

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2006

Epreuve de connaissance - sans documents  
Durée 30 minutes  
Notée sur 20  
Coefficient 0,3

**Question 1 (7 points) :**

Définissez à l'aide d'un exemple les concepts d'erreur et d'incertitude associées à une mesure. Quel est l'intérêt de la détermination de l'incertitude du résultat d'un mesurage?

**Question 2 (13 points) :**

Dans quels contextes les laboratoires d'analyses peuvent-ils être amenés à participer à des analyses interlaboratoires ?

Précisez dans chaque cas de figure :

- l'intérêt que trouve le laboratoire à participer à de telles analyses
- les caractéristiques analytiques évaluées ainsi que la finalité de l'analyse.

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2006

Epreuve de réflexion - avec documents  
Durée 1 heure  
Notée sur 20  
Coefficient 0,7

*Toutes les machines à calculer sont autorisées.*

**EXERCICE I (4 points)**

Vous êtes responsable du bon déroulement d'une réaction chimique qui nécessite l'incorporation de 121,6 g de produit B. Les spécifications de fabrication précisent que la tolérance sur cette quantité de produit B est de  $\pm 1,8$ g. Un opérateur fait cette pesée et délivre une quantité de produit B égale à 123,1 g. Le processus de pesée a une incertitude de  $\pm 0,2\%$  de 0g à 110g et de  $\pm 0,4\%$  de 110g à 300g.

**Question 1 :**

Le processus de pesée vous semble-t-il adapté à l'usage qui en est fait? Justifiez votre réponse.

**Question 2 :**

Considérez-vous que la quantité de produit B délivrée par l'opérateur est conforme aux spécifications? Justifiez votre réponse.

**EXERCICE II (8 points)**

Une étude de la fidélité d'une méthode de dosage de l'heptaminol dans une solution d'Heptamyl® a donné les résultats expérimentaux suivants :

Jour de l'analyse	Essai	Quantité introduite mg	Quantité retrouvée mg	Recouvrement %
19.05.06	1	502	493,1	98,2
	2	501,1	500,6	99,9
	3	501,7	492,9	98,2
	4	500,5	487,1	97,3
	5	502	494,8	98,6
22.05.06	1	501,8	492,7	98,2
	2	501,3	490,2	97,8
	3	500,6	495,4	99,0
	4	501,8	481,3	95,9
	5	501,1	489,8	97,7
25.05.06	1	501,4	503,4	100,4
	2	501,3	507,1	101,2
	3	501	506,2	101,0
	4	499,6	505,3	101,1
	5	501,7	503,4	100,3

**Question 1 :**

Cette étude est-elle conforme aux recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques? Justifiez votre réponse.

Une analyse de variance à un facteur contrôlé (jour de l'analyse) a été effectuée sur ces données à l'aide du logiciel Excel, elle a donné les résultats suivants :

**RAPPORT DÉTAILLÉ**

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
19.05.06	5	492,2	98,44	0,893
22.05.06	5	488,6	97,72	1,297
25.05.06	5	504	100,8	0,175

**ANALYSE DE VARIANCE**

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	25,957	2	12,979	16,46	0,000363	3,89
A l'intérieur des groupes	9,460	12	0,788			
Total	35,417	14				

**Question 2 :**

Exploitez les résultats obtenus par cette analyse de variance pour caractériser la fidélité de la méthode d'analyse testée.

**EXERCICE III (8 points)**

Les tableaux de la page suivante présentent les résultats de l'analyse interlaboratoire (selon la norme NF ISO 5725) d'une méthode de dosage de la vitamine B<sub>1</sub> dans les aliments par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection fluorimétrique.

**Question 1 :**

Les aliments analysés vous semblent-ils judicieusement choisis? Pourquoi?

**Question 2 :**

Pour une matrice donnée, quels sont les critères qui ont permis d'éliminer certains laboratoires. Le nombre de rejet est-il acceptable?

**Question 3 :**

Indiquez la signification des symboles utilisés dans le tableau II.

**Question 4 :**

Calculez les valeurs de CV<sub>r</sub>, r, CV<sub>R</sub> et R pour les matrices analysées. Quelles conclusions pouvez vous en tirer?

**Question 5 :**

Quels sont les autres critères de performance d'une méthode de dosage?

Tableau I : Résultats de la détermination chromatographique de la thiamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) dans différents aliments (deux déterminations par laboratoire)

Laboratoire	Solution de nutrition orale	Aliment pour bébé	Lait en poudre	Levure	Poudre chocolatée	Céréales	Complément alimentaire
1	0,8	1,8	5,2	13,3	17,0	36,1	4270
	0,8	1,7	5,2	13,1	17,8	34,8	4260
2	0,8	3,0	4,9	14,0	15,2	25,0	5460
	0,8	3,0	4,4	14,0	13,0	26,2	5430
3	1,1	1,8	5,3	12,6	12,4	33,7	4190
	1,2	1,9	5,3	12,6	13,0	31,6	3930
4	–	1,9	5,4	10,8	16,3	32,6	4520
	–	2,2	5,1	11,3	16,1	33,2	5240
5	1,1	1,9	6,3	15,3	20,0	62,1 <sup>b</sup>	4390
	1,1	2,1	6,6	15,3	22,6	31,6 <sup>b</sup>	4400
6	–	1,9	5,7	13,8	15,8	29,7	–
	–	1,7	6,0	15,4	16,2	30,4	–
7	0,7	1,8	6,4	12,9	13,3	28,5	4780
	0,7	1,8	6,7	13,3	14,0	26,6	4730
8	1,2	2,2	7,1	15,1	37,9 <sup>a</sup>	32,5	5360
	1,2	1,9	6,6	12,9	38,4 <sup>a</sup>	32,1	5100
9	1,2	1,5	4,0	11,9	13,3	28,1	3890
	1,2	1,6	4,6	11,9	13,5	24,6	4070
10	1,7	2,4	6,0	9,5	15,0	24,1	5360
	1,9	2,4	6,0	12,1	13,2	25,5	6220
Moyenne	1,1	2,0	5,6	13,1	15,4	29,7	4760

<sup>a</sup> élimination par le test de Grubbs

<sup>b</sup> élimination par le test de Cochran

Tableau II : Analyse statistique des résultats (tableau I) de la détermination chromatographique de la thiamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) dans différents aliments

Aliment	Solution de nutrition orale	Aliment pour bébé	Lait en poudre	Levure	Poudre chocolatée	Céréales	Complément alimentaire
n	8	10	10	10	10	10	9
n'	8	10	10	10	9	9	9
N	16	20	20	20	18	18	18
$\bar{X}$	1,09	2,03	5,64	13,05	15,43	29,74	4756
S <sub>r</sub>	0,056	0,12	0,25	0,86	0,96	1,21	282
CV <sub>r</sub>							
r							
S <sub>R</sub>	0,35	0,42	0,86	1,60	2,77	3,89	667
CV <sub>R</sub>							
R							

### Fonction de répartition de la loi de Student

$\alpha$	0.050		0.010		0.001	
	$1-\alpha$ et $1-\alpha/2$	0.975	0.990	0.995	0.9990	0.9995
1	6.314	12.706	31.821	63.656	318.289	636.578
2	2.920	4.303	6.965	9.925	22.328	31.600
3	2.353	3.182	4.541	5.841	10.214	12.924
4	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	2.015	2.571	3.365	4.032	5.894	6.869
6	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041
9	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437
12	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
25	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
30	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646
40	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
50	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
60	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
100	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390
$\infty$	1.645	1.960	2.327	2.576	3.091	3.291

### Fonction de répartition de la loi de Fischer pour $\alpha=0,05$

$n_1 \Rightarrow$ $n_2 \Downarrow$	1	2	3	4	5	10	20	30	40	50
1	161.4	199.5	215.7	224.5	230.1	241.8	248.0	250.1	251.1	251.7
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.40	19.45	19.46	19.47	19.48
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.79	8.66	8.62	8.59	8.58
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	5.96	5.80	5.75	5.72	5.70
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.74	4.56	4.50	4.46	4.44
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.06	3.87	3.81	3.77	3.75
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.64	3.44	3.38	3.34	3.32
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.35	3.15	3.08	3.04	3.02
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.14	2.94	2.86	2.83	2.80
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	2.98	2.77	2.70	2.66	2.64
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	2.85	2.65	2.57	2.53	2.51
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	2.75	2.54	2.47	2.43	2.40
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.67	2.46	2.38	2.34	2.31
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.60	2.39	2.31	2.27	2.24
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.54	2.33	2.25	2.20	2.18
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.35	2.12	2.04	1.99	1.97
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.24	2.01	1.92	1.87	1.84
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.16	1.93	1.84	1.79	1.76
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.08	1.84	1.74	1.69	1.66
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.03	1.78	1.69	1.63	1.60
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	1.99	1.75	1.65	1.59	1.56
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	1.97	1.72	1.62	1.57	1.53
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	1.95	1.70	1.60	1.54	1.51
90	3.95	3.10	2.71	2.47	2.32	1.94	1.69	1.59	1.53	1.49
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	1.93	1.68	1.57	1.52	1.48
$\infty$	3.84	3.00	2.61	2.37	2.21	1.83	1.57	1.46	1.40	1.35

### Valeurs critiques pour le test de Cochran

n	2		3		4		5		6	
	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%
2			0.995	0.975	0.979	0.939	0.959	0.906	0.937	0.877
3	0.993	0.967	0.942	0.871	0.883	0.798	0.834	0.746	0.793	0.707
4	0.968	0.906	0.864	0.768	0.781	0.684	0.721	0.629	0.676	0.590
5	0.928	0.841	0.788	0.684	0.696	0.598	0.633	0.544	0.588	0.506
6	0.883	0.781	0.722	0.616	0.626	0.532	0.564	0.480	0.520	0.445
7	0.838	0.727	0.664	0.561	0.568	0.480	0.508	0.431	0.466	0.397
8	0.794	0.680	0.615	0.516	0.521	0.438	0.463	0.391	0.423	0.360
9	0.754	0.638	0.573	0.478	0.481	0.403	0.425	0.358	0.387	0.329
10	0.718	0.602	0.536	0.445	0.447	0.373	0.393	0.331	0.357	0.303
11	0.684	0.570	0.504	0.417	0.418	0.348	0.366	0.308	0.332	0.281
12	0.653	0.541	0.475	0.392	0.392	0.326	0.343	0.288	0.310	0.262
13	0.624	0.515	0.450	0.371	0.369	0.307	0.322	0.271	0.291	0.243
14	0.599	0.492	0.427	0.352	0.349	0.291	0.304	0.255	0.274	0.232
15	0.575	0.471	0.407	0.335	0.332	0.276	0.288	0.242	0.259	0.220
16	0.553	0.452	0.388	0.319	0.316	0.262	0.274	0.230	0.246	0.208
17	0.532	0.434	0.372	0.305	0.301	0.250	0.261	0.219	0.234	0.198
18	0.514	0.418	0.356	0.293	0.288	0.240	0.249	0.209	0.223	0.189
19	0.496	0.403	0.343	0.281	0.276	0.230	0.238	0.200	0.214	0.181
20	0.480	0.389	0.330	0.270	0.265	0.220	0.229	0.192	0.205	0.174
21	0.465	0.377	0.318	0.261	0.255	0.212	0.220	0.185	0.197	0.167
22	0.450	0.365	0.307	0.252	0.246	0.204	0.212	0.178	0.189	0.160
23	0.437	0.354	0.297	0.243	0.238	0.197	0.204	0.172	0.182	0.155
24	0.425	0.343	0.287	0.235	0.230	0.191	0.197	0.166	0.176	0.149
25	0.413	0.334	0.278	0.228	0.222	0.185	0.190	0.160	0.170	0.144
26	0.402	0.325	0.270	0.221	0.215	0.179	0.184	0.155	0.164	0.140
27	0.391	0.316	0.262	0.215	0.209	0.173	0.179	0.150	0.159	0.135
28	0.382	0.308	0.255	0.209	0.202	0.168	0.173	0.146	0.154	0.131
29	0.372	0.300	0.248	0.203	0.196	0.164	0.168	0.142	0.150	0.127
30	0.363	0.293	0.241	0.198	0.191	0.159	0.164	0.138	0.145	0.124
35	0.325	0.262	0.213	0.175	0.168	0.140	0.144	0.121	0.127	0.108
40	0.294	0.237	0.192	0.158	0.151	0.126	0.128	0.108	0.114	0.097

### Valeurs critiques pour les tests de Grubbs et de Dixon

	Grubbs simple		Grubbs double		Dixon	
	5%	1%	5%	1%	5%	1%
3	1.155	1.155	0.0000	0.0000	0.994	0.970
4	1.481	1.496	0.0002	0.0000	0.926	0.829
5	1.715	1.764	0.0090	0.0018	0.821	0.710
6	1.887	1.973	0.0349	0.0116	0.740	0.628
7	2.020	2.139	0.0708	0.0308	0.680	0.569
8	2.126	2.274	0.1101	0.0563	0.717	0.608
9	2.215	2.387	0.1492	0.0851	0.672	0.564
10	2.290	2.482	0.1864	0.1150	0.635	0.530
11	2.355	2.564	0.2213	0.1448	0.605	0.502
12	2.412	2.636	0.2537	0.1738	0.579	0.479
13	2.462	2.699	0.2836	0.2016	0.646	0.527
14	2.507	2.755	0.3112	0.2280	0.627	0.509
15	2.549	2.806	0.3367	0.2530	0.609	0.493
16	2.585	2.852	0.3603	0.2667	0.594	0.478
17	2.620	2.894	0.3822	0.2990	0.580	0.465
18	2.651	2.932	0.4025	0.3200	0.567	0.453
19	2.681	2.968	0.4214	0.3398	0.555	0.443
20	2.709	3.001	0.4391	0.3585	0.544	0.433
21	2.733	3.031	0.4556	0.3761	0.534	0.424
22	2.758	3.060	0.4711	0.3927	0.525	0.416
23	2.781	3.087	0.4857	0.4085	0.516	0.408
24	2.802	3.112	0.4994	0.4234	0.509	0.402
25	2.822	3.135	0.5123	0.4376	0.501	0.395
26	2.841	3.157	0.5245	0.4510	0.495	0.389
27	2.859	3.178	0.5360	0.4638	0.488	0.384
28	2.876	3.199	0.5470	0.4759	0.482	0.379
29	2.893	3.218	0.5574	0.4875	0.477	0.374
30	2.908	3.236	0.5672	0.4985	0.472	0.369
35	2.979	3.316	0.6101	0.5469	0.449	0.350
40	3.036	3.381	0.6445	0.5862	0.431	0.334
50	3.146	3.501	0.7045	0.6562	0.401	0.307

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2007

Epreuve de connaissance - sans documents  
Durée 30 minutes  
Notée sur 20  
Coefficient 0,3

**Question 1 (2 points) :**

Donner **en une phrase** une définition aussi proche que possible de la définition normative pour le mot "QUALITE".

**Question 2 (2 points) :**

Citer deux reconnaissances qualité et le nom de l'organisme Français chargé de les attribuer.

**Question 3 (2 points) :**

Donner 3 avantages et 3 inconvénients à mettre en œuvre un système qualité.

**Question 4 (6 points) :**

Citer les différentes étapes du processus de confirmation métrologique d'un instrument de mesure.

**Question 5 (8 points) :**

Définir la limite de détection d'une méthode d'analyse. Dans quel(s) cas doit elle être déterminée selon l'ICH? Quelles sont les différentes méthodes utilisables pour la quantifier?

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2007

Epreuve de réflexion - avec documents  
Durée 1 heure  
Notée sur 20  
Coefficient 0,7

*Toutes les machines à calculer sont autorisées.*

**EXERCICE I (7 points)**

Une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) est étalonnée avec de l'hydrogénophthalate de potassium (HPK) qui est un étalon titrimétrique.

L'étalon titrimétrique (HPK) est séché et pesé. Après avoir préparé la solution de NaOH, on dissout l'échantillon de l'étalon titrimétrique (HPK) et on le titre à l'aide de la solution de NaOH.

Le mesurande est défini par la relation :

$$c_{\text{NaOH}} = \frac{1000 \cdot m_{\text{HPK}} \cdot P_{\text{HPK}}}{M_{\text{HPK}} \cdot V_T}$$

avec

$c_{\text{NaOH}}$  = concentration de la solution de NaOH ( $\text{mol.l}^{-1}$ )

$m_{\text{HPK}}$  = masse de l'étalon titrimétrique HPK (g) = 0,3888 g - incertitude type associée = 0,00013 g

$P_{\text{HPK}}$  = pureté de l'étalon titrimétrique HPK = 1,0 - incertitude type associée = 0,00029

$M_{\text{HPK}}$  = masse molaire de l'étalon titrimétrique HPK ( $\text{g.mol}^{-1}$ ) = 204,2212  $\text{g.mol}^{-1}$  - incertitude type associée = 0,0038  $\text{g.mol}^{-1}$

$V_T$  = Volume de titrage de la solution de NaOH (ml) = 18,64 ml - incertitude type associée = 0,013 ml

*Quelle est la concentration (accompagnée de son incertitude élargie) de la solution d'hydroxyde de sodium ainsi étalonnée?*

**EXERCICE II (3 points)**

Une méthode de dosage de l'antimoine dans l'atmosphère par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) a été comparée à la méthode calorimétrique (Calo) couramment employée. Les résultats ci-dessous, exprimés en  $\mu\text{g.l}^{-1}$ , ont été obtenus lors de l'analyse d'un même échantillon atmosphérique:

SAA	Calo
22,2	21,4
21,6	22,5
22,6	21,5
22,0	22,8
21,8	21,9
21,6	22,9
21,5	21,8
21,6	21,3
22,3	22,9
	21,3

*Pouvez-vous conclure qu'une de ces méthodes est significativement plus fidèle que l'autre au seuil de risque de 5%? Justifiez votre réponse.*

### EXERCICE III (10 points)

Une méthode de dosage de l'érythromycine F par chromatographie liquide haute performance sur phase inverse couplée à une détection UV à 215 nm a été validée lors d'une analyse interlaboratoires. 8 laboratoires (3 en Amérique du Nord et 5 en Europe) ont ainsi utilisé cette méthode pour la détermination de l'érythromycine F dans un mélange d'érythromycines produites par *Saccharopolyspora erythreas*. Chaque laboratoire a effectué deux analyses de l'échantillon envoyé, le tableau 1 présente l'ensemble des résultats obtenus.

Ces résultats ont permis de déterminer l'exactitude de la méthode (selon les référentiels NF ISO 5725-II et 5725-IV) sachant que l'échantillon envoyé présentait une **teneur certifiée** en érythromycine F de **0,449g/100ml**.

Laboratoire	Essai 1	Essai 2
1	0,58	0,58
2	0,41	0,42
3	0,33	0,33
4	0,42	0,44
5	0,36	0,37
6	0,38	0,4
7	0,33	0,33
8	0,44	0,36

Tableau 1 : teneur en érythromycine F dans l'échantillon analysé (g/100ml).

L'analyse statistique des résultats obtenus, effectuée à l'aide du logiciel Excel, a donné les résultats détaillés dans les tableaux 2, 3 et 4.

Analyse de variance: un facteur					
RAPPORT DÉTAILLÉ					
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance	
1	2	1,16	0,58	0	
2	2	0,83	0,415	0,00005	
3	2	0,66	0,33	0	
4	2	0,86	0,43	0,0002	
5	2	0,73	0,365	0,00005	
6	2	0,78	0,39	0,0002	
7	2	0,66	0,33	0	
8	2	0,8	0,4	0,0032	

Tableau 2 : tableau Excel pour l'analyse des variances des résultats des différents laboratoires du tableau 1.

G <sub>H</sub>	2,026
G <sub>L</sub>	0,880
SCE	0,0444
SCE <sub>Hh</sub>	0,00557
SCE <sub>Ll</sub>	0,0284

Tableau 3 : tableau Excel obtenu pour le test de Grubbs.

ANALYSE DE VARIANCE : un facteur						
Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	0,0888	6	0,0148	207,3	1,61.10 <sup>-97</sup>	3,87
A l'intérieur des groupes	0,0005	7	0,00007143			
Total	0,0893	13				

Tableau 4 : tableau Excel pour la détermination finale des paramètres qualifiant l'exactitude de la méthode d'analyse.

Question 1 : Quels sont les rôles respectifs des tableaux 2, 3 et 4 dans la détermination de l'exactitude de la méthode d'analyse?

Question 2 : En vous servant des données présentes dans les tableaux 2 et 3, préciser quelles données ont finalement été retenues pour l'analyse de variance présentée dans le tableau 4?

Question 3 : Calculer à l'aide des tableaux ci-dessus les paramètres vous permettant de quantifier l'exactitude de la méthode d'analyse. Que pouvez-vous conclure des résultats obtenus?

# TABLES STATISTIQUES

## Fonction de répartition de la loi de Student

$\alpha$	0.050		0.010		0.001	
	0.950	0.975	0.990	0.995	0.9990	0.9995
1- $\alpha$ et 1- $\alpha/2$						
1	6.314	12.706	31.821	63.656	318.289	636.578
2	2.920	4.303	6.965	9.925	22.328	31.600
3	2.353	3.182	4.541	5.841	10.214	12.924
4	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	2.015	2.571	3.365	4.032	5.894	6.869
6	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041
9	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437
12	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
25	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
30	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646
40	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
50	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
60	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
100	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390
$\infty$	1.645	1.960	2.327	2.576	3.091	3.291

## Fonction de répartition de la loi de Fischer pour $\alpha=0,05$

$\frac{n_1}{n_2}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	16	20	24	30	40	50	100	200	$\infty$
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242	244	246	248	249	250	251	252	253	254	254
2	18.5	19.0	19.2	19.3	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.43	19.4	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.74	8.69	8.66	8.64	8.62	8.59	8.58	8.56	8.54	8.53
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.91	5.84	5.80	5.77	5.75	5.72	5.70	5.66	5.65	5.63
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.68	4.60	4.56	4.53	4.50	4.46	4.44	4.40	4.38	4.37
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.00	3.92	3.87	3.84	3.81	3.77	3.75	3.71	3.69	3.67
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.57	3.49	3.44	3.41	3.38	3.34	3.32	3.28	3.25	3.23
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.28	3.20	3.15	3.12	3.08	3.04	3.03	2.98	2.96	2.93
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.07	2.98	2.94	2.90	2.86	2.83	2.80	2.76	2.73	2.71
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.91	2.82	2.77	2.74	2.70	2.66	2.64	2.59	2.56	2.54
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.79	2.70	2.65	2.61	2.57	2.53	2.50	2.45	2.42	2.40
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.69	2.60	2.54	2.51	2.47	2.43	2.40	2.35	2.32	2.30
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.60	2.51	2.46	2.42	2.38	2.34	2.32	2.26	2.24	2.21
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.53	2.44	2.39	2.35	2.31	2.27	2.24	2.19	2.16	2.13
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.48	2.39	2.33	2.29	2.25	2.20	2.18	2.12	2.10	2.07
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.42	2.33	2.28	2.24	2.19	2.15	2.13	2.07	2.04	2.01
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.38	2.29	2.23	2.19	2.15	2.10	2.08	2.02	1.99	1.96
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.34	2.25	2.19	2.15	2.11	2.06	2.04	1.98	1.95	1.92
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.31	2.21	2.16	2.11	2.07	2.03	2.00	1.94	1.91	1.88
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.28	2.18	2.12	2.08	2.04	1.99	1.96	1.90	1.87	1.84
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.25	2.15	2.10	2.05	2.01	1.96	1.93	1.87	1.84	1.81
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.23	2.13	2.07	2.03	1.98	1.94	1.91	1.84	1.81	1.78
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.20	2.10	2.05	2.01	1.96	1.91	1.88	1.82	1.79	1.76
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.18	2.09	2.03	1.98	1.94	1.89	1.86	1.80	1.76	1.73
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.16	2.06	2.01	1.96	1.92	1.87	1.84	1.77	1.74	1.71
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.09	1.99	1.93	1.89	1.84	1.79	1.76	1.69	1.66	1.62
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.00	1.90	1.84	1.79	1.74	1.69	1.66	1.59	1.55	1.51
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.02	1.95	1.85	1.78	1.74	1.69	1.63	1.60	1.52	1.48	1.44
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.30	2.19	2.10	2.03	1.97	1.92	1.85	1.75	1.68	1.63	1.57	1.51	1.48	1.39	1.34	1.28
200	3.89	3.04	2.65	2.41	2.26	2.14	2.05	1.98	1.92	1.87	1.80	1.69	1.62	1.57	1.52	1.45	1.42	1.32	1.26	1.19
$\infty$	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.75	1.64	1.57	1.52	1.46	1.40	1.35	1.24	1.17	1.10

### Valeurs critiques pour le test de Cochran

n	2		3		4		5		6	
	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%
2			0.995	0.975	0.979	0.939	0.959	0.906	0.937	0.877
3	0.993	0.967	0.942	0.871	0.883	0.798	0.834	0.746	0.793	0.707
4	0.968	0.906	0.864	0.768	0.781	0.684	0.721	0.629	0.676	0.590
5	0.928	0.841	0.788	0.684	0.696	0.598	0.633	0.544	0.588	0.506
6	0.883	0.781	0.722	0.616	0.626	0.532	0.564	0.480	0.520	0.445
7	0.838	0.727	0.664	0.561	0.568	0.480	0.508	0.431	0.466	0.397
8	0.794	0.680	0.615	0.516	0.521	0.438	0.463	0.391	0.423	0.360
9	0.754	0.638	0.573	0.478	0.481	0.403	0.425	0.358	0.387	0.329
10	0.718	0.602	0.536	0.445	0.447	0.373	0.393	0.331	0.357	0.303
11	0.684	0.570	0.504	0.417	0.418	0.348	0.366	0.308	0.332	0.281
12	0.653	0.541	0.475	0.392	0.392	0.326	0.343	0.288	0.310	0.262
13	0.624	0.515	0.450	0.371	0.369	0.307	0.322	0.271	0.291	0.243
14	0.599	0.492	0.427	0.352	0.349	0.291	0.304	0.255	0.274	0.232
15	0.575	0.471	0.407	0.335	0.332	0.276	0.288	0.242	0.259	0.220
16	0.553	0.452	0.388	0.319	0.316	0.262	0.274	0.230	0.246	0.208
17	0.532	0.434	0.372	0.305	0.301	0.250	0.261	0.219	0.234	0.198
18	0.514	0.418	0.356	0.293	0.288	0.240	0.249	0.209	0.223	0.189
19	0.496	0.403	0.343	0.281	0.276	0.230	0.238	0.200	0.214	0.181
20	0.480	0.389	0.330	0.270	0.265	0.220	0.229	0.192	0.205	0.174
21	0.465	0.377	0.318	0.261	0.255	0.212	0.220	0.185	0.197	0.167
22	0.450	0.365	0.307	0.252	0.246	0.204	0.212	0.178	0.189	0.160
23	0.437	0.354	0.297	0.243	0.238	0.197	0.204	0.172	0.182	0.155
24	0.425	0.343	0.287	0.235	0.230	0.191	0.197	0.166	0.176	0.149
25	0.413	0.334	0.278	0.228	0.222	0.185	0.190	0.160	0.170	0.144
26	0.402	0.325	0.270	0.221	0.215	0.179	0.184	0.155	0.164	0.140
27	0.391	0.316	0.262	0.215	0.209	0.173	0.179	0.150	0.159	0.135
28	0.382	0.308	0.255	0.209	0.202	0.168	0.173	0.146	0.154	0.131
29	0.372	0.300	0.248	0.203	0.196	0.164	0.168	0.142	0.150	0.127
30	0.363	0.293	0.241	0.198	0.191	0.159	0.164	0.138	0.145	0.124
35	0.325	0.262	0.213	0.175	0.168	0.140	0.144	0.121	0.127	0.108
40	0.294	0.237	0.192	0.158	0.151	0.126	0.128	0.108	0.114	0.097

### Valeurs critiques pour les tests de Grubbs et de Dixon

	Grubbs simple		Grubbs double		Dixon	
	5%	1%	5%	1%	5%	1%
3	1.155	1.155	0.0000	0.0000	0.994	0.970
4	1.481	1.496	0.0002	0.0000	0.926	0.829
5	1.715	1.764	0.0090	0.0018	0.821	0.710
6	1.887	1.973	0.0349	0.0116	0.740	0.628
7	2.020	2.139	0.0708	0.0308	0.680	0.569
8	2.126	2.274	0.1101	0.0563	0.717	0.608
9	2.215	2.387	0.1492	0.0851	0.672	0.564
10	2.290	2.482	0.1864	0.1150	0.635	0.530
11	2.355	2.564	0.2213	0.1448	0.605	0.502
12	2.412	2.636	0.2537	0.1738	0.579	0.479
13	2.462	2.699	0.2836	0.2016	0.646	0.527
14	2.507	2.755	0.3112	0.2280	0.627	0.509
15	2.549	2.806	0.3367	0.2530	0.609	0.493
16	2.585	2.852	0.3603	0.2667	0.594	0.478
17	2.620	2.894	0.3822	0.2990	0.580	0.465
18	2.651	2.932	0.4025	0.3200	0.567	0.453
19	2.681	2.968	0.4214	0.3398	0.555	0.443
20	2.709	3.001	0.4391	0.3585	0.544	0.433
21	2.733	3.031	0.4556	0.3761	0.534	0.424
22	2.758	3.060	0.4711	0.3927	0.525	0.416
23	2.781	3.087	0.4857	0.4085	0.516	0.408
24	2.802	3.112	0.4994	0.4234	0.509	0.402
25	2.822	3.135	0.5123	0.4376	0.501	0.395
26	2.841	3.157	0.5245	0.4510	0.495	0.389
27	2.859	3.178	0.5360	0.4638	0.488	0.384
28	2.876	3.199	0.5470	0.4759	0.482	0.379
29	2.893	3.218	0.5574	0.4875	0.477	0.374
30	2.908	3.236	0.5672	0.4985	0.472	0.369
35	2.979	3.316	0.6101	0.5469	0.449	0.350
40	3.036	3.381	0.6445	0.5862	0.431	0.334
50	3.146	3.501	0.7045	0.6562	0.401	0.307

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2008

Epreuve de connaissance - sans documents  
Durée 30 minutes  
Notée sur 20  
Coefficient 0,3

**Question 1 (7,5 points) :**

Définissez à l'aide d'un exemple les concepts d'erreur et d'incertitude associées à une mesure. Quel est l'intérêt de la détermination de l'incertitude du résultat d'un mesurage?

**Question 2 (8 points) :**

Citez les différents critères de validation d'une méthode d'analyse destinée à un dossier d'AMM selon l'ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Définissez en quelques mots chacun de ces critères.

**Question 3 (4,5 points) :**

Les définitions suivantes sont extraites du Vocabulaire International de Métrologie. Indiquez pour chacune d'elles le terme qu'elle définit :

- "Mesure matérialisée, appareil de mesure, matériau de référence ou système de mesure destiné à définir, réaliser, conserver ou reproduire une unité ou une ou plusieurs valeurs d'une grandeur pour servir de référence."
- "Résultat d'un mesurage moins la moyenne d'un nombre infini de mesurages du même mesurande, effectués dans des conditions de répétabilité."
- "Grandeur qui n'est pas le mesurande, mais qui a un effet sur le résultat du mesurage."
- "Matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une (ou plusieurs) valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) certifiée(s) par une procédure qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle les valeurs de propriété sont exprimées et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué."
- "Propriété du résultat d'un mesurage ou d'un étalon tel qu'il puisse être relié à des références déterminées, généralement des étalons nationaux ou internationaux, par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue de comparaisons ayant toutes des incertitudes déterminées."
- "Grandeur particulière soumise à un mesurage."

UE METROLOGIE - CHIMIOMETRIE  
Session de Juin 2008

Epreuve de réflexion  
avec documents

Durée 1 heure - Notée sur 20  
Coefficient 0,7

*Toutes les machines à calculer sont autorisées.*

*Le sujet est composé de 3 exercices*

**EXERCICE I (5 points)**

Vous êtes responsable du bon déroulement d'une réaction chimique qui nécessite l'incorporation de 150,0 g de produit B. Les spécifications de fabrication précisent que la tolérance sur cette quantité de produit B est de  $\pm 0,8$  g. Votre laboratoire possède 3 balances dont les incertitudes de mesure sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

	0 à 100 g	101 à 200 g	201 à 300 g
Balance ①	$\pm 0,2$ %	$\pm 0,3$ %	$\pm 0,4$ %
Balance ②	$\pm 0,4$ %	$\pm 0,8$ %	$\pm 0,9$ %
Balance ③	$\pm 0,1$ %	$\pm 0,2$ %	$\pm 0,3$ %

**Question 1 :**

Quelle balance proposeriez-vous pour effectuer cette pesée (on se fixera une capabilité optimale comprise entre 2 et 4)? Justifiez votre réponse.

**Question 2 :**

Afin de permettre à l'opérateur de conclure rapidement et sans aucun doute à la conformité de sa pesée, calculez les limites inférieure et supérieure de la zone de conformité qu'il devra respecter en utilisant la balance précédemment choisie pour être en accord avec les spécifications de fabrication.

## EXERCICE II (7 points)

Une étude de la linéarité d'une méthode de dosage de l'heptaminol dans une solution d'Heptamyl® a donné les résultats expérimentaux suivants :

### Pour la forme pharmaceutique reconstituée :

%PA	date de l'analyse	pesée mg = x <sub>ij</sub>	Surface du pic = y <sub>ij</sub>
80	26.05.08	128,7	98457
	27.05.08	129,1	96763
	28.05.08	128,9	96825
90	26.05.08	146,3	110592
	27.05.08	146,0	109986
	28.05.08	145,9	110068
100	26.05.08	161,8	121779
	27.05.08	161,5	122242
	28.05.08	161,2	121801
110	26.05.08	177,8	135282
	27.05.08	178,5	133964
	28.05.08	178,2	136044
120	15.12.04	193,5	148072
	16.12.04	194,6	145858
	17.12.04	193,4	147856

### Pour le principe actif seul :

%PA	date de l'analyse	pesée mg = x <sub>ij</sub>	Surface du pic = y <sub>ij</sub>
80	26.05.08	129,6	103121
	27.05.08	129,3	102555
	28.05.08	129,1	102165
90	26.05.08	146,8	116096
	27.05.08	147,6	115544
	28.05.08	147,3	115456
100	26.05.08	161,1	128105
	27.05.08	163,0	126865
	28.05.08	161,2	127788
110	26.05.08	177,0	142969
	27.05.08	177,9	141027
	28.05.08	178,3	140807
120	15.12.04	194,1	155896
	16.12.04	193,4	154590
	17.12.04	193,6	155064

La linéarité de la fonction représentant la surface du pic en fonction de la pesée a été étudiée à l'aide de l'utilitaire d'analyse du logiciel Excel pour la forme pharmaceutique reconstituée (FPR) et pour le principe actif (PA). Les tableaux 1 et 2 (page 3) récapitulent les résultats obtenus.

#### Question 1 :

Cette étude est-elle conforme aux recommandations de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)? Justifiez votre réponse.

#### Question 2 :

Exploitez les résultats obtenus par les analyses de régression linéaire détaillées dans les tableaux 1 et 2 pour caractériser la linéarité de la méthode d'analyse testée (on ne vérifiera pas l'existence d'une pente significative). Que pouvez vous en conclure ?

T.S.V.P. ➤

2/6

### Tableau 1 Etude de la linéarité sur la FPR

Statistiques de la régression	
Coefficient de détermination multiple	0,9987
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,9974
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,9972
Erreur-type	969,3962
Observations	15

#### ANALYSE DE VARIANCE

	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F
Régression	1	4661992184	4661992184	4961
Résidus	13	12216476,51	939728,9621	
Total	14	4674208660		

  

	Coefficients	Erreur-type	Statistique t	Probabilité	Limite inf. seuil de confiance = 95%	Limite sup. seuil de confiance = 95%
Constante	-2049,12	1784,13	-1,148525252	0,271446664	-5903,515	1805,265
Variante X 1	769,49	10,92	70,43434246	3,5413E-18	745,889	793,093

### Tableau 2 Etude de la linéarité sur le PA

Statistiques de la régression	
Coefficient de détermination multiple	0,9982
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,9964
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,9961
Erreur-type	1199,6927
Observations	15

#### ANALYSE DE VARIANCE

	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F
Régression	1	5141852689	5141852689	3572
Résidus	13	18710414,71	1439262,67	
Total	14	5160563104		

  

	Coefficients	Erreur-type	Statistique t	Probabilité	Limite inf. seuil de confiance = 95%	Limite sup. seuil de confiance = 95%
Constante	-4528,36	2247,69	-2,014670086	0,065105565	-9384,216	327,4861
Variante X 1	821,62	13,75	59,77089851	2,97385E-17	791,928	851,322

T.S.V.P. ➤

### EXERCICE III (8 points)

Les tableaux 3 et 4 présentent les résultats de l'analyse interlaboratoire (selon la norme NF ISO 5725) d'une méthode de dosage de la vitamine B<sub>6</sub> dans les aliments par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection fluorimétrique.

Le tableau 5 présente les résultats d'une analyse de variance effectuée sur les résultats obtenus pour le lait en poudre après élimination des valeurs aberrantes.

#### Question 1 :

Indiquez la signification des symboles utilisés dans le tableau 4 (n, n', N, ....., CV<sub>R</sub>, R).

#### Question 2 :

Calculez les valeurs situées dans les cellules marquées d'une croix (X) dans le tableau 4.

#### Question 3 :

Les résultats obtenus vous semblent-ils satisfaisants pour les différentes matrices analysées ? Justifiez votre réponse.

**Tableau 3 : Résultats de la détermination chromatographique de la vitamine B<sub>6</sub> (µg.g<sup>-1</sup>) dans différents aliments (trois déterminations par laboratoire)**

Laboratoire	Solution de nutrition orale	Aliment pour bébé	Lait en poudre	Poudre chocolatée
1	5,7	0,6	28,6	7,7
	5,9	0,6	29,6	8,2
	6,0	0,6	27,8	8,0
2	5,8	0,3	35,9	5,9
	6,1	0,3	34,5	6,5
	5,7	0,3	33,7	5,8
3	5,8	0,5	21,4**c	6,4
	5,7	0,4	27,9**c	6,5
	6,1	0,4	29,3**c	6,6
4	5,6	0,7	37,4	7,7
	5,4	0,8	35,5	7,1
	5,5	0,8	32,9	7,5
5	6,1	0,8	32,4	6,5
	5,9	0,6	33,5	6,9
	6,2	0,5	32,9	7,0
6	5,5	0,7	35,2	10,8**g
	5,9	0,7	35,0	11,6**g
	-	-	35,7	11,8**g
7	4,7	0,7	35,6	6,3
	5,3	0,5	37,1	6,5
	4,9	0,7	37,3	6,4
8	4,9	0,8	29,0	5,0
	5,6	0,8	29,0	5,5
	5,1	0,7	31,0	5,2
9	6,7	1,6**c	36,7	7,4
	6,6	2,6**c	38,5	7,2
	6,6	1,8**c	38,2	7,5

\*\* g : élimination Grubbs

\*\* c : élimination Cochran

T.S.V.P. ➤

**Tableau 4 : Analyse statistique des résultats (tableau 3) de la détermination chromatographique de la vitamine B<sub>6</sub> (µg.g<sup>-1</sup>) dans différents aliments**

Aliment	Solution de nutrition orale	Aliment pour bébé	Lait en poudre	Poudre chocolatée
n	9	9	X	9
n'	9	8	X	8
N	26	23	X	24
$\bar{X}$	5,74	0,604	X	6,72
S <sub>f</sub>	0,220	0,0789	X	0,244
CV <sub>f</sub>	X	X	X	X
r	X	X	X	X
S <sub>R</sub>	0,519	0,174	X	0,891
CV <sub>R</sub>	X	X	X	X
R	X	X	X	X

**Tableau 5 : Analyse de variance des résultats obtenus pour le dosage de la vitamine B<sub>6</sub> dans le lait en poudre**

Analyse de variance: un facteur

#### RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
laboratoire 1	3	86,0	28,67	0,81
laboratoire 2	3	104,1	34,70	1,24
laboratoire 4	3	105,8	35,27	5,10
laboratoire 5	3	98,8	32,93	0,30
laboratoire 6	3	105,9	35,30	0,13
laboratoire 7	3	110,0	36,67	0,86
laboratoire 8	3	89,0	29,67	1,33
laboratoire 9	3	113,4	37,80	0,93

#### ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	220,7117	7	31,5302	23,5	2,7E-07	2,657
A l'intérieur des groupes	21,4333	16	1,3396			
Total	242,1450	23				

T.S.V.P. ➤

## Fonction de répartition de la loi de Student

$\alpha$	0.050		0.010		0.001	
	$1-\alpha$ et $1-\alpha/2$	0.950	0.975	0.990	0.995	0.9990
1	6.314	12.706	31.821	63.656	318.29	636.58
2	2.920	4.303	6.965	9.925	22.328	34.599
3	2.353	3.182	4.541	5.841	10.214	12.924
4	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	2.015	2.571	3.365	4.032	5.893	6.869
6	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041
9	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437
12	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
21	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819
22	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792
23	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.768
24	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745
25	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
26	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707
27	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.690
28	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674
29	1.699	2.045	2.462	2.756	3.396	3.659
30	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646
40	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
50	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
60	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
70	1.667	1.994	2.381	2.648	3.211	3.435
80	1.664	1.990	2.374	2.639	3.195	3.416
90	1.662	1.987	2.368	2.632	3.183	3.402
100	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390
infini	1.645	1.960	2.326	2.576	3.090	3.291

Année Universitaire 2008-2009  
M1S2 – mai 2009

UE métrologie et chimimétrie

Epreuve de connaissance  
Durée de l'épreuve : 30 minutes

Notée sur 20 points - Coefficient 0,3

1 - Quels sont les différents types de qualification des instruments de mesure? Précisez **succinctement** (une à deux lignes par type de qualification) pour chacun d'entre eux en quoi il consiste. (8 points)

2 - Parmi les différents critères de validation des méthodes d'analyse proposés par l'ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) quels sont ceux à valider dans le cas :

- d'une méthode destinée à quantifier un principe actif ,
- d'une méthode destinée à identifier un principe actif ?

(3,5 points)

3 - Quels sont les objectifs principaux du raccordement métrologique des instruments de mesure? (4 points)

4 - Les définitions suivantes sont extraites du Vocabulaire International de Métrologie. Indiquez pour chacune d'elles le terme qu'elle définit (4,5 points) :

- a) "quotient de la variation d'une indication d'un système de mesure par la variation correspondante de la valeur de la grandeur mesurée"
- b) "aspect commun à des grandeurs mutuellement comparables"
- c) "étroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées"
- d) "propriété d'un résultat de mesure selon laquelle ce résultat peut être relié à une référence par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure"
- e) "paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées"
- f) "processus consistant à obtenir expérimentalement une ou plusieurs valeurs que l'on peut raisonnablement attribuer à une grandeur"

Année Universitaire 2008-2009  
M<sub>1</sub>S<sub>2</sub> – mai 2009

UE métrologie et chimio-métrie

Epreuve de réflexion  
Durée de l'épreuve : 60 minutes

Notée sur 20 points - Coefficient 0,7

Toutes les machines à calculer sont autorisées.  
Documents autorisés : Cours + TD

**Exercice I (7 points) :**

On se propose de vérifier la justesse d'une méthode de dosage du paracétamol dans un médicament. A l'aide de cette méthode, on effectue des dosages de paracétamol (PA) dans des formes pharmaceutiques reconstituées contenant 60, 80, 100, 120 et 140 % de la teneur en principe actif présente habituellement dans le médicament. Trois analyses à des jours différents ont été effectuées pour chaque teneur en principe actif.

Le signal obtenu pour chaque analyse est indiqué dans le tableau ci dessous.

%PA	Date de l'analyse	Quantité introduite	Signal mesuré
60	19.05.08	145 mg	35210
	22.05.08	148 mg	34651
	25.05.08	152 mg	36215
80	19.05.08	198 mg	46856
	22.05.08	204 mg	49999
	25.05.08	201 mg	46511
100	19.05.08	245 mg	58999
	22.05.08	251 mg	57263
	25.05.08	248 mg	56123
120	19.05.08	295 mg	66789
	22.05.08	298 mg	72125
	25.05.08	306 mg	72569
140	19.05.08	348 mg	83999
	22.05.08	345 mg	79123
	25.05.08	352 mg	81256

Sachant que la droite d'étalonnage en principe actif est de la forme :

$$y = 12,3 + 235,6 \cdot x$$

Avec  $y$  = signal mesuré

$x$  = quantité de paracétamol présente dans l'échantillon en mg

**Question 1 :** Calculez le recouvrement obtenu pour le premier échantillon analysé (valeurs en italique).

Après calcul de l'ensemble des recouvrements, une analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Excel sur les valeurs obtenues. Elle a donné les résultats suivants :

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
60	3	3,035	101,16	3,410
80	3	3,026	100,87	8,602
100	3	2,950	98,34	11,244
120	3	2,994	99,81	11,517
140	3	2,977	99,24	7,749

Moyenne	99,88
Médiane	100,42
Écart-type	2,688
Nombre d'échantillons	15

**Question 2 :** Déterminez le recouvrement moyen ainsi que son intervalle de confiance.

**Question 3 :** Que pouvez vous conclure concernant la justesse de la méthode utilisée?

**Exercice II (6 points) :**

Un étalon pour étalonnage est préparé à partir d'un métal de grande pureté (cadmium) à une concentration d'environ 500 mg.l<sup>-1</sup>.

On pèse le métal de grande pureté et on le dissout dans de l'acide nitrique dans une fiole volumétrique. Le mesurande est défini ainsi :

$$C_{Cd} = \frac{1000 \cdot m \cdot P}{V}$$

Où

$C_{Cd}$  : concentration de l'étalon (cadmium) pour étalonnage (mg.l<sup>-1</sup>)

$m$  : masse de cadmium (mg) - 50,42 mg - incertitude type 0,05 mg

$P$  : pureté du métal - 0,9999 - incertitude type 0,00058

$V$  : volume de la fiole volumétrique - 100,0 ml - incertitude type 0,07 ml

**Question 1 :** Quelle est la concentration en cadmium de la solution étalon ainsi préparée ainsi que l'incertitude élargie associée?

**Question 2 :** Vous souhaitez diminuer cette incertitude. Sur quelle composante de l'incertitude allez vous préférentiellement agir pour y parvenir? Justifiez votre réponse.

**Exercice III (7 points) :**

Vous êtes organisateur d'un test d'aptitude destiné à contrôler les compétences de différents laboratoires amenés à mesurer régulièrement le pH de produits de charcuterie. Un des échantillons utilisés pour vérifier l'aptitude des laboratoires est un échantillon de salami.

La valeur de pH assignée (X) pour cet échantillon de salami est de 4,734 unités de pH et l'écart-type utilisé pour l'évaluation de l'aptitude ( $\hat{\sigma}$ ) est de 0,168 unités de pH.

Après broyage et homogénéisation, le salami est réparti en 100 sachets de 20 g qui sont congelés.

Juste avant l'envoi des échantillons aux participants, vous prélevez au hasard 12 sachets que vous divisez chacun en 2 échantillons distincts dont vous faites mesurer le pH par un laboratoire expert dans le domaine de la mesure du pH des charcuteries.

Les résultats obtenus par ce laboratoire sont les suivants :

Sachet	Echantillon 1	Echantillon 2
1	4,748	4,762
2	4,758	4,743
3	4,749	4,738
4	4,743	4,732
5	4,720	4,733
6	4,730	4,750
7	4,729	4,739
8	4,759	4,741
9	4,730	4,749
10	4,747	4,759
11	4,758	4,742
12	4,754	4,739

La moyenne générale des 24 valeurs de pH obtenues est de 4,7438 unités de pH.

Une analyse de variance de ces données donne les résultats suivants :

RAPPORT DÉTAILLÉ				
Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
1	2	9,510	4,755	0,0000980
2	2	9,501	4,7505	0,0001125
3	2	9,487	4,7435	0,0000605
4	2	9,475	4,7375	0,0000605
5	2	9,453	4,7265	0,0000845
6	2	9,480	4,740	0,0002000
7	2	9,468	4,734	0,0000500
8	2	9,500	4,750	0,0001620
9	2	9,479	4,7395	0,0001805
10	2	9,506	4,753	0,0000720
11	2	9,500	4,750	0,0001280
12	2	9,493	4,7465	0,0001125

#### ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	0,001614333	11	0,00014676	1,333	0,3137	2,717
A l'intérieur des groupes	0,001321	12	0,00011008			
Total	0,002935333	23				

A la date limite d'envoi des résultats fixée auprès des participants (soit 1 mois après l'envoi des échantillons) vous faites à nouveau effectuer par le laboratoire expert la mesure du pH du salami contenu dans les huit échantillons issus des sachets n°1, 2, 3 et 4 (qui avaient été recongelés précédemment pour permettre cette deuxième série de mesure).

Les résultats obtenus sont les suivants :

Sachet	Echantillon 1	Echantillon 2
1	4,759	4,769
2	4,745	4,768
3	4,735	4,749
4	4,735	4,721

**Question 1 :** *Quel est le rôle de chacune de ces deux séries d'analyses (la première série d'analyses juste avant l'envoi des échantillons et la deuxième série d'analyses à la date limite d'envoi des résultats)?*

**Question 2 :** *Que pouvez vous conclure des résultats obtenus lors de ces deux séries d'analyses?*

Le tableau ci-dessous vous présente un extrait des résultats obtenus par les différents laboratoires après mesure du pH de l'échantillon de salami:

Laboratoire	Résultat
1	4,500
2	4,680
3	4,150
4	5,180
5	4,760

**Question 3 :** *Quelle grandeur calculeriez-vous pour évaluer l'aptitude des laboratoires participants à réaliser les mesures de pH sur le salami?*

**Question 4 :** *Après calcul de cette grandeur, précisez pour chaque laboratoire si les résultats obtenus sont satisfaisants ou non.*

Valeurs critiques pour le test de Cochran

n	2		3		4		5		6	
	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%	1%	5%
2	0.995	0.995	0.975	0.979	0.939	0.959	0.906	0.937	0.877	0.877
3	0.993	0.967	0.942	0.871	0.883	0.798	0.834	0.746	0.793	0.707
4	0.968	0.906	0.864	0.768	0.781	0.684	0.721	0.629	0.676	0.590
5	0.928	0.841	0.788	0.684	0.696	0.598	0.633	0.544	0.588	0.506
6	0.883	0.781	0.722	0.616	0.626	0.532	0.564	0.480	0.520	0.445
7	0.838	0.727	0.664	0.561	0.568	0.480	0.508	0.431	0.466	0.397
8	0.794	0.680	0.615	0.516	0.521	0.438	0.463	0.391	0.423	0.360
9	0.754	0.638	0.573	0.478	0.481	0.403	0.425	0.358	0.387	0.329
10	0.718	0.602	0.536	0.445	0.447	0.373	0.393	0.331	0.357	0.303
11	0.684	0.570	0.504	0.417	0.418	0.348	0.366	0.308	0.332	0.281
12	0.653	0.541	0.475	0.392	0.392	0.326	0.343	0.288	0.310	0.262
13	0.624	0.515	0.450	0.371	0.369	0.307	0.322	0.271	0.291	0.243
14	0.599	0.492	0.427	0.352	0.349	0.291	0.304	0.255	0.274	0.232
15	0.575	0.471	0.407	0.335	0.332	0.276	0.288	0.242	0.259	0.220
16	0.553	0.452	0.388	0.319	0.316	0.262	0.274	0.230	0.246	0.208
17	0.532	0.434	0.372	0.305	0.301	0.250	0.261	0.219	0.234	0.198
18	0.514	0.418	0.356	0.293	0.288	0.240	0.249	0.209	0.223	0.189
19	0.496	0.403	0.343	0.281	0.276	0.230	0.238	0.200	0.214	0.181
20	0.480	0.389	0.330	0.270	0.265	0.220	0.229	0.192	0.205	0.174
21	0.465	0.377	0.318	0.261	0.255	0.212	0.220	0.185	0.197	0.167
22	0.450	0.365	0.307	0.252	0.246	0.204	0.212	0.178	0.189	0.160
23	0.437	0.354	0.297	0.243	0.238	0.197	0.204	0.172	0.182	0.155
24	0.425	0.343	0.287	0.235	0.230	0.191	0.197	0.166	0.176	0.149
25	0.413	0.334	0.278	0.228	0.222	0.185	0.190	0.160	0.170	0.144
26	0.402	0.325	0.270	0.221	0.215	0.179	0.184	0.155	0.164	0.140
27	0.391	0.316	0.262	0.215	0.209	0.173	0.179	0.150	0.159	0.135
28	0.382	0.308	0.255	0.209	0.202	0.168	0.173	0.146	0.154	0.131
29	0.372	0.300	0.248	0.203	0.196	0.164	0.168	0.142	0.150	0.127
30	0.363	0.293	0.241	0.198	0.191	0.159	0.164	0.138	0.145	0.124
35	0.325	0.262	0.213	0.175	0.168	0.140	0.144	0.121	0.127	0.108
40	0.294	0.237	0.192	0.158	0.151	0.126	0.128	0.108	0.114	0.097

Valeurs critiques pour les tests de Grubbs et de Dixon

	Grubbs simple		Grubbs double		Dixon	
	5%	1%	5%	1%	5%	1%
3	1.155	1.155	0.0000	0.0000	0.994	0.970
4	1.481	1.486	0.0002	0.0000	0.926	0.829
5	1.715	1.764	0.0090	0.0018	0.821	0.710
6	1.887	1.973	0.0349	0.0116	0.740	0.628
7	2.020	2.139	0.0708	0.0308	0.680	0.569
8	2.126	2.274	0.1101	0.0563	0.717	0.608
9	2.215	2.387	0.1492	0.0851	0.672	0.564
10	2.290	2.482	0.1864	0.1150	0.635	0.530
11	2.355	2.564	0.2213	0.1448	0.605	0.502
12	2.412	2.636	0.2537	0.1738	0.579	0.479
13	2.462	2.699	0.2836	0.2016	0.646	0.527
14	2.507	2.755	0.3112	0.2280	0.627	0.509
15	2.549	2.806	0.3367	0.2530	0.609	0.493
16	2.585	2.852	0.3603	0.2667	0.594	0.478
17	2.620	2.894	0.3822	0.2990	0.580	0.465
18	2.651	2.932	0.4025	0.3200	0.567	0.453
19	2.681	2.968	0.4214	0.3398	0.555	0.443
20	2.709	2.999	0.4391	0.3585	0.544	0.433
21	2.733	3.031	0.4556	0.3761	0.534	0.424
22	2.758	3.060	0.4711	0.3927	0.525	0.416
23	2.781	3.087	0.4857	0.4085	0.516	0.408
24	2.802	3.112	0.4994	0.4234	0.509	0.402
25	2.822	3.135	0.5123	0.4376	0.501	0.395
26	2.841	3.157	0.5245	0.4510	0.495	0.389
27	2.859	3.178	0.5360	0.4638	0.488	0.384
28	2.876	3.199	0.5470	0.4759	0.482	0.379
29	2.893	3.218	0.5574	0.4875	0.477	0.374
30	2.908	3.236	0.5672	0.4985	0.472	0.369
35	2.979	3.316	0.6101	0.5469	0.449	0.350
40	3.036	3.381	0.6445	0.5862	0.431	0.334
50	3.146	3.501	0.7045	0.6562	0.401	0.307

## TABLES STATISTIQUES

Fonction de répartition de la loi de Student

$\alpha$	0,050		0,010		0,001	
	1- $\alpha$	1- $\alpha/2$	0,990	0,995	0,9990	0,9995
1	0,950	0,975	0,990	0,995	0,9990	0,9995
2	6,314	12,706	31,821	63,656	318,289	636,578
3	2,920	4,303	6,965	9,925	22,328	31,600
4	2,353	3,182	4,541	5,841	10,214	12,924
5	2,132	2,776	3,747	4,604	7,173	8,610
6	2,015	2,571	3,365	4,032	5,894	6,869
7	1,943	2,447	3,143	3,707	5,208	5,959
8	1,895	2,365	2,998	3,499	4,785	5,408
9	1,860	2,306	2,896	3,355	4,501	5,041
10	1,833	2,262	2,821	3,250	4,297	4,781
11	1,812	2,228	2,764	3,169	4,144	4,587
12	1,796	2,201	2,718	3,106	4,025	4,437
13	1,782	2,179	2,681	3,055	3,930	4,318
14	1,771	2,160	2,650	3,012	3,852	4,221
15	1,761	2,145	2,624	2,977	3,787	4,140
16	1,753	2,131	2,602	2,947	3,733	4,073
17	1,746	2,120	2,583	2,921	3,686	4,015
18	1,740	2,110	2,567	2,898	3,646	3,965
19	1,734	2,101	2,552	2,878	3,610	3,922
20	1,729	2,093	2,539	2,861	3,579	3,883
25	1,725	2,086	2,528	2,845	3,552	3,850
30	1,708	2,060	2,485	2,787	3,450	3,725
40	1,697	2,042	2,457	2,750	3,385	3,551
50	1,684	2,021	2,423	2,704	3,307	3,351
60	1,676	2,009	2,403	2,678	3,261	3,496
100	1,671	2,000	2,398	2,660	3,232	3,460
100	1,660	1,984	2,364	2,626	3,174	3,390
$\infty$	1,645	1,960	2,327	2,576	3,091	3,291

Fonction de répartition de la loi de Fisher pour  $\alpha=0,05$ 

$m_1 \Rightarrow$ $m_2 \parallel$	1	2	3	4	5	10	20	30	40	50
1	161,4	199,5	215,7	224,5	230,1	241,8	248,0	250,1	251,1	251,7
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,40	19,45	19,46	19,47	19,48
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,79	8,66	8,62	8,59	8,58
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	5,96	5,80	5,75	5,72	5,70
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,74	4,56	4,50	4,46	4,44
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,06	3,87	3,81	3,77	3,75
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,64	3,44	3,38	3,34	3,32
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,35	3,15	3,08	3,04	3,02
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,14	2,94	2,86	2,83	2,80
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	2,98	2,77	2,70	2,66	2,64
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	2,85	2,65	2,57	2,53	2,51
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	2,75	2,54	2,47	2,43	2,40
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,67	2,46	2,38	2,34	2,31
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,60	2,39	2,31	2,27	2,24
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,54	2,33	2,25	2,20	2,18
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,35	2,12	2,04	1,99	1,97
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,24	2,01	1,92	1,87	1,84
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,16	1,93	1,84	1,79	1,76
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,08	1,84	1,74	1,69	1,66
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,03	1,78	1,69	1,63	1,60
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	1,99	1,75	1,65	1,59	1,56
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	1,97	1,72	1,62	1,57	1,53
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	1,95	1,70	1,60	1,54	1,51
90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	1,94	1,69	1,59	1,53	1,49
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	1,93	1,68	1,57	1,52	1,48
$\infty$	3,84	3,00	2,61	2,37	2,21	1,83	1,57	1,46	1,40	1,35

Année Universitaire 2009-2010  
M<sub>1</sub>S<sub>2</sub> – mai 2010

UE métrologie et chimio-métrie

Epreuve de connaissance  
Durée de l'épreuve : 30 minutes

Notée sur 20 points - Coefficient 0,3

1 - Indiquez les trois finalités distinctes des comparaisons interlaboratoires. Précisez dans chaque cas les paramètres évalués. (8 points)

2 - Représentez le diagramme de cause à effet ou diagramme d'Ishikawa en précisant les différentes causes qui influencent l'incertitude associée au résultat d'un mesurage. (7,5 points)

3 - Les définitions suivantes sont extraites du Vocabulaire International de Métrologie. Indiquez pour chacune d'elles le terme qu'elle définit (4,5 points) :

- "propriété d'un système de mesure, utilisant une procédure de mesure spécifiée, selon laquelle le système fournit des valeurs mesurées pour un ou plusieurs mesurands, telles que les valeurs de chaque mesurand sont indépendantes des autres mesurands ou d'autres grandeurs dans le phénomène, le corps ou la substance en cours d'examen"
- "étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence "
- "matériau suffisamment homogène et stable en ce qui concerne des propriétés spécifiées, qui a été préparé pour être adapté à son utilisation prévue pour un mesurage ou pour l'examen de propriétés qualitatives"
- "condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, le même lieu et des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une période de temps étendue, mais peuvent comprendre d'autres conditions que l'on fait varier"
- "valeur mesurée, obtenue par une procédure de mesure donnée, pour laquelle la probabilité de déclarer faussement l'absence d'un constituant dans un matériau est  $\beta$ , étant donnée la probabilité  $\alpha$  de déclarer faussement sa présence"
- " étalon qui est utilisé couramment pour étalonner ou contrôler des instruments de mesure ou des systèmes de mesure "

Année Universitaire 2009-2010  
M<sub>1</sub>S<sub>2</sub> – mai 2010

UE métrologie et chimio-métrie

Epreuve de réflexion  
Durée de l'épreuve : 60 minutes

Notée sur 20 points - Coefficient 0,7

Toutes les machines à calculer sont autorisées.  
Documents autorisés : Cours + TD

### Exercice I (5 points):

La norme NF EN 14123 est la méthode officielle de dosage par chromatographie liquide haute performance de l'aflatoxine B<sub>1</sub> dans les noisettes. Vous voulez comparer les résultats obtenus à l'aide de cette méthode à ceux obtenus avec un nouveau kit ELISA (dosage immuno-enzymatique). Pour ce faire, un échantillon homogène de poudre de noisettes contaminée par de l'aflatoxine B<sub>1</sub> a été analysé à plusieurs reprises à l'aide des deux méthodes citées plus haut et les résultats suivants ont été obtenus :

	NF EN 14123	Kit ELISA
Résultats bruts obtenus	6,5	6,9
( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	6,7	5,8
	6,8	6,2
	6,2	5,7
	6,4	6,3
	6,5	5,4
	6,8	5,8
	6,2	5,6
	6,3	5,9
	6,7	5,5
		5,6
Moyenne	6,51	5,88
Ecart-type	0,233	0,435

Au vu de ce tableau, pouvez vous conclure que les résultats obtenus par ces deux méthodes sont égaux au seuil de risque de 5%? Justifiez votre réponse.

### Exercice II (5 points):

Vous êtes responsable du bon déroulement d'une réaction chimique qui nécessite l'incorporation de 150,0 g de produit B. Les spécifications de fabrication précisent que la tolérance sur cette quantité de produit B est de  $\pm 0,8$  g. Votre laboratoire possède 3 balances dont les incertitudes de mesure sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

	0 à 100 g	101 à 200 g	201 à 300 g
Balance ①	$\pm 0,2$ %	$\pm 0,3$ %	$\pm 0,4$ %
Balance ②	$\pm 0,4$ %	$\pm 0,8$ %	$\pm 0,9$ %
Balance ③	$\pm 0,1$ %	$\pm 0,2$ %	$\pm 0,3$ %

#### Question 1 :

Quelle balance proposeriez-vous pour effectuer cette pesée (on se fixera une capacité optimale comprise entre 2 et 4)? Justifiez votre réponse.

**Question 2 :**

Afin de permettre à l'opérateur de conclure rapidement et sans aucun doute à la conformité de sa pesée, calculez les limites inférieure et supérieure de la zone de conformité qu'il devra respecter en utilisant la balance précédemment choisie pour être en accord avec les spécifications de fabrication.

**EXERCICE III (10 points)**

Les tableaux I et II (page 3) présentent les résultats de l'analyse inter-laboratoires (selon la norme NF ISO 5725) d'une méthode de dosage de la vitamine B<sub>1</sub> dans les aliments par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection fluorimétrique.

**Question 1 :**

Pour une matrice donnée, quels sont les critères qui ont permis d'éliminer certains laboratoires ? Le nombre de rejet est-il acceptable?

Pour le lait en poudre, l'analyse de variance à un facteur contrôlé (laboratoire) a donné le tableau suivant :

**RAPPORT DÉTAILLÉ**

Groupes	Nombre d'échantillons	Somme	Moyenne	Variance
Labo 1	2	9,6	4,8	0
Labo 2	2	9,8	4,9	0,08
Labo 3	2	10,6	5,3	0
Labo 4	2	10,5	5,25	0,045
Labo 5	2	12,9	6,45	0,045
Labo 6	2	11,7	5,85	0,045
Labo 7	2	13,1	6,55	0,045
Labo 8	2	14,5	7,25	0,125
Labo 9	2	8,6	4,3	0,18
Labo 10	2	12	6	0

**ANALYSE DE VARIANCE**

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	15,1205	9	1,6800	29,73	4,6 E-06	3,02
A l'intérieur des groupes	0,565	10	0,0565			
Total	15,6855	19				

**Question 2 :**

Calculez les écarts-types de répétabilité et de reproductibilité dans le cas du lait en poudre.

**Question 3:**

Indiquez la signification des symboles utilisés dans le tableau II ( $n$ ,  $n'$ ,  $N$ ,  $\bar{X}$ ,  $s_r$ ,  $CV_r$ ,  $r$ ,  $s_R$ ,  $CV_R$ ,  $R$ ).

**Question 4:**

Calculez les valeurs de  $CV_r$ ,  $r$ ,  $CV_R$  et  $R$  pour les matrices analysées. Quelles conclusions pouvez vous en tirer?

**Question 5 :**

Quels sont les autres critères de performance d'une méthode de dosage?

Tableau I : Résultats de la détermination chromatographique de la thiamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) dans différents aliments (deux déterminations par laboratoire)

Laboratoire	Lait en poudre	Poudre chocolatée	Céréales	Complément alimentaire
1	4,8 4,8	17,0 17,8	36,1 34,8	4270 4260
2	5,1 4,7	15,2 13,0	25,0 26,2	5460 5430
3	5,3 5,3	12,4 13,0	33,7 31,6	4190 3930
4	5,4 5,1	16,3 16,1	32,6 33,2	4520 5240
5	6,3 6,6	20,0 22,6	62,1 <sup>b</sup> 31,6 <sup>b</sup>	4390 4400
6	5,7 6,0	15,8 16,2	29,7 30,4	— —
7	6,4 6,7	13,3 14,0	28,5 26,6	4780 4730
8	7,5 7,0	37,9 <sup>a</sup> 38,4 <sup>a</sup>	32,5 32,1	5360 5100
9	4,0 4,6	13,3 13,5	28,1 24,6	3890 4070
10	6,0 6,0	15,0 13,2	24,1 25,5	5360 6220
Moyenne	5,7	15,4	29,7	4760

<sup>a</sup> élimination par le test de Grubbs

<sup>b</sup> élimination par le test de Cochran

Tableau II : Analyse statistique des résultats (tableau I) de la détermination chromatographique de la thiamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) dans différents aliments

Aliment	Lait en poudre	Poudre chocolatée	Céréales	Complément alimentaire
n	10	10	10	9
n'	10	9	9	9
N	20	18	18	18
$\bar{X}$	5,66	15,43	29,74	4756
$S_r$		0,96	1,21	282
$CV_r$				
r				
$S_R$		2,77	3,89	667
$CV_R$				
R				

### Fonction de répartition de la loi de Student

$\alpha$	0,050		0,010		0,001	
	0,950	0,975	0,990	0,995	0,9990	0,9995
1	6,314	12,706	31,821	63,656	318,29	636,58
2	2,920	4,303	6,965	9,925	22,328	34,599
3	2,353	3,182	4,541	5,841	10,214	12,924
4	2,132	2,776	3,747	4,604	7,173	8,610
5	2,015	2,571	3,365	4,032	5,893	6,869
6	1,943	2,447	3,143	3,707	5,208	5,959
7	1,895	2,365	2,998	3,499	4,785	5,408
8	1,860	2,306	2,896	3,355	4,501	5,041
9	1,833	2,262	2,821	3,250	4,297	4,781
10	1,812	2,228	2,764	3,169	4,144	4,587
11	1,796	2,201	2,718	3,106	4,025	4,437
12	1,782	2,179	2,681	3,055	3,930	4,318
13	1,771	2,160	2,650	3,012	3,852	4,221
14	1,761	2,145	2,624	2,977	3,787	4,140
15	1,753	2,131	2,602	2,947	3,733	4,073
16	1,746	2,120	2,583	2,921	3,686	4,015
17	1,740	2,110	2,567	2,898	3,646	3,965
18	1,734	2,101	2,552	2,878	3,610	3,922
19	1,729	2,093	2,539	2,861	3,579	3,883
20	1,725	2,086	2,528	2,845	3,552	3,850
21	1,721	2,080	2,518	2,831	3,527	3,819
22	1,717	2,074	2,508	2,819	3,505	3,792
23	1,714	2,069	2,500	2,807	3,485	3,768
24	1,711	2,064	2,492	2,797	3,467	3,745
25	1,708	2,060	2,485	2,787	3,450	3,725
26	1,706	2,056	2,479	2,779	3,435	3,707
27	1,703	2,052	2,473	2,771	3,421	3,690
28	1,701	2,048	2,467	2,763	3,408	3,674
29	1,699	2,045	2,462	2,756	3,396	3,659
30	1,697	2,042	2,457	2,750	3,385	3,646
40	1,684	2,021	2,423	2,704	3,307	3,551
50	1,676	2,009	2,403	2,678	3,261	3,496
60	1,671	2,000	2,390	2,660	3,232	3,460
70	1,667	1,994	2,381	2,648	3,211	3,435
80	1,664	1,990	2,374	2,639	3,195	3,416
90	1,662	1,987	2,368	2,632	3,183	3,402
100	1,660	1,984	2,364	2,626	3,174	3,390
$\infty$	1,645	1,960	2,326	2,576	3,090	3,291

### Fonction de répartition de la loi de Fisher pour $\alpha=0,05$

ddl <sub>1</sub> \ ddl <sub>2</sub>	ddl <sub>2</sub>																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	100	$\infty$
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	248	253	254
2	18,5	19,0	19,2	19,3	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5	19,5
3	10,1	9,6	9,3	9,1	9,0	8,9	8,9	8,9	8,8	8,8	8,8	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	8,6	8,5
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86	5,80	5,66	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62	4,56	4,41	4,37
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94	3,87	3,71	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51	3,44	3,27	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22	3,15	2,97	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01	2,94	2,76	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85	2,77	2,59	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72	2,65	2,46	2,41
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62	2,54	2,35	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53	2,46	2,26	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46	2,39	2,19	2,14
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40	2,33	2,12	2,07
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20	2,12	1,91	1,85
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01	1,93	1,70	1,63
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92	1,84	1,59	1,52
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03	1,99	1,95	1,92	1,89	1,87	1,78	1,52	1,45
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,95	1,92	1,89	1,86	1,84	1,75	1,48	1,40
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,14	2,07	2,02	1,97	1,93	1,89	1,86	1,84	1,81	1,72	1,45	1,36
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,13	2,06	2,00	1,95	1,91	1,88	1,84	1,82	1,79	1,70	1,43	1,34
90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	2,20	2,11	2,04	1,99	1,94	1,90	1,86	1,83	1,80	1,78	1,69	1,41	1,31
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93	1,89	1,85	1,82	1,79	1,77	1,68	1,39	1,30
$\infty$	3,84	3,00	2,61	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88	1,84	1,79	1,76	1,73	1,70	1,67	1,58	1,25	1,09