{Rw}. Ces contributions peuvent conduire à une surestimation de l'incertitude de mesure. Par conséquent, il convient idéalement que chaque rendement qui est utilisé pour calculer l'écart, b_i, soit un rendement moyen basé sur six déterminations afin de réduire la contribution de la composante u_{Rw}.

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

L'incertitude sur le volume ajouté, u_V, et l'incertitude sur la concentration de la solution ajoutée, u_{conc}.

L'incertitude sur le volume ajouté, u_V , peut souvent être estimée à partir des informations fournies par les fabricants de la verrerie volumétrique de laboratoire. Les erreurs systématiques et aléatoires (répétabilité) doivent être prises en compte. L'erreur systématique est souvent appelée « écart maximal ». Lorsqu'il n'existe pas suffisamment d'informations, une distribution rectangulaire doit être supposée et la composante d'incertitude systématique sur le volume, $u_{V,b}$, doit être ajoutée, calculée comme suit :

$$u_{v,b} = \frac{\varepsilon_{v_{max}}}{\sqrt{3}} \quad (III.32)$$

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

La composante d'incertitude aléatoire sur le volume ajouté, $u_{V,rép}$, fournie par le fabricant est souvent donnée sous forme d'écart-type.

La composante d'incertitude sur le volume ajouté, u_V, est donnée par :

$$u_v = \sqrt{u_{v,b}^2 + u_{v,rép}^2} \quad (III.33)$$

Où

- $u_{v,b}$ est la composante d'incertitude systématique sur le volume ajouté;
- $u_{v,rép}$ est la composante d'incertitude aléatoire sur le volume ajouté (conditions de répétabilité).

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

$$u_{ajout} = \sqrt{u_v^2 + u_{conc}^2} \, (III.34)$$

Où

- u_v est la composante d'incertitude sur le volume ajouté;
- u_{conc} est l'incertitude sur la concentration de la solution ajoutée.

Enfin, la composante d'incertitude-type associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b , est calculée selon l'Équation (**III.30**).

2.3 Calcul de l'incertitude élargie

L'incertitude élargie est également appelée incertitude globale U qui s'obtient en multipliant l'incertitude-type composée $\boldsymbol{u_c(y)}$ 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 %.

4. Évaluation des incertitudes par l'approche interlaboratoires

La norme ISO 5725-2 **[54]** détaille les recommandations générales à suivre lors de la planification d'expériences pour l'estimation numérique de la fidélité des méthodes de mesures aux moyennes d'une expérience interlaboratoires collective selon l'équation (**III.35**).

$$y = m + B + e \quad (III.35)$$

Où :

m est la moyenne générale de tous les résultats obtenus par les laboratoires pour un niveau donné. ***B*** est la composante du biais de laboratoire sous des conditions de répétabilité, et est supposé constant lors de répétitions. La distribution générale, entre laboratoires, de *B* est à la base du concept de reproductibilité. La variance de B est appelée variance interlaboratoires, notéeσ_L^2. Elle inclut la variance due aux changements des équipements, des réactifs, des opérateurs, …

e est l'erreur aléatoire survenant dans chaque mesure sous des conditions de répétabilité. La variance de ***e*** est appelée variance interlaboratoires, notéeσ_W^2. On pourrait s'attendre à ce que les valeurs de variance intra-laboratoire diffèrent d'un laboratoire à l'autre, en raison par exemple de différences dans les compétences des opérateurs. Cependant, la norme suppose que, pour une méthode correctement normalisée et décrite à un niveau de détail suffisant, ces différences sont limitées, et qu'il est justifié d'établir une valeur commune, la moyenne de toutes les variances intra-laboratoires, représentant une estimation non biaisée de la variance de répétabilité, σ_r^2.

Finalement, les valeurs de fidélité consistent en un écart-type de reproductibilité :

$$\sigma_R = \sqrt{\sigma_L + \sigma_r} \ (III.36)$$

Dans la pratique statistique, lorsque la vraie valeur de l'écart-type, $\boldsymbol{\sigma}$, n'est pas connue et est remplacée par une estimation fondée sur un échantillon, le symbole $\boldsymbol{\sigma}$ est alors remplacé par ***s*** pour signaler qu'il s'agit d'une estimation. Ce qui donne : la variance de reproductibilité égale la somme de la variance de répétabilité $S_{r_j}^2$ et de la variance entre laboratoires $S_{L_j}^2$:

$$S_{R_j}^2 = S_{r_j}^2 + S_{L_j}^2 \ (III.37)$$

$S_{R_j}^2$ La variance de reproductibilité

$S_{r_j}^2$ La variance de répétabilité

$S_{L_j}^2$ La variance entre laboratoire

Pour pouvoir établir la variance de la reproductibilité d'une méthode à partir des essais interlaboratoires la norme 5725-2 **[54]** recommandé les étapes suivantes :

4.1 Plan expérimental

Dans le schéma général du plan d'expérience d'un essai interlaboratoires, *q* lots d'échantillons, correspondant à *q* niveaux, envoyés à *p* laboratoires, chaque laboratoire effectuant *n* répétitions dans des conditions de répétabilité, à chacun des *q* niveaux **figure III.9**.

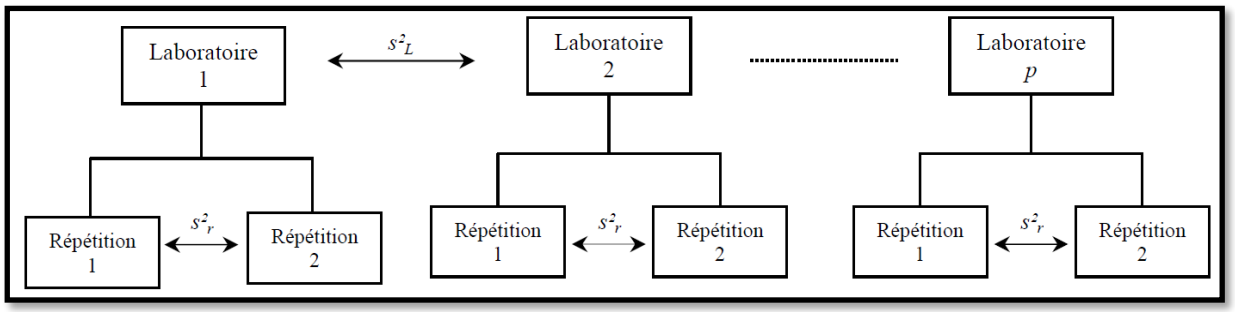


Figure III 9 : Plan expérimental pour une étude interlaboratoires classique en vue de l'évaluation de la reproductibilité et de l'incertitude d'un échantillon (à un niveau de concentration). Les essais sont effectués en deux répétitions dans les conditions de

En ce qui concerne les n répétitions, elles ne sont pas effectuées par le laboratoire sur le même échantillon, mais le laboratoire doit analyser une fois n échantillons différents du même niveau. De fait, la norme privilégie le respect des conditions de répétabilité pour effectuer les répétitions, par rapport à l'indépendance des répétitions.

Au sein d'un laboratoire, le même opérateur doit effectuer toutes les répétitions en condition de répétabilité. Il doit être représentatif de ceux qui effectuent les mesures en routine. Le terme « opérateur » peut désigner une équipe de techniciens se répartissant les différentes étapes de l'analyse, mais toujours de la même façon.

On entend par « laboratoire participant » une combinaison <opérateur, équipements-réactifs, emplacement d'essai>. Donc un même emplacement d'essai, ou laboratoire au sens habituel, peut fournir plusieurs laboratoires participants s'il dispose de plusieurs opérateurs, chacun utilisant des moyens différents, en matière d'équipement, de milieux de culture…. Cette précision peut représenter une opportunité intéressante pour augmenter le nombre de laboratoires participants.

4.2 Analyse statistique

La structure de base pour l'analyse statistique est la combinaison <laboratoire, niveau>, que la norme appelle « cellule ». Rappelons que le niveau est lui-même la combinaison entre un matériau et un niveau de concentration. Dans le cas idéal où les résultats sont complets, le tableau final comporte pq cellules (p laboratoires, q niveaux), chacune contenant n résultats ou répétitions. En pratique, ce tableau présente souvent des données redondantes, manquantes ou aberrantes, définies comme suit :

- Données redondantes : un participant renvoie plus de *n* résultats pour une cellule et s'ils sont tous valides, on sélectionnera au hasard l'effectif correct.
- Données manquantes : les cellules complètement vides seront ignorées dans les calculs, alors que les cellules partiellement vides pourront être prises en compte.

- Données aberrantes : ce sont des valeurs qui s'éloignent tellement des valeurs comparables qu'elles sont considérées comme incompatibles avec celles-ci. Un laboratoire pourra être également considéré comme aberrant s'il renvoie plusieurs résultats anormaux à différents niveaux. Certains ou tous les résultats seront alors écartés.

4.3 Analyse de cohérence statistique

Pour vérifier la cohérence des données, deux approches peuvent être suivies : une technique graphique de cohérence et des tests numériques des valeurs aberrantes.

3.3.1 Technique graphique de cohérence :

L'examen graphique des valeurs aberrantes est effectué à partir des valeurs h et k pour montrer que des laboratoires spécifiques fournissent des ensembles de résultats qui sont de façon marquée différents des autres dans l'étude.

La statistique de cohérence interlaboratoires h_{ij} est calculée à partir de la Ratio de l'écart de la cellule sur l'écart type des moyennes de cellules à ce niveau selon l'équation :

$$h_{ij} = \frac{\bar{y}_{ij} - \bar{\bar{y}}_j}{\sqrt{\frac{1}{(p_j - 1)} \sum_{i=1}^{p_i} (\bar{y}_{ij} - \bar{\bar{y}}_i)^2}} \quad (III.38)$$

La statistique de cohérence interlaboratoires *k* est calculée à partir de la Ratio *kij* de l'écart-type intra-cellule s_{ij} sur l'écart-type intra-cellule commun selon l'équation :

$$k_{ij} = \frac{s_{ij}\sqrt{p_j}}{\sqrt{\sum s_{ij}^2}} \quad (III.39)$$

3.3.1 Détection statistique des valeurs aberrantes

- **<u>Test de Cochran</u>**

Pour une série de p écarts-types S_i, tous calculés avec le même nombre de répétitions (*n*), la statistique *C* du test de Cochran est la suivante :

$$C_{obs} = \frac{s_{max}^2}{\sum_{i=1}^{p} s_i^2} \quad (III.40)$$

Où S^2_{max} est la variance maximale.

Si la valeur C_{obs} est inférieure ou égale à la valeur critique C_{crit} pour 5 %, S^2_{max} est considéré comme acceptable. Si C_{obs} est supérieur à la valeur critique C_{crit}, S^2_{max} est considérée comme aberrante.

- **Test de Grubbs**

Pour un ensemble de moyennes de répétitions $\bar{x}_i \ pour\ i = 1,2,$ ...,p, ordonnées dans un ordre croissant, la statistique Gp du test de Grubbs est calculé afin de tester si la valeur la plus grande $\bar{x}_{p,}$est aberrante :

$$G_P = \frac{\bar{x}_p - \bar{\bar{x}}}{s} \quad (III.41)$$

Pour tester la signification de la plus petite valeur $\bar{x}_i$, la statistique $G1$ du test de Grubbs est calculée :

$$G_1 = \frac{\bar{\bar{x}} - \bar{x}_1}{s} \quad (III.42)$$

Si la statistique Gp ou $G1$ est inférieure ou égale à sa valeur critique à 5 %, $\bar{x}_p$ ou $\bar{x}_1$ est considérée comme satisfaisante. Si la statistique Gp ou $G1$ est entre sa valeur critique à 5 % et sa valeur critique à 1 %, $\bar{x}_p$ ou $\bar{x}_1$ est considérée comme valeur aberrante.

4.4 Estimation des écarts-types de répétabilité et de reproductibilité

Les calculs sont menés selon les étapes suivantes :

- Moyenne générale $\bar{\bar{x}}$ pour une combinaison (matrice x niveau de contamination) :

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\sum_{i=1}^{p} n_i \bar{x}_i}{\sum_{i=1}^{p} n_i} \quad (III.43)$$

où n_i est le nombre de répétitions pour le laboratoire i, $\bar{x}_i$ est la moyenne des répétitions pour le laboratoire i et p est le nombre de laboratoires participants.

- Variance de répétabilité :

$$s_r^2 = \frac{\sum_{i=1}^{p} (n_i - 1) s_i^2}{\sum_{i=1}^{p} n_i} \quad (III.44)$$

- Variance interlaboratoires du laboratoire i, s_i^2,

$$s_i^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_i} (x_j - \bar{x}_i)^2}{n_i - 1} \quad (III.45)$$

- Variance interlaboratoires s_L^2 :

$$s_L^2 = \frac{s_d^2 - s_r^2}{\bar{\bar{n}}} \quad (III.46)$$

- Variance des moyennes de répétitions :

$$s_d^2 = \frac{1}{p-1} \sum_{i=1}^{p} n_i (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 \quad (III.47)$$

$$\bar{\bar{n}} = \frac{1}{p-1} \left[\sum_{i=1}^{p} n_i - \frac{\sum_{i=1}^{p} n_i^2}{\sum_{i=1}^{p} n_i} \right] \quad (III.48)$$

- Variance de reproductibilité s_R^2

$$s_R^2 = s_r^2 + s_L^2 \quad (III.49)$$

4.5 L'incertitude élargie

L'incertitude élargie est calculée en multipliant par un facteur de couverture k l'incertitude-type combinée. La valeur du facteur k dépend du niveau de confiance auquel on souhaite énoncer le résultat et des degrés de liberté effectifs

$$U = k.u_c$$

5. Méthodes Barwick et Ellison

Barwick et Ellison ont élaboré une approche d'estimation de l'incertitude en utilisant trois éléments de validation de la méthode interne, à savoir la fidélité, la justesse et la robustesse **[99,119]**. Le principe de cette approche est de prendre en compte autant de sources d'incertitude que possible. Dans les études de la fidélité et de justesse et pour évaluer les sources restantes au moyen d'études de robustesse ou de données existantes telles que des certificats d'étalonnage ou des études antérieures

- La fidélité est calculée à partir des résultats de reproductibilité interlaboratoires de la méthode.
- La justesse de la méthode doit être prise en compte dans le calcul de l'estimation de l'incertitude afin de couvrir les incertitudes dues au biais de la méthode. Barwick et Ellison décrivent plusieurs possibilités d'estimation de l'incertitude liée à la justesse **[120]**, notamment l'utilisation de données issues de l'analyse d'un matériau de référence certifié représentatif, la comparaison avec une méthode de référence ou standard et les études de récupération. Étant donné qu'aucun matériau de référence certifié n'était disponible pour cette combinaison analyte-matrice, la justesse a été estimée à l'aide d'études de dopage.
- Les tests de robustesse permettent d'étudier simultanément l'effet de plusieurs paramètres sur la performance de la méthode en introduisant délibérément des variations raisonnables et en observant leurs conséquences.
- Le test de robustesse est effectué à l'aide d'un plan factoriel fractionnaire tel que celui décrit dans le Manuel statistique AOAC **[121]**, qui minimise le nombre d'analyses, le temps et l'effort nécessaires pour détecter les influences sur les résultats de mesure. Les tests de robustesse sont préconisés par la décision 2002/657/CE de la Commission européenne **[122]** et par d'autres dans le cadre de la validation des méthodes d'analyse des résidus chimiques dans les aliments.

5.1 Calcul des incertitudes combinées

Après avoir estimé les différentes composantes de l'incertitude, l'étape suivante consiste à combiner les incertitude-types pour obtenir une incertitude-type combinée. La manière dont les

différentes composantes individuelles de l'incertitude doivent être converties en écart-types relatifs. Pour un résultat **y** affecté par les paramètres p, q, r ... qui ont chacun des incertitudes u(p), u(q), u(r), etc. L'incertitude de mesure de la grandeur **y**, notée u(y) est donnée par :

$$\frac{u(y)}{y} = \sqrt{\left(\frac{u(\bar{R}_m)}{\bar{R}_m}\right)^2 + \left(\frac{s_{i(T)}}{\bar{x}}\right)^2 + \left(\frac{u(p)}{p}\right)^2 + \left(\frac{u(q)}{q}\right)^2 + \left(\frac{u(r)}{r}\right)^2} + \cdots \quad (\text{III.}50)$$

Où :

$\left(\frac{u(\bar{R}_m)}{\bar{R}_m}\right)^2$ est la contribution de la composante de la justesse à l'incertitude de ~~la~~ mesure et qui, dans le cas présent, est évaluée en terme d'incertitude du rendement moyen de la méthode.

$\left(\frac{s_{i(T)}}{\bar{x}}\right)^2$ est la contribution de la composante de précision à l'incertitude de ~~la~~ mesure, évaluée en termes de fidélité intermédiaire dépendant du temps,

$\left(\frac{u(p)}{p}\right)^2, \left(\frac{u(q)}{q}\right)^2 et \left(\frac{u(r)}{r}\right)^2$ sont la contribution de la robustesse évaluée en termes d'estimés d'incertitude des déférents facteurs p, q et r de robustesse.

5.2 Calcul d'incertitude élargie :

Pour calculer l'incertitude élargie, l'incertitude type combinée est multiplié par un facteur de couverture k tel que $U = k.u_c$

6. Évaluation de l'incertitude selon la norme ISO 21748

L'approche de l'erreur totale pour l'évaluation des incertitudes des méthodes analytiques a été récemment développée dans notre laboratoire. L'approche proposée permet une estimation simple et rapide de l'incertitude de mesure, sans avoir recours à d'autres expériences supplémentaires, en utilisant seulement les données de la validation notamment les valeurs des intervalles de tolérance. Deux types d'intervalles statistiques seront utilisés dans le cadre de ce travail : les intervalles de type β- Expectation tolérances intervalles (β- Exp TI) les intervalles de type β-Content-Confidence tolérances intervalles (β-CCTI).

Selon la norme l'ISO 21748 **[123]**, le plan expérimental est conçu de manière à ce que les estimations de répétabilité, de reproductibilité et de justesse soient utilisées pour l'estimation de l'incertitude de mesure.

Le modèle statistique de la norme ISO 21748 repose sur l'équation ci-dessous, utilisée dans le cadre des études collaboratives pour une méthode d'essai :

$$y = \mu + \delta + B + e + \sum c_i x_i' \quad (III.51)$$

y est le résultat de la mesure, supposé être calculé à partir d'un fonction appropriée ;

μ est l'espérance (inconnue) de résultats (c'est-à-dire la valeur vraie);

δ est un terme représentant le biais intrinsèque de la méthode,

B est la composante de laboratoire du biais, Δ;

x_i' est l'écart par rapport à la valeur nominale de x_i;

c_i est le coefficient de sensibilité, égal à $\frac{\partial y}{\partial_{x_i}}$;

e est le terme d'erreur aléatoire dans les conditions de répétabilité, ayant une distribution normale de moyenne nulle et de variance σ_r^2 estimée par s_r^2

et,

$\sum c_i\, x_i'$ est la somme des effets de déviation autres que ceux incorporés dans δ, B et e.

Étant donné le modèle décrit par l'équation (III.51), l'incertitude u(y) associée à une observation peut être estimée à l'aide de l'équation (III.52) :

$$u^2(y) = u_{ref}^2 + s_L^2 + \sum c_i^2 u^2(x_i) + s_r^2 \quad (III.52)$$

Où

s_L^2 est la variance estimée de B;

s_r^2 est la variance estimée de e;

u_{ref} est l'incertitude associée au biais de la méthode, δ;

$u(x_i)$ est l'incertitude associée à x_i'.

L'écart type de reproductibilité S_R peut être donné par l'équation suivante :

$$s_R^2 = s_L^2 + s_r^2 \quad (III.53)$$

Donc, l'équation (III.52) peut être réduite comme suit :

$$u^2(y) = u_{ref}^2 + s_R^2 + \sum c_i^2\, u^2(x_i) \quad (III.54)$$

Par ailleurs, suivant les recommandations du guide ISO 21748 **[123]**, l'estimation de l'incertitude d'une mesure Y associée à des observations peut être calculée selon l'équation **(III.54)**. Dans cette équation, le terme $\sum c_i^2\, u^2(x_i)$ est la somme de tous les effets autres que ceux inclus dans s_R et δ, par exemple les effets d'échantillonnage, de la préparation des échantillons à analyser, de la variation de leur composition ainsi que de leur homogénéité et leur stabilité. Dans le cadre d'une étude collaborative par exemple, ce terme peut être simplifié car il est soumis à des écarts autres que ceux donnant lieu au biais de la méthode, au biais du laboratoire ou à l'erreur résiduelle. Dans ces conditions, l'équation **III.55** peut-être simplifiée et devient ainsi :

$$u^2(y) = s_R^2 + u^2\left(\hat{\delta}\right) (III.55)$$

Où

Par ailleurs, si on pose $\delta = \bar{\bar{Z}} - X$ et que X est connue avec une incertitude considérée, dans un premier temps, comme négligeable, la variance de $u^2(\hat{\delta})$ égale à la variance de la moyenne générale $s_{\bar{\bar{z}}}^2$, on trouve :

$$s_{\bar{\bar{z}}}^2 = s_F^2 x \left(\frac{1}{IJ.B^2}\right) \qquad (III.56)$$

Avec

$$B = \sqrt{\frac{Q+1}{J.Q+1}} \qquad (III.57)$$

Si On additionne alors ces deux variances, comme le demande l'équation **III.55,** on trouve que l'incertitude composée de Z égale à :

$$u(Z) \approx s_F \sqrt{1 + \frac{1}{IJ.B^2}} \qquad (III.58)$$

Cette valeur d'incertitude est calculée en exploitant les informations relatives uniquement aux intervalles de tolérance de type *β- Expectation.*

7. Calcul de l'incertitude selon l'approche du Profil d'incertitude

7.1 Calcul des intervalles de tolérance

L'approche de l'erreur totale dédiée à la validation analytique et l'estimation de l'incertitude de mesure utilise essentiellement les intervalles de tolérance pour traduire l'erreur totale (manque de justesse + manque de fidélité) qui caractérise la fiabilité de la méthode étudiée. Dans la littérature, différents types d'intervalle de tolérance existent notamment les intervalles de type β-Expectation tolerance interval (β- Exp TI) et les intervalles de type β-Content-Confidence tolerance interval (β-CCTI).

Ces intervalles de tolérance sont le centre de l'approche de l'erreur totale. En effet, ces intervalles permettent non seulement de tracer (avec aussi les limites d'acceptation) les profils d'exactitude pour vérifier la validité d'une méthode, mais également ils sont directement utilisés pour l'estimation de l'incertitude de mesure. Vu leur utilité importante, leur calcul devient un sujet primordial, ainsi bien que les intervalles de type *β-Exp TI se calcule par la méthode de Mee,* plusieurs méthodes sont développées pour calculer ceux de type *β-Content-Confidence* TI et qui donnent le même résultat telles que la méthode de R. Mee **[81],** la Méthode de **Liao-Lin-Iyer** **[124]** et la méthode par la simulation de Monté Carlo. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés seulement par la méthode de Mee.

- Approche de Mee pour le calcul de *β-Content-Confidence* TI :

Le plan expérimental exigé pour réaliser une validation analytique consiste à faire des mesures répétitives dans des jours différents.

Le modèle statistique pour décrire les valeurs mesurées est donné par :

$$Y_{ij} = \mu + b_i + e_{ij} \quad (III.59)$$

où: $j = 1,2,\dots,n$; $i = 1,2,\dots,a$

Et Y_{ij} désigne la mesure du $i^{ième}$ répétition faite au $j^{ième}$ jour, μ la moyenne générale inconnue, b_i représente l'effet aléatoire, e_{ij} représente le terme d'erreur. On suppose que b_i et e_{ij} sont tous indépendants ayant des distributions normales ainsi $b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ et $e_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2)$.

Donc, Y_{ij}suit aussi une loi normale tel que $Y_{ij} \sim N(0, \sigma_b^2 + \sigma_e^2)$ et σ_b^2 et σ_e^2 représentent les deux composantes de la variance du modèle.

Nous définissons :

$$\bar{Y} = \frac{1}{an}\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n} Y_{ij} \quad (III.60)$$

$$\bar{Y}_i = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} Y_{ij} \quad (III.61)$$

$$SS_b = n\sum_{i=1}^{a}(\bar{Y}_i - \bar{Y})^2 \qquad (III.62)$$

Et

$$SS_e = \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2 \quad (III.63)$$

Également, nous identifions les carrés moyens sous le modèle :

$$MS_b = \frac{SS_b}{a-1} \qquad (III.64)$$

Et

$$MS_e = \frac{SS_e}{a(n-1)} \qquad (III.65)$$

Les estimateurs ANOVA de σ_e^2 et σ_b^2 sont données par :

$$\hat{\sigma}_b^2 = \frac{1}{n}(MS_b - MS_e) \qquad (III.66)$$

Et

$$\hat{\sigma}_e^2 = MS_e \qquad (III.67)$$

Les intervalles de tolérance bilatérale que nous allons construire seront des fonctions de $\bar{Y}$, $\hat{\sigma}_b^2$ and $\hat{\sigma}_e^2$. Ils seront comme suit :

$$\bar{Y} \pm k\hat{\sigma}_m \qquad (III.68)$$

où :

$$\hat{\sigma}_m^2 = \hat{\sigma}_e^2 + \hat{\sigma}_b^2 \qquad (III.69)$$

K_{tol} est le facteur de tolérance qui satisfait, pour *β-content tolerance interval* bilatérale dans le cas d'une ANOVA équilibré à un seul facteur, la condition suivant :

$$P_{\hat{Y},\hat{\sigma}_e^2,\hat{\sigma}_b^2}\{P_Y[\bar{Y} - K_{tol}\hat{\sigma}_m < Y < \bar{Y} + K_{tol}\hat{\sigma}_m | \bar{Y}, \hat{\sigma}_m] \geq \beta\} = \gamma \qquad (III.70)$$

Les probabilités β et γ représentent respectivement le contenu et la confiance de l'intervalle de tolérance **[64,81]**.

On a l'approximation Satterthwaite pour approximer la distribution Chi-deux (χ^2) associée à $\hat{\sigma}_m^2$:

$$R = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_e^2} \qquad (III.71)$$

Et

$$R_0 = \frac{\sigma_b^2 + \sigma_e^2}{n\sigma_b^2 + \sigma_e^2} = \frac{R+1}{nR+1} \qquad (III.72)$$

Notons que :

$$\bar{Y} \sim N\left(\mu, \frac{n\sigma_b^2 + \sigma_e^2}{an}\right), \frac{SS_b}{n\sigma_b^2 + \sigma_e^2} \sim \chi_{a-1}^2 \; et \; \frac{SS_e}{\sigma_e^2} \sim \chi_{n(a-1)}^2 \quad (III.73)$$

χ_υ^2 représente la distribution chi-deux avec υdegrés de liberté.

On peut conclure que :

$$\frac{\hat{\sigma}_m^2}{\sigma_m^2} \sim \frac{\chi_f^2}{f} \quad (III.74)$$

où:

$$f = \frac{(R+1)^2}{\frac{(R+n^{-1})^2}{(a-1)} + \frac{(1-n^{-1})}{an}} \quad (III.75)$$

L'équation (Eq. III.61) peut s'écrire :

$$P_{Z,\chi_f^2} = \left[\Phi\left(\frac{Z}{\sqrt{anR_0}} + k\sqrt{\frac{\chi_f^2}{f}}\right) - \Phi\left(\frac{Z}{\sqrt{anR_0}} - k\sqrt{\frac{\chi_f^2}{f}}\right) \geq \beta\right] = \gamma \qquad (III.76)$$

Où Φ()représente la fonction de distribution normale et Z est une variable centrée réduite **[61–70]**.

$$\hat{R} = max\left[0, \frac{1}{n}\left(\frac{MS_b}{MS_e} - 1\right)\right] \quad (III.77)$$

L'estimation du facteur *k* exige la résolution de l'équation suivante :

$$\sqrt{\frac{2}{\pi h}}\int_0^{\infty} P_L\left(L \geq \frac{\chi^2_{1;\beta}(x^2)}{k^2}\right) e^{-x^2/2h} dx = \gamma \quad (III.78)$$

Avec $h = \frac{1}{anR}$ et $L = \frac{\chi^2_f}{f}$

Une approximation de *k* qui satisfait l'intégrale ci-dessus est donnée par la formule suivante :

$$k \approx \sqrt{\frac{f\chi^2_{1;\beta}(h)}{f\chi^2_{f*;1-\gamma}}} \quad (III.79)$$

7.2 Évaluation des incertitudes

Le calcul de l'incertitude de mesure d'une méthode d'analyse par l'approche de l'erreur totale est très aisé, il ne demande pas des efforts ou des expériences supplémentaires. En effet les informations importantes de la phase de validation telle que les valeurs des intervalles de tolérances, qui englobent toutes les sources des erreurs, seront utilisées pour calculer l'incertitude de mesure de la méthode en question.

Selon l'approche de Mee, on peut écrire que :

$$\bar{Y} \pm t(\upsilon)\mathrm{k}\hat{\sigma}_{\mathrm{M}} \quad (III.80)$$

Ainsi, on peut vérifier facilement que :

$$u^2(Z) = k^2\hat{\sigma}_M^2 \quad (III.81)$$

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

$$\bar{Y} \pm t(\upsilon)\mathrm{u(Z)} \quad (III.82)$$

Si on développe l'équation (III.82), on peut écrire :

$$U = \bar{Y} + t(\upsilon)\mathrm{u(Z)} \quad (III.83)$$

Et :

$$L = \bar{Y} - t(\upsilon)\mathrm{u(Z)} \quad (III.84)$$

Avec :

- U : la limite de tolérance supérieure ;
- L : la limite de tolérance inférieure.
- t(υ) est $\frac{1+\gamma}{2}$ quantile de student avec υ le degré de liberté.

Finalement, l'incertitude du mesurande Z sera exprimée de la manière suivante **[61–70]**:

$$u(Z) = \frac{U - L}{2t(\upsilon)} \quad (II.11)$$

Ainsi, d'après cette équation, l'incertitude de mesure est une simple déduction à partir des intervalles de tolérance bilatéraux.

Il y a lieu de noter que deux scénarios se présente pour estimer l'incertitude en utilisant l'équation ($\boldsymbol{II.11}$) :

- Si on considère que l'incertitude de mesure s'exprime selon l'équation (**III.55**), alors les limites [L, U] sont calculées en utilisant la β-expectation tolérance intervalle
- Si on considère que l'incertitude de mesure s'exprime selon l'équation (**III.54**), cela veut dire de prendre en compte d'autres sources d'erreurs qui affecte la mesurande, alors les limites [L, U] sont calculées en utilisant la β-γ-content tolérance intervalle.

V. Conclusion

L'incertitude de mesure est considérée comme une indication de la qualité des résultats de mesure, sans laquelle ces résultats ne pourraient pas être comparés entre eux, avec des valeurs de référence certifiées ou avec une norme. C'est pourquoi les laboratoires accrédités ISO/IEC 17025 v2017 sont obligés d'évaluer les incertitudes des méthodes utilisées.

Pour cette raison, nous avons présenté dans ce chapitre un aperçu sur les fondements statistiques d'estimation d'incertitude via :

- La méthode GUM « Bottom-up » comme étant l'approche la plus populaire et qui est basée sur l'identification et la quantification de tous les composants de l'incertitude de mesure.
- La norme ISO 11325 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),
- Aux moyennes d'une expérience interlaboratoires collective selon la norme ISO5720 et les données de validation selon la norme ISO 21748.

Dans le même sens, nous avons montré que la stratégie du profil d'incertitude peut être retenue pour évaluer l'incertitude des résultats d'analyse en utilisant les informations obtenues à partir du processus de validation.

Chapitre IV

Etude comparative des estimés d'incertitude obtenu via le Profil d'incertitude et l'ISO11352 : applications d'une méthode d'analyse de 21 éléments dans l'eau potable par ICP-MS

I. Introduction

S'il existe un domaine où le contrôle qualité doit être effectué dans le cadre d'un système métrologique rigoureux, c'est bien le domaine d'analyse de l'eau. En effet, les défis majeurs du 21ème siècle sont, sans aucun doute, celui de l'eau au premier plan, ainsi que des sols cultivables et de l'énergie. Cela est dû à un problème de qualité et de quantité d'eau disponible auquel l'humanité sera confrontée dans les prochaines décennies et qui devra être surmontée. Certains pays en développement, privés de quantités d'eau suffisantes, connaîtront inévitablement un ralentissement de leur développement lié à l'épuisement quantitatif de leurs ressources en eau. Tandis d'autre pays, "riches" en eau, verront la pollution de leurs ressources croître à un tel niveau qu'il sera difficile d'y remédier.

À cet égard, les pays économiquement développés seront de plus en plus exigeants sur la qualité de leurs eaux ainsi que sur la sensibilité et le nombre d'inspections à effectuer sur l'eau distribuée et l'eau rejetée dans l'environnement.

Une chimie analytique efficace et une microbiologie de l'eau sont évidemment nécessaires pour relever ces défis, basées sur des méthodes de dosage fiables, précises et sensibles, si possible miniaturisées et "en ligne". En effet, ces méthodes analytiques sont (et seront toujours) des outils indispensables pour diagnostiquer et prévoir l'évolution de la qualité des eaux naturelles souterraines, superficielles douces et marines, pour contrôler la qualité des eaux distribuées destinées à la consommation humaine et celle des effluents rejetés, ou pour surveiller le fonctionnement des procédés de traitement et de purification de l'eau des effluents aqueux urbains et industriels.

Actuellement, les analyses chimiques et physico-chimiques sont réalisées au moyen de techniques instrumentales sophistiquées telles que la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). De plus, cet instrument est devenu une technique mature utilisée dans de nombreux laboratoires. Les performances et la mise en œuvre relativement aisée de l'ICP-MS ont contribué à en faire la technique analytique de base de choix dans le domaine de l'analyse de l'eau **[62]**. Néanmoins, les mesures ICP-MS dans le domaine de l'ultra-trace nécessitent que l'analyste soit vigilant à plusieurs niveaux, à savoir (i) la préparation et l'introduction de l'échantillon, (ii) l'étalonnage et l'analyse par l'instrument **[66]**. Tous ces facteurs influencent la fiabilité et la qualité des résultats et sont donc sources d'erreurs significatives **[64,65,125].**

Il est clair que la confirmation de la performance d'une méthode analytique nécessite sans aucun doute une validation analytique et l'évaluation de l'incertitude de mesure. Ainsi, les procédures analytiques utilisant ICP-MS comme technique instrumentale ne peuvent pas échapper à cette

règle. Rétrospectivement, la mise en œuvre d'une approche globale qui permet à la fois la validation et l'estimation de l'incertitude des méthodes analytiques, en particulier celles utilisant ICP-MS, est la préoccupation majeure des laboratoires d'analyse de l'eau.

Devant cet état de fait, ce chapitre a un double objectif, d'une part, la validation analytique par profil d'incertitude d'une méthode destinée à déterminer en temps réel, 21 oligo-éléments et ultra-oligo-éléments - Li, Be, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb, Ag et Hg (en utilisant l'or comme stabilisant au mercure) - par ICP-MS dans l'eau potable.

Dans le même contexte, une nouvelle équation probabiliste a été dévoilée pour la première fois afin de soutenir les résultats révélés par notre démarche, Basée sur le concept d'incertitude, cette équation permet en fait de calculer le risque qu'une mesure analytique tombe en dehors des limites d'acceptation.

Comme deuxième objectif, ce chapitre traite un sujet sensible et d'actualité pour les laboratoires d'analyses accrédités, à savoir l'incertitude de mesure. En fait, notre méthode spectroscopique d'analyse élémentaire de l'eau potable a fait l'objet d'une évaluation de son incertitude de mesure en bénéficiant de la formule innovante développée par SAFFAJ et IHSSANE **[62]** et en exploitant exclusivement les données de validation. Afin de confirmer la pertinence des estimations de l'incertitude par cette formule, une comparaison avec une ligne directrice normative, en l'occurrence ISO 11352 **[116]**, a été effectuée.

II. Matériels et méthodes

1. Standards et réactifs

Les solutions standards ont été préparées à partir des solutions étalons commerciale :

- Solution multiéléments Tun F Thermo Fisher a été utilisée pour l'optimisation de détecteur ;
- Solution multiéléments Tun A Thermo Fisher a été utilisée pour avoir une optimisation maximum d'une large gamme des masses ;
- Solution multiéléments CL-CAL-2 SPEX Horiba et N9300281 Perkin Elmer Pure à une concentration de 100 $mg.L^{-1}$, ont été utilisées pour la préparation des solutions d'étalonnage et de validation ;
- Solution étalon de Mercure SPEX Horiba à une concentration de 100 $mg.L^{-1}$ a été utilisée pour la préparation des solutions d'étalonnage et de validations ;
- Solutions étalons de Scandium, Yttrium, Indium et Rhénium SPEX Horiba à une concentration de 100 $mg.L^{-1}$, ont été utilisées pour la préparation des standards interne.

Tous les standards ont été préparés avec une eau ultra-purifie (conductivité < 0.1 µs.cm^{-1}) avec un système de purification Milli-QTM PLUS et acidifier à 2% par un acide nitrique Suprapur (67% v/v) (VWR Fontenay-sous-Bois).

2. Appareillage et condition d'utilisation

Un Thermo Fisher X Séries II (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Allemagne) avec un échantillonneur automatique ASX-510 (Cetac, Omaha, Nebraska, USA) a été utilisé en configuration standard dans cette étude. Le système d'introduction est composé d'un nébuliseur micro-centrique Micromist (Glass Expansion, USA) associe à une chambre de nébulisation dite de Scott double passage refroidie à 2 °C par effet Peltier. La puissance du plasma est réglée à 1550 W, un débit d'argon dans le plasma de 4,5 L / min, le débit de nébulisation (appoint + nébulisation) est de 1,2 L/min et la profondeur d'échantillonnage (distance cône – torche) est de 9 mm.

L'appareil est optimisé pour attendre des valeurs de signal appropriées, (^{7}Li, ^{56}Co, ^{115}In et ^{238}U. et un ratio d'oxyde (^{138}Ba^{++}/^{138}Ba) et (^{156}Ce O/^{140}Ce +) inférieure à 3%.

3. Préparation des solutions standards

3.1 Solutions utilisées pour l'étalonnage

Les normes d'étalonnage ont été élaborées à différents niveaux de concentration d'analytes, y compris une solution à blanc. Tout d'abord, 50 mL d'une solution mère à plusieurs éléments a été préparée dans une fiole en polyéthylène et diluée dans de l'eau ultrapure. À partir de cette solution mère multiéléments, nous avons préparé les solutions correspondant à chaque niveau de concentration des éléments en ajoutant de l'eau ultrapure dans une fiole de 50 mL en polyéthylène.

Toutes les solutions ont été préparées à l'aide de trois micropipettes automatiques présentant différents volumes de travail (100, 1000 et 5 000 µL). Les plages de concentration des éléments se situaient entre LQ et 100 µg.L^{-1}, tandis que celles de l'élément Hg étaient comprises entre 0,5 et 5 µg.mL^{-1}. Une concentration de 10 µg.L^{-1} Sc, Y, In et Re a été ajoutée à chaque échantillon comme étalon interne et 5 µg.mL^{-1} d'or pour stabiliser le mercure.

3.2 Solutions utilisées pour la validation

Des solutions de validation indépendantes ont été préparées dans des fioles en polyéthylène à des concentrations comprises entre LQ et 100 µg.L^{-1} et LQ–5 µg.L^{-1} pour le mercure avec l'ajout d'une solution d'eau potable à une concentration de Mg 44mg.L^{-1}, Ca 70 g.L^{-1}, Na 4 g.L^{-1}, K 1 g.L^{-1} et <LQ pour les autres éléments. Une concentration de 10 µg.L^{-1} de Sc, Y, In et Re ont été ajoutées à chaque échantillon comme étalon interne et à 5 µg.L^{-1} d'or pour stabiliser le mercure.

III. Validation de la méthode

1. Sélectivité

La sélectivité de la méthode a été étudiée en analysant l'élément désiré dans diverses solutions aqueuses dopées avec des sulfates, des nitrates, des carbonates et des chlorures. Aucune interférence n'a été observée au m/z pour les 21 éléments étudiés, indiquant que la méthode fournit une sélectivité satisfaisante Figure **IV-1**.

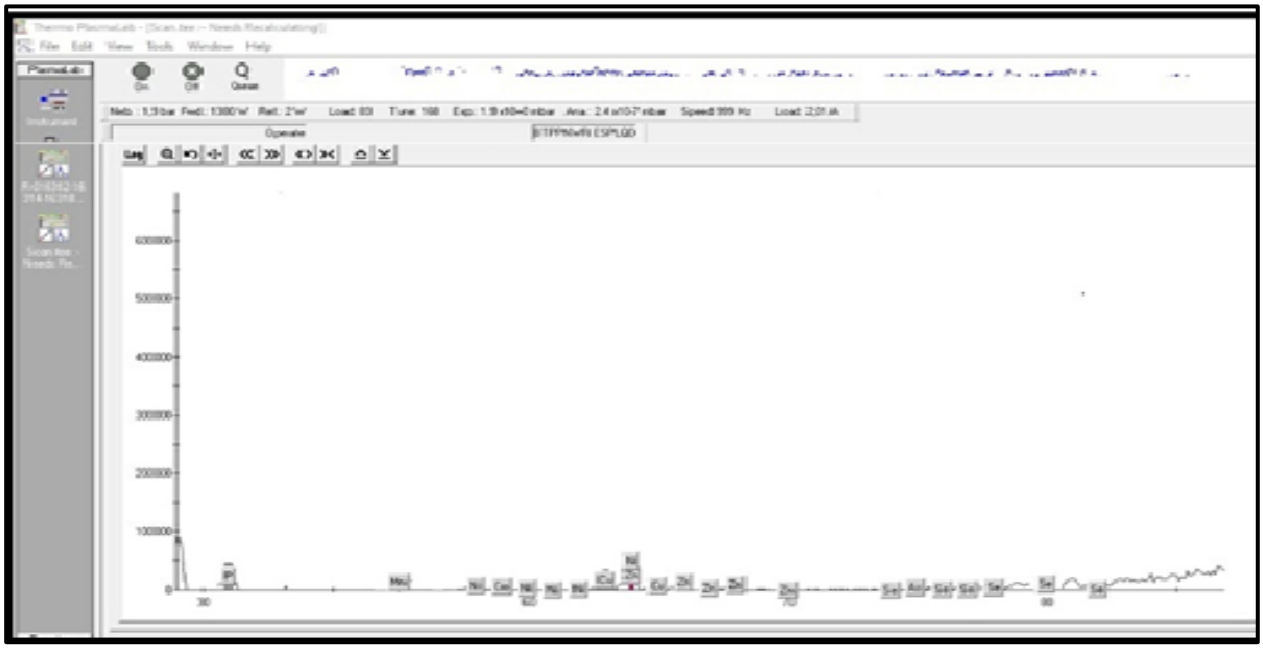


Figure IV.1 : Étude de la sélectivité d'analyse de 21 éléments étudiés dans une solution dopée avec des sulfates, des nitrates, des carbonates et des chlorures

2. Fonction de réponse

La fonction de réponse d'une méthode ICP-MS est un critère important qui doit être pris en compte en phase de validation car elle correspond à l'évaluation de la relation entre la réponse m/z et la concentration d'analyte. La stratégie basée sur β-γ-content tolérance intervalle pour l'incertitude de mesure globale a été utilisée pour sélectionner la fonction d'étalonnage la plus appropriée pour la détermination de 21 éléments étudiés dans des échantillons d'eau potable.

Le modèle de régression sélectionné doit être celui qui permet tout d'abord de quantifier avec précision les éléments étudiés ainsi que de fournir le plus petit biais sur la plage de concentration la plus large. À partir de chaque fonction de réponse testée, nous avons déterminé les concentrations prédites pour calculer par la suite la justesse et la fidélité à chaque niveau de concentration. Plusieurs modèles de régression ont été ajusté afin d'analyser la relation entre concentration et réponse analytique : le modèle linéaire simple, le modèle de régression quadratique, la régression linéaire après transformation de racine carrée, le modèle linéaire pondéré 1/x, le modèle quadratique pondéré 1/x.

Après avoir testé les différentes fonctions de réponse, les **tableaux IV.1, IV.2 et IV.3**, notre choix a été fixé sur une régression linéaire simple qui nous a permis une bonne prédiction inverse et des résultats de validation satisfaisants.

Tableau IV.1 : Résultats de taux de recouvrement de la méthode d'analyse des analyses de Li, Fe, As, Be, Ti et V par ICP-MS obtenus via les différents modèles de régression

	Concentration µg/L	Linéaire simple	Linéaire simple pond 1/X	Log Y - log X	Racine Y - Racine X	Linéaire quadratique	Linéaire quadratique pondérée 1/X
Li	0,5	102,09	118,85	145,34	120,76	121,45	121,53
	1	100,16	108,30	103,51	98,72	109,01	108,84
	2,5	100,63	103,59	86,84	90,99	103,13	102,80
	5	99,73	100,96	83,38	90,48	100,16	99,79
	10	99,43	99,80	85,02	92,59	98,91	98,54
	25	99,79	99,64	92,38	96,85	98,89	98,58
	50	100,05	99,72	100,20	99,79	99,40	99,21
	100	100,23	99,82	109,54	102,18	100,46	100,54
Fe	2,5	93,78	785,15	848,84	1077,95	340,86	352,78
	5	100,32	405,36	395,70	571,54	173,62	179,86
	10	100,49	214,63	228,74	317,76	89,80	93,19
	25	99,73	100,04	138,39	167,33	39,53	41,21
	50	100,20	61,99	129,28	121,88	22,91	24,05
	100	101,17	43,17	188,93	106,19	14,88	15,79
As	1	99,19	47,03	83,82	61,58	48,50	48,50
	2,5	99,76	80,19	76,11	72,80	84,58	84,58
	5	99,84	91,12	78,24	81,02	96,19	96,19
	10	100,20	96,92	83,44	88,74	101,97	101,97
	25	99,45	99,40	92,21	95,86	103,16	103,16
	50	99,69	100,73	101,55	100,67	102,28	102,28
	100	100,66	102,27	113,80	105,24	99,84	99,84
Be	0,5	101,36	107,78	157,26	124,84	118,55	108,90
	1	99,97	103,08	110,91	93,99	107,80	103,33
	2,5	99,35	100,49	80,83	80,65	101,58	100,21
	5	100,23	100,70	76,00	81,84	100,61	100,27
	10	100,85	100,99	79,75	86,89	100,36	100,51
	25	100,25	100,19	93,29	94,20	99,44	99,79
	50	100,05	99,93	110,53	99,70	99,48	99,74
	100	100,08	99,92	134,37	104,58	100,28	100,19
Ti	0,5	100,68	57,41	121,25	84,90	58,03	61,63
	1	100,13	82,93	97,62	80,74	83,23	84,83
	2,5	100,27	98,66	79,13	85,29	98,70	99,17
	5	100,85	104,53	75,06	92,03	104,53	104,59
	10	100,87	107,04	75,03	98,23	107,01	106,90
	25	100,11	107,77	78,05	104,61	107,70	107,57
	50	100,12	108,24	82,91	108,87	108,20	108,13
	100	100,14	108,57	89,08	112,34	108,69	108,71
V	0,5	98,08	98,86	140,61	111,74	80,17	99,46
	1	99,97	100,32	126,92	89,70	91,82	100,44
	2,5	100,17	100,26	95,23	81,34	97,86	100,10
	5	100,97	100,98	89,62	83,86	100,62	100,74
	10	100,53	100,49	91,54	88,18	101,03	100,24
	25	99,76	99,70	102,36	94,65	100,52	99,48
	50	100,12	100,05	116,65	99,99	100,62	99,94
	100	100,37	100,34	135,17	104,46	100,26	100,48

Tableau IV.2 : Résultats du taux de recouvrement de la méthode d'analyse des analyses de Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Se et Pb par ICP-MS obtenus via les différents modèles de régression

	Concentration µg/L	Linéaire simple	Linéaire simple pond 1/X	Log Y - log X	Racine Y - Racine X	Linéaire quadratique	Linéaire quadratique pondérée 1/X
Cr	0,5	100,17	97,41	131,67	102,38	82,83	97,08
	1	99,06	97,69	93,96	88,34	91,15	97,52
	2,5	99,81	99,27	81,69	85,40	97,56	99,21
	5	99,49	99,23	80,92	87,41	99,17	99,24
	10	100,00	99,87	85,30	91,58	100,44	99,87
	25	100,06	100,02	95,61	96,77	100,78	100,02
	50	100,50	100,49	106,97	100,57	100,96	100,48
	100	100,36	100,37	120,34	103,13	100,22	100,38
Mn	0,5	97,99	103,23	125,34	100,48	90,76	104,14
	1	99,96	102,50	104,49	90,37	96,69	102,69
	2,5	99,36	100,29	89,53	87,13	98,44	100,06
	5	98,25	98,64	86,24	88,19	98,10	98,29
	10	99,77	99,88	89,07	92,83	99,97	99,49
	25	100,38	100,33	95,10	97,72	100,69	99,99
	50	100,70	100,60	101,27	100,77	100,91	100,44
	100	100,20	100,07	107,70	102,42	100,13	100,30
Co	1	98,24	89,06	105,58	71,69	80,99	106,83
	2,5	99,33	110,48	197,27	82,23	83,22	96,07
	5	99,36	117,10	163,38	95,17	84,05	92,62
	10	99,48	120,54	182,27	109,14	85,13	91,79
	25	99,94	123,08	282,78	126,31	88,61	95,30
	50	100,68	124,42	275,24	137,10	105,92	105,70
	100	100,35	124,46	337,93	144,81	100,40	100,49
Ni	1	101,53	108,12	106,29	94,41	110,85	108,42
	2,5	100,95	103,39	88,00	84,77	103,57	102,90
	5	100,68	101,74	83,48	85,67	101,12	101,02
	10	101,26	101,62	86,79	90,28	100,68	100,84
	25	100,03	99,98	96,44	95,45	99,07	99,33
	50	99,85	99,67	108,73	99,67	99,17	99,36
	100	100,13	99,87	125,07	103,62	100,37	100,30
	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cu	5	99,52	99,89	78,60	85,29	99,93	99,52
	10	100,34	100,44	86,11	89,86	99,84	100,03
	25	99,81	99,76	96,13	95,40	98,97	99,41
	50	99,98	99,87	108,61	99,79	99,37	99,71
	100	100,08	99,95	124,71	103,42	100,30	100,18
Zn	2,5	100,73	101,11	82,24	82,63	99,83	101,07
	5	99,50	99,68	81,68	83,97	99,34	99,63
	10	100,01	100,09	85,85	89,04	100,21	100,04
	25	99,83	99,84	97,22	95,49	100,13	99,80
	50	100,14	100,13	110,37	100,21	100,35	100,11
	100	100,12	100,10	126,22	103,77	100,05	100,13
Se	5	99,53	99,59	87,68	92,07	99,75	99,22
	10	100,17	100,14	96,63	95,02	99,91	99,72
	25	100,19	100,10	102,66	98,16	99,74	99,75
	50	100,12	100,01	108,53	100,08	99,80	99,84
	100	100,08	99,96	115,14	101,61	100,19	100,19
Pb	5	100,60	100,84	111,35	85,40	100,31	101,17
	10	99,69	99,86	108,93	82,69	100,07	100,22
	25	100,39	100,51	103,30	81,69	101,02	100,82
	50	100,14	100,25	98,39	81,07	100,58	100,39
	100	100,35	100,45	94,18	80,79	100,21	100,26

Tableau IV.3 : Résultats du taux de recouvrement de la méthode d'analyse des analyses de Sn, Cd, Sr, Ag, Sb, Mo et Hg par ICP-MS obtenus via les différents modèles de régression

	Concentration µg/L	Linéaire simple	Linéaire simple pond 1/X	Log Y - log X	Racine Y - Racine X	Linéaire quadratique	Linéaire quadratique pondérée 1/X
Sn	1	99,38	95,82	101,98	85,41	95,30	95,81
	2,5	99,85	100,02	91,26	92,93	99,83	100,03
	5	99,80	99,89	91,84	95,08	99,81	99,90
	10	99,58	99,62	92,91	96,72	99,58	99,63
	25	100,12	100,14	96,37	99,22	100,13	100,15
	50	100,52	100,53	99,80	100,74	100,52	100,53
	100	100,36	100,36	103,49	101,43	100,38	100,36
Cd	0,5	99,52	103,25	103,85	108,98	103,89	106,36
	1	100,97	102,79	103,12	98,92	102,93	104,09
	2,5	99,87	100,53	97,98	94,60	100,38	100,76
	5	98,35	98,63	101,24	94,38	98,40	98,51
	10	100,38	100,47	113,34	98,75	100,21	100,20
	25	98,90	98,88	129,95	100,39	98,66	98,60
	50	100,27	100,21	150,69	103,88	100,10	100,05
	100	100,05	99,97	172,46	105,25	100,11	100,13
Sr	0,5	100,68	124,74	122,11	116,98	130,81	127,77
	1	100,16	111,88	111,08	103,07	113,86	112,41
	2,5	99,76	104,09	98,97	96,85	103,67	103,15
	5	100,97	102,82	97,49	97,52	101,62	101,42
	10	99,77	100,38	96,30	97,08	98,94	98,89
	25	99,94	99,81	98,37	98,68	98,52	98,56
	50	100,14	99,77	100,79	99,91	99,12	99,16
	100	100,08	99,59	103,29	100,70	100,46	100,44
Ag	0,5	102,09	149,18	157,80	136,82	123,56	154,02
	1	99,97	122,94	122,41	112,20	109,75	123,58
	2,5	99,35	107,84	103,24	100,04	102,14	106,00
	5	100,23	103,88	98,77	98,38	100,71	101,27
	10	99,48	100,73	96,32	97,35	98,89	97,94
	25	98,90	98,71	96,09	97,57	97,90	96,39
	50	100,14	99,45	98,56	99,62	99,41	98,30
	100	100,35	99,42	100,45	100,57	100,63	101,05
Sb	0,5	101,36	107,04	113,32	103,12	90,50	107,85
	1	101,13	103,88	103,64	98,70	96,20	104,01
	2,5	99,87	100,87	97,99	96,57	98,47	100,60
	5	98,35	98,77	95,82	95,68	98,09	98,38
	10	100,38	100,51	98,22	98,57	100,69	100,09
	25	98,90	98,86	98,08	98,20	99,38	98,51
	50	100,27	100,16	100,80	100,26	100,60	99,99
	100	100,05	99,92	102,04	100,57	99,95	100,16
Mo	0,5	99,72	132,65	133,47	104,53	116,89	135,50
	1	99,06	115,18	115,67	98,58	106,91	115,60
	2,5	99,81	105,83	107,28	97,50	102,04	104,79
	5	100,04	102,70	103,76	97,94	100,42	101,22
	10	99,58	100,55	100,82	98,09	99,10	98,98
	25	100,12	100,09	98,99	99,53	99,31	98,77
	50	100,27	99,90	97,67	100,26	99,68	99,26
	100	100,05	99,51	96,15	100,50	100,28	100,43
Hg	0,5	100,02	101,96	103,19	79,36	140,98	142,20
	1	99,65	100,44	100,75	88,29	100,03	100,19
	2,5	100,11	100,21	102,12	99,26	63,59	63,37
	5	99,75	99,63	104,24	105,11	44,94	44,70

3. Justesse

Également appelé erreur systématique, le test de justesse exprime la proximité entre la moyenne et la valeur de référence acceptée **[126]**. L'erreur systématique de la méthode analytique a été déterminée en calculant le biais relatif (%). Les **tableaux IV.4, IV.5 et IV.6** montrent que, le biais relatif ne dépasse point la valeur de 6,22%, quel que soit la nature de l'élément analysé et son niveau de concentration. La justesse de la méthode est acceptable car le biais relatif n'a pas dépassé la valeur de ± 10% pour les 21 éléments étudiés.

4. Fidélité

La fidélité de la méthode spectroscopique a été évaluée en calculant la répétabilité (variance intra-jour) et la fidélité intermédiaire (variance inter-jours) à chaque niveau de concentration des standards de validation. Comme le montrent **les tableaux IV.4, IV.5 et IV.6**, les valeurs d'écart type relatif pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire se situaient entre 0,16% et 7,89% indépendamment de la nature de l'élément considéré et de son niveau de concentration. La fidélité de la méthode ICP-MS était également satisfaisante, puisque les valeurs RSD pour les éléments étudiés ne dépassaient point la limite d'acceptation de ± 10%.

Tableau IV.4 : Résultats d'étude de la justesse et fidélité d'analyse de Li, Fe et As par ICP-MS dans l'eau potable

		Justesse		Fidélité	
Eléments	Concentration. µg.L-1	Biais Relative %	Recouvrement (%)	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
Li	0,5	-2,09	102,09	1,58	3,70
	1	-0,16	100,16	1,66	2,22
	2,5	-0,63	100,63	1,27	2,19
	5	0,27	99,73	1,17	1,78
	10	0,57	99,43	1,18	1,53
	25	0,21	99,79	0,23	0,51
	50	-0,05	100,05	0,16	0,17
	100	-0,23	100,23	1,22	1,22
Fe	2,5	6,22	93,78	1,65	7,89
	5	-0,32	100,32	0,19	1,69
	10	-0,49	100,49	0,50	1,58
	25	0,27	99,73	0,40	1,17
	50	-0,20	100,20	0,35	0,45
	100	-1,17	101,17	0,67	1,88
As	1	0,81	99,19	1,04	2,78
	2,5	0,24	99,76	0,89	1,31
	5	0,16	99,84	0,84	1,36
	10	-0,20	100,20	0,23	1,21
	25	0,55	99,45	0,40	1,57
	50	0,31	99,69	0,37	0,91
	100	-0,66	100,66	0,42	0,88

Tableau IV.5 : Résultats d'étude de la justesse et fidélité d'analyse de Be, Ti, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu et Zn par ICP-MS dans l'eau potable

		Justesse		Fidélité	
Eléments	Concentration μgl^{-1}	Biais Relative	Recouvrement (%)	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
Be	0,5	-1,36	101,36	0,34	1,68
	1	0,03	99,97	1,56	1,81
	2,5	0,65	99,35	1,29	1,47
	5	-0,23	100,23	0,95	0,99
	10	-0,85	100,85	0,75	1,20
	25	-0,25	100,25	0,56	0,98
	50	-0,05	100,05	0,16	0,17
	100	-0,08	100,08	0,49	0,59
Ti	0,5	-0,68	100,68	2,02	2,02
	1	-0,13	100,13	1,02	2,20
	2,5	-0,27	100,27	1,27	1,29
	5	-0,85	100,85	0,79	1,83
	10	-0,87	100,87	1,04	1,77
	25	-0,11	100,11	0,25	0,32
	50	-0,12	100,12	0,43	0,87
	100	-0,14	100,14	0,42	0,45
V	0,5	1,92	98,08	1,61	3,80
	1	0,03	99,97	1,86	2,63
	2,5	-0,17	100,17	0,68	2,07
	5	-0,97	100,97	0,63	1,66
	10	-0,53	100,53	0,45	1,32
	25	0,24	99,76	0,32	0,62
	50	-0,12	100,12	0,43	0,87
	100	-0,41	100,41	0,38	0,56
Cr	0,5	-0,17	100,17	1,75	2,46
	1	0,94	99,06	1,36	2,17
	2,5	0,19	99,81	0,82	1,74
	5	0,51	99,49	1,08	2,04
	10	0,00	100,00	0,55	0,86
	25	-0,06	100,06	0,21	0,40
	50	-0,50	100,50	0,21	0,87
	100	-0,36	100,36	0,51	0,60
Mn	0,5	2,01	97,99	1,50	3,62
	1	0,04	99,96	1,03	1,28
	2,5	0,64	99,36	0,80	1,66
	5	1,75	98,25	1,79	2,70
	10	0,23	99,77	0,68	0,87
	25	-0,38	100,38	0,82	0,82
	50	-0,70	100,70	0,69	1,17
	100	-0,20	100,20	0,71	0,71
Co	1	1,76	98,24	2,20	3,80
	2,5	0,67	99,33	1,14	1,75
	5	0,64	99,36	0,36	1,15
	10	0,52	99,48	0,78	0,99
	25	0,06	99,94	1,03	1,03
	50	-0,68	100,68	0,60	1,18
	100	-0,35	100,35	0,36	0,50
Ni	1	-1,53	101,53	2,31	2,65
	2,5	-0,95	100,95	1,36	1,86
	5	-0,68	100,68	0,48	1,57
	10	-1,26	101,26	2,30	2,78
	25	-0,03	100,03	0,21	0,45
	50	0,15	99,85	0,86	0,96
	100	-0,13	100,13	0,40	0,55
Cu	5	0,48	99,52	0,90	1,76
	10	-0,34	100,34	0,73	1,32
	25	0,19	99,81	1,45	1,45
	50	0,02	99,98	1,38	1,38
	100	-0,08	100,08	0,36	0,38
Zn	2,5	-0,73	100,73	0,81	1,44
	5	0,50	99,50	0,55	1,15
	10	-0,01	100,01	0,54	0,60
	25	0,17	99,83	0,33	0,58
	50	-0,14	100,14	0,36	0,45
	100	-0,12	100,12	0,44	0,63

Tableau IV.6 : Résultats d'étude de la justesse et fidélité d'analyse de Se, Pb, Sn, Cd, Sr, Ag, Sb Mo et Hg par ICP-MS dans l'eau potable

		Justesse		Fidélité	
Éléments	Concentration µg.l^{-1}	Biais Relative %	Recouvrement (%)	CV Répétabilité (%)	CV Fidélité intermédiaire (%)
Se	5	0,47	99,53	0,91	1,20
	10	-0,17	100,17	0,75	1,11
	25	-0,19	100,19	0,45	0,63
	50	-0,12	100,12	1,25	1,25
	100	-0,08	100,08	0,50	0,65
Pb	5	-0,60	100,60	1,16	1,93
	10	0,31	99,69	0,63	0,83
	25	-0,39	100,39	0,87	1,10
	50	-0,14	100,14	0,18	0,27
	100	-0,35	100,35	0,43	0,79
Sn	5	-0,60	100,60	1,16	1,93
	10	0,31	99,69	0,63	0,83
	25	-0,39	100,39	0,87	1,10
	50	-0,14	100,14	0,18	0,27
	100	-0,35	100,35	0,43	0,79
Cd	0,5	0,48	99,52	1,50	2,42
	1	-0,97	100,97	1,00	2,71
	2,5	0,13	99,87	0,83	1,88
	5	1,65	98,35	0,87	2,81
	10	-0,38	100,38	0,52	0,92
	25	1,10	98,90	0,87	1,81
	50	-0,27	100,27	0,63	0,72
	100	-0,05	100,05	0,49	0,94
Sr	0,5	-0,68	100,68	2,02	2,02
	1	-0,16	100,16	1,66	2,22
	2,5	0,24	99,76	0,89	1,30
	5	-0,97	100,97	0,63	1,66
	10	0,23	99,77	0,68	0,87
	25	0,06	99,94	1,03	1,03
	50	-0,14	100,14	0,36	0,45
	100	-0,08	100,08	0,50	0,65
Ag	0,5	-2,09	102,09	1,58	3,70
	1	0,03	99,97	1,86	2,63
	2,5	0,65	99,35	1,29	1,47
	5	-0,23	100,23	0,95	0,99
	10	0,52	99,48	0,78	0,99
	25	1,10	98,90	0,87	1,81
	50	-0,14	100,14	0,18	0,27
	100	-0,35	100,35	0,43	0,79
Sb	0,5	-1,36	101,36	0,34	1,68
	1	-1,13	101,13	1,31	2,27
	2,5	0,13	99,87	0,83	1,88
	5	1,65	98,35	0,87	2,81
	10	-0,38	100,38	0,52	0,92
	25	1,10	98,90	0,87	1,81
	50	-0,27	100,27	0,63	0,72
	100	-0,05	100,05	0,49	0,94
Mo	0,5	-1,36	101,36	0,34	1,68
	1	-1,13	101,13	1,31	2,27
	2,5	0,13	99,87	0,83	1,88
	5	1,65	98,35	0,87	2,81
	10	-0,38	100,38	0,52	0,92
	25	1,10	98,90	0,87	1,81
	50	-0,27	100,27	0,63	0,72
	100	-0,05	100,05	0,49	0,94
Hg	0,5	-0,02	100,02	1,61	2,03
	1	0,35	99,65	1,29	1,72
	2,5	-0,11	100,11	1,83	1,83
	5	0,25	99,75	0,55	1,26

5. Intervalle de tolérance et limite d'incertitude

Afin de construire les profils d'incertitude pour tous les 21 éléments étudiés comme décrit dans le chapitre III paragraphe **7.2**, nous devons d'abord calculer les limites de tolérance inférieure et supérieure pour chaque niveau de concentration en utilisant les **équations III.83 et III.84**. Pour calculer la teneur β-γ-content tolérance intervalle, différentes valeurs de la proportion β (66,7%, 80%, 90% et 95%) ont été testées en fixant la valeur de confiance γ à 95%. Les limites d'acceptation ont été choisies à ± 10%, ce qui est fréquemment utilisé dans l'eau potable.

Les tableaux IV.7, IV.8 et IV.9 montre les limites d'incertitude élargies bilatérales pour les 21 éléments étudiés :

Tableau IV.7 : les intervalles de tolérance de la méthode des analyses de Li, Fe, As, Be et Ti par ICP-MS dans l'eau potable

Éléments	Concentration $\mu g.l^{-1}$	Limite d'incertitude Supérieur %	Limite d'incertitude Inférieur %	Décision
Li	0,5	13,88	-9,69	Invalide
	1	7,84	-7,52	Validé
	2,5	8,70	-7,44	Validé
	5	6,35	-6,89	Validé
	10	4,16	-5,30	Validé
	25	1,62	-2,04	Validé
	50	0,52	-0,42	Validé
	100	3,34	-2,87	Validé
Fe	2,5	3,55	-15,99	Invalide
	5	7,37	-6,74	Validé
	10	6,70	-5,71	Validé
	25	4,40	-4,94	Validé
	50	1,52	-1,12	Validé
	100	6,70	-4,35	Validé
As	1	9,90	-11,52	Invalide
	2,5	4,53	-5,01	Validé
	5	5,03	-5,36	Validé
	10	5,26	-4,86	Validé
	25	5,50	-6,60	Validé
	50	3,11	-3,74	Validé
	100	2,27	-0,94	Validé
Be	0,5	4,44	-1,70	Validé
	1	5,71	-5,77	Validé
	2,5	3,05	-4,23	Validé
	5	3,14	-2,68	Validé
	10	3,06	-1,37	Validé
	25	3,93	-3,44	Validé
	50	0,52	-0,42	Validé
	100	2,10	-1,95	Validé
Ti	0,5	5,74	-4,38	Validé
	1	9,05	-8,79	Validé
	2,5	4,02	-3,49	Validé
	5	7,20	-5,50	Validé
	10	6,48	-4,75	Validé
	25	1,13	-0,90	Validé
	50	3,56	-3,33	Validé
	100	1,42	-1,14	Validé

Tableau IV.8 : Les intervalles de tolérance de la méthode des analyses de V, Cr, Mn, Co, Zn, Se, Pb et Sn par ICP-MS dans l'eau potable

Éléments	Concentration $\mu g.l^{-1}$	Limite d'incertitude Supérieur %	Limite d'incertitude Inférieur %	Décision
V	0,5	10,26	-14,10	Invalide
	1	9,30	-9,37	Validé
	2,5	9,30	-9,37	Validé
	5	6,09	-4,14	Validé
	10	5,45	-4,39	Validé
	25	1,95	-2,43	Validé
	50	3,56	-3,33	Validé
	100	1,37	-0,54	Validé
Cr	0,5	13,88	-9,69	Invalide
	1	7,84	-7,52	Validé
	2,5	8,70	-7,44	Validé
	5	6,35	-6,89	Validé
	10	4,16	-5,30	Validé
	25	1,62	-2,04	Validé
	50	0,52	-0,42	Validé
	100	3,34	-2,87	Validé
Mn	0,5	8,87	-12,90	Invalide
	1	4,33	-4,41	Validé
	2,5	5,31	-6,58	Validé
	5	3,74	-7,23	Validé
	10	2,67	-3,14	Validé
	25	2,42	-1,67	Validé
	50	3,85	-2,45	Validé
	100	2,13	-1,73	Validé
Co	1	10,20	-13,72	Invalide
	2,5	4,92	-6,27	Validé
	5	3,01	-4,29	Validé
	10	1,96	-3,00	Validé
	25	2,91	-3,04	Validé
	50	4,13	-2,77	Validé
	100	1,29	-0,59	Validé
Zn	2,5	5,28	-3,83	Validé
	5	3,40	-4,40	Validé
	10	2,01	-1,99	Validé
	25	1,93	-2,27	Validé
	50	1,56	-1,28	Validé
	100	2,40	-2,16	Validé
Se	5	3,20	-4,13	Validé
	10	4,29	-3,94	Validé
	25	2,34	-1,95	Validé
	50	3,34	-3,09	Validé
	100	2,41	-2,24	Validé
Pb	5	7,60	-6,40	Validé
	10	2,22	-2,85	Validé
	25	3,82	-3,05	Validé
	50	0,91	-0,63	Validé
	100	2,98	-2,27	Validé
Sn	1	4,09	-13,33	Invalide
	2,5	2,47	-2,78	Validé
	5	4,89	-5,28	Validé
	10	2,61	-3,46	Validé
	25	0,95	-0,70	Validé
	50	3,46	-2,42	Validé
	100	3,38	-2,65	Validé

Tableau IV.9 : Les intervalles de tolérance de la méthode des analyses de Cd, Sr, Mn, Ag, Sb, Mo, Hg, Ni et Cu par ICP-MS dans l'eau potable

Éléments	Concentration $\mu g.l^{-1}$	Limite d'incertitude Supérieur %	Limite d'incertitude Inférieur %	Décision
Cd	0,5	8,55	-9,51	Validé
	1	9,35	-9,40	Validé
	2,5	7,48	-7,74	Validé
	5	6,77	-9,08	Validé
	10	3,54	-2,77	Validé
	25	3,88	-6,07	Validé
	50	2,29	-1,75	Validé
	100	3,78	-3,67	Validé
Sr	0,5	5,74	-4,38	Validé
	1	7,84	-7,52	Validé
	2,5	4,53	-5,01	Validé
	5	6,09	-4,14	Validé
	10	2,67	-3,14	Validé
	25	2,91	-3,04	Validé
	50	1,56	-1,28	Validé
	100	2,41	-2,24	Validé
Ag	0,5	13,88	-9,69	Invalide
	1	9,30	-9,37	Validé
	2,5	3,12	-4,41	Validé
	5	3,14	-2,68	Validé
	10	1,96	-3,00	Validé
	25	3,88	-6,07	Validé
	50	0,91	-0,63	Validé
	100	2,98	-2,27	Validé
Sb	0,5	4,44	-1,70	Validé
	1	8,34	-6,09	Validé
	2,5	7,48	-7,74	Validé
	5	5,08	-6,02	Validé
	10	3,54	-2,77	Validé
	25	3,88	-6,07	Validé
	50	2,29	-1,75	Validé
	100	3,78	-3,67	Validé
Mo	0,5	9,08	-9,64	Validé
	1	5,89	-7,77	Validé
	2,5	6,79	-7,17	Validé
	5	3,72	-3,64	Validé
	10	2,61	-3,46	Validé
	25	0,95	-0,70	Validé
	50	2,29	-1,75	Validé
	100	3,78	-3,67	Validé
Hg	0,5	7,14	-7,09	Validé
	1	5,54	-6,23	Validé
	2,5	4,67	-4,46	Validé
	5	4,74	-5,24	Validé
Ni	1	7,51	-4,46	Validé
	2,5	6,00	-4,10	Validé
	5	6,45	-5,09	Validé
	10	8,86	-6,33	Validé
	25	1,85	-1,80	Validé
	50	2,94	-3,23	Validé
	100	2,04	-1,79	Validé
Cu	5	6,18	-7,13	Validé
	10	5,29	-4,62	Validé
	25	3,40	-3,77	Validé
	50	3,42	-3,46	Validé
	100	1,19	-1,03	Validé

Les résultats montrent que les intervalles d'incertitude élargie pour tous les éléments étudiés se situent bien dans les limites d'acceptation fixées à ± 10% à l'exception de la plus faible concentration pour les éléments suivants : Fe, As, V, Cr, Mn, Co, Sn et Ag. Cela signifie que la méthode spectroscopique est capable de produire des résultats exacts dans les plages de concentration étudiées. Par conséquent, en choisissant le concept d'incertitude dérivé de l'intervalle de tolérance comme paramètre critique pour évaluer la validité d'une méthode, cette approche donne la garantie qu'une proportion prédéfinie de futures mesures obtenues avec la procédure ICP-MS sera incluse dans les limites d'acceptation.

6. Limite de détection et de quantification :

La limite de quantification (LQ) d'une procédure analytique est la quantité la plus faible de l'analyte ciblé dans l'échantillon qui peut être déterminée quantitativement dans les conditions expérimentales prescrites avec une précision définie, c'est-à-dire en tenant compte des erreurs systématiques et aléatoires **[11]**. L'intersection entre les limites d'incertitude et les limites d'acceptation définit la limite inférieure de quantification (LQ) ainsi que la limite supérieure de quantification (LS) de la procédure. Les limites inférieure et supérieure de quantification (LQ et LS) définissent la plage dans laquelle une méthode analytique est capable de quantifier avec exactitude.

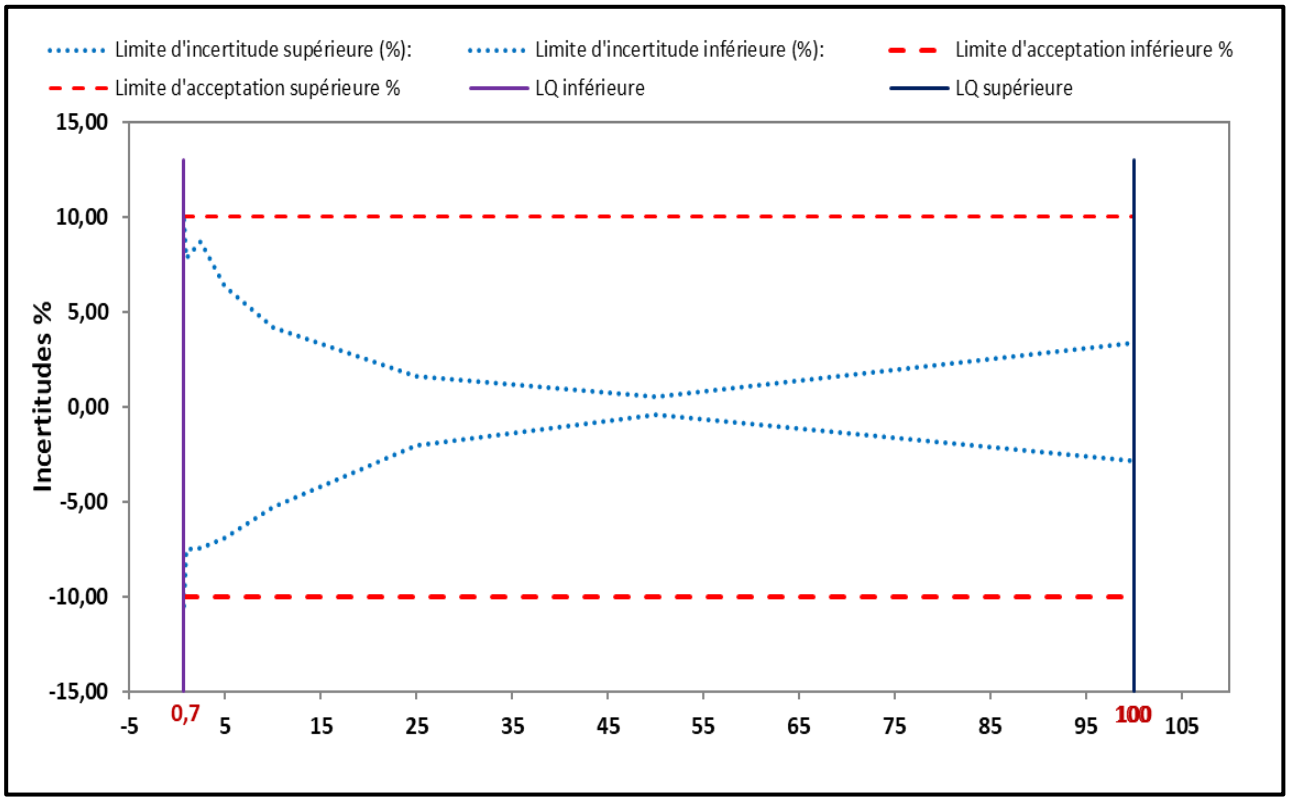


Figure IV-2 : Profil d'incertitude d'analyse de Lithium dans l'eau potable par ICP-MS

Comme le montre la **figure IV.2**, la valeur LQ est de 0,7 µg.L^{-1} via l'interpolation à partir du profil d'incertitude pour l'élément Li, la LS est de 100 µg.L^{-1} qui se situe au niveau de concentration élevé étudié. La plage quantitative a donc été définie de 0,7 à 100 µg.L^{-1}. Les valeurs LQ et LS dans le **tableau IV.10** et le profil des éléments restants sont collectées dans l'annexe **(figures S-1 et S.2**). Ainsi, la construction d'un profil d'incertitude en expansion au cours de la validation de la méthode permet à l'analyste de définir sans équivoque un domaine de validité pour lequel l'incertitude globale répond à des exigences spécifiques relatives à un problème analytique donné.

7. Linéarité

La linéarité d'une méthode analytique est sa capacité dans une plage définie à obtenir des résultats directement proportionnels aux concentrations de l'analyte dans l'échantillon. Afin de démontrer la linéarité de notre méthode spectroscopique, un modèle linéaire de régression a été ajusté sur la concentration calculée des standards de validation pour toutes les séries en fonction des concentrations introduites. L'équation de la droite de régression et son coefficient de détermination (R^2) pour différant éléments sont donnés dans les **tableaux IV.10.**

Tableau IV.10 : Résultats de l'étude de la linéarité de la méthode d'analyse de 21 éléments par ICP-MS dans l'eau potable

Eléments	Range (µg.L^{-1})	Pente	Ordonnée à l'origine	R^2	LOQ (µg.L^{-1})	LOS (µg.L^{-1})
Li	1 - 100	3564	1589	0,9994	0.7	100
Fe	5 - 100	45161	89189	0,9986	3,7	100
As	2.5 - 100	3232	1698	0,9982	1,2	100
Be	0,5 - 100	2533	4094	0,9997	0,4	100
Ti	0,5 - 100	2050	1477	0,9996	0,4	100
V	1 - 100	28569	35373	0,9999	0,9	100
Cr	1 - 100	28569	35773	0,9989	0,7	100
Mn	1 - 100	50797	25213	0,9998	0,6	100
Co	2.5 - 100	35596	7000	0,9998	1,4	100
Zn	2,5 - 100	8624	8087	0,9992	1,4	100
Se	5 - 100	28569	35773	0.9989	0,3	100
Pb	5 - 100	87112	-12256	0,9999	1,2	100
Sn	5 - 100	21766	3670	0,9999	1,2	100
Cd	0,5 - 100	10729	4009	0,9999	0,1	100
Sr	0,5 - 100	66609	19040	0,9998	0,1	100
Ag	1 - 100	34082	13505	0,9999	0,9	100
Sb	0,5 - 100	32522	3727	0,9999	0,3	100
Mo	0,5 - 100	28569	35773	0,9999	0,4	100
Ni	1 - 100	6501	6914	0,9999	0,9	100
Cu	5 - 100	7616	7922	0,9992	0,7	100
Hg	0,5 - 5	28569	35773	0,9999	0,3	5

8. Profil de risque

La fiabilité de notre méthode ICP-MS a également été démontrée par le profil de risque. En effet, ce profil probabiliste, obtenu par la formule innovante de **l'équation II.24**, donne le risque d'avoir de futures mesures en dehors des limites d'acceptation spécifiées.

Ce risque a été étudié pour chacun des 21 éléments étudiés, à chaque niveau de concentration des normes de validation en considérant les paramètres de biais, de fidélité et d'incertitude estimés. Le risque maximal toléré a été fixé à 5%, ce qui signifie qu'il est admis qu'au plus chaque résultat futur fourni par la méthode spectroscopique aura cinq chances sur 100 de tomber en dehors des limites d'acceptation de ± 10%. Comme nous pouvons l'observer sur **la figure IV.3**, le risque d'avoir une mesure future pour l'élément Li est inférieure au risque maximal toléré de 5% à chaque niveau de concentration testé. Néanmoins, le risque était d'environ 21% pour la concentration la plus faible (1 µg.ml^{-1}) approuvant l'inexactitude des résultats générés par la méthode ICP-MS à ce niveau de concentration. Les profils de risque des éléments restants sont rassemblés dans l'annexe (figures S.3 et S.4).

Globalement, quelle que soit la nature de l'élément considéré, les risques calculés sont en parfaite cohérence avec les valeurs de l'intervalle d'incertitude global relatif à la validité de cette méthode spectroscopique. En d'autres termes, les deux approches, à savoir le profil de risque et le profil d'incertitude conduisent de manière répétitive à la même décision.

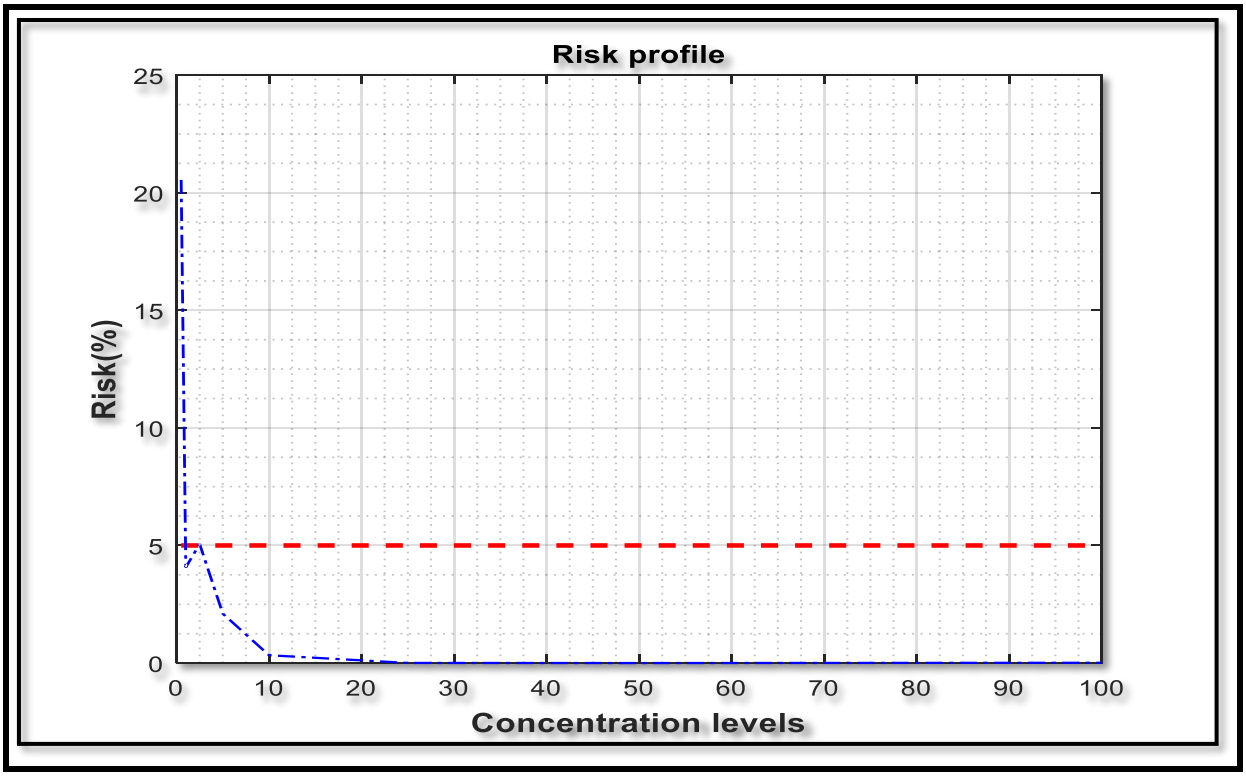


Figure IV.3 : Profil de risque de la méthode d'analyse de lithium dans les eaux potables par ICP-MS

IV. Évaluation de l'incertitude de mesure

1. Évaluation de l'incertitude en phase de validation via le profil d'incertitude

L'expression de l'incertitude est un paramètre important pour évaluer les performances de la méthode analytique. Sans information sur l'incertitude de mesure, il existe un risque de sous ou sur interprétation des résultats. A cet effet, le deuxième objectif principal de nos travaux était de fournir aux laboratoires une procédure simple et efficace pour estimer l'incertitude des mesures chimiques sans recourir à une étude conventionnelle de type métrologique. Nous nous intéressons particulièrement aux méthodologies exploitantes les données de validation. En effet, nous souhaitons avec cette stratégie globale atteindre deux objectifs principaux, à savoir la validation de la méthode ICP-MS et une bonne estimation de son incertitude de mesure.

À cet égard, nous avons réussi à estimer l'incertitude des résultats analytiques pour différents niveaux de concentration des 21 éléments étudiés, sans avoir recours à d'autres expériences en plus. En fait, nous avons proposé une formule originale **(eq II.11)** pour évaluer l'incertitude dérivée de l'intervalle de tolérance (β, γ).

Les **tableaux IV.11, IV.12 et IV.13** rassembles les estimés d'incertitude à chaque niveau de concentration, calculés selon **l'équation. II.11**, l'incertitude élargie a été calculée et le niveau de confiance a été fixé à 95%, k = 2. Par exemple, pour l'élément lithium (Li), l'incertitude la plus étendue est de 11,48% au premier niveau de concentration, ce qui signifie que la vraie valeur se situe à un maximum de 11,48% autour du résultat de la méthode d'analyse de Lithium par ICP-MS dans l'eau potable pour niveau de confiance de 95%.

De plus, pour une confiance γ égale à 95%, différentes valeurs de contenu β ont été étudiées pour évaluer l'incertitude de mesure par notre formule innovante. Les montrent que l'incertitude de mesure augmente avec les valeurs de proportion β. Cela signifie que l'incertitude de mesure est proportionnelle à la fois au niveau de concentration considérée et à la valeur de la proportion β**.**

Par conséquent, cette constatation donne à l'analyste la possibilité de sélectionner la valeur appropriée de la proportion β afin de fournir un moyen de vérifier si une méthode analytique est correctement adaptée aux fins de son utilisation prévue.

Tableau IV.11 : Incertitude de mesure évaluée en phase de validation par profil incertitude pour la méthode d'analyse des éléments Li, Fe, As, Be, V, Ti et Cr par ICP-MS dans l'eau potable à chaque niveau de concentration étudié

Éléments	Concentration $\mu g.L^{-1}$	Incertitude élargie (%) β= 66,7	Incertitude élargie (%) β= 80	Incertitude élargie (%) β=90	Incertitude élargie (%) β= 95
Li	0,5	5,83	7,55	9,66	11,48
	1	3,64	4,81	6,16	7,32
	2,5	4,02	5,31	6,80	8,08
	5	3,36	4,44	5,69	6,76
	10	2,54	3,36	4,30	5,11
	25	0,88	1,16	1,48	1,76
	50	0,26	0,34	0,43	0,52
	100	1,70	2,25	2,89	3,44
Fe	2,5	4,86	6,42	8,22	9,77
	5	3,03	4,00	5,12	6,08
	10	2,80	3,69	4,73	5,62
	25	2,12	2,80	3,58	4,25
	50	0,71	0,94	1,21	1,44
	100	2,63	3,47	4,44	5,27
As	1	4,92	6,50	8,31	9,88
	2,5	2,44	3,23	4,13	4,91
	5	2,59	3,43	4,39	5,21
	10	2,20	2,91	3,72	4,42
	25	2,68	3,54	4,53	5,38
	50	1,60	2,11	2,70	3,21
	100	0,87	1,15	1,47	1,75
Be	0,5	1,43	1,89	2,42	2,88
	1	2,85	3,77	4,83	5,74
	2,5	2,07	2,74	3,51	4,18
	5	1,60	2,11	2,71	3,22
	10	1,22	1,61	2,06	2,45
	25	1,82	2,41	3,08	3,66
	50	0,26	0,34	0,43	0,52
	100	1,09	1,43	1,84	2,18
Ti	0,5	2,77	3,67	4,71	5,61
	1	4,18	5,52	7,07	8,40
	2,5	2,07	2,73	3,50	4,16
	5	3,03	4,01	5,13	6,10
	10	2,88	4,27	4,87	5,79
	25	2,55	0,72	0,92	1,10
	50	1,64	2,17	2,78	3,30
	100	0,70	0,93	1,19	1,42
V	0,5	5,84	7,72	9,88	11,74
	1	4,24	5,60	7,16	8,51
	2,5	3,87	5,11	6,54	7,77
	5	2,44	3,22	4,12	4,89
	10	2,25	2,97	3,80	4,52
	25	1,07	1,42	1,81	2,16
	50	1,64	2,17	2,78	3,30
	100	0,52	0,69	0,89	1,06
Cr	0,5	5,83	7,55	9,66	11,48
	1	3,64	4,81	6,16	7,32
	2,5	4,02	5,31	6,80	8,08
	5	3,36	4,44	5,69	6,76
	10	2,54	3,36	4,30	5,11
	25	0,88	1,16	1,48	1,76
	50	0,26	0,34	0,43	0,52
	100	1,70	2,25	2,89	3,44

Tableau IV.12 : Incertitude de mesure évaluée en phase de validation par profil incertitude pour la méthode d'analyse des éléments Mn, Co, Zn, Se, Pb, Sn, Cd et Sr par ICP-MS dans l'eau potable à chaque niveau de concentration étudié

Éléments	Concentration $\mu g.L^{-1}$	Incertitude élargie (%) β= 66,7	Incertitude élargie (%) β= 80	Incertitude élargie (%) β=90	Incertitude élargie (%) β= 95
Mn	0,5	5,26	6,95	8,90	10,57
	1	2,22	2,94	3,76	4,47
	2,5	2,87	3,79	4,85	5,76
	5	3,01	3,98	5,10	6,07
	10	1,55	2,04	2,62	3,11
	25	1,12	1,49	1,91	2,27
	50	1,66	2,20	2,82	3,35
	100	1,06	1,40	1,79	2,14
Co	1	6,10	8,06	10,32	12,26
	2,5	2,71	3,59	4,59	5,46
	5	1,68	2,22	2,84	3,37
	10	1,36	1,80	2,30	2,74
	25	1,64	2,16	2,77	3,30
	50	1,75	2,31	2,96	3,51
	100	0,52	0,68	0,88	1,04
Zn	2,5	2,32	3,07	3,93	4,67
	5	1,85	2,45	3,14	3,73
	10	1,08	1,43	1,84	2,18
	25	1,04	1,38	1,76	2,09
	50	0,76	1,01	1,29	1,54
	100	1,18	1,55	1,99	2,37
Se	5	1,97	2,60	3,33	3,96
	10	2,09	2,76	3,53	4,20
	25	1,13	1,49	1,90	2,26
	50	1,76	2,33	2,99	3,57
	100	1,22	1,61	2,07	2,46
Pb	5	3,52	4,64	5,95	7,07
	10	1,34	1,77	2,26	2,69
	25	1,85	2,45	3,13	3,72
	50	0,41	0,54	0,70	0,83
	100	1,32	1,74	2,22	2,64
Sn	2,5	1,34	1,77	2,27	2,70
	5	2,56	3,38	4,33	5,15
	10	1,46	1,92	2,46	2,93
	25	0,45	0,60	0,76	0,91
	50	1,61	2,13	2,74	3,26
	100	1,56	2,07	2,65	3,15
Cd	0,5	4,53	5,99	7,66	9,11
	1	4,88	6,44	8,25	9,80
	2,5	3,56	4,70	6,01	7,14
	5	3,90	5,15	6,59	7,83
	10	1,59	2,09	2,68	3,19
	25	2,51	3,32	4,25	5,06
	50	1,11	1,46	1,87	2,23
	100	1,79	2,37	3,03	3,61
Sr	0,5	2,77	3,67	4,71	5,61
	1	3,64	4,81	6,16	7,32
	2,5	2,44	3,23	4,13	4,91
	5	2,44	3,22	4,12	4,89
	10	1,55	2,04	2,62	3,11
	25	1,64	2,16	2,77	3,30
	50	0,76	1,01	1,29	1,54
	100	1,22	1,61	2,07	2,46

Tableau IV.13 : Incertitude de mesure évaluée en phase de validation par profil incertitude pour la méthode d'analyse des éléments Ag, Sb, Mo, Hg et Cu par ICP-MS dans l'eau potable à chaque niveau de concentration étudié

Éléments	Concentration $\mu g.L^{-1}$	Incertitude élargie (%) β= 66,7	Incertitude élargie (%) β= 80	Incertitude élargie (%) β=90	Incertitude élargie (%) β= 95
Ag	0,5	5,71	7,55	9,66	11,48
	1	4,24	5,60	7,16	8,51
	2,5	2,07	2,74	3,51	4,18
	5	1,60	2,11	2,71	3,22
	10	1,36	1,80	2,30	2,74
	25	2,51	3,32	4,25	5,06
	50	0,41	0,54	0,70	0,83
	100	1,32	1,74	2,22	2,64
Sb	0,5	1,43	1,89	2,42	2,88
	1	3,69	4,88	6,25	7,43
	2,5	3,56	4,70	6,01	7,14
	5	2,80	3,70	4,73	5,62
	10	1,59	2,09	2,68	3,19
	25	2,51	3,32	4,25	5,06
	50	1,11	1,46	1,87	2,23
	100	1,79	2,37	3,03	3,61
Mo	0,5	4,91	6,49	8,32	9,89
	1	3,42	4,52	5,79	6,88
	2,5	3,30	4,35	5,57	6,62
	5	1,95	2,58	3,30	3,92
	10	1,46	1,92	2,46	2,93
	25	0,45	0,60	0,76	0,91
	50	1,11	1,46	1,87	2,23
	100	1,79	2,37	3,03	3,61
Hg	0,5	3,77	4,98	6,38	7,59
	1	6,06	3,98	5,10	6,06
	2,5	2,50	3,31	4,25	5,06
	5	2,33	3,08	3,94	4,69
Ni	1	3,29	4,35	5,58	6,64
	2,5	2,70	3,56	4,57	5,43
	5	2,61	3,45	4,41	5,24
	10	4,16	5,50	7,05	8,38
	25	0,86	1,14	1,45	1,73
	50	1,68	2,22	2,84	3,38
	100	1,00	1,32	1,69	2,01
Cu	5	3,21	3,21	5,44	6,46
	10	2,37	3,13	4,00	4,76
	25	1,97	2,60	3,34	3,98
	50	1,89	2,50	3,20	3,81
	100	0,61	0,81	1,03	1,23

2. Évaluation de l'incertitude en phase de routine selon la norme ISO 11352

La norme internationale ISO 11352 propose une méthodologie statistique basée sur l'évaluation des données de reproductibilité interlaboratoires et des biais disponibles afin d'approcher l'incertitude de la méthode en phase de routine avec un calcul de :

- L'incertitude type due à la reproductibilité interlaboratoires de la méthode et
- L'incertitude typique due au biais de la méthode et du laboratoire.

Les deux composantes sont ensuite utilisées selon **l'équation III.18** pour l'évaluation de l'incertitude de la méthode d'analyse.

Dans cette étude, des solutions d'eau dopées par Li, Be, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb, Ag et Hg sont utilisées comme échantillon de contrôle qualité pour l'application d'une carte de contrôle. Les échantillons de contrôle qualité (QC) ont une matrice et des niveaux de concentration de l'analyte similaires à ceux des échantillons d'essai, et aussi les QC sont stables et subissant l'intégralité du processus analytique, y compris toutes les étapes de préparation des échantillons. Alors la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw}, à cette concentration et pour cette matrice, peut être estimée à partir de l'écart-type de ces résultats QC selon **l'équation III.19**.

Le calcul de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire est estimé à partir de ces études de rendement. Pour l'estimation de u_b, deux composantes sont à déterminer :

- La moyenne quadratique des écarts obtenus lors des études de rendement, b_{rms} selon **l'équation III.23**;
- L'incertitude sur la concentration de l'analyte ajouté, u_{ajout} selon **l'équation III.22**.

Les **tableaux IV.14 et IV.15** montrent l'incertitude à chaque niveau de concentration pour les 21 éléments chimiques étudiés, selon **l'équation. III.18** l'incertitude élargie a été calculée et le niveau de confiance a été fixé à 95%, k = 2.

Comme nous pouvons le voir, la majorité des valeurs de l'incertitude élargie de routine évaluée par l'approche ISO 11352 sont inférieures à 10% pour tous les niveaux de concentration testés sauf pour le niveau bas des éléments suivants Li, V et Mn. Cette constatation est en parfait accord avec les résultats obtenus en phase de validation par le profil d'incertitude. Toute fois une étude comparative entre le profil d'incertitude et la norme ISO 11352 s'impose.

Tableau IV.14 : Incertitude de mesure évaluée en phase de routine par ISO 11352 de la méthode d'analyse de Li, Fe, As, Be, V, Cu, Zn, Se, Ti, Cr, Mn, Co, Ni, Sr et Mo par ICP-MS dans 'eau potable

Éléments	Concentration ($\mu g.L^{-1}$)	ISO 11352
Li	0,5	12,25
	1	7,06
	2,5	7,37
	5	6,11
	10	5,02
	25	1,49
	50	0,53
	100	3,06
Fe	2,5	9,87
	5	5,95
	10	5,02
	25	3,01
	50	1,66
	100	4,35
As	1	8,39
	2,5	4,76
	5	5,67
	10	4,62
	25	5
	50	2,74
	100	1,85
Be	0,5	3,68
	1	4,95
	2,5	3,55
	5	2,85
	10	2,71
	25	2,77
	50	0,53
	100	2,42
V	0,5	10,75
	1	7,41
	2,5	7,21
	5	4,53
	10	4,73
	25	2
	50	3,4
	100	1,24
Cu	5	6,9
	10	6,73
	25	4,16
	50	3,56
	100	1,14
Zn	2,5	4,34
	5	3,9
	10	2,35
	25	2,12
	50	1,47
	100	2,27
Se	5	3,82
	10	3,7
	25	2,19
	50	3,09
	100	2,39

Éléments	Concentration ($\mu g.L^{-1}$)	ISO 11352
Ti	0,5	5,61
	1	7,36
	2,5	4,8
	5	5,32
	10	5,27
	25	1,19
	50	3,44
	100	1,54
Cr	0,5	7,91
	1	7,83
	2,5	6,89
	5	6,38
	10	4,34
	25	1,26
	50	0,69
	100	3,26
Mn	0,5	10,49
	1	4,61
	2,5	5,12
	5	6,51
	10	3,38
	25	1,95
	50	3,01
	100	2,34
Co	2,5	5,06
	5	2,94
	10	2,8
	25	2,89
	50	3,01
	100	1,21
Ni	1	6,64
	2,5	4,73
	5	4,8
	10	8,17
	25	2
	50	2,89
	100	2,33
Sr	0,5	4,84
	1	6,23
	2,5	4,76
	5	4,74
	10	3,3
	25	3,19
	50	1,47
	100	2,18
Mo	0,5	8,75
	1	5,95
	2,5	5,71
	5	5,6
	10	2,63
	25	1
	50	2,01
	100	3,24

Tableau IV.15 : Incertitude de mesure évaluée en phase de routine par ISO 11352 de la méthode d'analyse de Pb, Sn, Cd, Ag, Sb et Hg par ICP-MS dans 'eau potable

Éléments	Concentration ($\mu g.L^{-1}$)	ISO 11352
Pb	5	7,09
	10	2,7
	25	2,97
	50	1,13
	100	2,87
Sn	5	4,81
	10	2,79
	25	0,85
	50	3,07
	100	2,92
Cd	0,5	9,3
	1	8,6
	2,5	7
	5	6,1
	10	2,9
	25	5
	50	2,3
	100	4,3
Ag	0,5	9,78
	1	7,4
	2,5	3,79
	5	3,54
	10	3,09
	25	4,51
	50	0,87
	100	2,65
Sb	0,5	3,1
	1	6,66
	2,5	6,19
	5	6,71
	10	3
	25	4,54
	50	2,01
	100	3,1
Hg	0,5	7,69
	1	5,73
	2,5	4,74
	5	5,42

3. Comparaison des deux approches pour évaluer l'incertitude

Dans cette section, nous aimerions profiter de l'incertitude élargie de routine évaluée par la méthode ISO 11352 et appliquer notre procédure aux mêmes données pour valider notre approche afin de comprendre ses points forts et ses points de faiblesse. Évidemment, c'est l'occasion de montrer si l'intervalle de tolérance β-γ-content tolérance intervalle permet une estimation parfaite de l'incertitude de routine.

À cet égard, pour confirmer la pertinence des estimés d'incertitude obtenues à l'aide des **équations III.83 et III.84**, ils ont été comparés à ceux résultant d'une étude de routine tout en analysant les mêmes échantillons ou des échantillons similaires selon la même procédure analytique. La comparaison des estimations d'incertitude a été réalisée via le test de Fisher (test-F). Une différence est signalée comme significative si la valeur de p (risque observé) ne dépasse pas le seuil fixé à $\alpha = 0,05$. Les résultats du test de comparaison, à chaque niveau de concentration et pour chaque élément, sont rapportés dans les **tableaux IV.16** au **IV.21**.

Ces tableaux relèvent que, lorsque la proportion β prend les valeurs de 66,7% et 80%, il existe une « différence statistiquement significative » entre les incertitudes évaluées par notre méthodologie et celles prédites par la stratégie ISO 11352. Cela se traduit par F calculé supérieur à F critique ainsi que des valeurs de p-value inférieures à 5%, pour l'ensemble des 21 éléments étudiés quels que soient leurs niveaux de concentration. En première observation, bien que la méthode soit déclarée efficace en phase de validation, elle ne donne pas une garantie suffisante qu'elle le restera, une fois appliquée en phase de routine car les estimations d'incertitude émanant

de ces deux phases ne sont pas équivalentes pour tous les 21 éléments analysés. Il existe donc un risque remarquable d'accepter une méthode qui n'est certainement pas valide en adoptant la proportion β égale à 66,7% ou 80%.

En revanche, ces estimations d'incertitude deviennent équivalentes lorsque la proportion β prend les valeurs de 90% et 95%. Ceci est expliqué par les valeurs calculées de F étant inférieures aux valeurs critiques et les valeurs de p-value supérieures à 5%. Cela indique que, pour prédire parfaitement les critères de performance quantitatifs de la méthode ICP-MS lorsqu'elle est appliquée en phase de routine, la proportion β doit être supérieure ou égale à 90%. Dans ces conditions, la méthode offre toutes les garanties nécessaires pour que ces futures mesures soient fiables. C'est pourquoi nous pensons que le choix approprié de la proportion β rend la méthode analytique capable de protéger simultanément les intérêts du client et le laboratoire.

Tableau IV.16 : Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Li, Fe, As, Be et V (β=66% et β=80%)

Éléments	Concentration ($\mu g.L^{-1}$)	ISO 11352	β=66,7	F	p-value	β=80	F	p-value
Li	0,5	12,25	5,83	4,41	**0,000**	7,55	2,63	**0,015**
	1,0	7,06	3,64	3,75	**0,001**	4,81	2,15	**0,044**
	2,5	7,37	4,02	3,36	**0,003**	5,31	1,93	**0,072**
	5,0	6,11	3,36	3,30	**0,003**	4,44	1,89	**0,077**
	10,0	5,02	2,54	3,91	**0,001**	3,36	2,24	**0,036**
	25,0	1,49	0,88	2,89	**0,008**	1,16	1,66	**0,127**
	50,0	0,53	0,26	4,21	**0,000**	0,34	2,41	**0,025**
	100,0	3,06	1,70	3,22	**0,004**	2,25	1,84	**0,086**
Fe	2.5	9,87	4,86	3,03	**0,006**	6,42	2,36	**0,027**
	5	5,95	3,03	4,03	**0,001**	4,00	2,23	**0,037**
	10	5,02	2,80	2,80	**0,010**	3,69	1,84	**0,086**
	25	3,01	2,12	2,12	**0,047**	2,80	1,16	**0,332**
	50	1,66	0,71	0,71	**0,660**	0,94	3,10	**0,005**
	100	4,35	2.63	2,63	**0,015**	3,47	1,58	**0,149**
As	1	8,39	4,92	2,91	**0,008**	6,50	1,67	**0,124**
	2,5	4,76	2,44	3,79	**0,001**	3,23	2,17	**0,042**
	5	5,67	2,59	4,78	**0,000**	3,43	2,74	**0,012**
	10	4,62	2,20	4,42	**0,000**	2,91	2,53	**0,019**
	25	5,00	2,68	3,48	**0,002**	3,54	1,99	**0,062**
	50	2,74	1,60	2,95	**0,007**	2,11	1,69	**0,119**
	100	1,85	0,87	4,55	**0,000**	1,15	2,60	**0,016**
Be	0,5	3,68	1,43	6,59	**0,000**	1,89	3,77	**0,001**
	1	4,95	2,85	3,01	**0,006**	3,77	1,72	**0,111**
	2,5	3,55	2,07	2,94	**0,007**	2,74	1,68	**0,121**
	5	2,85	1,60	3,18	**0,004**	2,11	1,82	**0,090**
	10	2,71	1,22	4,96	**0,000**	1,61	2,84	**0,009**
	25	2,77	1,82	2,31	**0,031**	2,41	1,32	**0,246**
	50	0,53	0,26	4,21	**0,000**	0,34	2,41	**0,025**
	100	2,42	1,09	4,98	**0,000**	1,43	2,85	**0,009**
V	0,5	10,75	5,84	3,39	**0,003**	7,72	1,94	**0,070**
	1	7,41	4,24	3,06	**0,006**	5,60	1,75	**0,104**
	2,5	7,21	3,87	3,48	**0,002**	5,11	1,99	**0,062**
	5	4,53	2,44	3,46	**0,002**	3,22	1,98	**0,064**
	10	4,73	2,25	4,43	**0,000**	2,97	2,54	**0,018**
	25	2,00	1,07	3,47	**0,002**	1,42	1,99	**0,063**
	50	3,40	1,64	4,28	**0,000**	2,17	2,45	**0,022**
	100	1,24	0,52	5,59	**0,000**	0,69	3,19	**0,004**

Tableau IV.17 : Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Ti, Cr, Mn, Co, Zn, Se, Pb et Sn (β=66.7 et 80)

Éléments	Concentration (µg.L-1)	ISO 11352	β=66,7	F	p-value	β=80	F	p-value
Ti	0,5	5,61	2,77	4,09	**0,000**	3,67	2,34	**0,029**
	1	7,36	4,18	3,10	**0,005**	5,52	1,78	**0,099**
	2,5	4,80	2,07	5,40	**0,000**	2,73	3,09	**0,005**
	5	5,32	3,03	3,08	**0,005**	4,01	1,76	**0,102**
	10	5,27	2,88	3,35	**0,003**	4,27	1,52	**0,167**
	25	1,19	2,55	4,60	**0,000**	0,72	2,71	**0,012**
	50	3,44	1,64	4,39	**0,000**	2,17	2,51	**0,019**
	100	1,54	0,70	4,78	**0,000**	0,93	2,73	**0,012**
Cr	0,5	7.91	5.83	1.84	**0.087**	7.55	1.10	**0.369**
	1	7,83	3,64	4,62	**0,000**	4,81	2,65	**0,014**
	2,5	6,89	4,02	2,94	**0,007**	5,31	1,68	**0,120**
	5	6,38	3,36	3,60	**0,002**	4,44	2,06	**0,053**
	10	4,34	2,54	2,93	**0,008**	3,36	1,68	**0,122**
	25	1,26	0,88	2,09	**0,051**	1,16	1,19	**0,312**
	50	0,69	0,26	7,25	**0,000**	0,34	4,15	**0,000**
	100	3,26	1,70	3,66	**0,001**	2,25	2,09	**0,050**
Mn	0,5	10,49	5,26	3,98	**0,001**	6,95	2,28	**0,033**
	1	4,61	2,22	4,30	**0,000**	2,94	2,46	**0,022**
	2,5	5,12	2,87	3,19	**0,004**	3,79	1,83	**0,088**
	5	6,51	3,01	4,68	**0,000**	3,98	2,68	**0,013**
	10	3,38	1,55	4,77	**0,000**	2,04	2,73	**0,012**
	25	1,95	1,12	3,00	**0,006**	1,49	1,72	**0,112**
	50	3,01	1,66	3,27	**0,003**	2,20	1,87	**0,080**
	100	2,34	1,06	4,90	**0,000**	1,40	2,80	**0,010**
Co	2,5	5,06	2,71	3,47	**0,002**	3,59	1,99	**0,063**
	5	2,94	1,68	3,06	**0,005**	2,22	1,75	**0,104**
	10	2,80	1,36	4,24	**0,000**	1,80	2,42	**0,024**
	25	2,89	1,64	3,12	**0,005**	2,16	1,78	**0,098**
	50	3,01	1,75	2,97	**0,007**	2,31	1,70	**0,116**
	100	1,21	0,52	5,50	**0,000**	0,68	3,14	**0,005**
Zn	2,5	4,34	2,32	3,49	**0,002**	3,07	2	**0,061**
	5	3,9	1,85	4,42	**0,001**	2,45	2,53	**0,019**
	10	2,35	1,08	4,69	**0,000**	1,43	2,68	**0,013**
	25	2,12	1,04	4,14	**0,000**	1,38	2,37	**0,027**
	50	1,47	0,76	3,69	**0,001**	1,01	2,11	**0,048**
	100	2,27	1,18	3,73	**0,001**	1,55	2,14	**0,046**
Se	5	3,82	1,97	3,77	**0,001**	2,6	2,16	**0,043**
	10	3,7	2,09	3,15	**0,004**	2,76	1,8	**0,093**
	25	2,19	1,13	3,79	**0,001**	1,49	2,17	**0,042**
	50	3,09	1,76	3,07	**0,005**	2,33	1,75	**0,103**
	100	2,39	1,22	3,82	**0,001**	1,61	2,19	**0,040**
Pb	5	7,09	3,52	4,07	**0,001**	4,64	2,33	**0,029**
	10	2,7	1,34	4,07	**0,001**	1,77	2,33	**0,03**
	25	2,97	1,85	2,57	**0,017**	2,45	1,47	**0,185**
	50	1,13	0,41	7,55	**0,000**	0,54	4,32	**0,000**
	100	2,87	1,32	4,77	**0,000**	1,74	2,73	**0,012**
Sn	5	4,81	2,56	3,53	**0,002**	3,38	2,02	**0,059**
	10	2,79	1,46	3,66	**0,001**	1,92	2,1	**0,049**
	25	0,85	0,45	3,55	**0,002**	0,6	2,03	**0,057**
	50	3,07	1,61	3,63	**0,001**	2,13	2,08	**0,052**
	100	2,92	1,56	3,48	**0,002**	2,07	1,99	**0,062**

Tableau IV.18 : Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Cd, Sr, Mo, Ag, Sb et Hg (β=66% et β=80%)

Éléments	Concentration ($\mu g.L^{-1}$)	ISO 11352	β=66,7	F	p-value	β=80	F	p-value
Cd	0,5	9,3	4,5	4,22	**0,001**	6	2,42	0,024
	1	8,6	4,9	3,14	**0,005**	6,4	1,8	0,095
	2,5	7	3,6	3,9	**0,001**	4,7	2,23	0,037
	5	6,1	3,9	2,41	**0,025**	5,1	1,38	0,22
	10	2,9	1,6	3,42	**0,002**	2,1	1,96	0,067
	25	5	2,5	4	**0,001**	3,3	2,29	0,032
	50	2,3	1,1	4,29	**0,001**	1,5	2,45	0,022
	100	4,3	1,8	5,85	**0,001**	2,4	3,35	0,003
Sr	0,5	4,84	2,77	3,04	**0,006**	3,67	1,74	0,107
	1	6,23	3,64	2,92	**0,008**	4,81	1,68	0,122
	2,5	4,76	2,44	3,79	**0,001**	3,23	2,17	0,042
	5	4,74	2,44	3,79	**0,001**	3,22	2,17	0,042
	10	3,3	1,55	4,54	**0,001**	2,04	2,6	0,016
	25	3,19	1,64	3,79	**0,001**	2,16	2,17	0,042
	50	1,47	0,76	3,69	**0,001**	1,01	2,11	0,048
	100	2,18	1,22	3,18	**0,004**	1,61	1,82	0,09
Mo	0,5	8,75	4,91	3,17	**0,004**	6,49	1,82	0,091
	1	5,95	3,42	3,02	**0,006**	4,52	1,73	0,109
	2,5	5,71	3,3	3	**0,006**	4,35	1,72	0,111
	5	5,6	1,95	8,25	**0,001**	2,58	4,72	0,001
	10	2,63	1,46	3,27	**0,003**	1,92	1,87	0,081
	25	1	0,45	4,92	**0,001**	0,6	2,81	0,01
	50	2,01	1,11	3,31	**0,003**	1,46	1,89	0,078
	100	3,24	1,79	3,26	**0,003**	2,37	1,87	0,081
Ag	0,5	9,78	5,71	2,93	**0,007**	7,55	1,68	0,121
	1	7,4	4,24	3,05	**0,006**	5,6	1,75	0,105
	2,5	3,79	2,07	3,36	**0,003**	2,74	1,92	0,073
	5	3,54	1,6	4,9	**0,001**	2,11	2,8	0,01
	10	3,09	1,36	5,17	**0,001**	1,8	2,96	0,007
	25	4,51	2,51	3,22	**0,004**	3,32	1,84	0,086
	50	0,87	0,41	4,48	**0,001**	0,54	2,56	0,017
	100	2,65	1,32	4,05	**0,001**	1,74	2,32	0,03
Sb	0,5	3,1	1,43	4,67	**0,001**	1,89	2,67	0,013
	1	6,66	3,69	3,25	**0,004**	4,88	1,86	0,082
	2,5	6,19	3,56	3,03	**0,006**	4,7	1,74	0,108
	5	6,71	2,8	5,75	**0,001**	3,7	3,29	0,003
	10	3	1,59	3,57	**0,002**	2,09	2,05	0,055
	25	4,54	2,51	3,26	**0,003**	3,32	1,87	0,081
	50	2,01	1,11	3,31	**0,003**	1,46	1,89	0,078
	100	3,1	1,79	2,98	**0,007**	2,37	1,71	0,115
Hg	0,5	7,69	3,77	4,16	**0,001**	4,98	2,38	0,026
	1	5,73	6,06	1,12	**0,357**	3,98	2,07	0,052
	2,5	4,74	2,5	3,59	**0,002**	3,31	2,05	0,055
	5	5,42	2,33	5,39	**0,001**	3,08	3,09	0,005

Tableau IV.19 : Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Li, Fe, As, Be, V, Ti et Cr (β=90% et β=95%)

Éléments	Concentration (µg.L-1)	ISO 11352	β=90	F	p-value	β=95	F	p-value
Li	0,5	12,25	9,66	1,61	**0,14**	11,48	1,14	**0,344**
	1	7,06	6,16	1,31	**0,251**	7,32	1,08	**0,384**
	2,5	7,37	6,8	1,18	**0,323**	8,08	1,2	**0,308**
	5	6,11	5,69	1,15	**0,335**	6,76	1,22	**0,296**
	10	5,02	4,3	1,36	**0,227**	5,11	1,04	**0,41**
	25	1,49	1,48	1,01	**0,428**	1,76	1,4	**0,213**
	50	0,53	0,43	1,46	**0,188**	0,52	1,03	**0,412**
	100	3,06	2,89	1,12	**0,356**	3,44	1,27	**0,273**
Fe	2,5	9,87	8,22	1,44	**0,2**	9,77	1,02	**0,42**
	5	5,95	5,12	1,35	**0,233**	6,08	1,04	**0,404**
	10	5,02	4,73	1,13	**0,352**	5,62	1,25	**0,28**
	25	3,01	3,58	1,41	**0,207**	4,25	1,99	**0,062**
	50	1,66	1,21	1,89	**0,078**	1,44	1,33	**0,241**
	100	4,35	4,44	1,04	**0,408**	5,27	1,47	**0,186**
As	1	8,39	8,31	1,02	**0,423**	9,88	1,39	**0,217**
	2,5	4,76	4,13	1,33	**0,245**	4,91	1,07	**0,39**
	5	5,67	4,39	1,67	**0,123**	5,21	1,18	**0,318**
	10	4,62	3,72	1,55	**0,159**	4,42	1,1	**0,37**
	25	5	4,53	1,22	**0,299**	5,38	1,16	**0,332**
	50	2,74	2,7	1,03	**0,414**	3,21	1,37	**0,225**
	100	1,85	1,47	1,59	**0,146**	1,75	1,12	**0,354**
Be	0,5	3,68	2,42	2,3	**0,031**	2,88	1,63	**0,133**
	1	4,95	4,83	1,05	**0,4**	5,74	1,34	**0,237**
	2,5	3,55	3,51	1,02	**0,419**	4,18	1,38	**0,219**
	5	2,85	2,71	1,11	**0,363**	3,22	1,28	**0,268**
	10	2,71	2,06	1,73	**0,11**	2,45	1,22	**0,298**
	25	2,77	3,08	1,24	**0,288**	3,66	1,75	**0,105**
	50	0,53	0,43	1,46	**0,187**	0,52	1,03	**0,412**
	100	2,42	1,84	1,74	**0,107**	2,18	1,23	**0,293**
V	0,5	10,75	9,88	1,18	**0,317**	11,74	1,19	**0,313**
	1	7,41	7,16	1,07	**0,387**	8,51	1,32	**0,248**
	2,5	7,21	6,54	1,22	**0,3**	7,77	1,16	**0,331**
	5	4,53	4,12	1,21	**0,304**	4,89	1,17	**0,327**
	10	4,73	3,8	1,55	**0,158**	4,52	1,1	**0,369**
	25	2	1,81	1,21	**0,301**	2,16	1,16	**0,33**
	50	3,4	2,78	1,5	**0,175**	3,3	1,06	**0,393**
	100	1,24	0,89	1,94	**0,07**	1,06	1,37	**0,226**
Ti	0,5	5,61	4,71	1,42	**0,204**	5,61	1	**0,434**
	1	7,36	7,07	1,08	**0,378**	8,4	1,3	**0,256**
	2,5	4,8	3,5	1,88	**0,079**	4,16	1,33	**0,243**
	5	5,32	5,13	1,08	**0,384**	6,1	1,31	**0,251**
	10	5,27	4,87	1,17	**0,326**	5,79	1,21	**0,304**
	25	1,19	0,92	1,65	**0,128**	1,1	1,17	**0,327**
	50	3,44	2,78	1,54	**0,163**	3,3	1,09	**0,376**
	100	1,54	1,19	1,66	**0,125**	1,42	1,17	**0,323**
Cr	0,5	7,91	9,66	1,49	**0,177**	11,08	1,96	**0,066**
	1	7,83	6,16	1,62	**0,138**	7,32	1,14	**0,341**
	2,5	6,89	6,8	1,03	**0,416**	8,08	1,37	**0,223**
	5	6,38	5,69	1,26	**0,277**	6,76	1,12	**0,355**
	10	4,34	4,3	1,02	**0,42**	5,11	1,38	**0,219**
	25	1,26	1,48	1,37	**0,225**	1,76	1,94	**0,07**
	50	0,69	0,43	2,52	**0,019**	0,52	1,78	**0,098**
	100	3,26	2,89	1,27	**0,271**	3,44	1,12	**0,358**

Tableau IV.20 : Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb et Sn (β=90% et β=95%)

Eléments	Concentration (µg.L-1)	ISO 11352	β=90	F	p-value	β=95	F	p-value
Mn	0,5	10,49	8,9	1,39	**0,216**	10,57	1,01	**0,425**
	1	4,61	3,76	1,5	**0,173**	4,47	1,06	**0,392**
	2,5	5,12	4,85	1,12	**0,357**	5,76	1,26	**0,275**
	5	6,51	5,1	1,63	**0,134**	6,07	1,15	**0,337**
	10	3,38	2,62	1,67	**0,124**	3,11	1,18	**0,321**
	25	1,95	1,91	1,04	**0,406**	2,27	1,36	**0,229**
	50	3,01	2,82	1,14	**0,342**	3,35	1,24	**0,289**
	100	2,34	1,79	1,7	**0,116**	2,14	1,2	**0,308**
Co	2,5	5,06	4,59	1,21	**0,301**	5,46	1,16	**0,329**
	5	2,94	2,84	1,07	**0,387**	3,37	1,32	**0,248**
	10	2,8	2,3	1,48	**0,183**	2,74	1,04	**0,406**
	25	2,89	2,77	1,08	**0,378**	3,3	1,31	**0,254**
	50	3,01	2,96	1,04	**0,41**	3,51	1,36	**0,228**
	100	1,21	0,88	1,91	**0,074**	1,04	1,35	**0,235**
Ni	1	6,64	5,58	1,42	**0,205**	6,64	1	**0,435**
	2,5	4,73	4,57	1,07	**0,386**	5,43	1,32	**0,248**
	5	4,8	4,41	1,18	**0,319**	5,24	1,19	**0,312**
	10	8,17	7,05	1,34	**0,237**	8,38	1,05	**0,399**
	25	2	1,45	1,89	**0,077**	1,73	1,34	**0,238**
	50	2,89	2,84	1,03	**0,411**	3,38	1,37	**0,226**
	100	2,33	1,69	1,89	**0,078**	2,01	1,34	**0,239**
Cu	5	6,9	5,44	1,61	**0,14**	6,46	1,14	**0,344**
	10	6,73	4	2,83	**0,009**	4,76	2	**0,061**
	25	4,16	3,34	1,55	**0,159**	3,98	1,09	**0,374**
	50	3,56	3,2	1,24	**0,289**	3,81	1,15	**0,339**
	100	1,14	1,03	1,22	**0,299**	1,23	1,16	**0,33**
Zn	2,5	4,34	3,93	1,22	**0,298**	4,67	1,16	**0,333**
	5	3,9	3,14	1,55	**0,159**	3,73	1,1	**0,371**
	10	2,35	1,84	1,64	**0,133**	2,18	1,16	**0,334**
	25	2,12	1,76	1,45	**0,193**	2,09	1,03	**0,417**
	50	1,47	1,29	1,29	**0,262**	1,54	1,1	**0,37**
	100	2,27	1,99	1,3	**0,256**	2,37	1,08	**0,378**
Se	5	3,82	3,33	1,32	**0,249**	3,96	1,07	**0,385**
	10	3,7	3,53	1,1	**0,368**	4,2	1,28	**0,265**
	25	2,19	1,9	1,32	**0,246**	2,26	1,07	**0,389**
	50	3,09	2,99	1,07	**0,39**	3,57	1,33	**0,243**
	100	2,39	2,07	1,33	**0,241**	2,46	1,06	**0,395**
Pb	5	7,09	5,95	1,42	**0,204**	7,07	1,01	**0,431**
	10	2,7	2,26	1,42	**0,204**	2,69	1	**0,432**
	25	2,97	3,13	1,12	**0,359**	3,72	1,58	**0,149**
	50	1,13	0,7	2,63	**0,015**	0,83	1,86	**0,082**
	100	2,87	2,22	1,67	**0,124**	2,64	1,18	**0,32**
Sn	5	4,81	4,33	1,23	**0,291**	5,15	1,15	**0,34**
	10	2,79	2,46	1,28	**0,266**	2,93	1,1	**0,367**
	25	0,85	0,76	1,24	**0,288**	0,91	1,14	**0,342**
	50	3,07	2,74	1,26	**0,275**	3,26	1,12	**0,354**
	100	2,92	2,65	1,22	**0,3**	3,15	1,16	**0,33**

Tableau IV.21: Résultats de la comparaison statistiques par le test F entre les estimés d'incertitude obtenues par la norme ISO 11352 avec ceux résultant en phase de validation par le profil d'incertitude pour les éléments suivants : Cd, Mo, Ag, Sb et Hg (β=90% et β=95%)

Éléments	Concentration (µg.L-1)	ISO 11352	β=90	F	p-value	β=95	F	p-value
Cd	0,5	9,3	7,7	1,48	**0,183**	9,1	1,05	**0,404**
	1	8,6	8,2	1,10	**0,370**	9,8	1,29	**0,263**
	2,5	7,0	6,0	1,36	**0,227**	7,1	1,04	**0,411**
	5	6,1	6,6	1,19	**0,317**	7,8	1,67	**0,122**
	10	2,9	2,7	1,19	**0,312**	3,2	1,18	**0,319**
	25	5,0	4,3	1,40	**0,213**	5,1	1,01	**0,428**
	50	2,3	1,9	1,49	**0,176**	2,2	1,06	**0,397**
	100	4,3	3,0	2,05	**0,055**	3,6	1,45	**0,193**
Mo	0,5	8,75	8,32	1,11	**0,364**	9,89	1,28	**0,268**
	1	5,95	5,79	1,06	**0,396**	6,88	1,34	**0,240**
	2,5	5,71	5,57	1,05	**0,400**	6,62	1,34	**0,237**
	5	5,60	3,30	2,88	**0,008**	3,92	2,04	**0,056**
	10	2,63	2,46	1,14	**0,341**	2,93	1,24	**0,290**
	25	1,00	0,76	1,71	**0,113**	0,91	1,21	**0,303**
	50	2,01	1,87	1,15	**0,336**	2,23	1,23	**0,293**
	100	3,24	3,03	1,14	**0,343**	3,61	1,24	**0,288**
Ag	0,5	9,78	9,66	1,03	**0,418**	11,48	1,38	**0,222**
	1	7,40	7,16	1,07	**0,389**	8,51	1,32	**0,246**
	2,5	3,79	3,51	1,17	**0,326**	4,18	1,21	**0,302**
	5	3,54	2,71	1,71	**0,114**	3,22	1,21	**0,305**
	10	3,09	2,30	1,80	**0,094**	2,74	1,27	**0,270**
	25	4,51	4,25	1,12	**0,353**	5,06	1,26	**0,278**
	50	0,87	0,70	1,56	**0,154**	0,83	1,11	**0,365**
	100	2,65	2,22	1,42	**0,205**	2,64	1,00	**0,433**
Sb	0,5	3,10	2,42	1,63	**0,133**	2,88	1,16	**0,334**
	1	6,66	6,25	1,14	**0,346**	7,43	1,24	**0,285**
	2,5	6,19	6,01	1,06	**0,394**	7,14	1,33	**0,242**
	5	6,71	4,73	2,01	**0,060**	5,62	1,42	**0,203**
	10	3,00	2,68	1,25	**0,283**	3,19	1,13	**0,349**
	25	4,54	4,25	1,14	**0,343**	5,06	1,24	**0,288**
	50	2,01	1,87	1,15	**0,336**	2,23	1,23	**0,293**
	100	3,10	3,03	1,04	**0,407**	3,61	1,36	**0,231**
Hg	0,5	7,69	6,38	1,45	**0,192**	7,59	1,03	**0,416**
	1	5,73	5,10	1,26	**0,275**	6,06	1,12	**0,357**
	2,5	4,74	4,25	1,24	**0,285**	5,06	1,14	**0,343**
	5	5,42	3,94	1,89	**0,078**	4,69	1,34	**0,240**

À la lumière de ces résultats, nous pouvons affirmer que notre nouvelle formule établie à partir du contenu de β, γ - intervalle de tolérance de confiance (β-CCTI), permet de prédire efficacement l'incertitude d'une méthode d'analyse sans nécessairement insérer les échantillons de contrôle de qualité dans les analyses de routine. En conséquence, l'approche profil d'incertitude pourrait être proposée dans ce cas comme une approche alternative "top-down" de la norme ISO 11352 pour estimer l'incertitude de mesure. Prévoir l'incertitude de routine dès le stade de la validation est devenu possible grâce au profil d'incertitude global.

V. Conclusion

Dans le présent travail, une nouvelle stratégie de validation basée sur le concept d'incertitude a été appliquée avec succès pour démontrer la capacité de la méthode ICP-MS à quantifier simultanément 21 éléments - Li, Be, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb, Ag et Hg dans l'eau potable.

En considérant le niveau de confiance γ égale à 95% et différentes valeurs de la proportion β et le modèle de régression adéquat, plusieurs profils d'incertitude ont été construits à partir desquels un modèle de régression approprié a été sélectionné, à savoir le modèle de régression linéaire.

Divers critères de validation ont été évalués en appliquant ce modèle de régression sélectionné. En tant qu'outil de gestion des risques en assurance qualité, les profils de risques ont également été étudiés, en utilisant une formule innovante basée sur l'incertitude de mesure comme critère de décision, afin d'évaluer la probabilité d'obtenir les futures mesures en dehors des limites d'acceptation définies. Les résultats révélés par les profils de risque sont en parfaite concordance avec ceux rapportés par les profils d'incertitude. Plus important encore, en utilisant les données collectées en phase de validation, nous sommes arrivés à une bonne évaluation de l'incertitude composée ainsi que de l'incertitude élargie à chaque niveau de concentration grâce à une formule innovante, basée sur l'intervalle de tolérance de type *β-CCTI*. Les incertitudes dépendre du niveau de concentration et de la proportion β.

La comparaison des deux stratégies (profil d'incertitude Vs ISO 11352) pour évaluer l'incertitude a montré que les estimés obtenues par notre approche, ne sont pas significativement différentes de celles obtenues via la norme ISO 11352 dans les études de routine lorsque la proportion β prend des valeurs de 90% et 95%. Nous pouvons donc affirmer que le grand avantage de notre stratégie est qu'elle donne une approximation parfaite de l'incertitude de routine en utilisant les données de validation sans avoir des essais supplémentaires.

Chapitre V

Étude comparative des différentes approches Top-down et Botton-up d'évaluation des incertitudes : application à une méthode d'analyse des terres rares par ICP-MS

I. Introduction

L'incertitude de mesure est définie par la norme internationale de normalisation (ISO), **[127]** en tant que paramètre associé avec le résultat d'une mesure qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées au mesurande. L'incertitude est exprimée sous la forme d'une fourchette dans laquelle la valeur réelle du mesurande est censée trouver. Dans la pratique, la mesure de l'incertitude peut être considérée comme une mesure de la qualité des résultats des mesures. Il donne une réponse à la question "Dans quelle mesure le résultat représente-t-il bien la valeur de la quantité être mesuré ?" Par conséquent, l'incertitude de mesure associé à un résultat est une partie essentielle des résultats, et avec la traçabilité, il peut permettre aux utilisateurs évaluer la fiabilité du résultat et comparer les résultats entre différentes sources ou avec des valeurs de référence **[116]**.

Face à cette obligation, les laboratoires se sont trouvés confronté à une problématique nouvelle pour eux et dont l'implémentation était malaisée dans un contexte hautement concurrentiel. En effet, la plupart des approches préconisées (ex : GUM, Interlaboratoires, …), dérivées de la métrologie, sont complexes, coûteuses et fastidieuses dans le cadre d'analyses impliquant de nombreuses sources d'erreurs. Elles sont donc non seulement économiquement intenables pour ces prestataires de services mais, de plus, dans certains cas, la nature même de la méthode d'essai empêche le calcul rigoureux et statistiquement fiable de l'incertitude. Tant et si bien que de nos jours la plupart de ces prestataires de services sont encore incapables de répondre valablement à cette exigence de la norme ISO 17025 v2017 **[5].**

Il est important de noter que la norme ISO 17025 v2017 ne prescrit pas une approche ou une méthode particulière pour déterminer la mesure de l'incertitude, il recommande seulement que l'approche ou être considérée comme valable dans le cadre de la méthode technique discipline et qu'il donne une estimation raisonnable de l'incertitude de mesure **[5]**. Le degré de rigueur dans l'évaluation de l'incertitude de mesure devrait dépendre des besoins du client et le niveau de risque encouru en ce qui concerne l'utilisation des résultats des tests et de toute décision qui pourrait être prise sur ces résultats.

C'est pourquoi dans cette partie de notre travail, nous nous attacherons de fournir aux laboratoires une procédure simple et efficace pour estimer l'incertitude des mesures chimiques sans recourir à une étude conventionnelle de type métrologique **[98,128–131]**.

A cette fin, l'objectif de ce chapitre est l'évaluation des incertitudes de mesure, d'une méthode d'analyse des terres rares dans les échantillons géologiques par spectrométrie de masse plasmatique à couplage inductif (ICP-MS), en utilisant une stratégie innovante, profil d'incertitude, qu'est conduit précisément à l'identification et à la quantification de toutes les

composantes de l'incertitude à partir des données de validation sans faire référence à d'autre essais supplémentaires.

Ensuite, nous comparerons les incertitudes obtenues dans la phase de validation via notre approche et les incertitudes évalués par les approches conventuelles à savoir l'approches GUM **[48,49,132–134],** la norme ISO 5725-2 basé sur les résultats de la comparaison interlaboratoires, la norme 11352 **[116]** et la norme ISO 21748.

II. Matériels et méthodes

1. Standards et réactifs

Les solutions standards ont été préparées à partir de solutions étalon commerciale de terre rare à 100 $mg.L^{-1}$ obtenue chez AccuStandard (New Haven, CT, USA), des dilutions successives dans de l'eau ultrapure, (purete Elix, Millipore, St Quentin Fallavier, France), pour préparer les solutions standards, les matériaux de références et étalons internes (acidifiées à 5% v/v avec HNO_3). Des étalons internes de Rhodium, Indium et Iridium sont ajoutés aux solutions standards Merck (Darmstadt, Allemagne) à une concentration finale de 5 $\mu g.L^{-1}$.

Pour la digestion des échantillons, nous avons utilisé $HClO_4$ concentré (50% Baker analysé), HNO3 concentré (69-70% Baker instra-analysé, pour l'analyse des métaux traces), HCl concentré (35% Baker analysé), et HF concentré (48% Baker analysé).

2. Instrumentation

Un Thermo Fisher X Séries II (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Allemagne) avec un échantillonneur automatique ASX-510 (Cetac, Omaha, Nebraska, USA) a été utilisé en configuration standard dans cette étude. Le système d'introduction est composé d'un nébuliseur micro-centrique Micromist (Glass Expansion, USA) associe à une chambre de nébulisation dite de Scott double passage refroidie à 2 °C par effet Peltier. L'appareil est optimisé de manière à obtenir un taux d'oxydes de cérium (rapport CeO/Ce) < 1 %, garant d'une robustesse et d'une tolérance aux matrices chargées importantes. Pour cela, la puissance du plasma est réglée à 1550W, un débit d'argon dans le plasma de 4,5L/min, le débit de nébulisation (appoint + nébulisation) est de 1,2 L/min et la profondeur d'échantillonnage (distance cône – torche) est de 9mm.

3. Matériaux de références certifiés

Pour étudier la fiabilité, la justesse et l'incertitude de la méthode, plusieurs matériaux de référence à différentes matrices ont été étudiés à savoir :

- MRC de minerai de diorite **DR-N** provenant d'un gisement Neuntelstein, Massif du Champ du feu (Vosges) au France ;

- MRC de l'anorthosite **AN-G** a été obtenue du complexe de base stratifié de Fiskenaesset, Groenland occidental, Kalsbeek, Geological Survey of Groenland, Danemark ;
- MRC du granite **GA** et de la bauxite **BX-N** ont été obtenus du CRPG (Vandoeuvre-lès-Nancy, France) ;
- MRC de Basalt **BE-N** roche d'un vieux volcan près d'Essey-la-côte, près de Nancy, Meurthe-et-Moselle (France).

4. Préparation chimique des échantillons

La digestion acide sur plaque chauffante a été réalisée selon le protocole de Kimbrough et Wakakuwa **[135]** pour la digestion de métaux réfractaires. Ainsi, chaque échantillon a été digéré dans un mélange d'acide perchlorique, nitrique et fluorhydrique. Les échantillons sont ensuite chauffés lentement jusqu'à 110°C suivant une rampe de température de 2 °C/min en utilisant un bloc de digestion (SCP Science, Montréal, QC) pour éviter les réactions trop fortes. La température de 110°C a été maintenue pendant 40 min, jusqu'à ce que l'apparence des échantillons demeure constante. Les échantillons ont été subséquemment évaporés à sec à une température de 140°C sur une période d'environ 3h. Les résidus ont été mis en solution avec l'acide chlorhydrique. Les surnageant ont été filtrés à l'aide d'un filtre dont le diamètre des pores est inférieur à 0,45 µm (Sarstedt, Nümbrecht, Allemagne) pour réduire au maximum la quantité de microparticules lors de l'analyse qui pourraient bloquer l'apport en échantillon liquide ou nuire à la nébulisation de la solution par le plasma utilisé pour la méthode ICP-MS. Les solutions filtrées et transmises dans une fiole de 50ml en polyéthylène, ont été diluées à une concentration de 2% pour obtenir des concentrations en solution comprises dans l'intervalle des étalons utilisés pour la quantification. Des étalons internes sont ajoutés dans les échantillons à la concentration de 5 $\mu g.L^{-1}$.

5. Plan expérimental de validation

Le protocole de validation a été effectué selon l'approche de profil d'incertitude **[61–70]**, les expériences de validation devaient évaluer, en une partie, cinq niveaux de standard de validation préparé à partir des matériaux de références DR-N, AN-G, GA, BX-N et BE-N, trois fois pendant cinq jours séparés, et d'autre part, analyser cinq fois les solutions d'étalonnage chaque jour de validation. Les solutions d'étalonnage sont des solutions standards de travail, préparées après des dilutions consécutives pour obtenir les concentrations 0,5 ; 1 ; 2,5 5 ; 10 ; 25 ; 50 et 100 $\mu g.L^{-1}$.

III. Validation de la méthode

1. Sélectivité

Avant d'effectuer l'ensemble des expériences pour la validation de la méthode, nous nous sommes intéressés à vérifier l'absence de toute interférence au niveau des masses relatives aux analyses des terres rares. Pour cela, la sélectivité de la méthode a été examinée par l'analyse d'un échantillon blanc. Aucune interférence n'a été observée au m/z considéré des analyses des terres rares, ce qui montre clairement que la méthode est sélective pour le dosage de ces éléments.

2. Fonction de réponse

Le choix bien étudié de la fonction de réponse nous amène à une bonne validation d'une méthode analytique. Dans la pratique, il existe plusieurs fonctions de réponse possibles qu'il faut tester pour obtenir la fonction permettant une bonne prédiction des résultats et par conséquent, des intervalles de tolérance souhaitables. Cette analyse nous a permis de déterminer parmi les différents modèles testés celui qui décrivait le plus adéquatement les résultats de la méthode d'analyse. Après avoir testé un ensemble de fonctions de réponse, notre choix a été fixé sur la régression linéaire simple qui nous a permis une bonne prédiction inverse et des résultats de validation satisfaisants **tableau V.1**.

Tableau V.1 : Résultats du taux de recouvrement de la méthode d'analyse des analyses des terres rares par ICP-MS obtenus via le modèle de régression linéaire

Éléments	Concentration (ppm)	Recouvrement (%)	Éléments	Concentration (ppm)	Recouvrement (%)
Sc	7	100,29	Eu	0,08	100,20
	10	99,97		0,37	98,77
	13	100,87		1,08	100,22
	22	100,23		3,6	100,45
	60	100,78		4,4	100,12
Y	2,5	99,41	Gd	0,3	99,89
	9	99,50		0,9	100,20
	21	100,33		3,8	99,74
	30	98,85		9,7	99,91
	114	99,73		20	100,35
La	0,35	99,19	Sm	0,2	99,63
	2,2	99,94		0,7	98,90
	40	99,71		5	98,29
	82	99,35		12,2	98,99
	355	99,98		22	99,41
Ce	0,8	100,20	Dy	0,38	100,19
	4,7	99,37		1,2	100,26
	76	99,30		3,3	99,70
	152	100,19		6,4	100,32
	520	99,91		18,5	99,73
Pr	0,12	100,16	Nd	0,6	99,78
	0,6	99,82		2,4	99,60
	8,3	99,45		27	99,89
	17,5	100,29		67	100,70
	54	100,68		163	100,13

3. Justesse

La justesse de la méthode a été étudiée en utilisant cinq Matériaux de références certifiés (DR-N, AN-G, GA, BX-N et BE-N) pour examiner les erreurs systématiques de la méthode analytique exprimées en biais relatif (%).

Les résultats de la justesse sont résumés dans **les tableaux V.2 et V.3**. A partir des quels nous avons tiré que le biais relatif le plus élevé n'a pas dépassé la valeur de 1.71 % quelle que soit la nature de l'élément analysé et son niveau de concentration. La justesse de la méthode est acceptable car le biais relatif ne dépasse point la valeur de 10% pour les éléments étudiés.

4. Fidélité

La fidélité de la méthode a été étudiée à chaque niveau de concentration en utilisant les standards de validation. Elle se base sur le calcul du coefficient de variation de répétabilité CVr (%) qui reflète la fidélité intra-jour et le coefficient de variation de fidélité intermédiaire CVFI (%). Les résultats du calcul de la fidélité sont résumés dans les Tableaux **V-2**.

En se basant sur les résultats obtenus dans les tableaux **V.2** et **V.3**, nous pouvons déclarer une bonne fidélité de la méthode vue que les coefficients de variation de répétabilité et de la fidélité intermédiaire ne dépassent point 5.32%.

Tableau V.2 : Résultats d'étude de la justesse et fidélité d'analyse de Sc, Y, La, Ce et Pr par ICP-MS dans les échantillons géologiques

Éléments	Concentration (ppm)	Biais Relative (%)	CVr Répétabilité (%)	CV_{Fi} Fidélité intermédiaire (%)
Sc	7	0,29	0,65	1,90
	10	-0,03	1,05	1,88
	13	0,87	0,57	2,20
	22	0,23	0,55	1,73
	60	0,78	0,46	2,28
Y	2,5	-0,59	0,91	2,34
	9	-0,50	1,42	2,10
	21	0,33	0,41	1,94
	30	-1,15	0,71	2,44
	114	-0,27	0,34	1,70
La	0,35	-0,81	0,72	1,94
	2,2	-0,06	1,60	2,50
	40	-0,29	0,27	2,23
	82	-0,65	0,46	2,08
	355	-0,02	0,19	2,17
Ce	0,8	0,20	0,54	2,02
	4,7	-0,63	0,72	1,97
	76	-0,70	0,49	2,24
	152	0,19	0,33	1,94
	520	-0,09	0,28	1,58
Pr	0,12	0,15	0,89	2,09
	0,6	-0,18	1,36	1,80
	8,3	-0,55	1,01	2,07
	17,5	0,29	0,46	1,80
	54	0,68	0,52	2,16

Tableau V.3 : Résultats d'étude de la justesse et fidélité d'analyse de Nd, Eu, Gd, Sm et Dy par ICP-MS dans les échantillons géologiques

Éléments	Concentration (ppm)	Biais Relative (%)	CVr répétabilité (%)	CV_{Fi} Fidélité intermédiaire (%)
Nd	0,6	-0,22	0,83	2,80
	2,4	-0,40	1,05	1,70
	27	-0,11	0,32	1,92
	67	0,70	0,42	2,05
	163	0,13	0,40	1,88
Eu	0,08	0,20	0,54	2,02
	0,37	-1,23	2,05	5,32
	1,08	0,22	0,37	2,21
	3,6	0,45	1,05	2,65
	4,4	0,12	0,44	3,12
Gd	0,3	-0,11	0,80	2,16
	0,9	0,20	0,64	1,83
	3,8	-0,26	1,00	1,80
	9,7	-0,09	0,72	1,86
	20	0,35	0,43	2,04
Sm	0,2	-0,37	1,50	2,59
	0,7	-1,10	1,44	2,90
	5	-1,71	0,44	3,55
	12,2	-1,01	0,53	4,06
	22	-0,59	0,58	2,85
Dy	0,38	0,19	0,58	2,16
	1,2	0,26	0,31	1,91
	3,3	-0,30	1,15	2,08
	6,4	0,32	0,71	2,08
	18,5	-0,27	0,44	1,71

5. Intervalle de tolérance et limite d'incertitude

Le profil d'incertitude a été construit en calculant, à chaque niveau de concentration, la limite de tolérance supérieure et inférieure en utilisant les **équations III.83 et III.84**. Pour calculer la teneur β-γ-content tolérance intervalle, nous avons considéré ici un β égale à 90% et γ égale à 95%.

Les résultats résumés dans le tableau **V.4**, permettent de donner une idée sur l'intervalle de tolérance obtenu selon le risque qui peut être pris par la méthode d'analyse, ainsi que la valeur de la proportion β des futurs résultats conformes souhaités. On observe que l'intervalle de tolérance ne dépasse pas les limites d'acceptabilité fixées à 10 % pour chaque niveau de concentration.

Tableau V.4 : les intervalles de tolérance de la méthode des analyses de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Gd, Eu et Dy par ICP-MS dans les échantillons géologiques

Éléments	MRC	Concentration (ppm)	Limite d'incertitude supérieure (%)	Limite d'incertitude inférieure (%)
Sc	GA	7	8,81	-8,09
	AN-G	10	7,22	-7,28
	BE-N	22	7,32	-6,87
	BX-N	60	5,63	-5,21
Y	AN-G	9	7,99	-8,63
	GA	21	8,88	-8,53
	BE-N	30	7,33	-9,63
	BX-N	114	5,60	-6,67
Ce	AN-G	4,70	6,17	-8,79
	GA	76	8,11	-9,50
	BE-N	152	8,39	-8,02
	BX-N	520	4,74	-5,61
La	AN-G	2,20	9,17	-9,28
	GA	40	9,11	-9,68
	BE-N	82	7,52	-8,81
	BX-N	355	9,24	-9,29
Pr	AN-G	0,60	7,94	-7,85
	GA	8,30	7,36	-9,43
	BE-N	17,50	8,56	-8,43
	BX-N	54,00	7,37	-6,56
Nd	AN-G	2,40	7,03	-8,84
	GA	27,00	8,51	-8,95
	BE-N	67,00	7,32	-6,40
	BX-N	163,00	7,09	-6,80
Sm	AN-G	0,7	7,48	-7,50
	GA	5	7,79	-8,64
	BE-N	12,2	9,06	-8,46
	BX-N	22	7,72	-7,04
Gd	AN-G	0,9	7,67	-7,28
	GA	3,8	6,74	-7,26
	BE-N	9,7	7,57	-7,74
	BX-N	20	8,85	-8,15
Eu	AN-G	0,37	9,56	-7,75
	GA	1,08	9,22	-8,66
	BE-N	3,6	7,11	-7,67
	BX-N	4,4	7,28	-8,63
Dy	AN-G	1,2	8,30	-7,79
	GA	3,3	7,77	-8,33
	BE-N	6,4	8,83	-8,16
	BX-N	18,5	6,83	-7,36

6. Évaluation des limites de détection et de quantifications par profil d'incertitude

La limite inférieur (LQ) et supérieur de quantification (LS) calculé à partir de l'intersection entre la limite d'incertitude et la limite d'acceptation, définissent la plage dans laquelle une méthode peut être quantifié avec exactitude. Le profil d'incertitude permet d'évaluer la limite de quantification (LQ) en se reposant sur l'approche algébrique basée sur les données de validation (paragraphe **II.3.3.4**). Les valeurs obtenues sont résumées dans le **tableau V.5**.

7. Linéarité de la méthode d'analyse

La linéarité de la méthode a été vérifiée, en traçant la concentration calculée par rapport à la valeur théorique certifiée. Ce qui indiqué la linéarité de la méthode pour une concentration plus large de la gamme. L'équation de la droite de régression et son coefficient de détermination (R^2) pour différant éléments sont donnés dans le **tableau V.5.**

Tableau V.5 : Résultats de la linéarité d'analyse de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm et Yb

Éléments	Concentration	Linéarité	
Sc	7	Range (ppm)	[0,08 - 200]
	10	LD (ppm)	0,02
	13	LQ (ppm)	0,08
	22	Linéarité de la méthode	y = 0,9915x + 0,0626
	60	R^2	0,9998
Y	2,5	Range (ppm	[0,1 - 200]
	9	LD (ppm)	0,03
	21	LQ (ppm)	0,10
	30	Linéarité de la méthode	y = 1,0026x + 0,0354
	114	R^2	0,9997
La	0,35	Range (ppm)	[0,1 - 370]
	2,2	LD (ppm)	0,03
	40	LQ (ppm)	0,1
	82	Linéarité de la méthode	y = 1,0001x + 0,1378
	355	R^2	0,9999
Ce	0,8	Range (ppm)	[0,1 - 600]
	4,7	LD (ppm)	0,03
	76	LQ (ppm)	0,10
	152	Linéarité de la méthode	y = 1,0007x + 0,0452
	520	R^2	1,00
Pr	0,12	Range (ppm)	[0,05 - 60]
	0,6	LD (ppm)	0,02
	8,3	LQ (ppm)	0,05
	17,5	Linéarité de la méthode	y = 0,9928x + 0,0416
	54	R^2	0,9999
Nd	0,6	Range (ppm)	[0,1 - 200]
	2,4	LD (ppm)	0,03
	27	LQ (ppm)	0,10
	67	Linéarité de la méthode	y = 0,9982x - 0,0367
	163	R^2	0,9998
Sm	0,2	Range (ppm)	[0,05 - 60]
	0,7	LD (ppm)	0,02
	5	LQ (ppm)	0,05
	12,2	Linéarité de la méthode	y = 1,006x + 0,0219
	22	R^2	0,9998
Eu	0,08	Range (ppm)	[0,05 - 60]
	0,37	LD (ppm)	0,02
	1,08	LQ (ppm)	0,05
	3,6	Linéarité de la méthode	y = 0,9971x + 0,0017
	4,4	R^2	0,9999
Gd	0,3	Range (ppm)	[0,05 - 60]
	0,9	LD (ppm)	0,02
	3,8	LQ (ppm)	0,05
	9,7	Linéarité de la méthode	y = 0,9966x + 0,013
	20	R^2	0,9999
Dy	0,38	Range (ppm)	[0,05 - 60]
	1,2	LD (ppm)	0,02
	3,3	LQ (ppm)	0,05
	6,4	Linéarité de la méthode	y = 1,0028x - 0,0095
	18,5	R^2	0,9997

8. Construction des profils d'incertitude

Les profils d'incertitude sont construits à partir des résultats des Tableaux **V.4** et **V.5**. Les limites d'incertitude supérieure et inférieure exprimées en valeur absolue sont présentées en fonction des valeurs cibles générées par la méthode de référence dans la Figure **V.1** pour l'analyse de Cérium et la figure A2 pour les autres éléments. Comme le montrent les résultats, la méthode a été considérée comme valide puisque les intervalles d'incertitude sont inclus dans les limites d'acceptabilité de ± 10% et la limite inférieure et supérieure de quantification pour tous les éléments testés.

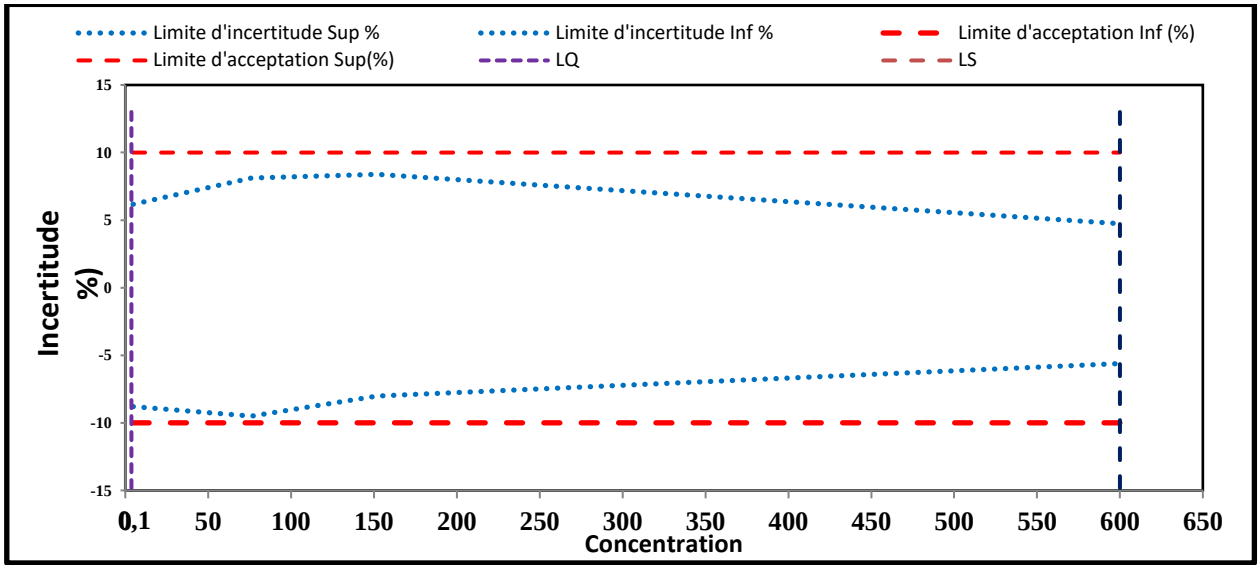


Figure V.1 : Profil d'incertitude d'analyse de Cérium dans les échantillons géologiques par ICP-MS

IV. Évaluation de l'incertitude de mesure

Afin d'interpréter et comparer correctement les résultats fournis par une procédure analytique, leur fiabilité doit être confirmée. La validation est une première étape pour y parvenir, mais elle n'est pas suffisante. L'incertitude des mesures doit donc être également évaluée pour assurer la qualité du résultat. À cette fin, Nous consacrons cette partie pour évaluer la capacité du profil d'incertitude d'estimer les incertitudes de mesure statistiquement comparables avec les estimés des approches conventionnelles. Pour atteindre cet objectif, dans un premier temps les incertitudes sont estimées via la stratégie du profil d'incertitude (en changeant la valeur de β), l'approche GUM, la norme ISO 11325, la norme ISO 5725-2 basé sur les résultats de la comparaison interlaboratoires et la norme ISO 21748.

Ensuite, une comparaison via un modèle de régression linéaire multiple, a été menue, suivie de deux tests de contraste tels que test de Tukey HSD et test de Scheffé pour accomplir des comparaisons deux à deux des approches utilisées. Cette comparaison a permis de conclure d'une part l'effective équivalence des deux méthodes comparées, et d'autre part la simplicité et la capabilité de l'approche du profil d'incertitude à calculer l'incertitude comparable avec les approches conventionnelles.

1. Évaluation de l'incertitude de mesure par le profil d'incertitude

En considérant l'équation (Eq II.11) pour évaluer l'incertitude dérivée de l'intervalle de tolérance (β, γ). Les incertitudes calculées pour chaque élément étudié sans avoir recours à d'autres expériences supplémentaires. Le tableau **V.6** montre l'incertitude à chaque niveau de concentration.

Tableau V.6 : Incertitude de mesure évaluée dans la phase de validation par profil incertitude pour les éléments de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd et Dy dans les échantillons géologiques à chaque niveau de concentration étudié

		PI-β=66,7 %		PI-β=80 %		PI-β=85 %		PI-β=90 %		PI-β=95 %	
Éléments	**Concentration (ppm)**	**Incertitude-type %**	**Incertitude-type élargie U(x) %**	**Incertitude-type %**	**Incertitude-type élargie U(x) %**	**Incertitude-type %**	**Incertitude-type élargie U(x) %**	**Incertitude-type %**	**Incertitude-type élargie U(x) %**	**Incertitude-type %**	**Incertitude-type élargie U(x) %**
Sc	7	1,94	3,89	2,57	5,14	2,88	5,76	3,29	6,57	3,53	7,05
	10	1,65	3,30	2,18	4,36	2,45	4,89	2,79	5,58	3,32	6,63
	22	1,60	3,21	2,12	4,24	2,38	4,75	2,71	5,42	3,22	6,44
	60	1,17	2,35	1,55	3,10	1,74	3,48	1,98	3,95	2,36	4,72
Y	9	1,74	3,48	2,30	4,60	2,58	5,16	3,42	6,84	4,07	8,13
	21	1,91	3,82	2,53	5,05	2,83	5,67	3,23	6,46	3,84	7,68
	30	1,91	3,83	2,53	5,06	2,84	5,67	3,24	6,47	3,84	7,69
	114	1,41	2,82	1,87	3,73	2,09	4,19	2,39	4,77	2,84	5,67
Ce	5	1,91	3,81	2,52	5,04	2,83	5,65	3,23	6,45	3,83	7,67
	76	1,93	3,86	2,55	5,10	2,86	5,72	3,26	6,52	3,88	7,75
	152	1,78	3,55	2,34	4,69	2,63	5,26	3,00	6,00	3,56	7,13
	600	1,12	2,24	1,48	2,96	1,66	3,32	1,89	3,78	2,25	4,49
La	2,20	2,09	4,18	2,76	5,52	3,10	6,20	3,53	7,07	4,20	8,40
	40	1,85	3,70	2,44	4,89	2,74	5,48	3,13	6,26	3,72	7,43
	82	1,79	3,58	2,36	4,73	2,65	5,30	3,02	6,05	3,59	7,18
	355	1,52	3,04	2,01	4,02	2,25	4,51	2,57	5,14	3,06	6,11
Pr	0,60	1,93	3,86	2,55	5,09	2,86	5,71	3,26	6,52	3,87	7,75
	8,30	1,89	3,78	2,49	4,99	2,80	5,60	3,52	7,04	4,18	8,37
	17,50	1,98	3,95	2,61	5,22	2,93	5,86	3,34	6,68	3,97	7,94
	54	1,53	3,07	2,03	4,05	2,27	4,55	2,59	5,19	3,08	6,16
Nd	2,40	1,96	3,93	2,60	5,19	2,91	5,82	3,37	6,73	4,00	8,00
	27,0	1,89	3,77	2,49	4,99	2,80	5,59	3,19	6,38	3,79	7,58
	67,0	1,64	3,27	2,16	4,32	2,42	4,85	2,77	5,53	3,29	6,57
	163,0	1,52	3,04	2,01	4,02	2,25	4,51	2,57	5,14	3,06	6,11
Sm	0,70	1,69	3,38	2,23	4,46	2,50	5,00	2,85	5,70	3,39	6,78
	5	1,80	3,60	2,38	4,75	2,67	5,33	3,04	6,08	3,61	7,23
	12,2	1,93	3,86	2,55	5,10	2,86	5,72	3,26	6,52	3,87	7,75
	22	1,66	3,32	2,19	4,39	2,46	4,92	2,81	5,61	3,33	6,67
Gd	0,9	1,65	3,30	2,18	4,36	2,44	4,89	2,79	5,58	3,31	6,63
	3,8	1,71	3,42	2,26	4,51	2,53	5,06	2,89	5,78	3,43	6,86
	9,7	1,75	3,50	2,31	4,63	2,60	5,19	2,96	5,92	3,52	7,04
	20	1,85	3,71	2,45	4,90	2,75	5,49	3,13	6,27	3,72	7,45
Eu	0,37	1,95	3,89	2,57	5,14	2,88	5,77	3,29	6,58	3,91	7,82
	1,08	1,94	3,87	2,56	5,11	2,87	5,74	3,27	6,54	3,89	7,77
	3,6	1,80	3,61	2,38	4,76	2,67	5,34	3,05	6,10	3,62	7,25
	4,4	1,74	3,48	2,30	4,59	2,58	5,15	2,94	5,88	3,49	6,98
Dy	1,2	1,74	3,48	2,30	4,60	2,58	5,16	2,94	5,89	3,50	7,00
	3,3	1,96	3,92	2,59	5,17	2,90	5,81	3,31	6,62	3,94	7,87
	6,4	1,92	3,84	2,54	5,07	2,85	5,69	3,25	6,49	3,86	7,71
	18,5	1,56	3,13	2,07	4,13	2,32	4,64	2,64	5,29	3,14	6,28

L'étude des résultats de l'incertitude trouvés par les β,γ content tolérance intervalle selon différentes valeurs de β montre une augmentation de l'incertitude de mesure lorsqu'on change la valeur de β d'une manière croissante ce qui reflète l'existence d'une relation proportionnelle entre les valeurs de l'incertitudes estimés et celles de la content β. Par exemple, pour l'élément Cérium (Ce) les résultats montre que les valeurs d'incertitude passent de 1.91% avec β=66.7% à 3,83% avec β=95% pour l'analyse de la premier concentration (5 ppm). L'incertitude élargie (U_x), qui est égale à l'incertitude type multipliée par un facteur d'élargissement k, définit un intervalle autour de la valeur moyenne dans lequel la « vraie valeur » inconnue est retrouvée avec une probabilité définie.

Le choix de ce facteur est basé sur le niveau de confiance désiré. C'est ainsi qu'en considérant une valeur k=2, la probabilité de trouver la vraie valeur est approximativement de 95 %. Notons que tous les estimés d'incertitude pour chaque niveau de concentration en validation sont compris dans les limites d'acceptation de 10 %. Ce qui confirme la validité de la méthode d'analyse des terres rares par ICP-MS.

La flexibilité de l'approche basée sur la β, γ content tolérance intervalle présente une propriété intéressante envers la mesure de la qualité d'une méthode d'analyse non seulement en étape de validation en cherchant la proportion des futurs résultats acceptable mais également elle permet de faire une prédiction de l'incertitude de mesure et donc définir la performance et l'adéquation de l'usage de la méthode.

2. Évaluation de l'incertitude de mesure par la méthode GUM

2.1 Modélisation mathématique et identification de l'incertitude sources

L'identification de toutes les sources d'incertitude pertinentes pour une procédure analytique complexe est mieux réalisée en utilisant un diagramme de cause à effet parfois connu sous le nom de diagramme Ishikawa. Les principaux paramètres qui influencent le mesurande (concentration des terres rares dans les échantillons géologiques) sont représentés par les principales branches du diagramme. D'autres facteurs sont ajoutés au diagramme, en tenant compte de chaque étape de la procédure analytique (**Figure V.2**) :

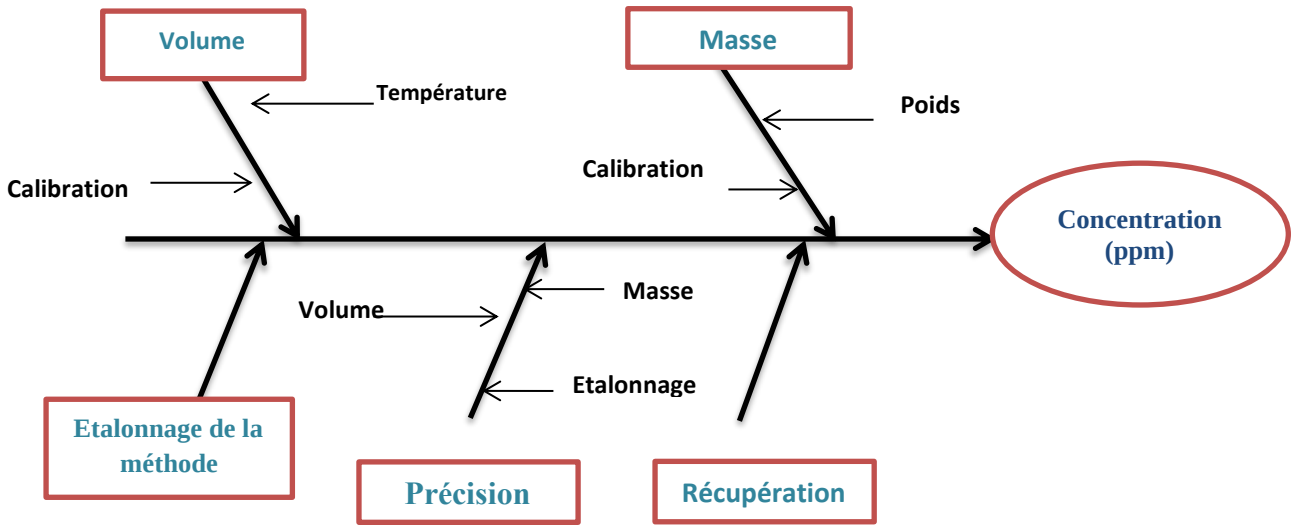


Figure V.2 : Diagramme d'Ishikawa décrivant les sources d'incertitudes de mesure des terres rares dans les échantillons géologiques par ICP-MS

La concentration C des éléments étudié dans la solution de l'échantillon, qui après avoir été diluée est déterminée par spectrométrie d'ICP-MS, est calculé par l'équation suivante :

$$C\ (ppm) = C_{obs} * D + I_{rep} + I_{biais} \qquad (V.1)$$

Où C_{obs} est la concentration obtenue par le ICP-MS dans la solution diluée, D est le facteur de dilution de l'échantillon et I_{rep}, I_{biais} sont des quantités qui sont égales à zéro et sont incluses uniquement pour tenir compte de la reproductibilité et de biaiser les composantes de l'incertitude. La concentration des chaque éléments est calculé à l'aide d'une courbe d'étalonnage (m/z en fonction de la concentration).

Après avoir quantifié toutes les principales contributions à l'incertitude, le l'incertitude-type du mesurande, u(C), peut être estimée en utilisant la loi de propagation de l'incertitude.

$$\frac{u_C}{C} = \sqrt{\left(\frac{u_m}{m}\right)^2 + \left(\frac{u_v}{V}\right)^2 + \left(\frac{u_R}{R}\right)^2 + \left(\frac{u_p}{P}\right)^2 + \left(\frac{u_E}{C_p}\right)^2} \quad (V.2)$$

Où

- ✓ C est la concentration mesurée de mesurande en ppm ;
- ✓ u_m est l'incertitude de mesure pour la détermination de la masse de l'échantillon ;
- ✓ u_v est l'incertitude de mesure standard dans la préparation des volumes ;
- ✓ u_p est l'incertitude de mesure standard de la précision de la méthode;
- ✓ u_R est l'incertitude de mesure standard du recouvrement ;
- ✓ u_E est l'incertitude de mesure standard de l'étalonnage.

2.2 Évaluation des composantes de l'incertitude

- **Incertitude due à la masse (u_m)**

La masse du l'échantillon est déterminée par pesée tarée donnant une masse égale 0,5007g. La documentation du fabricant identifie, pour une pesée tarée, les sources d'incertitudes suivantes : la répétabilité et la contribution due à l'erreur de la fonction d'étalonnage de l'échelle.

Cette fonction d'étalonnage a deux sources potentielles d'incertitude, identifiées comme étant la sensibilité de la balance et sa linéarité. La sensibilité peut être négligée puisque la masse obtenue par différence sur la même balance est effectuée sur une gamme très restreinte.

Linéarité : le certificat d'étalonnage de la balance indique une incertitude de ± 0,0001 g pour la linéarité, le fournisseur recommande d'utiliser une distribution rectangulaire pour convertir la contribution de la linéarité en une incertitude-type.

La contribution de la linéarité de la balance est conforme à :

$$u_m = \sqrt{2 * \left(\frac{0.0001}{\sqrt{3}}\right)^2} = 0.00008\ g$$

$$u_m = 0.00006\ g$$

Cette contribution doit être comptée deux fois, une fois pour la tare et une autre pour la pesée globale de faite que les effets de la linéarité ne sont pas corrélés.

$$u_m = \sqrt{2 * 0.0006^2} = 0.0008\ g$$

- **Incertitude due au volume** (u_{vol})

Pour la préparation de solutions d'étalonnage, des micropipettes et fioles de différents volumes ont été utilisées, la masse ydu volume est sujet de deux sources principales d'incertitude à savoir effet de la température u_{temp} (différence par rapport à la température d'étalonnage du matériel 20°C) et la variabilité ou la répétabilité du volume délivré, l'incertitude sur le volume interne du matériel (l'étalonnageu_e). L'incertitude u_{vol} est calculée via l'équation (**V.3**). Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau V.7**.

$$u_{vol} = \sqrt{(u_{temp})^2 + (u_e)^2} \quad (V.3)$$

Température u_{temp}: D'après le fabricant, le matériel a été étalonné à une température de 20°C, alors que la température du laboratoire varie entre les limites de ±3°C. L'incertitude résultante de cet effet peut être calculée à partir de la variation de la température en fonction du coefficient de dilatation du liquide. Seulement le coefficient de dilatation de volume d'eau est considéré égale à $2{,}1\times10^{-4}$ °C .

L'incertitude-type de la variation de température est calculée en considérant que la distribution est rectangulaire. Nous prenons comme exemple l'incertitude-type d'étalonnage d'une pipette de 1ml.

$$\frac{3 * 2.1 * 10^{-4} * 1}{\sqrt{3}} = 0.0004 \text{ mL}$$

Etalonnage u_e : En utilisant l'incertitude indiquée dans le catalogue du fabricant des instruments utilisés, l'incertitude-type d'étalonnage est calculée en supposant que la distribution est triangulaire. D'où l'incertitude-type d'étalonnage de la pipette 1 mL est donné par le calcul suivant :

$$\frac{0.005}{\sqrt{6}} = 0.002 \text{ mL}$$

La combinaison des deux contributions à l'incertitude-type du volume 1 mL donne une valeur de :

$$u_{e(V=1=)} = \sqrt{0.00036^2 + 0.002^2} = 0.002\ mL$$

Le tableau V-7 résume l'ensemble des calculs des incertitude-types d'étalonnage et de température en prenant en considération le nombre de fois que chaque instrument est utilisé pour la dilution, ainsi l'incertitude-type relative de dilution est trouvée égale à 0.004.

Tableau 0-1Tableau V.7 : Calcul de l'incertitude due au volume

Instrument	Volume (ml)	Nombre de fois utilisé	Etalonnage (mL)	Incertitude-type étalonnage (mL)	Effet de Température	Incertitude-type température (mL)	Incertitude de volume (mL)	Incertitude volume relative	(Incertitude-relative) ²	Incertitude-type relative
Pipette	1	1	0,005	0,002	0,0006	0,0004	0,0021	0,0021	**4,30E-06**	**0,004**
Pipette	2	**2**	0,008	0,003	0,0013	0,0007	0,0047	0,0024	**2.37E-03**	
Pipette	5	1	0,025	0,010	0,0032	0,0018	0,0104	0,0021	**4,30E-06**	
Tube	10	1	0,050	0,020	0,0063	0,0036	0,0207	0,0021	**4,30E-06**	
Fiole	50	**2**	0,060	0,024	0,0315	0,0182	0,0431	0,0009	**8.63E-04**	
Fiole	100	1	0,080	0,033	0,0630	0,0364	0,0489	0,0005	**2,39E-07**	

- **Incertitude due à la précision** $(\mathbf{u_p})$

La précision de la méthode est déterminée en exécutant toutes les étapes du mode opératoire de la méthode. De ce fait, il est inutile d'envisager toutes les contributions à la répétabilité séparément de chaque source étudiée, elles sont regroupées en une seule contribution (voir diagramme d'Ishikawa). La valeur de la répétabilité est calculée en effectuant dix séries de trois répétitions indépendantes, l'incertitude de mesure standard de précision, calculé via **l'équation (V.4)**.

$$u_p = \frac{S_r}{\sqrt{n}} \quad (V.4)$$

Donc incertitude relative de précision égale :

$$U_{pr} = \frac{u_p}{\bar{X}}$$

Où X est la valeur moyenne de la concentration de l'élément et n est le nombre d'analyses.

Le **tableau V.8** résume l'incertitude type et l'incertitude relative de précision des différents éléments étudiés :

Tableau V.8 : Evaluation des incertitudes relatives de précision d'analyse de Ce, La, Pr, Nd, Sm, Gd, Eu, Dy, Y et Sc par ICP-MS

Eléments	MRC	Valeur moyenne (ppm)	Ecart-type (ppm)	Incertitude -type (ppm)	Incertitude relative
Ce	AN-G	4,66	0,087	0,028	0,0059
	GA	74,79	1,272	0,402	0,0054
	BE-N	151,83	5,235	1,655	0,0109
	BX-N	515,45	4,534	1,434	0,0028
La	AN-G	2,20	0,065	0,021	0,0094
	GA	40,27	0,729	0,231	0,0057
	BE-N	80,79	1,272	0,402	0,0050
	BX-N	354,76	4,475	1,415	0,0040
Pr	AN-G	0,60	0,009	0,003	0,0049
	GA	8,30	0,139	0,044	0,0053
	BE-N	17,66	0,288	0,091	0,0052
	BX-N	54,09	0,717	0,227	0,0042
Nd	AN-G	2,39	0,056	0,018	0,0074
	GA	27,16	0,461	0,146	0,0054
	BE-N	67,84	1,268	0,401	0,0059
	BX-N	162,80	2,114	0,669	0,0041
Sm	AN-G	0,69	0,016	0,005	0,0073
	GA	4,86	0,131	0,041	0,0085
	BE-N	11,98	0,513	0,162	0,0135
	BX-N	21,87	0,695	0,220	0,0100
Gd	AN-G	0,90	0,010	0,003	0,0037
	GA	3,82	0,058	0,018	0,0048
	BE-N	9,71	0,169	0,054	0,0055
	BX-N	20,21	0,384	0,122	0,0060
Eu	AN-G	0,36	0,016	0,005	0,0145
	GA	1,07	0,016	0,005	0,0048
	BE-N	3,65	0,080	0,025	0,0069
	BX-N	4,41	0,154	0,049	0,0110
Dy	AN-G	1,19	0,015	0,005	0,0040
	GA	3,32	0,058	0,018	0,0055
	BE-N	6,38	0,131	0,042	0,0065
	BX-N	18,56	0,288	0,091	0,0049
Y	AN-G	9,00	0,139	0,044	0,0049
	GA	21,21	0,384	0,122	0,0057
	BE-N	29,62	0,705	0,223	0,0075
	BX-N	114,24	1,907	0,603	0,0053
Sc	AN-G	10,02	0,156	0,047	0,0047
	GA	7,00	0,131	0,040	0,0057
	BE-N	21,80	0,543	0,164	0,0075
	BX-N	60,46	0,899	0,271	0,0045

- **Incertitude due au recouvrement (u_{Rec})**

Pour les études de récupération, le CRM a été analysé en trois exemplaires sur dix jours différents et les valeurs moyennes pour chaque élément ont été utilisées dans les calculs. La méthode du recouvrement (R) (ou biais) et l'incertitude de récupération de la méthode (u_R) Ont été calculées à l'aide des **équations V.5** et **V.6** ;

$$R = \frac{C_{obs}}{C_{RM}} \quad (V.5)$$

$$u_{Rec} = R\sqrt{\frac{S_{obs}^2}{n * C_{obs}^2} + \left(\frac{u_{CRM}}{c_{CRM}}\right)^2} \quad (V.6)$$

Avec

C_{obs} est la concentration moyenne d'une série d'analyses du matériau de référence (ppm),

C_{CRM} est la concentration du matériau de référence écrite dans le certificat (ppm),

S est l'écart-type des analyses répétées du matériau de référence,

n est le nombre de répétitions,

et u_{CRM} est la valeur d'incertitude du matériel de référence.

Un exemple de calcul de l'incertitude type et l'incertitude relative du recouvrement de l'analyse cérium est présenté dans le **tableau V.9**.

Tableau V.9 : Evaluation des incertitudes relatives du recouvrement d'analyse de Ce, La, Pr, Nd, Sm, Gd, Eu, Dy, Y et Sc par ICP-MS

Eléments	MRC	Valeur certifiée	Valeur trouvée	Incertitude-type	Incertitude relative
Ce	AN-G	4,7	4,66	0,122	0,0262
	GA	76	74,79	2,009	0,0269
	BE-N	152	151,83	2,594	0,0171
	BX-N	520	515,4	6,118	0,0119
La	AN-G	2,2	2,20	0,073	0,0332
	GA	40	40,27	1,033	0,0256
	BE-N	82	80,79	2,011	0,0249
	BX-N	355	354,8	8,611	0,0243
Pr	AN-G	0,6	0,60	0,020	0,0337
	GA	8,3	8,30	0,284	0,0341
	BE-N	17,5	17,66	0,473	0,0268
	BX-N	54	54,1	1,322	0,0244
Nd	AN-G	2,4	2,39	0,066	0,0277
	GA	27	27,16	0,818	0,0301
	BE-N	67	67,84	1,522	0,0224
	BX-N	163	162,8	4,051	0,0249
Sm	AN-G	0,7	0,69	0,020	0,0295
	GA	5	4,86	0,142	0,0293
	BE-N	12,2	11,98	0,380	0,0317
	BX-N	22	21,9	0,498	0,0228
Gd	AN-G	0,9	0,90	0,020	0,0225
	GA	3,8	3,82	0,102	0,0268
	BE-N	9,7	9,71	0,266	0,0274
	BX-N	20	20,2	0,569	0,0282
Eu	AN-G	0,37	0,36	0,010	0,0283
	GA	1,08	1,07	0,030	0,0282
	BE-N	3,6	3,65	0,105	0,0286
	BX-N	4,4	4,4	0,111	0,0253
Dy	AN-G	1,2	1,19	0,032	0,0270
	GA	3,3	3,32	0,082	0,0249
	BE-N	6,4	6,38	0,184	0,0289
	BX-N	18,5	18,6	0,510	0,0275
Y	AN-G	9	9,00	0,258	0,0286
	GA	21	21,21	0,630	0,0297
	BE-N	30	29,62	0,906	0,0306
	BX-N	114	114,2	2,385	0,0209
Sc	AN-G	10	10,02	0,295	0,0294
	GA	7	7,00	0,175	0,0250
	BE-N	22	21,80	0,526	0,0241
	BX-N	60	60,5	0,727	0,0120

- **Incertitude due à la calibration U_{Cal}**

L'incertitude relative à la calibration calculée via **l'équation (V.7)** :

$$U_{Cal} = \frac{S}{b}\sqrt{\frac{1}{p}+\frac{1}{n}+\frac{(C_0-\bar{C})^2}{SCEx}} \quad (V.7)$$

$$Avec\ SCEx = \sum_{i=1}^{n}(C_i-\bar{C})^2$$

Où

S est l'écart-type résiduel ;

b est la pente ;

p est le nombre de mesures pour déterminer C_0 (égale à 3) ;

n est la taille de la gamme de l'étalonnage (égale à 8) ;

C_0 est la concentration élémentaire déterminée de la solution ($mg.L^{-1}$) ;

$\bar{C}$ est la valeur moyenne des différents standard d'étalonnage (pour n mesures) ($mg.L^{-1}$),

C_i est la valeur de concentration calculée de l'élément à partir de la courbe d'étalonnage ($mg.L^{-1}$) et i est l'indice du nombre de normes d'étalonnage (1, 2, 3.).

Un exemple de calcul de l'incertitude type et l'incertitude relative à la calibration de l'analyse cérium est présenté dans le **tableau V.10**.

Tableau V.10 : Evaluation des incertitudes relatives à la calibration de l'analyse cérium

Eléments	Ecart type résiduel	Pente b	C_moyenne (mg/l)	C_prédite (mg/l)	Incertitude-type (mg/l)	Incertitude relative
Ce	173 270	153 610	50	49,96	0,764	0,0153
La	113 056	155 346	50	49,85	0,493	0,0099
Pr	150 410	198 975	50	50,26	0,512	0,0102
Nd	33 672	39 169	50	50,26	0,582	0,0116
Sm	22 416	30 453	50	50,16	0,498	0,0099
Gd	34 989	33 655	50	50,06	0,704	0,0141
Eu	79 801	117 645	50	50,06	0,459	0,0092
Dy	30 161	57 166	50	50,06	0,357	0,0071
Y	85 697	110 832	50	50,16	0,534	0,0106
Sc	43 697	40 919	50	50,12	0,737	0,0147

2.3 L'incertitude type combinée

Comme le résume le **tableau V.11**, les contributions calculées des composantes des incertitudes dentifiées ont été combinées par la méthode de propagation des erreurs selon l'équation **V.2**, pour obtenir à chaque niveau de concentration, l'incertitude budget pour la mesure. Comme on peut le voir clairement dans tableau **V.11**, la variabilité due à la récupération constitue la plus grande contribution

de l'incertitude de la méthode d'analyse. Par contre, la contribution la plus faible a été observée pour la source due à la masse.

L'incertitude élargie U(C) peut être obtenue en multipliant l'incertitude type combinée u(C) par un facteur de couverture k en fonction du niveau de confiance requis (k = 1,96 pour un niveau de 95 %) de confiance). L'incertitude élargie pour chaque niveau de concentration à limite d'acceptation de 10 %.

Tableau V.11: Les incertitudes standard combinées uc (c) et les incertitudes étendues U (C) des analyses de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, et Dy, dans les échantillons géologiques par ICP-MS

Eléments	MRC	Concentration Calculée (ppm)	Volume $\left(\frac{u_v}{V}\right)$	Masse $\left(\frac{u_m}{m}\right)$	Précision $\left(\frac{u_p}{P}\right)$	Etalonnage $\frac{u_E}{C_{Calculée}}$	Récupération $\left(\frac{u_R}{R}\right)$	Incertitude-type composé u(C) ppm	Incertitude-type élargie U(C) %
La	AN-G	2,20	0,004	0,0023	0,0094	0,0078	0,0332	0,08	7,13
	GA	40,27	0,004	0,0023	0,0057	0,0078	0,0256	1,12	5,56
	BX-N	80,79	0,004	0,0023	0,0050	0,0078	0,0249	2,18	5,39
	AN-G	354,76	0,004	0,0023	0,0040	0,0078	0,0243	9,30	5,24
Ce	AN-G	4,66	0,004	0,0023	0,0059	0,0150	0,0262	0,15	6,23
	GA	74,79	0,004	0,0023	0,0054	0,0150	0,0269	2,36	6,32
	BX-N	151,83	0,004	0,0023	0,0109	0,0150	0,0171	3,90	5,13
	AN-G	515,45	0,004	0,0023	0,0028	0,0150	0,0119	10,27	3,98
Pr	AN-G	0,60	0,004	0,0023	0,0049	0,0062	0,0337	0,02	6,98
	GA	8,30	0,004	0,0023	0,0053	0,0062	0,0341	0,29	7,08
	BX-N	17,66	0,004	0,0023	0,0052	0,0062	0,0268	0,50	5,67
	AN-G	54,09	0,004	0,0023	0,0042	0,0062	0,0244	1,40	5,19
Nd	AN-G	2,39	0,004	0,0023	0,0074	0,0071	0,0277	0,07	5,97
	GA	27,16	0,004	0,0023	0,0054	0,0071	0,0301	0,86	6,35
	BX-N	67,84	0,004	0,0023	0,0059	0,0071	0,0224	1,68	4,94
	AN-G	162,80	0,004	0,0023	0,0041	0,0071	0,0249	4,33	5,32
Sm	AN-G	0,69	0,004	0,0023	0,0073	0,0003	0,0295	0,02	6,14
	GA	4,86	0,004	0,0023	0,0085	0,0003	0,0293	0,15	6,16
	BX-N	11,98	0,004	0,0023	0,0135	0,0003	0,0317	0,42	6,96
	AN-G	21,87	0,004	0,0023	0,0100	0,0003	0,0228	0,55	5,07
Gd	AN-G	0,90	0,0040	0,0023	0,0037	0,0103	0,0225	0,02	5,09
	GA	3,82	0,0040	0,0023	0,0048	0,0103	0,0268	0,11	5,88
	BX-N	9,71	0,0040	0,0023	0,0055	0,0103	0,0274	0,29	6,02
	AN-G	20,21	0,0040	0,0023	0,0060	0,0103	0,0282	0,62	6,18
Eu	AN-G	0,36	0,00404	0,00231	0,01445	0,00858	0,02829	0,01	6,65
	GA	1,07	0,00404	0,00231	0,00479	0,00858	0,02819	0,03	6,04
	BX-N	3,65	0,00404	0,00231	0,00691	0,00858	0,02862	0,11	6,20
	AN-G	4,41	0,00404	0,00231	0,01104	0,00858	0,02527	0,13	5,85
Dy	AN-G	1,19	0,0040	0,0023	0,0040	0,0064	0,0270	0,0	5,7
	GA	3,32	0,0040	0,0023	0,0055	0,0064	0,0249	0,1	5,3
	BX-N	6,38	0,0040	0,0023	0,0065	0,0064	0,0289	0,2	6,1
	AN-G	18,56	0,0040	0,0023	0,0049	0,0064	0,0275	0,5	5,8
Y	AN-G	9,00	0,0065	0,0023	0,0049	0,0036	0,0286	0,27	6,01
	GA	21,21	0,0065	0,0023	0,0057	0,0036	0,0297	0,66	6,24
	BX-N	29,62	0,0065	0,0023	0,0075	0,0036	0,0306	0,96	6,49
	AN-G	114,24	0,0065	0,0023	0,0053	0,0036	0,0229	2,82	4,94
Sc	AN-G	10,02	0,0040	0,0023	0,0047	0,0040	0,0274	0,29	5,70
	GA	7,00	0,0040	0,0023	0,0057	0,0040	0,0338	0,24	6,97
	BX-N	21,80	0,0040	0,0023	0,0075	0,0040	0,0259	0,60	5,53
	AN-G	60,46	0,0040	0,0023	0,0045	0,0040	0,0184	1,20	3,98

3. Evaluation des incertitudes de mesure dans la phase de routine selon la norme ISO 11352

3.1 Origine des données de contrôle qualité

Pour réaliser le contrôle qualité d'analyse des terres rares dans des échantillons géologiques par ICP-MS, 30 séries de quatre matériaux de référence certifiés sont analysés dans une période d'environ trois mois.

3.2 Calcul de la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires

Comme l'analyse de l'échantillon de contrôle qualité couvre l'intégralité du processus analytique, excepté l'échantillonnage, l'écart-type des résultats du contrôle qualité, s_{Rw}, est équivalent à la composante d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires, u_{Rw}, à ce niveau de concentration. Étant donné que les résultats sont largement supérieurs à la limite de quantification, l'incertitude peut être exprimée sous forme de valeur relative. Le **tableau V.12** résume les résultats d'analyse de contrôles qualités relative à la méthode d'analyse de cérium par ICP-MS.

Tableau V.12 : Résultats d'incertitude de la reproductibilité interlaboratoires relative à la méthode d'analyse de cérium par ICP-MS

Analyse N°	AN-G	GA	BE-N	BX-N
1	4,53	76,70	154,60	510,90
2	4,68	74,33	151,17	516,03
3	4,76	74,22	151,20	518,93
4	4,76	77,21	157,87	517,40
5	4,66	77,21	157,23	524,52
6	4,50	76,20	154,59	510,91
7	4,84	75,17	156,57	523,31
8	4,72	76,70	156,96	515,31
9	4,73	77,94	153,61	521,83
10	4,72	76,28	147,07	528,59
11	4,57	76,16	153,67	517,22
12	4,65	73,58	147,60	522,07
13	4,70	73,52	152,00	507,43
14	4,75	74,82	154,40	522,34
15	4,65	75,90	156,56	524,34
16	4,54	75,66	153,00	512,55
17	4,69	80,20	144,54	512,37
18	4,71	73,69	146,35	522,63
19	4,49	76,12	153,80	521,59
20	4,66	77,43	155,97	522,41
21	4,55	76,59	153,60	513,30
22	4,65	76,92	150,02	536,73
23	4,75	75,03	153,30	521,93
24	4,75	75,96	154,10	516,54
25	4,65	77,88	146,25	522,87
26	4,62	76,09	146,60	517,97
27	4,63	74,28	149,39	521,23
28	4,87	74,88	157,14	514,34
29	4,78	79,20	149,21	524,81
30	4,60	76,80	154,69	525,57
Valeur Moyenne C	**4,672**	**76,09**	**152,44**	**519,60**
Ecart-type s_{Rw}	**0,10**	**1,59**	**3,82**	**6,10**
Incertitude $u_{Rw,rel}$	**2,04%**	**2,09%**	**2,50%**	**1,17%**

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

Trois composantes sont à prendre en compte pour l'estimation de la composante d'incertitude associée au biais de la méthode et du laboratoire, u_b **Tableau V.13** :

- b : Biais est la différence entre la valeur moyenne mesurée et une valeur consensuelle de référence ;
- s_b : L'écart-type des valeurs mesurées pour le matériau de référence mentionnée dans le certificat d'analyse ;

Tableau V.13 : Résultats d'incertitude associée au biais d'analyse de cérium par ICP-MS

	AN-G	GA	BE-N	BX-N
Valeur Moyenne Calculée (ppm)	4,67	76,09	152,44	519,60
Ecart-type s_{Rw} (ppm)	0,10	1,59	3,82	6,10
Incertitude $u_{Rw,rel}$	2,04%	2,09%	2,50%	1,17%
Valeur de référence $C_{réf}$ (ppm)	4,7	76	152	520
S_b Ecart-type des valeurs mesurées pour le matériau (ppm)	0,12	2,00	2,00	6,00
Incertitude $u_{créf,}$	2,6%	2,6%	1,3%	1,2%
Biais b (ppm)	-0,028	0,090	0,435	-0,401
Biais relatif b (%)	-0,59	0,12	0,29	-0,08
Coefficient de variation u_{Rw} (%)	2,04	2,09	2,50	1,17
Nombre de séries	30	30	30	30
Incertitude $u_{b\,\%}$	2,65	2,66	1,42	1,18

3.4 Calcul de l'incertitude composée relative, u_c et l'incertitude élargie relative, U

L'incertitude composée relative est calculée selon l'équation ($\boldsymbol{III.18}$), par exemple pour l'analyse de Cérium (Ce) les valeurs d'incertitude sont comprises entre 0.16 ppm et 8.64 ppm par rapport à la concentration de la mesure. Remarquons que l'incertitude semble augmenter exponentiellement avec la teneur. L'incertitude élargie relative est calculée en appliquant un facteur d'élargissement k =2. Notons que tous les résultats observés pour chaque niveau de concentration en validation sont inférieurs à la limite d'acceptation de 10 %. Le tableau V.14 rassemble les estimés d'incertitudes évalués en phase de routine pour la méthode d'analyse de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd et Dy dans les échantillons géologiques par ICP-MS

Tableau V.14 : Incertitude de mesure évaluée dans la phase de routine par ISO 11352 pour l'analyse de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd et Dy dans les échantillons géologiques par ICP-MS

Eléments	MRC	Valeur de référence (ppm)	Incertitude u_{Rw} (ppm)	Incertitude u_b (ppm)	Incertitude composé u_c (ppm)	Incertitude élargie U_{rel} %
Y	AN-G	9	0,16	0,05	0,3	6,68
	GA	21	0,24	0,03	0,65	6,18
	BE-N	30	0,47	0,04	0,99	6,57
	BX-N	114	1,28	0,02	2,83	4,97
Sc	GA	10	0,28	0,06	0,34	6,88
	AN-G	7	0,17	0,04	0,21	5,99
	BE-N	22	0,49	0,04	0,64	5,84
	BX-N	60	0,64	0,02	1,19	3,97
La	GA	2,2	0,04	0,06	0,08	7,27
	AN-G	40	0,79	0,05	1,28	6,41
	BE-N	82	1,28	0,04	2,39	5,82
	BX-N	355	3,98	0,03	9,42	5,31
Ce	GA	4,7	0,10	0,05	0,16	6,68
	AN-G	76	1,59	0,06	2,57	6,77
	BE-N	154	3,85	0,04	4,44	5,76
	BX-N	520	6,08	0,01	8,64	3,32
Nd	GA	2,4	0,05	0,06	0,08	6,85
	AN-G	27	0,41	0,05	0,91	6,73
	BE-N	67	1,21	0,04	1,92	5,72
	BX-N	163	2,20	0,03	4,65	5,71
Pr	GA	0,6	0,01	0,06	0,02	6,79
	AN-G	8,3	0,18	0,06	0,3	7,31
	BE-N	17,5	0,36	0,06	0,59	6,74
	BX-N	54	0,66	0,03	1,51	5,59
Sm	GA	0,7	0,01	0,05	0,02	6,67
	AN-G	5	0,12	0,05	0,16	6,23
	BE-N	12,2	0,19	0,05	0,41	6,69
	BX-N	22	0,42	0,04	0,65	5,89
Gd	GA	0,9	0,02	0,04	0,03	5,82
	AN-G	3,6	0,05	0,03	0,11	5,9
	BE-N	9,7	0,12	0,03	0,29	6,03
	BX-N	20	0,31	0,04	0,64	6,4
Eu	GA	0,37	0,01	0,05	0,01	6,73
	AN-G	1,08	0,02	0,05	0,04	6,69
	BE-N	3,6	0,06	0,05	0,12	6,52
	BX-N	4,4	0,08	0,04	0,13	5,88
Dy	GA	1,2	0,02	0,04	0,04	6,11
	AN-G	3,3	0,08	0,06	0,11	6,84
	BE-N	6,4	0,09	0,04	0,2	6,37
	BX-N	18,5	0,22	0,03	0,55	5,95

4. Evaluation de l'incertitude de mesure par la méthode des analyses des interlaboratoires

4.1 Mise en place de l'étude

Pour étudier la validité de la méthode d'analyse de terre rare dans les échantillons géologiques, le laboratoire a participé à des essais interlaboratoires organisé par l'organisme australien Geopet avec plus de 50 laboratoires dans le monde.

4.2 Méthodologie analytique

Une fois l'homogénéité établie, deux sous-échantillons ont été soumis à un certain nombre de laboratoires reconnus pour attribuer des valeurs des éléments étudiés. Les sous-échantillons ont été prélevés dans 24 lots sélectionnés au hasard et chaque laboratoire a reçu des échantillons de deux lots différents.

Les échantillons ont été analysés par tous les laboratoires participants à l'aide d'une mise en solution acide et suivi d'une analyse instrumentale (ICP-AES ou ICP-MS). Chaque laboratoire a été chargé d'analyser les échantillons en utilisant la méthode qui, selon eux, donnerait les meilleurs résultats.

4.3 Analyse statistique des résultats

Les 50 laboratoires participants ont chacun renvoyé les résultats d'analyse avec des deux échantillons. 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 interlaboratoires et interlaboratoires.

À la suite de ces analyses statistiques, ensembles de résultats ont été exclus 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 de répétition restants. Le **tableau V-15** résumé les résultats obtenus.

4.4 Evaluation des incertitudes

La variance de reproductibilité s_R^2 a été calculée selon l'équation ($\boldsymbol{III.49}$) pour les trois interlaboratoires. Le **tableau V.15** résume les résultats obtenus :

Tableau V.15 : Incertitude de mesure évaluée par l'approche interlaboratoires pour l'analyse de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm et Yb dans les échantillons géologiques par ICP-MS

Éléments	Ref inter-labo	Valeur de référence (ppm)	Incertitude type u_c (ppm)	Incertitude type élargie Urel %
Sc	GeoPT40A	3,8	0,14	7,23
	GeoPT40	11,45	0,34	5,98
	GeoPT38	29,5	0,80	5,41
Y	GeoPT40A	9,60	0,30	6,17
	GeoPT39	48,00	1,49	6,21
	GeoPT38	24,50	0,80	6,54
Ce	GeoPT38	37,77	1,28	6,78
	GeoPT40	54,47	1,69	6,21
	GeoPT39 A	293,80	7,81	5,32
La	GeoPT40	28,38	0,94	6,61
	GeoPT39 A	162,60	4,92	6,05
	GeoPT39	219,00	5,67	5,18
Pr	GeoPT40	6,6	0,24	7,19
	GeoPT39 A	28,93	0,95	6,58
	GeoPT39	57,28	1,57	5,50
Nd	GeoPT40	25,00	0,82	6,54
	GeoPT39 A	89,36	2,50	5,60
	GeoPT39	222,40	6,30	5,66
Sm	GeoPT38	4,659	0,15	6,54
	GeoPT39 A	11,39	0,35	6,19
	GeoPT39	40,55	0,82	4,06
Gd	GeoPT40A	1,95	0,05	5,64
	GeoPT40	4,38	0,14	6,20
	GeoPT39	26,77	0,86	6,40
Eu	GeoPT40	1,085	0,04	6,86
	GeoPT39 A	2,55	0,08	6,39
	GeoPT39	8,948	0,24	5,38
Dy	GeoPT40A	1,65	0,05	5,86
	GeoPT39 A	4,20	0,13	6,41
	GeoPT39	12,05	0,36	6,02

L'incertitude d'analyse de l'élément Cérium (Ce) par exemple montre que les valeurs d'incertitude sont comprises entre 1.28 ppm et 7.81 ppm par rapport à la concentration de la mesure. Remarquons que l'incertitude semble augmenter avec la teneur. L'incertitude élargie, calculée en utilisant un facteur d'élargissement de k = 2.

5. Evaluation de l'incertitude de mesure selon la norme ISO21748

En considérant l'équation **(III.55)**, les incertitudes calculées par niveaux de concentration sont présentées dans le tableau **V.16**. Ces résultats ont été obtenus en utilisant le modèle de régression qui a été sélectionné en phase de validation, à savoir le modèle de régression linéaire.

Tableau V-16 : Incertitude de mesure évaluée dans la phase de validation selon la norme ISO21748 pour les éléments de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd et Dy dans les échantillons géologiques à chaque niveau de concentration étudié

Eléments	MRC	Valeur certifiée (ppm)	Incertitude-type (ppm)	Incertitude-type relative (%)	Incertitude-type élargie U(C) (%)
Ce	AN-G	4,7	0,10	2,12	4,23
	GA	76	1,73	2,28	4,56
	BE-N	152	3,21	2,11	4,22
	BX-N	520	6,93	1,33	2,66
La	AN-G	2,2	0,05	2,42	4,84
	GA	40	0,88	2,21	4,42
	BE-N	82	1,73	2,11	4,22
	BX-N	355	6,47	1,82	3,64
Pr	AN-G	0,6	0,01	2,15	4,31
	GA	8,3	0,18	2,12	4,25
	BE-N	17,5	0,39	2,25	4,51
	BX-N	54	0,97	1,80	3,61
Nd	AN-G	2,4	0,05	2,18	4,37
	GA	27	0,61	2,25	4,49
	BE-N	67	1,24	1,84	3,69
	BX-N	163	2,93	1,80	3,59
Sm	AN-G	0,7	0,01	1,96	3,92
	GA	5	0,11	2,12	4,25
	BE-N	12,2	0,28	2,27	4,54
	BX-N	22	0,42	1,93	3,86
Gd	AN-G	0,9	0,02	1,94	3,88
	GA	3,8	0,07	1,91	3,82
	BE-N	9,7	0,20	2,01	4,03
	BX-N	20	0,44	2,19	4,39
Eu	AN-G	0,37	0,01	2,26	4,52
	GA	1,08	0,02	2,30	4,61
	BE-N	3,6	0,07	2,01	4,03
	BX-N	4,4	0,09	2,06	4,11
Dy	AN-G	1,2	0,02	2,07	4,15
	GA	3,3	0,07	2,19	4,38
	BE-N	6,4	0,14	2,22	4,45
	BX-N	18,5	0,34	1,84	3,68
Y	AN-G	9	0,18	1,96	3,92
	GA	21	0,47	2,25	4,51
	BE-N	30	0,67	2,22	4,44
	BX-N	114	1,85	1,62	3,24
Sc	AN-G	10	0,22	2,23	4,46
	GA	7	0,13	1,90	3,81
	BE-N	22	0,41	1,86	3,72
	BX-N	60	0,84	1,40	2,80

L'étude des résultats de l'incertitude trouvés selon la norme ISO21748, montre que l'incertitude élargie (U_x) avec K égale 2, pour chaque niveau de concentration en validation sont compris dans les limites d'acceptation de 10 %. Ce qui confirme la validité de la méthode d'analyse des terres rares par ICP-MS.

V. Comparaison de différentes approches de l'évaluation de l'incertitude de mesure

Les estimés de l'incertitude de mesure ayant été obtenus avec les cinq approches à savoir ISO-GUM, ISO 11352, ISO 21748, interlaboratoires et l'approche de l'erreur totale pour différentes valeurs de β (66.7%, 80% 90% et 95%), dans cette partie d'étude, nous allons nous intéresser à la comparaison de ces estimés dans le but de vérifier l'équivalence des 5 approches.

A cet effet, nous allons procéder par deux types de comparaisons : la première est une comparaison graphique, la deuxième est une comparaison statistique qui se réalise en deux étapes. En effet, un premier temps, nous comptons d'abord choisir le bon modèle reliant l'incertitude à la concentration (comme variable quantitative) et à l'approche utilisée (comme variable qualitative), en se servant des paramètres métriques tel que le R^2 ajusté, AIC et BIC.

Par la suite, et grâce au modèle de régression adéquat choisi, une comparaison multiple des approches sera effectuée par deux tests de contraste : le test de Tukey HSD et le test de Scheffé. Ces deux tests sont choisis car, ils donnent, comme résultats, les groupes d'équivalences des approches en termes d'incertitude de mesure.

Notons bien à nouveau que cette étude a été appliquée aux dosages de 10 éléments par la même méthode d'analyse utilisant ICP-MS alors la comparaison statistique des estimés d'incertitudes est possible.

1. Comparaison graphique

Avant d'entamer la comparaison statistique des estimés de l'incertitude de mesure obtenus par les différentes approches, nous avons commencé tout d'abord par une comparaison graphique de ces valeurs pour voir comment elles évoluent en fonction de la concentration d'une part, et vérifier la possibilité de comparer visuellement les 5 approches utilisées.

Ainsi, la figure V-3 présente un ensemble des courbes, générées par le logiciel **R**, montrant cette évolution**.** D'après un examen minutieux des graphiques, nous remarquons que les courbes des approches de GUM, d'ISO 11352 et interlaboratoires semblent donner des valeurs d'incertitude équivalentes à l'approche de profil d'incertitude avec β égale à 90 pour tous les éléments. Également, nous pouvons observer que l'approche de l'erreur totale à β95 donne des valeurs supérieures à toutes les approches. Et nous remarquons toujours une sous-estimation de l'incertitude de mesure lorsque la valeur de β égale à 66.7 % qui est constatée similaire à l'incertitude de mesure estimée par la norme ISO **21748**.

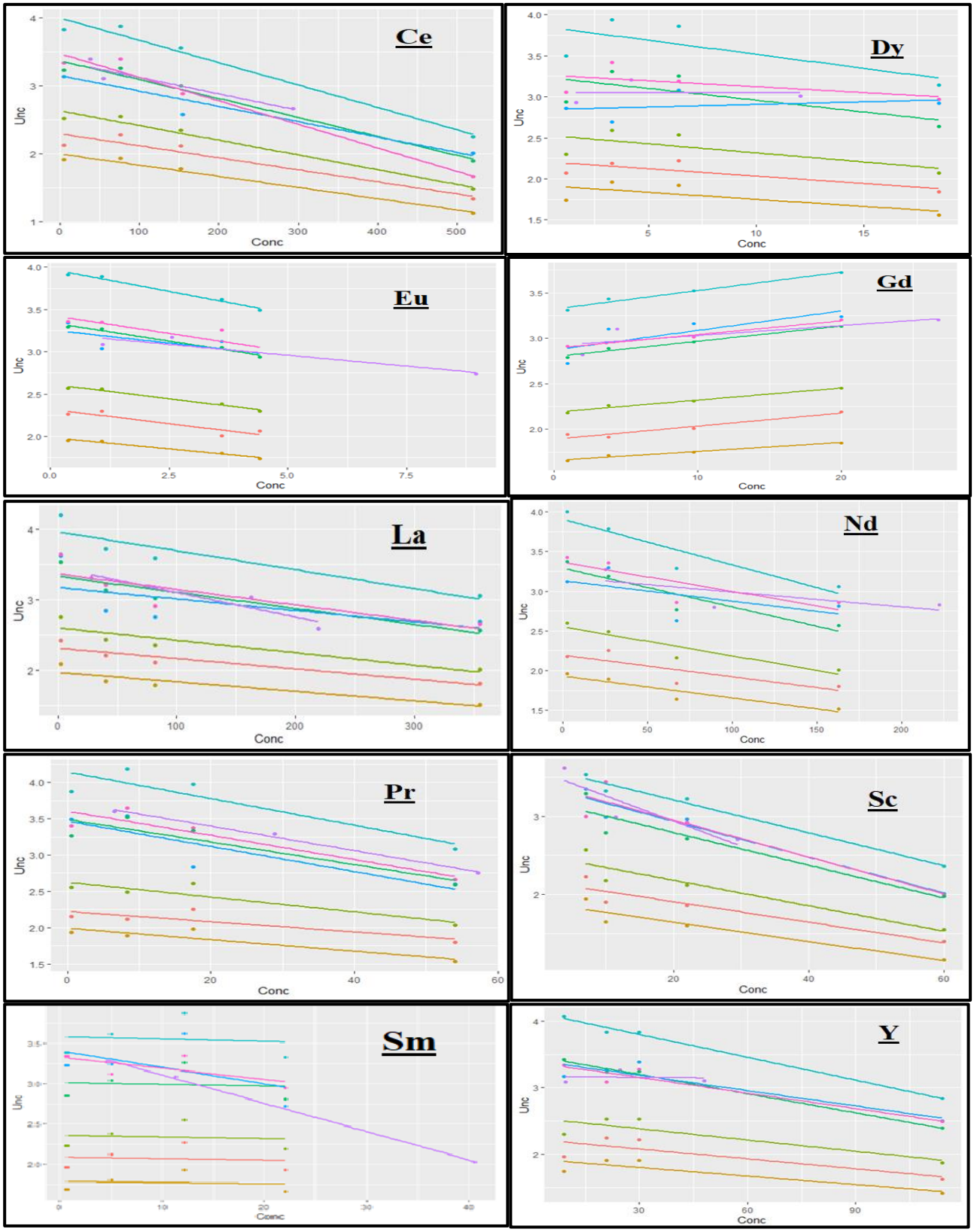


Figure V.3 : Comparaison graphique des approches d'évaluation de l'incertitude de mesure en fonction de la concentration, pour l'analyse des 10 éléments

2. Comparaison statistique

La comparaison graphique permet de conclure globalement une équivalence entre les 5 approches, afin de confirmer cette conclusion importante, une comparaison statistique est réalisée en modélisant, via une régression linéaire généralisée, l'incertitude de mesure comme réponse et la concentration et l'approche comme des variables explicatives. Plusieurs modèles sont générés, et en se basant sur le modèle adéquat, une comparaison multiple des 5 approches est menée en utilisant deux tests de contraste à savoir le test de Tukey et le test de Scheffé. Cette comparaison multiple permet en effet de trouver statistiquement les groupes des approches équivalentes.

2.1 Choix du modèle de régression

Pour comparer statistiquement les estimés de l'incertitude de mesure issus des approches GUM, ISO 11352, ISO 21748**,** interlaboratoires et l'erreur Totale pour différentes valeurs de β (66.7%, 80% 90% et 95%), nous avons essayé, dans un premier temps, de modaliser l'incertitude en fonction de la concentration comme facteur quantitatif et les méthodes d'estimation des incertitudes comme facteur catégorique. Pour parvenir à des résultats de comparaison pertinente, il est essentiel de commencer par la recherche du modèle adéquat reliant l'incertitude à ces deux facteurs.

Ainsi, plusieurs modèles de régression ont été générés : des modèles avec termes quadratiques de la concentration, des modèles avec des transformations racine carré et d'autres avec des transformations logarithmiques ainsi que des termes d'interaction sont aussi pris en considération. Finalement, 27 modèles ont été étudiés.

Devant ce nombre important de modèles générés, il est nécessaire de choisir le plus adéquat en se servant des paramètres métriques suivants : le R^2-ajusté et les critères de pénalisation à savoir : *l'Akaike Information Criterion (AIC)***[136]** et le critère *Bayesian Information Criterion (BIC)* **[137]**.

Les valeurs de R^2-ajusté de chaque modèle pour tous les éléments analysés ont été calculées et plotées. La figure **V.4** montre que la majorité des modèles possèdent des coefficients de détermination R^2-ajusté supérieur à 0.9, ce qui preuve que l'incertitude est adéquatement modélisée par les régressions choisies, notamment les cinq modèles suivants (lm6, lm12, lm14, lm19 et lm21) pour tous les éléments. Ensuite, nous avons aussi calculé et plotés les valeurs de critères AIC et BIC des différents modèles générés. Evidemment, le modèle ayant une valeur d'AIC et BIC la plus petite est le modèle le plus adéquat. Les résultats de calcul des deux paramètres représentés dans la figure V-5, montre que les modules lm12, lm25, lm26 et lm27 sont associées aux valeurs les plus basses de AIC et BIC.

En rassemblant les résultats des modèles ayant des valeurs élevées de R^2aj et ceux dévoilés acceptés de leurs valeurs basses de AIC et BIC, nous avons finalement adopté lm12 comme modèle

adéquat. Comme indiqué par l'équation **V.8** le modèle choisi est une transformation racine carré de la concentration :

$$\sqrt{Unc} = a_0 + a_1 App + a_2 \sqrt{C} + a_3 C \qquad \textbf{(V.8)}$$

Avec : **Unc**: l'incertitude de mesure, **C** : la concentration des MRC et **App** : approches utilisée

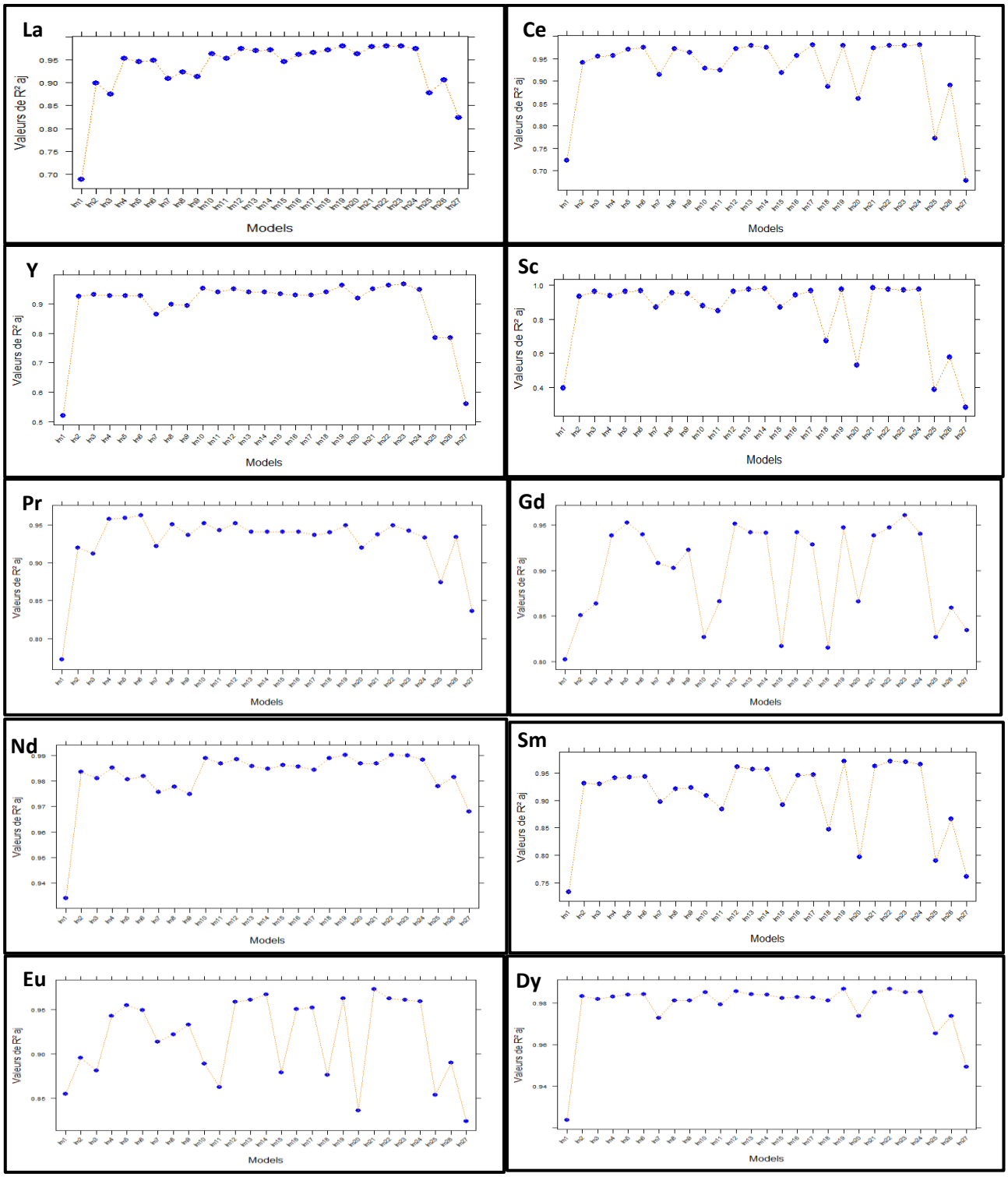


Figure V.4 : Evolution de R²-ajusté selon les différents modèles

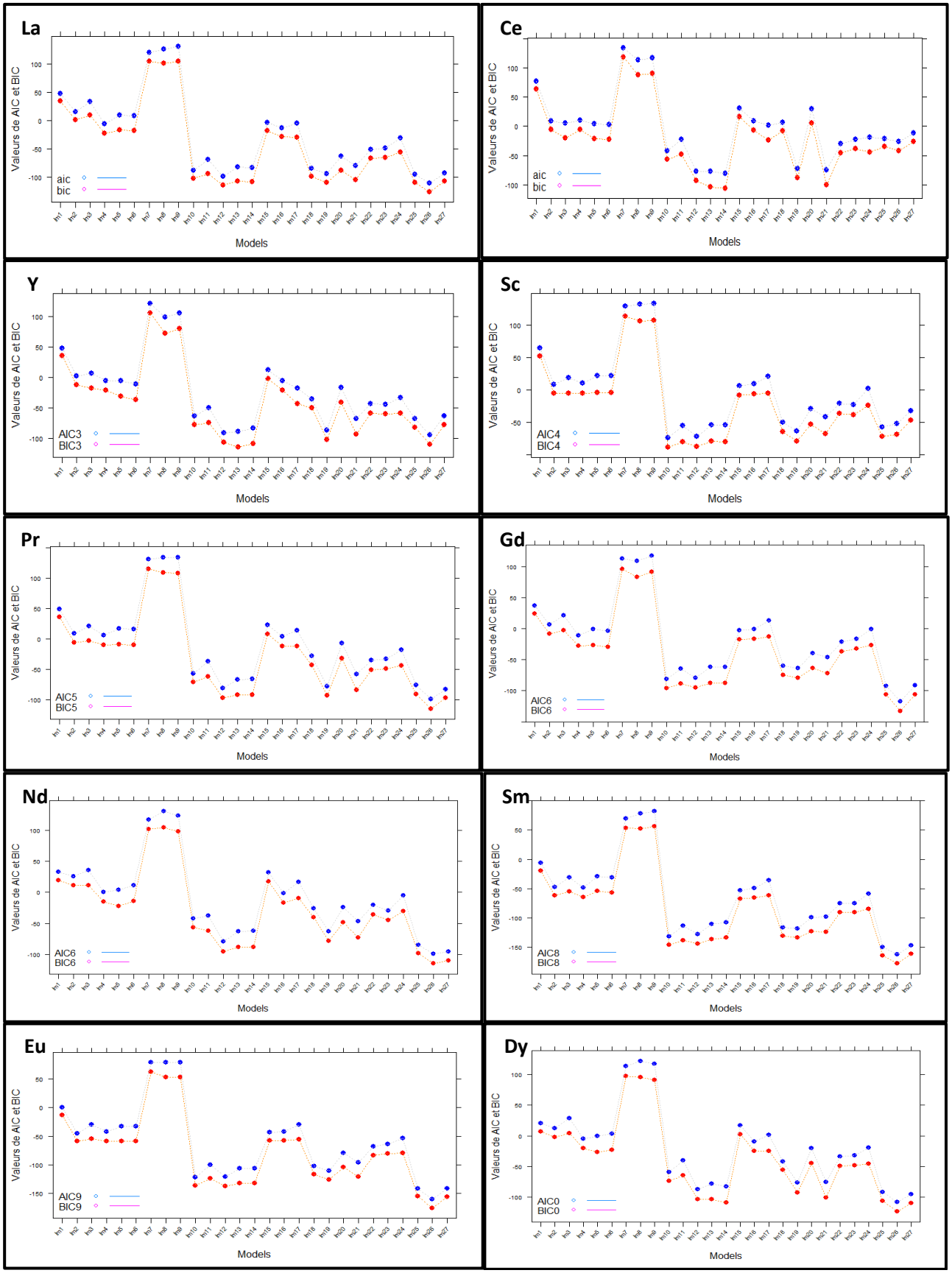


Figure V.5 : Evolution des valeurs de l'AIC et BIC des 27 modèles

2.2 Comparaison des approches

Après le choix du modèle adéquat de régression pour tous les éléments, on a procédé à comparer les moyennes de la racine carré de l'incertitude calculée pour chaque approche afin de préciser quelle paire des approches présente *un écart non significatif, c.à.d. les deux approches sont trouvées équivalentes*. Ceci est accompli via deux tests permettant une comparaison multiple tels que le test de contraste de Tukey et le test de Scheffé. Notons bien que vu la multitude des résultats statistiques obtenus, nous allons présenter seulement les résultats de calcul statistiques de Cérium, ceux des autres éléments sont présentés dans l'annexe.

De ce fait, les hypothèses suivantes ont été avancées et testées au risque de 5% :

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

Contre

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

Nb : Les approches A et B correspondants aux approches étudiées.

Ainsi, si la p-value est trouvée supérieur à 0,05, 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.

2.2.1 Comparaison des moyennes deux à deux par le Test de Tukey

Une comparaison multiple des moyennes a été menue par le test de Tukey HSD (différence significative honnête). Les résultats statistiques de ce test sont résumés dans le tableau V-16 dans lequel les paires des approches avec une p-value inférieures à 0,05 correspondent au rejet de l'hypothèse d'équivalence, ce qui signifie que l'incertitude estimée par l'approche A est différente à celle estimée par l'approche B. Cet écart significatif augmente au fur et à mesure que la valeur de la probabilité (p-value) diminue (nombre d'astérisques augmente).

Pour tous les éléments analysés, on a remarqué, d'après le tableauV-16, qu'il y a des p-values dépassant largement 0.05, ce qui nous laisse conclure une équivalence entre les paires de approches suivantes : (GUM - Interlab), (GUM – ISO11352), (GUM – PI-β=90), (Interlabo – ET_ PI-β=90), (ISO1352 – ET_ PI-β=90), (ISO11325 - Interlab) et (ISO 21748 - PI-β=80). Ces résultats dégagent une conclusion importante qui touche directement l'objectif fixé relatif à l'équivalence de l'approche profil d'incertitude avec β égale à 90% et γ égale à 95% et les approches (GUM, ISO 11352 et Interlaboratoires). Cette constatation confirme aussi les résultats trouvés dans les graphiques figure **V.3.**

Tableau V.16 : comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

Linear Hypotheses	Estimate	Std.Error	t value	Pr(>|t|)
PI-β=66.7 - ISO 21748 == 0	-0.116819	0.022840	-5.115	<0.001 ***
PI-β=80 - ISO 21748 == 0	0.083362	0.022840	3.650	0.0266 *
PI-β=90 - ISO 21748 == 0	0.286262	0.022840	12.533	<0.001 ***
PI-β=95 - ISO 21748 == 0	0.444559	0.022840	19.464	<0.001 ***
GUM - ISO 21748 == 0	0.262093	0.022840	11.475	<0.001 ***
Interlab - ISO 21748 == 0	0.307083	0.025196	12.188	<0.001 ***
ISO11352 - ISO 21748 == 0	0.298112	0.022840	13.052	<0.001 ***
PI-β=80 - PI-β=66.7 == 0	0.200182	0.022840	8.765	<0.001 ***
PI-β=90 - PI-β=66.7 == 0	0.403081	0.022840	17.648	<0.001 ***
PI-β=95 - PI-β=66.7 == 0	0.561378	0.022840	24.579	<0.001 ***
GUM - PI-β=66.7 == 0	0.378912	0.022840	16.590	<0.001 ***
Interlab - PI-β=66.7 == 0	0.423902	0.025196	16.824	<0.001 ***
ISO11352 - PI-β=66.7 == 0	0.414932	0.022840	18.167	<0.001 ***
PI-β=90 - PI-β=80 == 0	0.202900	0.022840	8.884	<0.001 ***
PI-β=95 - PI-β=80 == 0	0.361197	0.022840	15.814	<0.001 ***
GUM - PI-β=80 == 0	0.178731	0.022840	7.825	<0.001 ***
Interlab - PI-β=80 == 0	0.223721	0.025196	8.879	<0.001 ***
ISO11352 - PI-β=80 == 0	0.214750	0.022840	9.402	<0.001 ***
PI-β=95 - PI-β=90 == 0	0.158297	0.022840	6.931	<0.001 ***
GUM - PI-β=90 == 0	-0.024169	0.022840	-1.058	0.9586
Interlab - PI-β=90 == 0	0.020821	0.025196	0.826	0.9894
ISO11352 - PI-β=90 == 0	0.011850	0.022840	0.519	0.9994
GUM - PI-β=95 == 0	-0.182466	0.022840	-7.989	<0.001 ***
Interlab - PI-β=95 == 0	-0.137476	0.025196	-5.456	<0.001 ***
ISO11352 - PI-β=95 == 0	-0.146447	0.022840	-6.412	<0.001 ***
Interlab - GUM == 0	0.044990	0.025196	1.786	0.6348
ISO11352 - GUM == 0	0.036019	0.022840	1.577	0.7574
ISO11352 - Interlab == 0	-0.008971	0.025196	-0.356	1.0000

2.2.2 Comparaison des moyennes deux à deux par le Test de Scheffé

Afin de confirmer les résultats de comparaison statistiques obtenus par le test de Tukey, un autre test de contraste, appelé test de Scheffé, a été aussi réalisé, et les résultats sont résumés dans le tableau **V.17** :

Tableau V.17 : comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey

```
$statistics
            MSerror     Df        F          Mean         CV
          0.002111184 21     2.487578     1.585576     2.897851

$parameters
     test name.t ntr alpha
  Scheffe    App   8  0.05

$means
             sqrt(Unc)       std r      Min      Max      Q25      Q50      Q75
ISO 21748     1.392957 0.1619468 4 1.153256 1.509967 1.377752 1.454303 1.469508
PI-β=66.7     1.290935 0.1570035 4 1.058301 1.389244 1.265200 1.358097 1.383832
PI-β=80       1.482645 0.1798629 4 1.216553 1.596872 1.451418 1.558578 1.589806
PI-β=90       1.677398 0.2044085 4 1.374773 1.805547 1.642731 1.764635 1.799302
PI-β=95       1.828402 0.2219538 4 1.500000 1.969772 1.790097 1.921917 1.960222
GUM           1.643403 0.1702005 4 1.417745 1.780449 1.559115 1.687709 1.771998
Interlab      1.745222 0.1063099 3 1.630951 1.841195 1.697235 1.763519 1.802357
ISO_11352     1.663557 0.2584003 4 1.288410 1.841195 1.594895 1.762311 1.830974


$groups
             sqrt(Unc) groups
PI-β=95       1.828402      a
Interlab      1.745222     ab
PI-β=90       1.677398      b
ISO_11352     1.663557      b
GUM           1.643403      b
PI-β=80       1.482645      c
ISO 21748     1.392957     cd
PI-β=66.7     1.290935      d
```

La plus petite différence significative, des valeurs de la racine carrée de l'incertitude (Unc), est calculée par la formule de l'équation suivante :

$$PPDS = \sqrt{(k-1) \times F_C \times MSE} \qquad \text{(V 9)}$$

Avec :

k : nombre d'approche = 8

F_C : est la valeur de Fisher, d'après le tableau $F_C = 2.487578$

MSE : est le carré moyen résiduel qui vaut 0.002111184

La valeur de PPDS est trouvée égale à 0.1347861, alors une différence entre deux approches est déclarée significative si la différence entre les valeurs de $\sqrt{U_{nc}}$ de deux approches prises deux à deux dépassent 0.1347861. Ainsi nous avons pu obtenir des groupes d'équivalence de l'ensemble des approches, chaque groupe contient des approches qui sont proches entre elles (en termes des valeurs de l'incertitude). Comme le montre la **figure V.6**, pour le Cérium 4 groupes d'équivalence sont obtenus par le test de Scheffé : groupe (a) se composant des approches PI_ β =95 et interlaboratoires,

Groupe (b) se composent des approches PI_ β =90, GUM, ISO1352 et interlaboratoires, groupe (c) contenant les approches PI_BetaGam80 et ISO 21748, groupe (d) contenant les approches PI_ β =66.7 et ISO 21847.

De la même façon, on trouve différents groupes d'équivalences pour les autres éléments qui sont résumés dans le tableau **V.18**. Dans l'ensemble, la même remarque est conclue particulièrement l'équivalence de la méthode profil d'incertitude avec β égale à 90% et les approches GUM, ISO1352 et interlaboratoires, qui confirme les résultats de test de Tukey et la comparaison graphique.

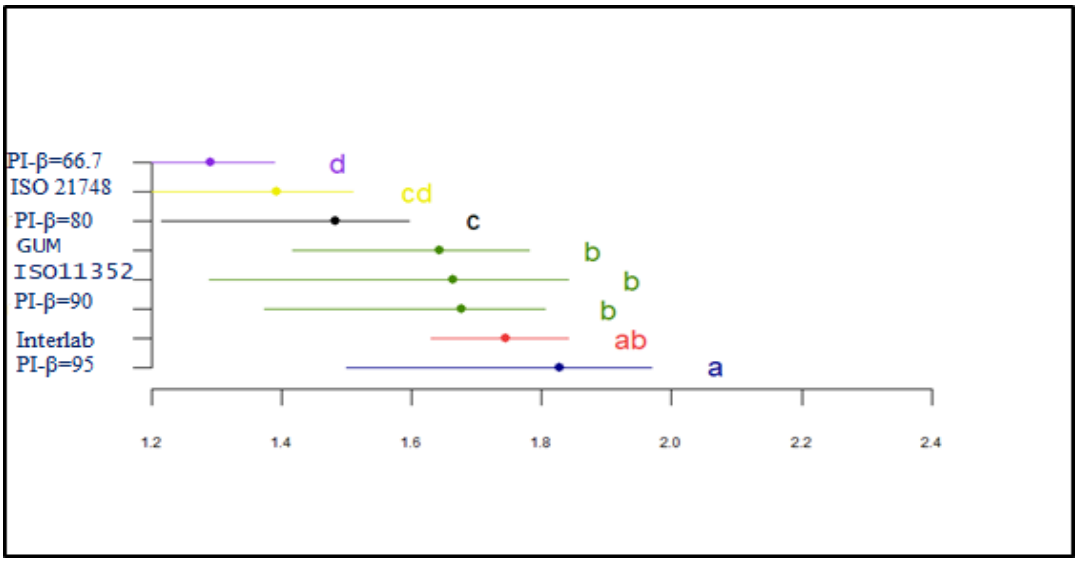


Figure V- 6 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

TableauV.18 : Résumé des résultats de test de Scheffé pour les 10 éléments , montrant les groupes d'équivalence des approches

Eléments	Groupes	Les approches
Ce	a	PI-β=95 et Interlabo
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748 et PI-β=80
	d	PI-β=67
La	a	PI-β=95
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748 et PI-β=80
	d	ISO 21748 et -β=67
Pr	a	PI-β=95 et ISO_11352, GUM
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748 et PI-β=80
	d	ISO 21748 et PI-β=67
Nd	a	PI-β=95 et Interlab
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748 et PI-β=80
	d	ISO 21748 et PI-β=67
Sm	a	PI-β=95
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	Interlabo et PI-β=80
	d	PI-β=80 et ISO 21748
	e	PI-β=66,7 et ISO 21748
Gd	a	PI-β=95
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748
	d	PI-β=80
	e	PI-β=67
Eu	a	PI-β=95
	b	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	c	ISO 21748 et PI-β=80
	d	PI-β=67
Dy	a	PI-β=95
	B	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	C	ISO 21748 et PI-β=80
	D	PI-β=67
Y	a	PI-β=95
	B	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	C	PI-β=80
	D	ISO 21748
	E	PI-β=67
Sc	a	ISO_11352, GUM, Interlab et PI-β=90
	B	ISO 21748, PI-β=80 et PI-β=67
	C	ISO 21748 et PI-β=66,7

3. Discussion

Cette partie est consacrée à une étude comparative d'un ensemble des approches d'évaluation de l'incertitude de mesure à savoir à savoir l'ISO-GUM, ISO 11352 et l'étude Interlaboratoires selon la norme ISO 5725-2, qui sont considérées comme des méthodes universelles, et une approche récemment développée baptisée l'Erreur totale (profil d'incertitude).

Le calcul par l'approche de l'erreur totale est réalisé selon différentes valeurs de β (proportion des mesures conformes) avec un niveau d confiance égale à 95%.

Compte tenu des pratiques de ces approches universelles, pour notre cas d'analyse des terres rares dans les échantillons géologiques par ICP-MS, nous avons constaté que l'évaluation de l'incertitude de mesure n'est pas assez évidente, la démarche est fastidieuse, chronophage et nécessite une connaissance statistique très approfondies. En effet, l'exemple d'application de l'approche GUM montre qu'il est nécessaire de connaitre et maitriser le processus d'analyse pour tracer le diagramme de cause à effet provenant de la fonction de spécification analytique, passant par le calcul des différentes contributions de l'incertitude qui doivent être soigneusement adaptées pour d'éviter un double comptage et finissant par une incertitude globale de la procédure analytique.

Devant ces difficultés constatées, une nouvelle stratégie sous le nom de profil d'incertitude, est proposée pour surmonter ces limitations. Cette approche qui a également un caractère universel (quel que soit le domaine d'étude et la nature de la matrice) pour l'évaluation de la méthode analytique (Validation et Calcul d'incertitude), permettant l'accès à l'incertitude de mesure sans recourir à d'autres expériences supplémentaires. Elle se base essentiellement sur les intervalles de tolérance de type β,γ content-confidence qui sont qualifiés par une flexibilité du moment qu'on peut changer les valeurs de β et γ à chaque fois qu'on veut valider ou calculer l'incertitude d'une méthode analytique selon les exigences d'analyste. Ainsi, dans notre étude, nous avons décidé de choisir plusieurs valeurs de β-content (66.7%, 80%,90% et 95%) et γ égale à 95%.

En outre, l'étude comparative statistique à discerner une équivalence enregistrée entre les incertitudes estimées par profil d'incertitude et les approches GUM, ISO 11325 et l'approche Interlaboratoires, en servant d'un modèle de régression multiple, suivi de deux tests de contraste tels que test de Tukey HSD et test de Scheffé. Ce qui veut dire que l'approche de profil d'incertitude basée sur les intervalles de type βγ-CCTI prend en considération toutes les sources d'incertitude indiquant ainsi une estimation holistique de l'incertitude de mesure.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons montré que la stratégie du profil d'incertitude avec β égale à 90% ou 95% est une méthode efficace capable de prédire l'incertitude de mesure

qui sera évaluée en phase de routine en utilisant les informations obtenues à partir du processus de validation.

D'autre part, cette stratégie est considérée valable et voir même encourageante dans la situation où la méthode d'analyse employée est basée sur un mode opératoire compliquée, utilisant un instrument sophistiqué et/ou analysant une matrice inconnue et complexe.

VI. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré la capacité et la capabilité de l'approche de l'erreur totale notamment le profil d'incertitude à estimer et évaluer les incertitudes de mesure, à partir des données de validation sans référence à des efforts ou des expériences supplémentaires.

De ce fait, une nouvelle méthode d'analyse des terres rares dans les échantillons géologiques a été développée et validé par l'approche de l'erreur totale utilisant le profil d'incertitude comme outil graphique décisionnel. Cet outil graphique permet de garantir qu'une proportion définie des futurs résultats fournis par la méthode d'analyse en routine sera bien inclue dans les limites d'acceptations à un niveau de risque de 5%.

Ensuite, pour contrôler le risque de l'utilisation de cette méthode dans une future application en routine, nous avons également évalué les incertitudes de mesure. Cette évaluation a été réalisée par cinq approches telles que ISO-GUM, Interlaboratoires, ISO11352 et ISO 21748 et de l'Erreur Totale.

En outre, l'approche de l'Erreur Totale notamment le profil d'incertitude est accomplie en utilisant les intervalles de type β,γ content-confidence TI en variant les valeurs de β. Les résultats de cette variation ont dévoilé un caractère important de flexibilité de cette approche en donnant aux utilisateurs la possibilité du choix, de quelle proportion et avec quel niveau de confiance, pour évaluer et estimer les incertitudes de mesure de leurs méthodes selon les besoins souhaités et les exigences des clients.

Afin de comparer les résultats des estimes d'incertitude évalués par profil d'incertitude avec ceux obtenus par les approches universelles (GUM, Interlaboratoires, ISO11352 et ISO 21748), une comparaison statistique a été menue, basée sur une régression linéaire généralisée et deux tests de contraste tels que test de Tukey HSD et test de Scheffé pour accomplir des comparaisons deux à deux des approches utilisées. Cette comparaison a permis de conclure l'équivalence discernable des résultats des estimés par le profil d'incertitude avec β= 90% et β=95% avec les approches GUM, ISO 11325 et Interlaboratoires. Par ailleurs, nous avons également observé des caractéristiques importantes de la méthode de l'erreur totale tels que le montre les résultats des expériences menés,

ainsi à côté de sa simplicité et de son universalité, s'ajoute aussi sa capabilité à calculer l'incertitude de mesure quel que soit le domaine d'application et sans aucun effort supplémentaire.

Etant considérée comme une extension normale de la phase de validation, nous pouvons donc affirmer, que le grand avantage de notre stratégie est qu'elle est apte à donner une approximation parfaite de l'incertitude de routine, en exploitant les informations générées dans le processus d'évaluation de l'exactitude d'une procédure analytique donnée à partir de la phase de validation.

Conclusion Générale

Dans ce mémoire de thèse nous nous sommes fixés un objectif ambitieux, celui de mettre à la disposition des laboratoires d'analyse, particulièrement ceux intervenants dans le domaine minier et environnemental, une solution réelle clés en main pour accéder à la qualité et à la fiabilité des résultats de mesure avec une flexibilité inouïe. Tout en étant conscient de la complexité des matrices géologiques et environnementales, il était impératif pour nous d'offrir une stratégie statistique à caractère holistique, capable d'évaluer la performance des méthodes et l'incertitude des mesures.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé en premier lieu, à la validation d'une méthode spectroscopique destinée à l'analyse de 21 éléments à l'état de trace et ultra-trace dans l'eau potable par ICP-MS. Cette validation a été exécutée à travers une approche récemment développée par SAFFAJ & IHSSANE, baptisée profil d'incertitude. Ce profil converti en dispositif décisionnel graphique, a révélé la validité de la méthode, et ce, après avoir testé plusieurs fonctions de réponse. En outre, nous avons confirmé la performance de cette procédure spectroscopique, en exploitant le profil de risque construit sur la base d'une équation probabiliste, que nous avons mise au point dans le cadre de ce travail. Les résultats obtenus par le profil de risque sont en parfaits concordance avec ceux rapportés par le profil d'incertitude.

D'un autre côté, comme nous l'avons écrit noir sur blanc, tout au long de ce mémoire que le point fort du profil d'incertitude était l'estimation de l'incertitude de mesure. Nous avons, dès lors, entamé le calcul de ce paramètre critique en utilisant une formule à base de l'intervalle de tolérance de type β-content, γ-confidence. Néanmoins, pour confirmer ou infirmer la supériorité de ladite formule quant à la bonne évaluation de l'incertitude routinière, une comparaison avec une approche normative se commandait avec force. A ce stade, nous avons conduit une comparaison statistique minutieuse, via un test de Fisher. Au terme de cette étude, nous avons enregistré aucune différence significative entre les estimés d'incertitudes pour les deux démarches, particulièrement, lorsque la valeur de la proportion β est supérieure à 80%.

Devant cet état de fait, nous avons décidé de valoriser davantage le profil d'incertitude, en agrandissant son extensibilité en largeur et en longueur dans le domaine d'analyse des échantillons géologiques. A ce titre, nous avons cherché à valider par cet outil décisionnel graphique, une méthode spectroscopique consacrée à l'analyse des terres rares par ICP-MS. Cette validation a montré sans aucun doute, combien est-il facile de statuer sur la performance des méthodes dédiées à l'analyse des matrices géologiques tout en maitrisant le risque client-fournisseur.

Tout aussi important, nous avons conduit une comparaison statistique méticuleuse entre différentes approches intra et inter laboratoires, destinée à l'évaluation de l'incertitude de mesure. En dépit de la complexité de la méthodologie de certaines stratégies tel que la méthode GUM par exemple, les tests de contrastes de Tukey HSD et de Scheffé nous ont révélé des estimés d'incertitude comparables, émanant de la quasi-totalité des approches investies. À la lumière de cette comparaison, nous avons apporté la preuve incontestable à la fois de la simplicité et de la supériorité du profil d'incertitude à la bonne estimation routinière de l'incertitude de mesure.

En guise de conclusion, nous voulons affirmer que les arguments apportés dans ce rapport, témoignent sans appel de la suprématie du profil d'incertitude à accéder à une incertitude de mesure comparable à celle évalué par les documents normatifs en vigueur. Ainsi, avons-nous réussi à mettre à la disposition des laboratoires d'analyse minière et environnementale un outil décisionnel capable de garantir la fiabilité des résultats obtenus en futur.

En perspective, nous comptons approfondir nos investigations pour répondre à une problématique dégagée de ces travaux de recherche soit : « avons-nous vraiment besoin du document de référence ISO-GUM et de participer à des circuits interlaboratoires pour évaluer l'incertitude de mesure et démonter la fiabilité des résultats d'analyse ? » Répondre convenablement à cette problématique n'est pas facile certes, mais nous croyons que nos investigations vont bon train.

[1] J. JCGM, International vocabulary of metrology–basic and general concepts and associated terms (VIM) Vocabulaire international de métrologie–Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM) 3 e édition, (2012).

[2] G. Castan, L'Organisation Internationale de Normalisation. Son objet, ses projets en ce qui concerne le café.., in: 1. Colloq. Int. Sur La Chim. Des Cafés Verts, Torréfies Leurs Dérivés20-22 May 1963París, Institut Francais du Café et du Cacao, París (Francia), 1963.

[3] M. Parkany, Quality assurance and TQM for analytical laboratories, in: Int. Symp. Harmon. Role Lab. Qual. Assur. Relat. to Total Qual. Manag. 1995 Melbourne, Aust., Royal Society of Chemistry, 1995.

[4] F.M. Garfield, Quality assurance principles for analytical laboratories, Accredit. Qual. Assur. 3 (1998) 513.

[5] C. Douny, O. No, Internationale Iso / Iec, 2017 (2017).

[6] Norme, Nf En Iso 9001, 2000.

[7] A. Matta, R. Ralhan, L. V. Desouza, K.W.M. Siu, Mass spectrometry-based clinical proteomics: Head-and-neck cancer biomarkers and drug-targets discovery, 2010. doi:10.1002/mas.20296.

[8] G. Favre, R. Brennetot, F. Chartier, J. Tortajada, Influence of instrumental parameters on the kinetic energy of ions and plasma temperature for a hexapole collision/reaction-cell-based inductively coupled plasma quadrupole mass spectrometer, Appl. Spectrosc. 63 (2009) 207–213.

[9] N. Yamada, J. Takahashi, K. Sakata, The effects of cell-gas impurities and kinetic energy discrimination in an octopole collision cell ICP-MS under non-thermalized conditions, J. Anal. At. Spectrom. 17 (2002) 1213–1222.

[10] T. Burgoyne, G. Hieftje, R. Hites, Reducing the energy distribution in a plasma-source sector-field mass spectrometer interface, J. Anal. At. Spectrom. 12 (1997) 1149–1153.

[11] P.K. Appelblad, I. Rodushkin, D.C. Baxter, The use of Pt guard electrode in inductively coupled plasma sector field mass spectrometry: advantages and limitations, J. Anal. At. Spectrom. 15 (2000) 359–364.

[12] G. Favre, Etude des réactions" ions-molécules" en phase gazeuse dans les dispositifs de collision réaction: Application à la résolution directe des interférences spectroscopiques en ICP-MS., (2008).

[13] T. Guyen, Y. Richet, P. Balayn, L. Bardet, Couplage plasma induit par haute fréquence-spectrométrie de masse, 2015.

[14] H. Paucot, M. Potin-Gautier, ICP-MS : couplage plasma induit par haute fréquence - spectrométrie de masse, Tech. l'Ingénieur, l'expertise Tech. Sci. Référence. 33 (2012) 2720.

[15] J.M.B. Moreno, M. Betti, J.I.G. Alonso, Determination of Neptunium and Plutonium in the Presence of HighConcentrations of Uranium by Ion Chromatography–Inductively CoupledPlasma Mass Spectrometry, J. Anal. At. Spectrom. 12 (1997) 355–361.

[16] S.D. Tanner, V.I. Baranov, D.R. Bandura, Reaction cells and collision cells for ICP-MS: a tutorial review, Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc. 57 (2002) 1361–1452.

[17] C. Pin, S. Joannon, Combined cation-exchange and extraction chromatography for the concomitant separation of Zr, Hf, Th, and the Lanthanides from geological materials, Talanta. 57 (2002) 393–403.

[18] F. Chartier, M. Aubert, M. Pilier, Determination of Am and Cm in spent nuclear fuels by isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry and isotope dilution thermal ionization mass spectrometry after separation by high-performance liquid chromatography, Fresenius. J. Anal. Chem. 364 (1999) 320–327.

[19] A.A. Pupyshev, Formation of doubly charged atomic ions in an inductively coupled plasma discharge, J. Anal. Chem. 56 (2001) 2–7.

[20] M. Segura, Y. Madrid, C. Cámara, Elimination of calcium and argon interferences in iron determination by ICP-MS using desferrioxamine chelating agent immobilized in sol–gel and cold plasma conditions, J. Anal. At. Spectrom. 18 (2003) 1103–1108.

[21] K. Kehm, E.H. Hauri, C.M.O. Alexander, R.W. Carlson, High precision iron isotope measurements of meteoritic material by cold plasma ICP-MS, Geochim. Cosmochim. Acta. 67 (2003) 2879–2891.

[22] R.K. Marcus, Collisional dissociation in plasma source mass spectrometry: A potential alternative to chemical reactions for isobar removal, J. Anal. At. Spectrom. 19 (2004) 591–599.

[23] B. Hattendorf, D. Günther, Suppression of in-cell generated interferences in a reaction cell ICP-MS by bandpass tuning and kinetic energy discrimination, J. Anal. At. Spectrom. 19 (2004) 600–606.

[24] H. Paucot, Les dispositifs de collision/réaction en ICP-MS: revue descriptive et modes de fonctionnement, Spectra Anal. 35 (2006) 23.

[25] M. Vernet, K. Govindaraju, Mise en solution des matériaux avant analyse, Tech. l'ingénieur. 33 (1993) 1–16.

[26] M. Hoenig, Préparation d ' échantillons de l ' environnement pour analyse minérale, 33 (1997) 1–2.

[27] C. Mollard, Mise en solution assistée par micro-ondes, Tech. l'ingénieur. 33 (2002) 1–6.

[28] A. Document, Détermination d ' éléments traces dans l ' environnement, 33 (2014) 0–8.

[29] K.J. Lamble, S.J. Hill, Microwave digestion procedures for environmental matrices. Critical Review, Analyst. 123 (1998) 103R-133R.

[30] E. de Oliveira, Sample preparation for atomic spectroscopy: evolution and future trends, J. Braz. Chem. Soc. 14 (2003) 174–182.

[31] S.L. Maxwell III, V.D. Jones, Rapid determination of actinides in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry and alpha spectrometry: a hybrid approach, Talanta. 80 (2009) 143–150.

[32] S. Maxwell, B. Culligan, Rapid separation method for emergency water and urine samples, J. Radioanal. Nucl. Chem. 279 (2009) 901–907.

[33] S.L. Maxwell, B.K. Culligan, J.B. Hutchison, R.B. Spencer, Rapid fusion method for determination of actinides in fecal samples, J. Radioanal. Nucl. Chem. 298 (2013) 1533–1542.

[34] S.L. Maxwell, B.K. Culligan, J.B. Hutchison, R.C. Utsey, D.R. McAlister, Rapid determination of actinides in seawater samples, J. Radioanal. Nucl. Chem. 300 (2014) 1175–1189.

[35] S.L. Maxwell III, Rapid column extraction method for actinides and 89/90Sr in water

samples, J. Radioanal. Nucl. Chem. 267 (2006) 537–543.

[36] A. Milliard, Méthodologie combinant la fusion automatisée à la chromatographie d'extraction pour la dissolution de l'uranium dans des échantillons environnementaux pour la détermination par spectrométrie de masse, (2011).

[37] M. Feinberg, B. Boulanger, W. Dewé, P. Hubert, New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data, Anal. Bioanal. Chem. 380 (2004) 502–514. doi:10.1007/s00216-004-2791-y.

[38] J. Goupy, L. Creighton, Introduction aux plans d'expériences: avec applications, Dunod, 2009.

[39] B. Dejaegher, Y. Vander Heyden, Experimental designs and their recent advances in set-up, data interpretation, and analytical applications, J. Pharm. Biomed. Anal. 56 (2011) 141–158. doi:10.1016/j.jpba.2011.04.023.

[40] J.-M. Legay, L'expérience et le modèle: un discours sur la méthode; une conférence-débat organisée par le groupe Sciences en Questions, Paris, INRA, 24 octobre 1996, Editions Quae, 1997.

[41] P. Lantéri, R. Longeray, Chimiometrie: le mariage reussi entre les sciences analytiques et l'informatique, Analusis. 2 (1996) M17–M27.

[42] M. Kincl, S. Turk, F. Vrečer, Application of experimental design methodology in development and optimization of drug release method, Int. J. Pharm. 291 (2005) 39–49. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.07.041.

[43] E. Rozet, R.D. Marini, E. Ziemons, B. Boulanger, P. Hubert, Advances in validation, risk and uncertainty assessment of bioanalytical methods, J. Pharm. Biomed. Anal. 55 (2011) 848–858. doi:10.1016/j.jpba.2010.12.018.

[44] P. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, W. Dewe, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet, L. Valat, Validation des procédures analytiques quantitatives, harmonisation des démarches, STP Pharma Prat. 13 (2003) 101–138.

[45] R. Of, T. Draft, A.R.E. Invited, T.O. Submit, W.T. Comments, N. Of, A.N.Y. Relevant, P. Rights, O.F. Which, T.A.R.E. Aware, I.N. Addition, T.O. Their, E. As, B. Acceptable, F.O.R. Industrial, U. Purposes, D. Guides, M.A.Y. On, O. Have, T.O. Be, C. In, T.H.E. Light, O.F. Their, P. To, B. Documents, T.O. Which, Iso/tc 213 n 658, (2004).

[46] O. de Sá Viana, F.P.M. Medeiros, S. Grangeiro-Júnior, M.M. Albuquerque, M.F. La Roca Soares, J.L. Soares-Sobrinho, L.D.S. Alves, L.A. Rolim, K.E.R. da Silva, P.J. Rolim-Neto, Development and validation of a HPLC analytical assay method for efavirenz tablets: A medicine for HIV infections, Brazilian J. Pharm. Sci. 47 (2011) 97–102. doi:10.1590/S1984-82502011000100012.

[47] T.D.E. Doctorat, Sciences du Médicament Présentée et soutenue par Mr . AMOOD EL KAMARANY MOHAMMED ALI QASEM PhD Studies Center : Biological sciences and Health Presented by, (2012).

[48] C. Hartmann, J. Smeyers-Verbeke, D.L. Massart, R.D. McDowall, Validation of bioanalytical chromatographic methods, J. Pharm. Biomed. Anal. 17 (1998) 193–218.

[49] A. Bouabidi, E. Rozet, M. Fillet, E. Ziemons, E. Chapuzet, B. Mertens, R. Klinkenberg, A. Ceccato, M. Talbi, B. Streel, Critical analysis of several analytical method validation strategies in the framework of the fit for purpose concept, J. Chromatogr. A. 1217 (2010)

3180–3192.

[50] C. Hartmann, J. Smeyers-Verbeke, W. Penninckx, Y. Vander Heyden, P. Vankeerberghen, D.L. Massart, Reappraisal of hypothesis testing for method validation: detection of systematic error by comparing the means of two methods or of two laboratories, Anal. Chem. 67 (1995) 4491–4499.

[51] B. Boulanger, P. Chiap, W. Dewe, J. Crommen, P. Hubert, An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations, J. Pharm. Biomed. Anal. 32 (2003) 753–765.

[52] A. de la Statistique—Exactitude, des Résultats et Méthodes de Mesure. Partie 4: Méthodes de Base pour la Détermination de la Justesse d'une Méthode de Mesure Normalisée, NF ISO. (1994) 5724–5725.

[53] I.S. Organization, ISO 5725-5: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 5, (1998).

[54] I.S.O. 5725-2, 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, ISO Stand. (1994).

[55] I.S.O. 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 Geneva. 1994, Google Sch. There Is No Corresp. Rec. This Ref. (n.d.).

[56] I.O. for Standardization, ISO 5725-1: 1994: Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results-Part 1: General Principles and Definitions, International Organization for Standardization, 1994.

[57] I.S.O. 5725-6, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 6: Use in practice of accuracy values, nd, (1994).

[58] P. Hubert, B. Boulanger, E. Chapuzet, N. Cohen, P. a Compagnon, M. Feinberg, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, L. Valat, Alidation Des Procédures Analytiques Quantitatives :, Stp Pharma Prat. 16 (2006) 87–122.

[59] H. Fabre, K.D. Altria, Validating CE methods for pharmaceutical analysis, LC GC Eur. 14 (2001) 302–310.

[60] R.D. Marini, P. Chiap, B. Boulanger, S. Rudaz, E. Rozet, J. Crommen, P. Hubert, LC method for the determination of R-timolol in S-timolol maleate: validation of its ability to quantify and uncertainty assessment, Talanta. 68 (2006) 1166–1175.

[61] R. El Hajji, A. Boussetta, B. Aznag, F. Agdouz, B. Ihssane, O.A. Hamedane, T. Saffaj, Comparison of fi t 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. 138 (2018) 255–265. doi:10.1016/j.microc.2018.01.016.

[62] T. Saffaj, B. Ihssane, Uncertainty profiles for the validation of analytical methods, Talanta. 85 (2011) 1535–1542.

[63] H. Haidara, T. Saffaj, A. Tan, A. Bentama, W. Outmoulait, Y.H. Benchekroun, B. Ihssane, Full validation using β-content, γ-confidence tolerance interval: Application for LC-MS/MS determination of Doxycycline in human plasma, Chemom. Intell. Lab. Syst. 168 (2017) 89–95.

[64] T. Saffaj, B. Ihssane, F. Jhilal, H. Bouchafra, S. Laslami, S.A. Sosse, An overall uncertainty approach for the validation of analytical separation methods, Analyst. 138 (2013) 4677–4691.

[65] A. Tan, T. Saffaj, A. Musuku, K. Awaiye, B. Ihssane, F. Jhilal, S.A. Sosse, F. Trabelsi, Large-scale retrospective evaluation of regulated liquid chromatography–mass spectrometry bioanalysis projects using different total error approaches, J. Chromatogr. B. 983 (2015) 68–75.

[66] T. Saffaj, B. Ihssane, A Bayesian approach for application to method validation and measurement uncertainty, Talanta. 92 (2012) 15–25.

[67] T. Saffaj, B. Ihssane, Remarks on "Reply to the responses to the comments on 'uncertainty profiles for the validation of analytical methods' by Saffaj and Ihssane," Talanta. 106 (2013) 155–157.

[68] Y. Benchakroun, H. Haidara, O.A. Hmedane, E.M. El, Communications orales, 7 (2016).

[69] S. Alaoui, S. Discipline, C.A. Sp, V. Globale, M. Bas, I. Formation, C.O. Appliqu, Liste des Publications, (2018).

[70] Y. Hameda, B. Discipline, C.A. Sp, O. Chimiom, L. Contre, N. Pr, Présentée par Production scientifique Liste des publications, (2019).

[71] M. Feinberg, Interprétation du profil d'exactitude, Valid. Des Méthodes d'analyse Quant. Par Le Profil d'exactitude. (2010) 45–60.

[72] M. Feinberg, Principes et vocabulaire pour la validation des méthodes, Valid. Des Méthodes D'Analyse Quant. Par Profil D'Exactitude. (2010) 13–25.

[73] M. Feinberg, Mise en oeuvre du profil d'exactitude, Cah. Tech. Inra. 18 (2010).

[74] P. Hubert, J. Nguyen-huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P. Compagnon, W. Dew, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet, L. Valat, Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures A SFSTP proposal – Part II, 36 (2007) 70–81. doi:10.1016/j.jpba.2004.07.027.

[75] P. Hubert, J. Nguyen-huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P. Compagnon, W. Dew, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures A SFSTP proposal – Part II, 45 (2007) 70–81. doi:10.1016/j.jpba.2007.06.013.

[76] P. Hubert, J. Nguyen-huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, N. Cohen, P. Compagnon, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures : A SFSTP proposal Part IV . Examples of application, 48 (2008) 760–771. doi:10.1016/j.jpba.2008.07.018.

[77] F. Krier, M. Brion, B. Debrus, P. Lebrun, A. Driesen, E. Ziemons, B. Evrard, P. Hubert, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Optimisation and validation of a fast HPLC method for the quantification of sulindac and its related impurities, J. Pharm. Biomed. Anal. 54 (2011) 694–700. doi:10.1016/j.jpba.2010.10.022.

[78] F. Lecomte, C. Hubert, S. Demarche, C. De Bleye, A. Dispas, M. Jost, F. Frankenne, A. Ceccato, E. Rozet, P. Hubert, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Comparison of the quantitative performances and measurement uncertainty estimates obtained during method validation versus routine applications of a novel hydrophilic interaction chromatography method for , J. Pharm. Biomed. Anal. 57 (2012) 153–165. doi:10.1016/j.jpba.2011.08.040.

[79] R. Richaud, H. Lachas, A.E. Healey, G.P. Reed, J. Haines, K.E. Jarvis, A.A. Herod, D.R. Dugwell, R. Kandiyoti, Trace element analysis of gasification plant samples by i . c . p .– m . s .: validation by comparison of results from two laboratories, 79 (2000) 1077–1087.

[80] R.W. Mee, Estimation of the percentage of a normal distribution lying outside a specified interval, Commun. Stat. Methods. 17 (1988) 1465–1479.

[81] R.W. Mee, β-expectation and β-content tolerance limits for balanced one-way ANOVA random model, Technometrics. 26 (1984) 251–254.

[82] O. Guzel, E.I. Guner, ISO 15189 accreditation: Requirements for quality and competence of medical laboratories, experience of a laboratory I, Clin. Biochem. 42 (2009) 274–278.

[83] P. De Bièvre, The 2012 International Vocabulary of Metrology:"VIM," Accredit. Qual. Assur. 17 (2012) 231–232.

[84] M. Thompson, Towards a unified model of errors in analytical measurementBased on papers read by the author at SAC99 in Dublin, July 1999, and at FACSS in Vancouver, October 1999., Analyst. 125 (2000) 2020–2025.

[85] R. Marini Djang'Eing'A, P. Chiap, P. Hubert, NORMS AND GUIDELINES FOR THE PRACTICAL ESTIMATION OF UNCERTAINTY IN ANALYTICAL MEASUREMENTS, ULg, 2003.

[86] F.C. Pestiaux, P.H. Dutot, F. Espinoux, Measurement uncertainty evaluation in oil industry laboratories: the only reasonable way to do it, in: XIIth Int. Metrol. Congr. Lyon, 2005.

[87] I.S.O. Vim, International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM), Int. Organ. 2004 (2004) 9–14.

[88] M. Rosslein, A. Williams, Quantifier l'incertitude dans les measures analytiques, Guid. Eurachem/CITAC 2nd Ed. SLR Ellison. (2000).

[89] M.D.E.D. DE MASTER II, EVALUATION DES COMPOSANTES DE L'INCERTITUDE DES RÉSULTATS D'ANALYSE D'UN LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE ALIMENTAIRE Cas du laboratoire HIDAOA de l'EISMV de Dakar, (n.d.).

[90] M. Priel, Évaluation des incertitudes des résultats d ' analyse, 33 (2013).

[91] C.D.C. Adjoint, Incertitudes de mesure et tolérances, (n.d.) 1–14.

[92] J. Poirier, Estimateurs et tests d ' hypothèses, (n.d.) 1–14.

[93] I. Gapillout, La qualité avec l ' ISO 9001 : 2015 et plus encore, (2015).

[94] S. Puydarrieux, J.M. Pou, L. Leblond, N. Fischer, A. Allard, M. Feinberg, D. El Guennouni, Role of measurement uncertainty in conformity assessment, in: 19th Int. Congr. Metrol., EDP Sciences, 2019: p. 16003.

[95] I.S. Organisation, ISO 80000-1: 2013 Quantities and units—Part 1: General, (2013).

[96] I.E.C. ISO, Guide 98-3 (2008) Uncertainty of measurement—Part 3: guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM: 1995), Int. Organ. Stand. Geneva. (n.d.).

[97] B. Magnusson, The fitness for purpose of analytical methods: a laboratory guide to method validation and related topics (2014), (2014).

[98] E. Hund, D.L. Massart, J. Smeyers-Verbeke, Operational definitions of uncertainty, Trac Trends Anal. Chem. 20 (2001) 394–406.

[99] V.J. Barwick, S.L.R. Ellison, M.J.Q. Rafferty, R.S. Gill, The evaluation of measurement uncertainty from method validation studies, in: Meas. Uncertain. Chem. Anal., Springer, 2000: pp. 187–196.

[100] J. Wang, D. Leung, F. Butterworth, Determination of five macrolide antibiotic residues in eggs using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, J. Agric. Food Chem. 53 (2005) 1857–1865.

[101] M. Dabalus Islam, M. Schweikert Turcu, A. Cannavan, Comparison of methods for the estimation of measurement uncertainty for an analytical method for sulphonamides, Food Addit. Contam. 25 (2008) 1439–1450.

[102] áAnalytical M. Committee, Uncertainty of measurement: implications of its use in analytical science, Analyst. 120 (1995) 2303–2308.

[103] W. Bich, M.G. Cox, P.M. Harris, Evolution of the 'Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement,' Metrologia. 43 (2006) S161.

[104] K. Weise, W. Woger, A Bayesian theory of measurement uncertainty, Meas. Sci. Technol. 4 (1993) 1.

[105] A. Sickmann, J. Reinders, Y. Wagner, C. Joppich, R. Zahedi, H.E. Meyer, B. Schönfisch, I. Perschil, A. Chacinska, B. Guiard, The proteome of Saccharomyces cerevisiae mitochondria, Proc. Natl. Acad. Sci. 100 (2003) 13207–13212.

[106] R.B. Kearfott, Interval computations: Introduction, uses, and resources, Euromath Bull. 2 (1996) 95–112.

[107] S.L.R. Ellison, V.J. Barwick, The evaluation of measurement uncertainty from method validation studies, Accred. Qual. Assur. 3 (1998) 101.

[108] M. Valcárcel, A. Ríos, Reliability of analytical information in the XXIst century, Anal. Chim. Acta. 400 (1999) 425–432.

[109] H. van der Voet, J.A.H. van Rhijn, H.J. van de Wiel, Inter-laboratory, time, and fitness-for-purpose aspects of effective validation, Anal. Chim. Acta. 391 (1999) 159–171.

[110] M. Thompson, S.L.R. Ellison, R. Wood, Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report), Pure Appl. Chem. 74 (2002) 835–855.

[111] T. Nguyen, Y. Richet, P. Balayn, L. Bardet, Propagation des incertitudes dans les modeles hydrauliques 1D, La Houille Blanche. (2015) 55–62.

[112] M. Desenfant, N. Fischer, B. Blanquart, N. Bédiat, Évaluation de l'incertitude en utilisant les simulations de Monte Carlo, 13ème Congrès Int. Métrologie, Lille. 66 (2007).

[113] R.O.M. Arini, D.J. Eing, EVALUATION DES DIFFERENTES APPROCHES POUR L ' ESTIMATION DE, (2006).

[114] W. Kessel, European and international standards for statements of uncertainty-conceptual background and basic implications, in: IEE Work. Uncertainties Work. Electr. Meas. (Ref. No. 1999/197), IET, 1999: pp. 1–2.

[115] F. Taillade, Notions de métrologie, (2005).

[116] I.S.O. 11352: 2012, Water quality–Estimation of Measurement Uncertainty Based on Validation and Quality Control Data, (2012).

[117] L.W.D. van Raamsdonk, V.G.Z. Pinckaers, J.J.M. Vliege, H.J. van Egmond, Examination

of packaging materials in bakery products: a validated method for detection and quantification, RIKILT, 2012.

[118] B. Magnusson, T. Naykki, H. Hovind, M. Krysell, NORDTEST Report TR 537, Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories, 2004-02)[2016-04-07]. Http//Www. Doc88. Com/p-3397504798587. Html. (2004).

[119] V.J. Barwick, S.L.R. Ellison, VAM Project 3.2. 1 Development and Harmonization of Measurement Uncertainty Principles, Part Protoc. Uncertain. Eval. from Valid. Data. (2000) 1–40.

[120] V. Barwick, S.R. Ellison, Measurement uncertainty: approaches to the evaluation of uncertainties associated with recovery, Analyst. 124 (1999) 981–990.

[121] P. Feldsine, C. Abeyta, W.H. Andrews, AOAC International methods committee guidelines for validation of qualitative and quantitative food microbiological official methods of analysis, J. AOAC Int. 85 (2002) 1187–1200.

[122] E.C.C. Decision, 657 from Directive 96/23, Off, J. Eur. Commun. L. 221 (2002) 8–36.

[123] I.O. for Standardization, Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation, ISO, 2010.

[124] C.T. Liao, H.K. Iyer, A tolerance interval for the normal distribution with several variance components, Stat. Sin. 14. (2004) 217–229.

[125] F. Jhilal, B. Ihssane, H. Bouchafra, M. Sfaira, E.L. Hadrami, M, Saffaj T, Uncertain. Profile a New Glob. Strateg. Anal. Valid. Estim. Meas. Uncertainty. Les Technol. Lab. 7 (2013) 114–120.

[126] J.M. Mermet, G. Granier, Potential of accuracy profile for method validation in inductively coupled plasma spectrochemistry, Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc. 76 (2012) 214–220.

[127] V.J. Barwick, E. Prichard, Eurachem guide: terminology in analytical measurement—introduction to VIM 3, Dispon. à l'adresse Www. Eurachem. Org. (2011).

[128] V. Synek, Attempts to include uncorrected bias in the measurement uncertainty, Talanta. 65 (2005) 829–837.

[129] P.H. Petersen, Stockl D, Westgard JO, Sandberg S, Linnet K, and Thienpont L, Model. Comb. Random Syst. Errors. Assumptions Consequences Differ. Model. Clin Chem Lab Med. 39 (2001) 589–595.

[130] M. Patriarca, M. Castelli, F. Corsetti, A. Menditto, Calculation of measurement uncertainty in clinical chemistry-Reply, Clin. Chem. 51 (2005) 277.

[131] S.D. Phillips, K.R. Eberhardt, B. Parry, Guidelines for expressing the uncertainty of measurement results containing uncorrected bias, J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. 102 (1997) 577.

[132] P. Hubert, J.-J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.-A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: a SFSTP proposal—part I, J. Pharm. Biomed. Anal. 36 (2004) 579–586.

[133] E. Rozet, A. Ceccato, C. Hubert, E. Ziemons, R. Oprean, S. Rudaz, B. Boulanger, P. Hubert, Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation, J. Chromatogr. A. 1158 (2007) 111–125.

[134] D. Hoffman, R. Kringle, A total error approach for the validation of quantitative analytical methods, Pharm. Res. 24 (2007) 1157–1164.

[135] D.E. Kimbrough, J.R. Wakakuwa, Acid digestion for sediments, sludges, soils, and solid wastes. A proposed alternative to EPA SW 846 Method 3050, Environ. Sci. Technol. 23 (1989) 898–900.

[136] H. Bozdogan, Akaike's information criterion and recent developments in information complexity, J. Math. Psychol. 44 (2000) 62–91.

[137] S. Konishi, T. Ando, S. Imoto, Bayesian information criteria and smoothing parameter selection in radial basis function networks, Biometrika. 91 (2004) 27–43.

Annexe

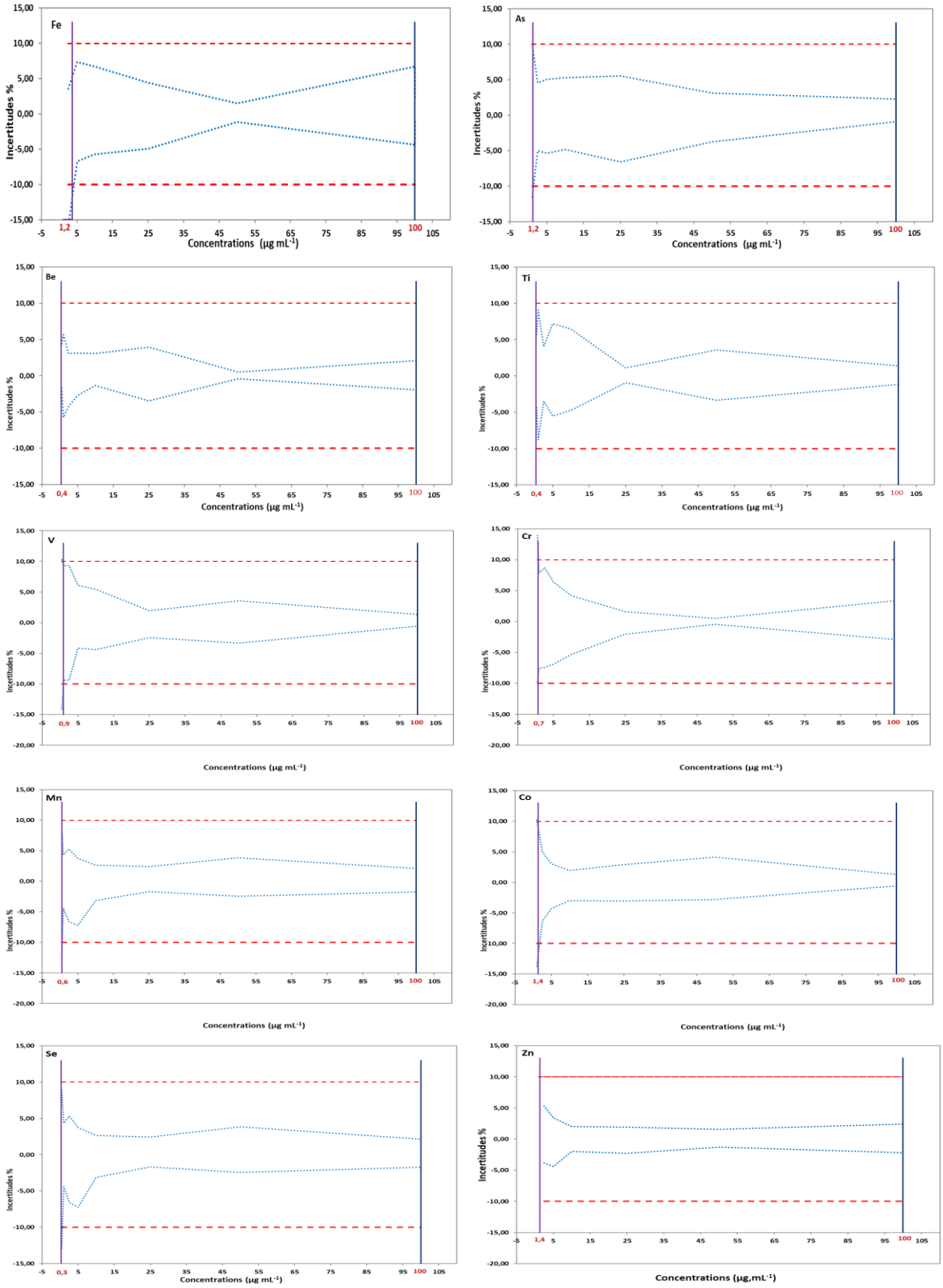


Figure A.1 : Profil d'incertitude d'analyse de Fe, As, Be, Ti, V, Cr, Mn, Co, Zn et Se dans l'eau potable par ICP-MS

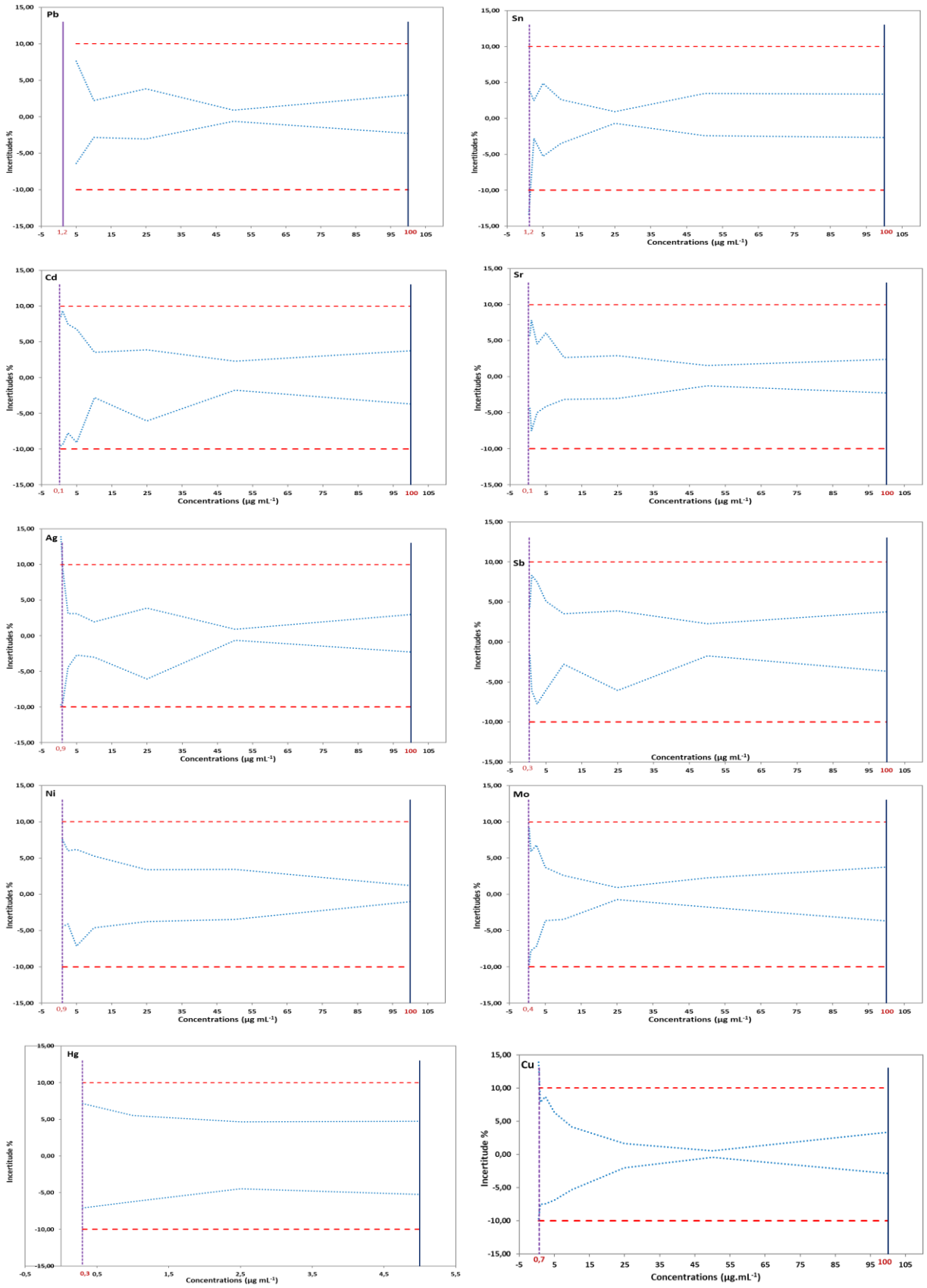


Figure A.2 : Profil d'incertitude d'analyse de Pb, Sn, Cd, Sr, Ag, Sb, Ni, Mo, Cu et Hg dans l'eau potable par ICP-MS

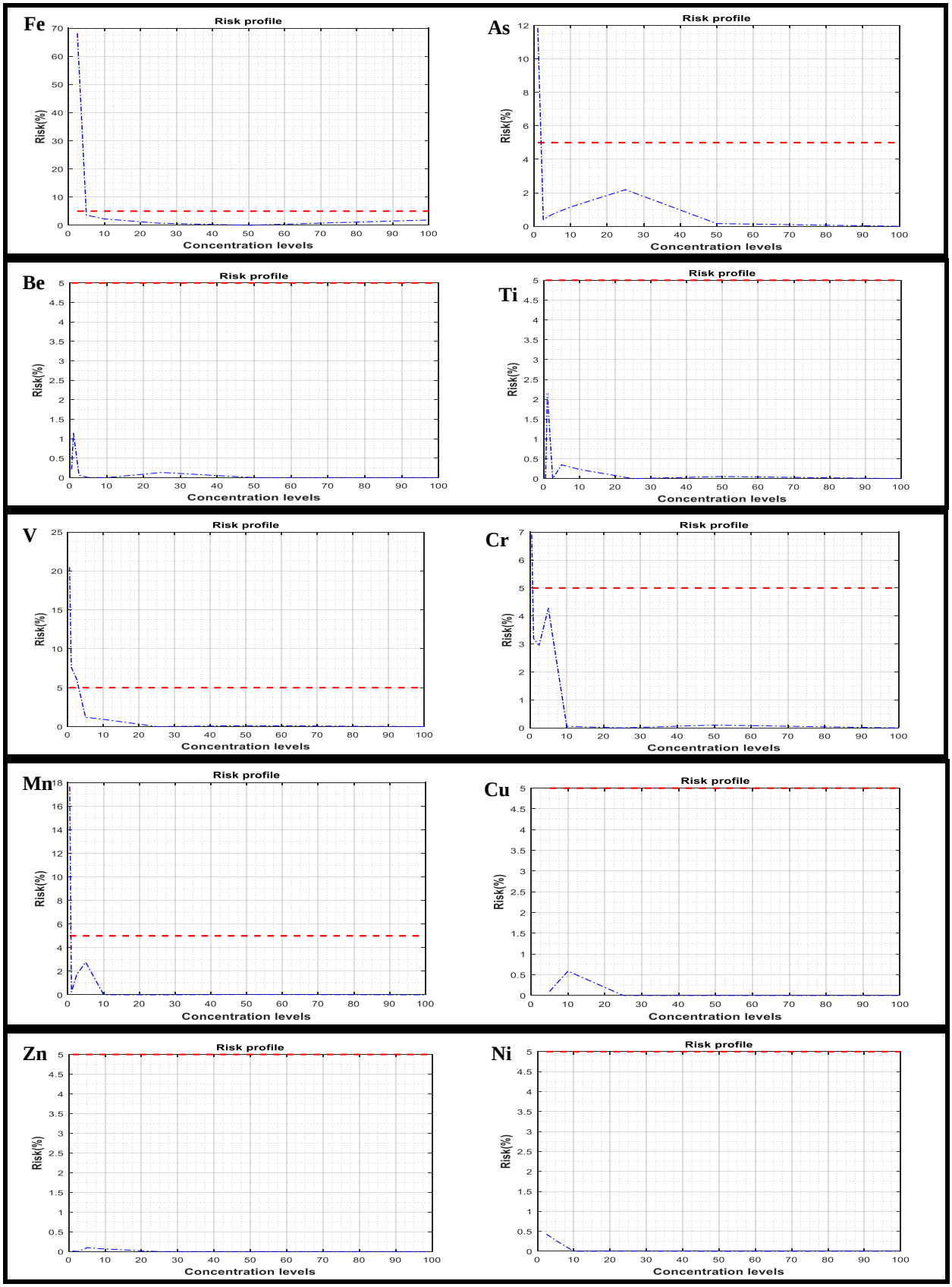


Figure A.3 : Profil de risque de la méthode d'analyse de Fe, As, Be, Ti, V, Cr, Mn, Cu, Zn et Ni dans les eaux potables par ICP-MS

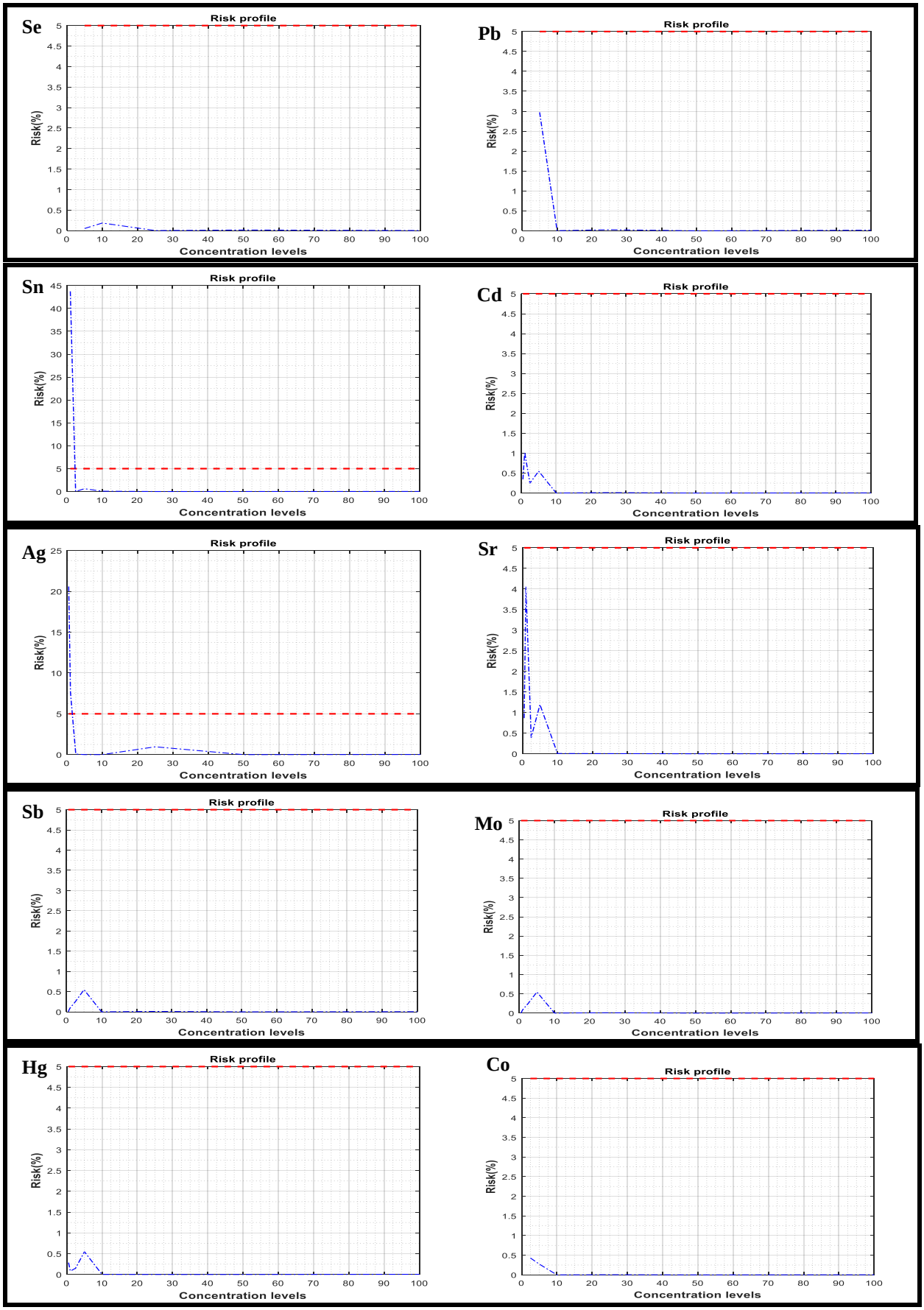


Figure A.4 : Profil de risque de la méthode d'analyse de Se, Pb, Sn, Cd, Sr, Ag, Sb, Mo, Co et Hg dans les eaux potables par ICP-MS

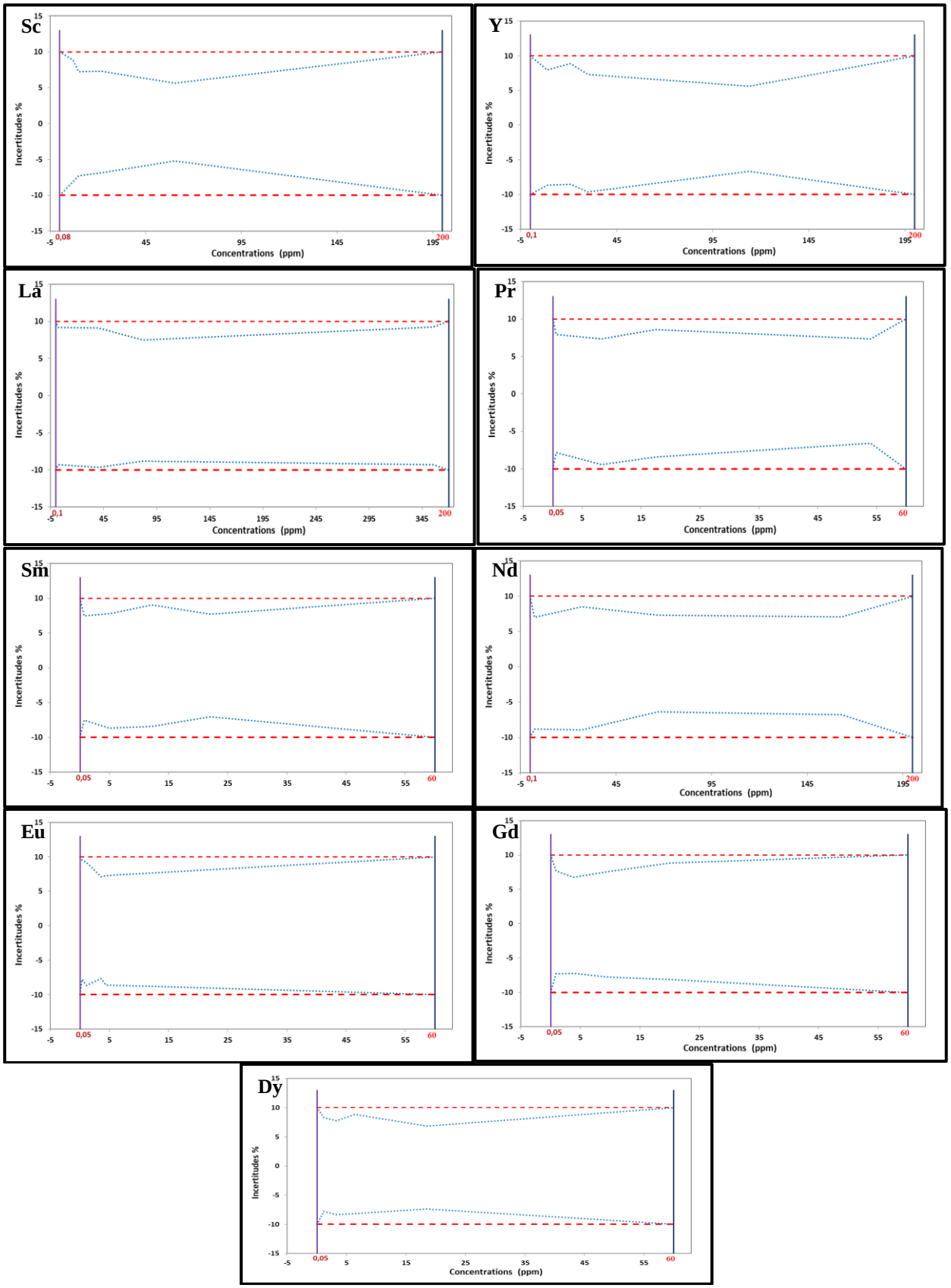


Figure A.5 : Profil de risque de la méthode d'analyse de Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Gd, Eu et Dy par ICP-MS dans les échantillons géologiques

Comparaison de différentes approches de l'évaluation de l'incertitude de mesure

- **Lanthane**

Tableau A-1 : Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

			Estimate	Std.Error	t value	Pr(>|t|)
PI-β=66.7	- ISO 21748	== 0	-0.116819	0.022840	-5.115	<0.001 ***
PI-β=80	- ISO 21748	== 0	0.083362	0.022840	3.650	0.0266 *
PI-β=90	- ISO 21748	== 0	0.286262	0.022840	12.533	<0.001 ***
PI-β=95	- ISO 21748	== 0	0.444559	0.022840	19.464	<0.001 ***
GUM	- ISO 21748	== 0	0.262093	0.022840	11.475	<0.001 ***
Interlab	- ISO 21748	== 0	0.307083	0.025196	12.188	<0.001 ***
ISO_11352	- ISO 21748	== 0	0.298112	0.022840	13.052	<0.001 ***
PI-β=80	- PI-β=66.7	== 0	0.200182	0.022840	8.765	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=66.7	== 0	0.403081	0.022840	17.648	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=66.7	== 0	0.561378	0.022840	24.579	<0.001 ***
GUM	- PI-β=66.7	== 0	0.378912	0.022840	16.590	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=66.7	== 0	0.423902	0.025196	16.824	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=66.7	== 0	0.414932	0.022840	18.167	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=80	== 0	0.202900	0.022840	8.884	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=80	== 0	0.361197	0.022840	15.814	<0.001 ***
GUM	- PI-β=80	== 0	0.178731	0.022840	7.825	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=80	== 0	0.223721	0.025196	8.879	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=80	== 0	0.214750	0.022840	9.402	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=90	== 0	0.158297	0.022840	6.931	<0.001 ***
GUM	- PI-β=90	== 0	-0.024169	0.022840	-1.058	0.9586
Interlab	- PI-β=90	== 0	0.020821	0.025196	0.826	0.9894
ISO_11352	- PI-β=90	== 0	0.011850	0.022840	0.519	0.9994
GUM	- PI-β=95	== 0	-0.182466	0.022840	-7.989	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=95	== 0	-0.137476	0.025196	-5.456	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=95	== 0	-0.146447	0.022840	-6.412	<0.001 ***
Interlab	- GUM	== 0	0.044990	0.025196	1.786	0.6348
ISO_11352	- GUM	== 0	0.036019	0.022840	1.577	0.7574
ISO_11352	- Interlab	== 0	-0.008971	0.025196	-0.356	1.0000

Tableau A.2 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

App	sqrt.Unc	std	r	Min	Max	groups
PI-β=95	1.905534	0.12350838	4	1.749286	2.049390	a
ISO_11352	1.759087	0.11895348	4	1.630951	1.907878	b
PI-β=90	1.747237	0.11351360	4	1.603122	1.878829	b
Interlab	1.723126	0.10609245	3	1.609348	1.819341	b
GUM	1.723068	0.12131347	4	1.640122	1.902630	b
PI-β=80	1.544337	0.10015195	4	1.417745	1.661325	c
ISO 21748	1.460975	0.08604222	4	1.349074	1.555635	c
PI-β=66.7	1.344155	0.08752951	4	1.232883	1.445683	d

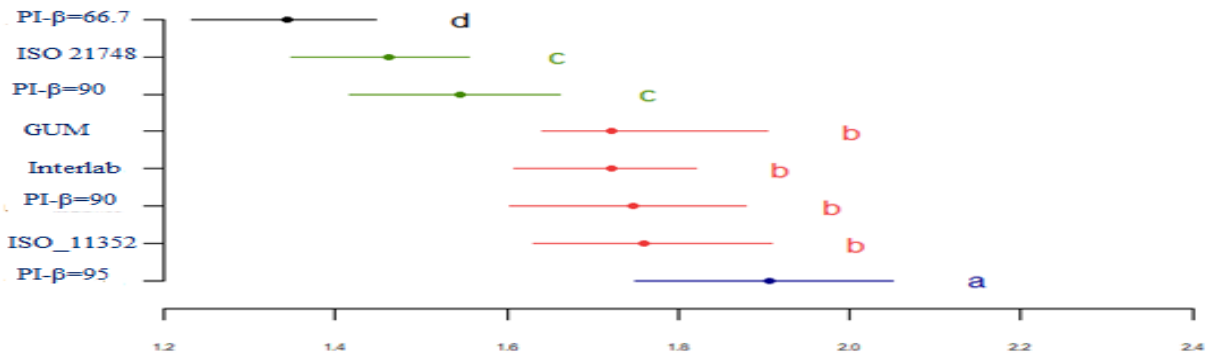


Figure A.6 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Yttrium**

Tableau A.3 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.105449	0.051056	-2.065	0.47208	
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.111619	0.051056	2.186	0.40762	
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.433828	0.051056	8.497	< 0.001	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.613565	0.051056	12.018	< 0.001	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.379829	0.051056	7.440	< 0.001	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.343891	0.073437	4.683	0.00621	**
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.382073	0.051056	7.483	< 0.001	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.217068	0.051056	4.252	0.01345	*
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.539277	0.051056	10.563	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.719014	0.051056	14.083	< 0.001	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.485278	0.051056	9.505	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.449340	0.073437	6.119	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.487522	0.051056	9.549	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.322209	0.051056	6.311	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.501946	0.051056	9.831	< 0.001	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.268210	0.051056	5.253	0.00215	**
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.232272	0.073437	3.163	0.09221	.
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.270454	0.051056	5.297	0.00201	**
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.179737	0.051056	3.520	0.04961	*
GUM	- PI-β=90 == 0	-0.053999	0.051056	-1.058	0.95466	
Interlab	- PI-β=90 == 0	-0.089937	0.073437	-1.225	0.90887	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	-0.051755	0.051056	-1.014	0.96343	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.233736	0.051056	-4.578	0.00736	**
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.269674	0.073437	-3.672	0.03796	*
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.231492	0.051056	-4.534	0.00796	**
Interlab	- GUM == 0	-0.035938	0.073437	-0.489	0.99952	
ISO_11352	- GUM == 0	0.002244	0.051056	0.044	1.00000	
ISO_11352	- Interlab == 0	0.038182	0.073437	0.520	0.99928	

Tableau A.4 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groups
PI-β=95	1.905459	0.14932932	4	1.685230	2.017424	a
Interlab	1.775612	0.02835668	3	1.757840	1.808314	b
GUM	1.753465	0.11753044	4	1.581139	1.841195	b
PI-β=90	1.748127	0.13688475	4	1.545962	1.849324	b
ISO_11352	1.743614	0.11436563	4	1.577973	1.827567	b
PI-β=80	1.516312	0.10517895	4	1.367479	1.590597	c
ISO 21748	1.415690	0.10534249	4	1.272792	1.500000	d
PI-β=66.7	1.317645	0.09173722	4	1.187434	1.382027	e

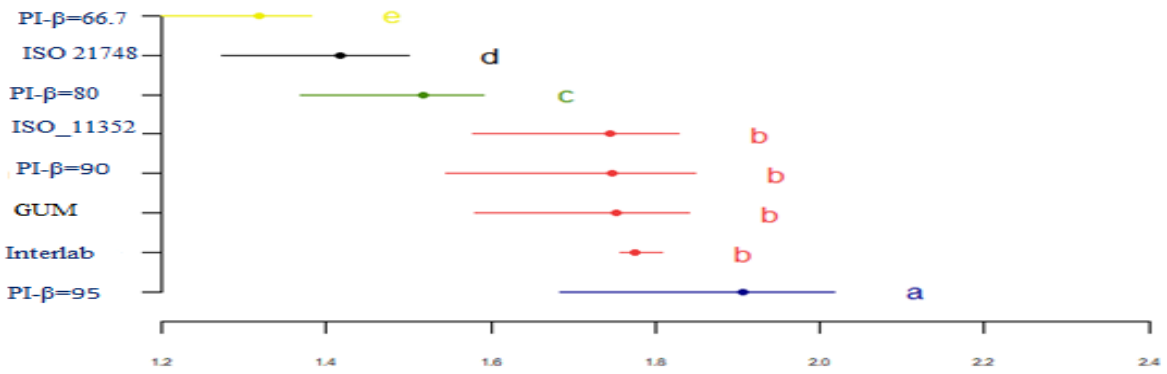


Figure A.7 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Scandium**

Tableau A.5 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.098705	0.035681	-2.766	0.1572	
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.090465	0.035681	2.535	0.2342	
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.279685	0.03568	7.838	<0.01	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.403206	0.035681	11.300	<0.01	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.319729	0.035681	8.961	<0.01	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.339638	0.038818	8.750	<0.01	***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.321873	0.035681	9.021	<0.01	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.189169	0.035681	5.302	<0.01	***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.378390	0.035681	10.605	<0.01	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.501911	0.035681	14.066	<0.01	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.418433	0.035681	11.727	<0.01	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.438342	0.038818	11.292	<0.01	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.420578	0.035681	11.787	<0.01	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.189220	0.035681	5.303	<0.01	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.312741	0.035681	8.765	<0.01	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.229264	0.035681	6.425	<0.01	***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.249173	0.038818	6.419	<0.01	***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.231408	0.035681	6.485	<0.01	***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.123521	0.035681	3.462	0.0397	*
GUM	- PI-β=90 == 0	0.040044	0.035681	1.122	0.9443	
Interlab	- PI-β=90 == 0	0.059953	0.038818	1.544	0.7756	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.042188	0.035681	1.182	0.9281	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.083477	0.035681	-2.340	0.3187	
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.063568	0.038818	-1.638	0.7241	
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.081333	0.035681	-2.279	0.3477	
Interlab	- GUM == 0	0.019909	0.038818	0.513	0.9995	
ISO_11352	- GUM == 0	0.002144	0.035681	0.060	1.0000	
ISO_11352	- Interlab == 0	-0.017765	0.038818	-0.458	0.9997	

Tableau A.6 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groups
PI-β=95	1.757895	0.1518955	4	1.536229	1.878829	a
Interlab	1.757443	0.1307310	3	1.643168	1.900000	a
ISO_11352	1.676562	0.1884645	4	1.410674	1.854724	a
GUM	1.674418	0.1782300	4	1.417745	1.830301	a
PI-β=90	1.634374	0.1686036	4	1.407125	1.813836	a
PI-β=80	1.445154	0.1484577	4	1.244990	1.603122	b
ISO 21748	1.354689	0.1281495	4	1.183216	1.493318	bc
PI-β=66.7	1.255985	0.1291129	4	1.081665	1.392839	c

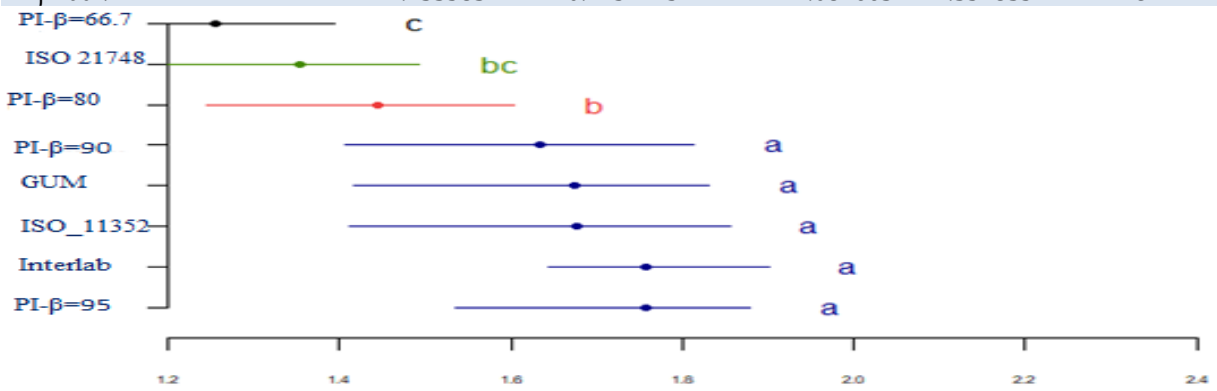


Figure A.8 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Praseodymium**

Tableau A.7 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.08897	0.03058	-2.910	0.12010	
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.11281	0.03058	3.689	0.02445	*
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.33867	0.03058	11.075	< 0.001	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.49882	0.03058	16.313	< 0.001	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.32084	0.03058	10.493	< 0.001	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.38621	0.03336	11.577	< 0.001	***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.36429	0.03058	11.913	< 0.001	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.20178	0.03058	6.599	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.42764	0.03058	13.985	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.58779	0.03058	19.222	< 0.001	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.40981	0.03058	13.402	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.47518	0.03336	14.244	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.45326	0.03058	14.823	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.22586	0.03058	7.386	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.38601	0.03058	12.624	< 0.001	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.20804	0.03058	6.803	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.27341	0.03336	8.195	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.25148	0.03058	8.224	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.16015	0.03058	5.237	< 0.001	***
GUM	- PI-β=90 == 0	-0.01783	0.03058	-0.583	0.99875	
Interlab	- PI-β=90 == 0	0.04754	0.03336	1.425	0.83554	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.02562	0.03058	0.838	0.98850	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.17797	0.03058	-5.820	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.11260	0.03336	-3.375	0.04775	*
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.13453	0.03058	-4.399	0.00499	**
Interlab	- GUM == 0	0.06537	0.03336	1.959	0.52842	
ISO_11352	- GUM == 0	0.04345	0.03058	1.421	0.83753	
ISO_11352	- Interlab == 0	-0.02192	0.03336	-0.657	0.99733	

Tableau A.8 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.939804	0.12733822	4	1.754993	2.044505	a
ISO_11352	1.805278	0.12094404	4	1.630951	1.910497	b
Interlab	1.789838	0.12132039	3	1.658312	1.897367	b
PI-β=90	1.779657	0.11731004	4	1.609348	1.876166	b
GUM	1.761831	0.13392105	4	1.612452	1.881489	b
PI-β=80	1.553794	0.08736613	4	1.424781	1.615549	c
ISO 21748	1.440988	0.06884375	4	1.341641	1.500000	cd
PI-β=66.7	1.352018	0.07785712	4	1.236932	1.407125	d

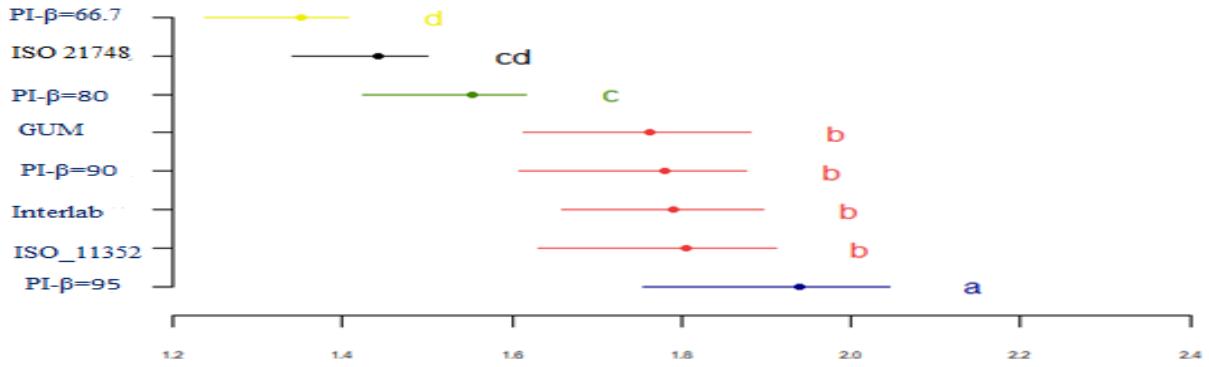


Figure A.9 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Neodymium**

Tableau A.9 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.096577	0.031272	-3.088	0.08539	.
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.100819	0.031272	3.224	0.06465	.
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.303669	0.031272	9.710	< 0.001	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.458831	0.031272	14.672	< 0.001	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.301597	0.031272	9.644	< 0.001	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.349278	0.034304	10.182	< 0.001	***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.348194	0.031272	11.134	< 0.001	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.197396	0.031272	6.312	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.400247	0.031272	12.799	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.555408	0.031272	17.760	< 0.001	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.398174	0.031272	12.732	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.445855	0.034304	12.997	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.444771	0.031272	14.222	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.202851	0.031272	6.487	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.358013	0.031272	11.448	< 0.001	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.200778	0.031272	6.420	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.248459	0.034304	7.243	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.247375	0.031272	7.910	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.155162	0.031272	4.962	0.00147	**
GUM	- PI-β=90 == 0	-0.002073	0.031272	-0.066	1.00000	
Interlab	- PI-β=90 == 0	0.045609	0.034304	1.330	0.87702	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.044524	0.031272	1.424	0.83611	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.157235	0.031272	-5.028	0.00113	**
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.109553	0.034304	-3.194	0.06964	.
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.110638	0.031272	-3.538	0.03382	*
Interlab	- GUM == 0	0.047682	0.034304	1.390	0.85146	
ISO_11352	- GUM == 0	0.046597	0.031272	1.490	0.80390	
ISO_11352	- Interlab == 0	-0.001085	0.034304	-0.032	1.00000	

Tableau A.10 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.877478	0.11590189	4	1.749286	2.000000	a
ISO_11352	1.766841	0.08773958	4	1.691153	1.852026	ab
PI-β=90	1.722317	0.10723954	4	1.603122	1.835756	b
Interlab	1.721298	0.07549048	3	1.673320	1.808314	b
GUM	1.720244	0.08764447	4	1.621727	1.816590	b
PI-β=80	1.519466	0.09109321	4	1.417745	1.612452	c
ISO 21748	1.418647	0.08115760	4	1.341641	1.500000	cd
PI-β=66.7	1.322070	0.07857633	4	1.232883	1.400000	d

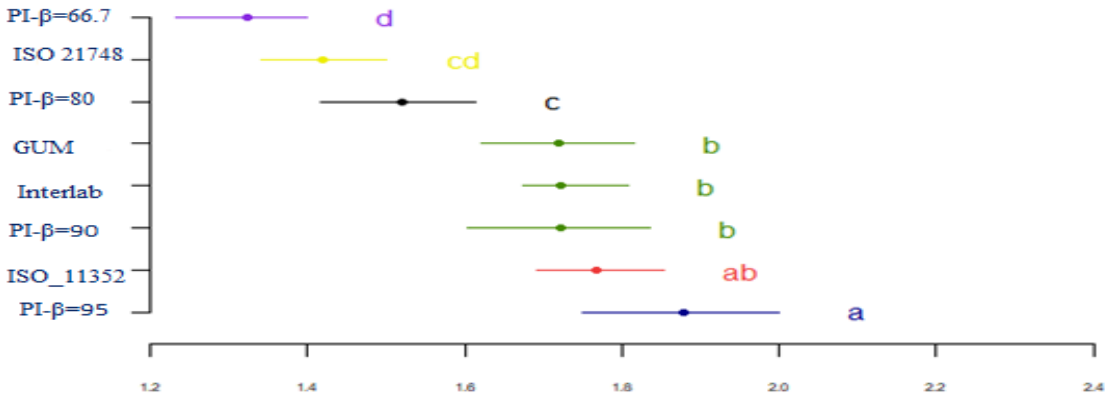


Figure A.10 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Samarium**

Tableau A.11: *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.108156	0.031274	-3.458	0.04018	*
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.090215	0.031274	2.885	0.12617	
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.290422	0.031274	9.286	< 0.001	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.445334	0.031274	14.240	< 0.001	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.349293	0.031274	11.169	< 0.001	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.297847	0.035023	8.504	< 0.001	***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.347464	0.031274	11.110	< 0.001	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.198371	0.031274	6.343	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.398578	0.031274	12.745	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.553490	0.031274	17.698	< 0.001	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.457449	0.031274	14.627	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.406003	0.035023	11.592	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.455620	0.031274	14.569	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.200207	0.031274	6.402	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.355119	0.031274	11.355	< 0.001	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.259078	0.031274	8.284	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.207631	0.035023	5.928	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.257249	0.031274	8.226	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.154912	0.031274	4.953	0.00148	**
GUM	- PI-β=90 == 0	0.058871	0.031274	1.882	0.57532	
Interlab	- PI-β=90 == 0	0.007425	0.035023	0.212	1.00000	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.057042	0.031274	1.824	0.61114	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.096041	0.031274	-3.071	0.08875	.
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.147487	0.035023	-4.211	0.00772	**
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.097870	0.031274	-3.129	0.07846	.
Interlab	- GUM == 0	-0.051447	0.035023	-1.469	0.81434	
ISO_11352	- GUM == 0	-0.001829	0.031274	-0.058	1.00000	
ISO_11352	- Interlab == 0	0.049617	0.035023	1.417	0.83898	

Tableau A.12 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.883314	0.06458867	4	1.824829	1.967232	a
GUM	1.787273	0.10427622	4	1.649242	1.902630	ab
ISO_11352	1.785444	0.05403595	4	1.717556	1.830301	ab
PI-β=90	1.728402	0.05919407	4	1.676305	1.805547	b
Interlab	1.663645	0.20839618	3	1.424781	1.808314	bc
PI-β=80	1.528195	0.05316583	4	1.479865	1.596872	cd
ISO 21748	1.437980	0.05434146	4	1.389244	1.506652	de
PI-β=66.7	1.329824	0.04573482	4	1.288410	1.389244	e

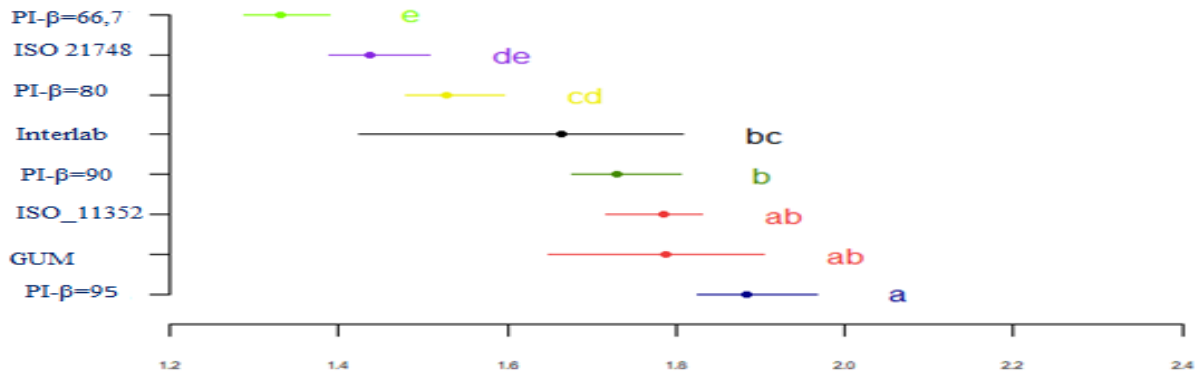


Figure A.11 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Gadolinium**

Tableau A.13 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.0993151	0.0142760	-6.957	<0.001 ***
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.0981130	0.0142760	6.873	<0.001 ***
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.2968748	0.0142760	20.795	<0.001 ***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.4509468	0.0142760	31.588	<0.001 ***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.3287717	0.0142760	23.030	<0.001 ***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.3185785	0.0156040	20.416	<0.001 ***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.3190518	0.0142761	22.349	<0.001 ***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.1974281	0.0142760	13.829	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.3961898	0.0142760	27.752	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.5502618	0.0142760	38.545	<0.001 ***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.4280868	0.0142760	29.987	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.4178936	0.0156040	26.781	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.4183668	0.0142761	29.305	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.1987618	0.0142760	13.923	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.3528337	0.0142760	24.715	<0.001 ***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.2306587	0.0142760	16.157	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.2204655	0.0156040	14.129	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.2209387	0.0142761	15.476	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.1540720	0.0142760	10.792	<0.001 ***
GUM	- PI-β=90 == 0	0.0318970	0.0142760	2.234	0.372
Interlab	- PI-β=90 == 0	0.0217037	0.0156040	1.391	0.851
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.0221770	0.0142761	1.553	0.771
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.1221750	0.0142760	-8.558	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.1323683	0.0156040	-8.483	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.1318950	0.0142761	-9.239	<0.001 ***
Interlab	- GUM == 0	-0.0101932	0.0156040	-0.653	0.997
ISO_11352	- GUM == 0	-0.0097200	0.0142761	-0.681	0.997
ISO_11352	- Interlab == 0	0.0004733	0.0155974	0.030	1.000

Tableau A.14 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.869066	0.04609125	4	1.819341	1.928730	a
GUM	1.746891	0.06706082	4	1.649242	1.800000	b
Interlab	1.742941	0.05689809	3	1.679286	1.788854	b
ISO_11352	1.736805	0.03669687	4	1.705872	1.788854	b
PI-β=90	1.714994	0.04157674	4	1.670329	1.769181	b
PI-β=80	1.516232	0.03724809	4	1.476482	1.565248	c
ISO 21748	1.418119	0.04379640	4	1.382027	1.479865	d
PI-β=66.7	1.318804	0.03175410	4	1.284523	1.360147	e

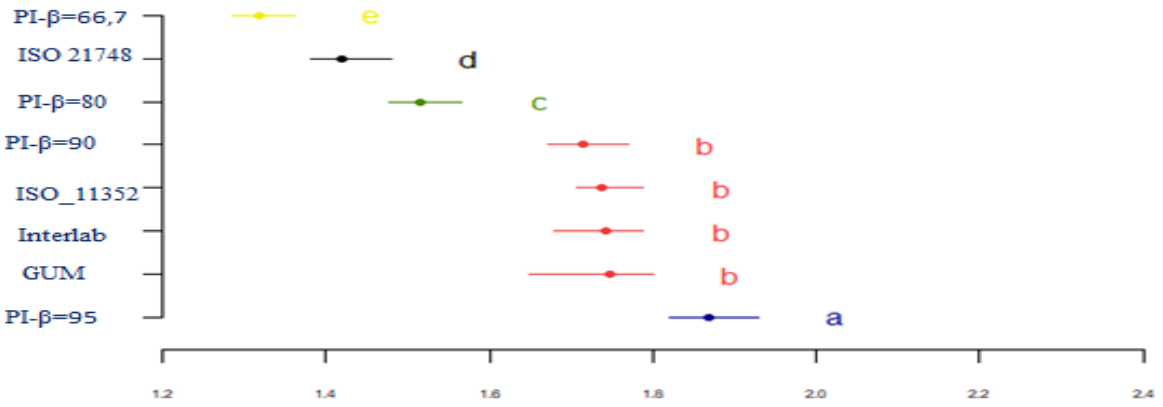


Figure A.12 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Europium**

Tableau A.15 : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.105731	0.015978	-6.617	<0.001 ***
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.097376	0.015978	6.094	<0.001 ***
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.302575	0.015978	18.937	<0.001 ***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.461886	0.015978	28.908	<0.001 ***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.294800	0.015978	18.451	<0.001 ***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.297462	0.018129	16.408	<0.001 ***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.327650	0.015978	20.507	<0.001 ***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.203107	0.015978	12.712	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.408306	0.015978	25.555	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.567617	0.015978	35.525	<0.001 ***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.400532	0.015978	25.068	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.403193	0.018129	22.240	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.433382	0.015978	27.124	<0.001 ***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.205199	0.015978	12.843	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.364511	0.015978	22.814	<0.001 ***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.197425	0.015978	12.356	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.200086	0.018129	11.037	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.230275	0.015978	14.412	<0.001 ***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.159312	0.015978	9.971	<0.001 ***
GUM	- PI-β=90 == 0	-0.007774	0.015978	-0.487	1.000
Interlab	- PI-β=90 == 0	-0.005113	0.018129	-0.282	1.000
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.025076	0.015978	1.569	0.761
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.167086	0.015978	-10.457	<0.001 ***
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.164425	0.018129	-9.070	<0.001 ***
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.134236	0.015978	-8.401	<0.001 ***
Interlab	- GUM == 0	0.002661	0.018129	0.147	1.000
ISO_11352	- GUM == 0	0.032850	0.015978	2.056	0.470
ISO_11352	- Interlab == 0	0.030189	0.018129	1.665	0.707

Tableau A.16 : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.930116	0.05356641	4	1.868154	1.977372	a
ISO_11352	1.795880	0.05555132	4	1.714643	1.833030	b
PI-β=90	1.770804	0.04832927	4	1.714643	1.813836	b
GUM	1.763030	0.04794593	4	1.714643	1.827567	b
Interlab	1.731195	0.06669636	3	1.655295	1.780449	b
PI-β=80	1.565605	0.04288734	4	1.516575	1.603122	c
ISO 21748	1.468230	0.04900463	4	1.417745	1.516575	d
PI-β=66.7	1.362499	0.03825688	4	1.319091	1.396424	e

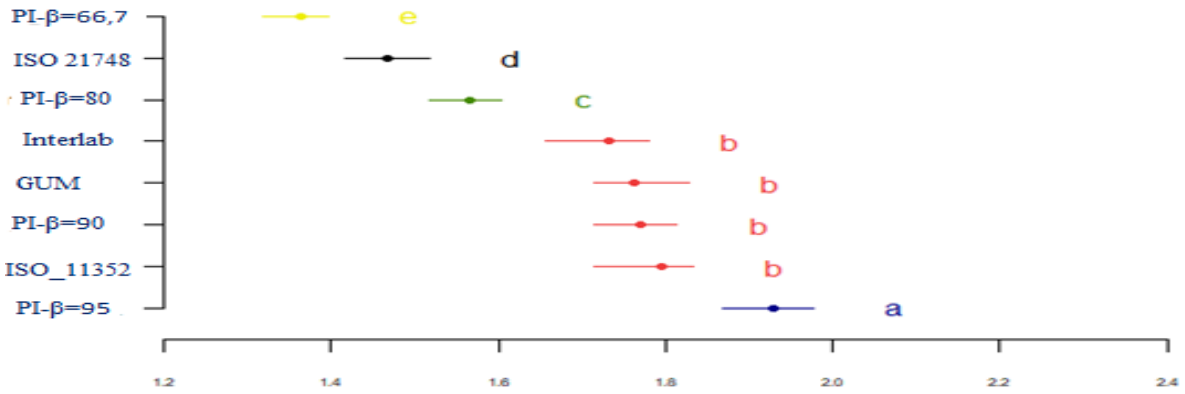


Figure A.13 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé

- **Dysprosium**

Tableau A.1è : *Comparaisons multiples de moyennes : test de contraste de Tukey*

Fit: lm12 (formula = sqrt (Unc) ~ App + Conc + I(sqrt(Conc)), data = unc_sim)

		Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)	
PI-β=66.7	- ISO 21748 == 0	-0.10283	0.02769	-3.714	0.02295	*
PI-β=80	- ISO 21748 == 0	0.09834	0.02769	3.552	0.03304	*
PI-β=90	- ISO 21748 == 0	0.29913	0.02769	10.804	< 0.001	***
PI-β=95	- ISO 21748 == 0	0.45685	0.02769	16.500	< 0.001	***
GUM	- ISO 21748 == 0	0.25751	0.02769	9.300	< 0.001	***
Interlab	- ISO 21748 == 0	0.28214	0.03008	9.381	< 0.001	***
ISO_11352	- ISO 21748 == 0	0.33575	0.02769	12.126	< 0.001	***
PI-β=80	- PI-β=66.7 == 0	0.20117	0.02769	7.266	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=66.7 == 0	0.40196	0.02769	14.518	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=66.7 == 0	0.55968	0.02769	20.214	< 0.001	***
GUM	- PI-β=66.7 == 0	0.36033	0.02769	13.014	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=66.7 == 0	0.38497	0.03008	12.800	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=66.7 == 0	0.43858	0.02769	15.840	< 0.001	***
PI-β=90	- PI-β=80 == 0	0.20079	0.02769	7.252	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=80 == 0	0.35851	0.02769	12.949	< 0.001	***
GUM	- PI-β=80 == 0	0.15916	0.02769	5.749	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=80 == 0	0.18380	0.03008	6.111	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=80 == 0	0.23741	0.02769	8.574	< 0.001	***
PI-β=95	- PI-β=90 == 0	0.15772	0.02769	5.697	< 0.001	***
GUM	- PI-β=90 == 0	-0.04162	0.02769	-1.503	0.79681	
Interlab	- PI-β=90 == 0	-0.01699	0.03008	-0.565	0.99898	
ISO_11352	- PI-β=90 == 0	0.03662	0.02769	1.323	0.87990	
GUM	- PI-β=95 == 0	-0.19935	0.02769	-7.200	< 0.001	***
Interlab	- PI-β=95 == 0	-0.17471	0.03008	-5.809	< 0.001	***
ISO_11352	- PI-β=95 == 0	-0.12111	0.02769	-4.374	0.00539	**
Interlab	- GUM == 0	0.02464	0.03008	0.819	0.98991	
ISO_11352	- GUM == 0	0.07824	0.02769	2.826	0.14080	
ISO_11352	- Interlab == 0	0.05360	0.03008	1.782	0.63707	

Tableau A.1_ : *Comparaison des approches utilisant test de scheffé*

	sqrt.Unc.	std	r	Min	Max	groupe
PI-β=95	1.898116	0.09767216	4	1.772005	1.984943	a
ISO_11352	1.777009	0.05464192	4	1.723369	1.849324	b
Interlab	1.746102	0.04111508	3	1.711724	1.791647	b
PI-β=90	1.740392	0.08971686	4	1.624808	1.819341	b
GUM	1.698767	0.04746660	4	1.640122	1.754993	b
PI-β=80	1.539602	0.07852094	4	1.438749	1.609348	c
ISO 21748	1.441262	0.06071512	4	1.356466	1.489966	cd
PI-β=66.7	1.338433	0.06926163	4	1.249000	1.400000	d

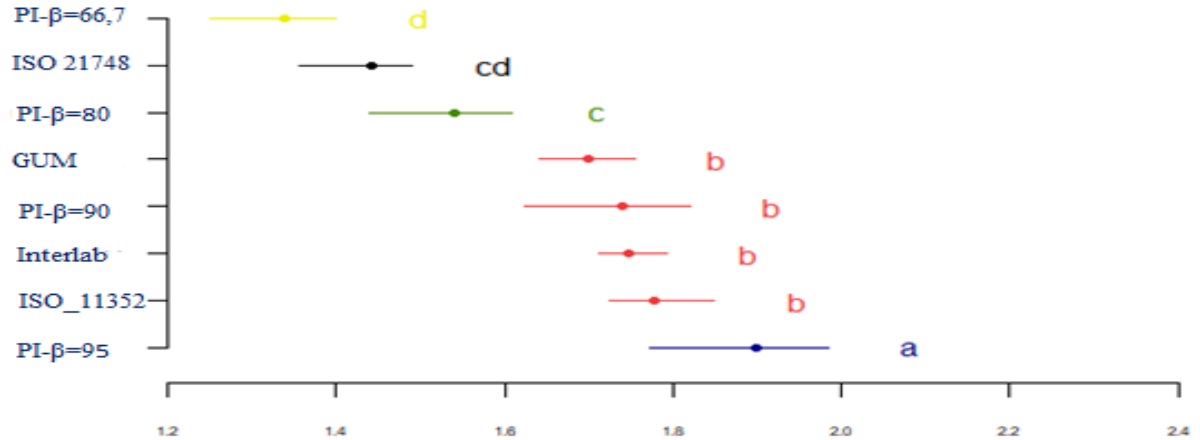


Figure A.14 : Les groupes d'équivalence de l'ensemble des approches d'estimation d'incertitude d'analyse de Cérium selon le test de Scheffé