



## Erreurs maximales tolérées

# La détermination du "juste nécessaire" comme source de profit

## Application industrielle sur un parc de micropipettes



► Par Jean-Michel POU, dirigeant fondateur de Delta Mu Conseil, président du GIE Quantum Network, directeur technique de BEA Métrologie, membre des comités de normalisation AFNOR et ISO, membre du Collège français de Métrologie.

Cet article présente les résultats obtenus en appliquant une méthode inspirée de l'approche Six Sigma, à la détermination des erreurs maximales tolérées (EMT) d'un parc de micropipettes au regard du besoin réel. Cette démarche permet de réduire considérablement le nombre de non-conformités déclarées à tort, d'optimiser les périodicités d'étalonnage/vérification et donc de réduire les coûts.

« Quelles EMT (erreurs maximales tolérées) me faut-il pour mes micropipettes ? » Telle est la question que s'est légitimement posée un grand industriel du secteur pharmaceutique.

Pour répondre à cette question, rien de plus simple, il suffit de se référer à la norme. Par chance, il en existe une qui traite exactement de ce sujet [1]. C'est ce qu'a fait cet industriel : pendant plusieurs années, il a scrupuleusement suivi cette norme, en toute confiance, dans le cadre des vérifications des micropipettes. Mais cette démarche générait un grand nombre de non-conformités et d'opérations d'ajustage. Avec un peu de recul, et compte tenu des coûts générés par les opérations périodiques et le traitement des non-conformités, une grande remise en question s'imposait. En effet, la norme est toujours écrite dans un souci de compromis entre des intérêts parfois divergents (constructeurs, utilisateurs, laboratoires...). Elle s'attache, entre autres choses, à analyser les différentes erreurs que peut présenter tel ou tel matériel, elle conseille des méthodes d'évaluation de ces erreurs et, pour finir, donne des valeurs limites le plus souvent



Figure 1.

fixées sur la base des connaissances des constructeurs ou des laboratoires, c'est-à-dire dans des conditions de référence (totalement différentes des conditions industrielles). Généraliste, elle s'applique aussi bien au chimiste et au biologiste, sachant que le premier est soumis à des phénomènes relativement

stables et répétables, alors que le suivant appartient au monde du vivant avec tout ce que cela implique en termes d'aléas.

Ainsi, pour répondre à la question initiale, il ne suffit pas de s'en tenir à l'application de la norme, il faut prendre en compte l'utilisation des pipettes. Sans cette information, aucune décision adaptée ne peut être prise.

Dans notre cas, les pipettes sont utilisées dans plusieurs centaines de techniques et étudier chacune d'elles pour déterminer leur sensibilité respective aux erreurs des pipettes semblait impossible. Quelques idées, l'informatique et le bon sens ont fini par avoir raison de cet a priori.

### Les idées

C'est ici l'incertitude de mesure qui va permettre de déterminer la limite d'acceptation des erreurs des pipettes. Quelle que soit la technique considérée, la pipette n'est qu'un des nombreux moyens qui mènent au résultat. Beaucoup d'autres facteurs y contribuent : les opérateurs (répétabilité), les conditions environnementales, les autres moyens utilisés (balances, fioles...), et surtout le produit analysé lui-même. Dans le monde du vivant, les réactions dispersent beaucoup pour un même échantillon... Aussi, il ne sert à rien d'avoir une pipette "ultra-précise" si les autres facteurs sont des sources prédominantes de dispersion.

Évidemment, certains diront qu'avec des pipettes parfaites, au moins, on n'a pas ce problème ! Séduisant, mais utopique. En effet, le coût engendré par une telle remarque, et les moyens "consommés" pour la respecter, sont incompatibles avec la compétitivité de l'entreprise et le développement durable [5].

L'idée est donc de pouvoir estimer l'influence réelle de la pipette dans

l'incertitude de mesure globale au milieu de tous les autres facteurs.

Pour ce faire, le principe est d'appliquer les recommandations de la norme NF ENV 13005 (GUM) [2]. Or, les techniques concernées peuvent être complexes et l'écriture du "modèle" n'est pas simple, surtout lorsque les opérations se succèdent au sein d'une même technique. D'une façon générale, il s'agit de diluer un produit de référence, soit en cascade (ce qui suppose la prise en compte des covariances !), soit unitairement, pour obtenir des valeurs-étalons secondaires permettant d'établir une courbe d'étalonnage, suivant un modèle plus ou moins complexe (polynômes de puissance diverse, sigmoïde, "power fit"...). Le produit à doser est ensuite lui-même dilué pour "ramener" sa concentration dans le domaine d'étalonnage puis de "remonter" à la concentration initiale en tenant compte du modèle et de la dilution du produit.

La modélisation d'un tel enchaînement d'événements reste assez compliquée à conduire jusqu'au bout et le bilan des causes d'incertitudes se révèle bien fastidieux. Dans ce cas, il est préférable d'opter pour une solution bien plus simple, et peut-être plus performante : la simulation numérique.

### L'informatique

La figure 2 présente les différentes étapes d'une technique classique et le principe de la simulation numérique : Comme le montre la petite figure entourée de rouge, et puisqu'il existe une incertitude sur la valeur mesurée en X et en Y, la valeur vraie peut se trouver en différentes positions matérialisées par les croix. Sur la base du nuage de points expé-

riementaux, et en connaissant les incertitudes en X et en Y, on simule numériquement d'autres valeurs possibles pour ces points (au regard des incertitudes), qui conduisent à autant de résultats différents. Il est alors possible, phase après phase (préparation de la solution mère - référence -, dilution, courbe...) et par simulation numérique, d'estimer les incertitudes induites par les différents facteurs sur chacun des résultats intermédiaires et surtout, sur le résultat final.

Ainsi, l'incertitude sur le résultat final, notée  $u_{\text{résult}}$  sur la figure, dépend des phénomènes de répétabilité et de reproductibilité interopérateurs, de l'erreur de la pipette, de l'incertitude sur le modèle utilisé, notée  $g(u(a), u(b))$ , etc. En faisant varier numériquement l'erreur de la pipette de 0 à x %, on peut voir évoluer l'incertitude sur le titre, donc l'impact de la pipette. Cette relation, difficile à retranscrire en équation mathématique, se retrouve ici de façon quasi expérimentale, les manipulations en moins grâce à la simulation numérique !

Ainsi, on détermine l'erreur maximale de la pipette qui n'impacte pas le résultat final. C'est l'EMT recherchée.

Poursuivant le raisonnement, si l'EMT ainsi déterminée est plus importante que l'EMT initiale, on est en droit de remettre en cause la périodicité d'étalonnage. En effet, moins la pipette impacte le résultat, moins il est utile de la vérifier. À l'inverse, si son poids est important dans le processus, il convient de l'étalonner/vérifier souvent pour s'assurer du maintien de sa capacité à fournir des résultats de mesure acceptables.

L'optimisation des périodicités d'étalonnage/vérification pour ce parc de micropipettes s'est appuyée sur les principes décrits dans le fascicule de docu-

mentation FD X 07-014 [3]. Celui-ci introduit l'idée du rapport de périodicité, noté  $R_{\text{per}}$ , qui représente le poids de l'instrument dans le processus. Elle propose ensuite une relation entre ce rapport et la périodicité, soit :

$$R_{\text{per}} = \frac{\text{Somme des variances dues à l'instrument}}{\text{Somme des variances}}$$

Et la périodicité (en années) :

$$\text{Périodicité} = 10.e^{-\frac{R_{\text{per}}}{21,75}}$$

Il est intéressant de noter qu'il est possible de considérer cette relation dans l'autre sens. Sachant que la périodicité maximale a été fixée à 12 mois par l'industriel, on peut se demander à quelle EMT de la pipette correspond cette périodicité. En connaissant cette EMT pour chaque technique, il est possible de déterminer l'EMT minimale qui convient à l'ensemble des pipettes (une gestion individuelle étant trop lourde à mettre en place). Nous nous replaçons ici dans une stratégie "au pire des cas", contraire au "juste nécessaire", mais imposée par des soucis d'organisation qu'il convient évidemment d'intégrer. Elle présente néanmoins l'avantage d'être adaptée au "pire des cas" de cette société, et non "au pire des cas, tout court", souvent encore "pire" !

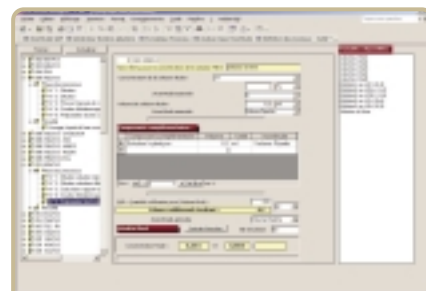
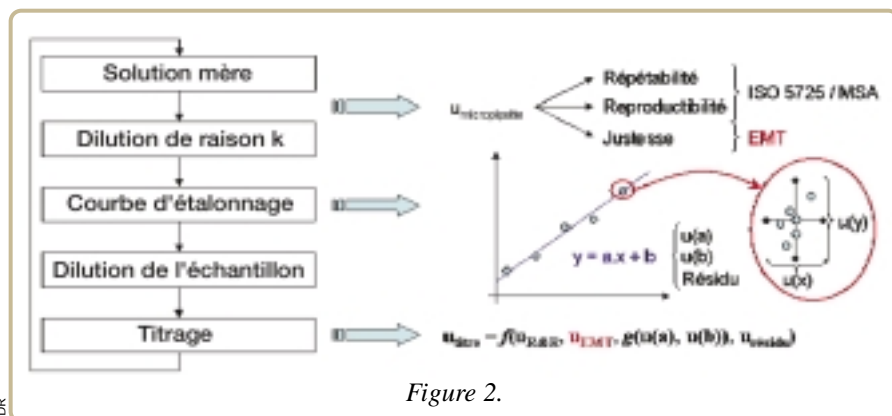


Figure 3 : copie d'écran extraite du logiciel Six Sigma Designer.



Après application, les courbes obtenues pour chaque technique ont systématiquement l'allure de la figure 4.

En chaque point de cette courbe, on connaît l'erreur de la pipette (donnée d'entrée en abscisse, exprimée en %) et l'incertitude sur le titre (obtenue par simulation, ordonnée du graphique donnée en écart-type), il est possible de déterminer le poids de cette dernière dans l'incertitude sur le résultat ( $R_{\text{per}}$ ), donc la périodicité (courbe bleue). En fixant, dans notre cas, la périodicité à 12 mois, il est possible

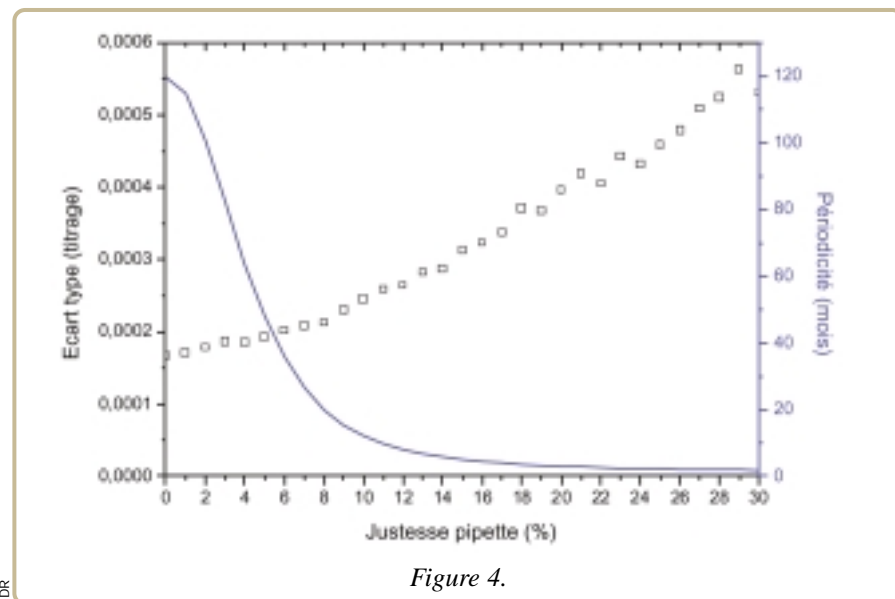


Figure 4.

de déterminer l'EMT correspondant, soit environ 10 %, dans l'exemple proposé.

La simulation numérique est une technique qui nécessite des moyens de calculs importants, mais les PC disponibles aujourd'hui sont en général largement suffisants, même s'il faut savoir parfois être patient. Pour que de telles études soient réalisables, il faut également disposer d'un logiciel permettant de mettre en œuvre cette technique. Il nous aura donc fallu, avec l'aide de Oseo Anvar, développer une application informatique déposée sous le nom de Six Sigma Designer, capable de modéliser tout type de processus, d'intégrer les différentes causes de variation des facteurs qui le composent et de faire varier l'une ou l'autre des causes pour connaître son impact dans le processus global.

#### Le bon sens

Pour connaître l'utilisation des moyens, il convient de rencontrer leurs utilisateurs. Ces discussions, souvent riches, permettent d'obtenir de nombreuses informations à côté desquelles nous serions forcément passés si nous nous en étions uniquement tenus à l'application de la norme stricto sensu. Le dialogue a ainsi conduit à l'abandon de toute forme d'étalonnage pour certains moyens qui n'étaient pas utilisés dans des processus de mesure. En effet, tout ce qui ressemble à un instrument de mesure ne doit pas nécessairement faire l'objet d'un étalonnage. La pipette, par exemple, peut simplement servir à déposer un produit.

La connaissance de l'incertitude liée à son utilisation n'est donc pas nécessaire et une simple surveillance suffit souvent. Il faut évidemment dans ce cas indiquer clairement sur l'instrument son caractère d'indicateur. De la même façon, on indiquera sur les instruments mesureurs la tolérance à partir de laquelle ils peuvent être utilisés. Ainsi, un mesureur perdant son étiquette devient un indicateur, donc sans risque pour le client puisqu'il restera inutilisé dans le cadre d'une opération critique.

De même, dans le cas des pipettes, certaines techniques étaient difficiles à modéliser tant leur complexité était élevée. Il a néanmoins été possible de hiérarchiser ces techniques (plus ou moins sensibles aux pipettes) grâce à la connaissance et/ou l'expérience des utilisateurs. Ainsi, une technique jugée moins sensible aux pipettes qu'une autre technique, pour laquelle l'EMT acceptable a été déterminée par simulation numérique, accepte logiquement au minimum cette EMT. Toutes les techniques ne sont donc pas à analyser, seules celles jugées sensibles peuvent être traitées ce qui n'empêche pas, en cas de doute, de modéliser une technique qui ne l'aurait pas été initialement !

#### Conclusions

Les résultats sont là ! Ce qui semblait impossible initialement a pu être réalisé et a conduit à l'estimation du "juste nécessaire". Les premières estimations montrent

que les économies générées par une telle analyse sont de l'ordre de 50 % du budget initial, en considérant les coûts directs (les étalonnages/vérifications) et les coûts indirects (la gestion des non-conformités). Ainsi, les retours sur investissements ont pu être enregistrés dès la première année. Voilà sûrement matière à réflexion quant aux possibilités offertes par la métrologie, et surtout la connaissance des incertitudes, pour toute personne soucieuse d'améliorer les résultats de son entreprise et son impact sur l'environnement.

En se posant les bonnes questions : « *Comment ai-je pu satisfaire mes clients en croyant mesurer juste ?* » et non « *Comment vais-je faire pour tenir compte des incertitudes maintenant, au regard de mes tolérances, capacité ou zone de conformité ?* [4] », l'industrie découvrira de véritables sources de progrès et de productivité. Combien de tolérances trop petites sources de conflits, donc de pertes de temps, combien de mauvaises décisions, combien de surcoûts engendrent la méconnaissance du "juste nécessaire" ? La métrologie, et plus largement les statistiques au travers de méthodes telles que le Six Sigma par exemple, permettent d'apporter des réponses pragmatiques à ces questions. Espérons simplement que ces outils connaîtront le même succès dans les années qui viennent que celui rencontré par l'ISO 9000 il y a 15 ans et qui dure encore aujourd'hui...

#### Bibliographie

- [1] NF EN ISO 8655-2, in *Appareils volumétriques à piston. Partie 2 : pipettes à piston*. 2003.
- [2] *Guide for the expression of uncertainty in measurement (GUM)*. 1995.
- [3] FD X 07-014, in *Métrologie - Optimisation des intervalles de confirmation métrologique des équipements de mesure*. À paraître.
- [4] Pou J.-M., *L'incertitude de mesure et son utilisation (Partie 5) : la déclaration de conformité*. Contrôles Essais Mesures n° 11, avril 2005, p. 55-58.
- [5] Pou J.-M., Vaissière D., and Lavergne M., *La métrologie : véritable science ou contrainte administrative ? Chronique d'une révolution en marche*. Contrôles Essais Mesures n° 14, janvier 2006, p. 70-73.