

J. PHILIPPE

**Exemple d'application des méthodes statistiques à la réception
d'une substance de pureté déterminée**

Journal de la société statistique de Paris, tome 98 (1957), p. 147-151

http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1957__98__147_0

© Société de statistique de Paris, 1957, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

**Exemple d'application des méthodes statistiques
à la réception d'une substance de pureté déterminée**

Un problème qui se pose fréquemment au Chef d'un Laboratoire de Contrôle et qui risque, s'il n'est pas abordé avec l'optique d'un statisticien, de provoquer des discussions sans fin entre producteur et client, est celui de la réception d'un produit chimique ou pharmaceutique après analyse.

L'usine pharmaceutique dont dépend le laboratoire de contrôle utilise en grande quantité, pour la préparation de ses spécialités, du sulfate de dihydrostreptomycine, qui lui est fourni par une usine d'antibiotiques appartenant au même groupe. Le sulfate de dihydrostreptomycine est un principe actif figurant au Codex français, qui stipule que, entre autres normes, il devra avoir une pureté minimum de 725 microgrammes de base au mg, le titre théorique étant 780 mcg; le Codex indique également que le contrôle devra être effectué par une méthode de dosage bactériologique, par comparaison à un produit-étalon d'activité connue.

Le laboratoire de contrôle a donc pris, comme norme d'activité minimum, 725 mcg au mg. A la réception de chaque lot, on effectue un prélèvement dans chacun des 4 ou 5 containers étanches constituant le lot, on prépare dans un mélangeur de laboratoire, un échantillon moyen et on pèse deux prises d'essais qui sont titrées indépendamment l'une de l'autre. On calcule la moyenne des titres trouvés et le lot est accepté si cette moyenne est supérieure à 725.

La qualité moyenne produite par le fournisseur variant entre 750 et 780 mcg, il n'y a généralement pas matière à discussion. Mais un jour, les deux analyses effectuées sur un lot livré donnent comme résultats 710 et 720; la moyenne de 715 étant inférieure aux spécifications, le lot est refusé et retourné à l'usine productrice, où sa qualité est vérifiée à nouveau et où on trouve un titre moyen de 730, c'est-à-dire légèrement supérieur à la norme; d'où discussions, prélèvement de nouveaux échantillons...

Tout ceci parce qu'on a oublié de tenir compte des variations dues à l'échantillonnage et surtout à la précision de la méthode de contrôle.

Rappelons en effet que si on effectue, sur un même échantillon, un certain nombre d'analyses en utilisant la même méthode, on obtient un groupe de résultats centrés sur une valeur moyenne, mais dont certains s'en écartent plus ou moins. Une bonne mesure de la dispersion des résultats par rapport à la moyenne est l'écart-type, qui a pour formule :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

x étant chaque résultat individuel,

\bar{x} la moyenne arithmétique

et

n le nombre de mesures

L'expérience montre que, si on multipliait les analyses, la distribution de fréquence des résultats suivrait approximativement la loi normale.

Pour avoir une idée de la précision réelle de la méthode d'analyse, il n'est pas nécessaire de répéter un grand nombre de fois le dosage sur un même échantillon. Comme nous l'avons dit plus haut, le laboratoire effectue sur chaque lot deux déterminations; il suffira de se reporter au cahier de laboratoire, de relever les résultats obtenus sur une série de lots et de calculer, pour chacun d'eux, la différence d entre les deux résultats d'analyse. Si on a relevé les résultats de n lots, une estimation de l'écart-type de la méthode d'analyse sera donnée par :

$$s = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

On trouve ainsi $s = 15$ mcg.

Si nous revenons maintenant à notre mode d'acceptation ou de refus des lots, nous avons vu plus haut que tout lot dont le titre moyen était supérieur à 725 mcg était accepté, et tout lot de titre moyen inférieur à 725 refusé. Une telle manière d'opérer revient à assumer que la méthode de contrôle est infaillible, alors que, comme nous venons de la voir, elle est sujette à une certaine variation caractérisée par un écart-type de 15 mcg. Il s'ensuit que toute décision

d'acceptation ou de refus, prise après examen d'un résultat ou d'une moyenne de plusieurs analyses, comporté un certain pourcentage de risques.

Le contrôleur désire se garantir contre le risque d'accepter, d'après le résultat de ses analyses, un lot alors qu'en réalité il ne serait pas conforme au Codex, c'est-à-dire que son titre réel serait inférieur à 725 mcg. Il désire, par exemple, avoir, dans ce cas, 99 chances sur 100 de le refuser (ou 1 % de chance de l'accepter); soit α cette probabilité d'acceptation; on la nomme risque du consommateur ou du contrôleur.

Pour avoir 99 chances sur 100 de refuser un lot dont l'activité est inférieure à 725 mcg, on devra prendre comme limite d'acceptation, non pas 725, mais une valeur limite \bar{x}_L donnée par la formule :

$$\bar{x}_L = \mu_1 + u_\alpha \sigma / \sqrt{2}$$

dans laquelle :

$$\mu_1 = 725$$

u_α = valeur de u trouvée dans une table de loi normale

pour $\alpha = 0,01$

$\sigma/\sqrt{2}$ = écart-type de la moyenne de 2 dosages

On trouve pour u_α : 2,33; l'estimation de $\sigma/\sqrt{2}$ donnée par les essais antérieurs est : $s/\sqrt{2} = 15/\sqrt{2} = 10,6$.

La valeur-limite x_L est donc égale à :

$$x_L = 725 \times 2,33 \times 10,6 = 749,7$$

Si donc, après avoir effectué 2 analyses sur un lot, on le refuse chaque fois que la moyenne \bar{x} trouvée est inférieure à 750 mcg, on aura la quasi-certitude d'écarter 99 sur 100 des lots titrant réellement moins de 725 mcg. Mais, pour ce faire, on sera amené à écarter aussi un certain nombre de lots titrant plus de 725. Le fonctionnement d'un tel plan de contrôle pourra être figuré par une *courbe d'efficacité* donnant, en fonction de la qualité réelle μ du lot, la probabilité qu'il aura d'être accepté, en utilisant \bar{x}_L comme valeur-limite. La courbe I représente la courbe d'efficacité du plan de contrôle dont on vient de parler. Les points de cette courbe peuvent être calculés à l'aide de la formule :

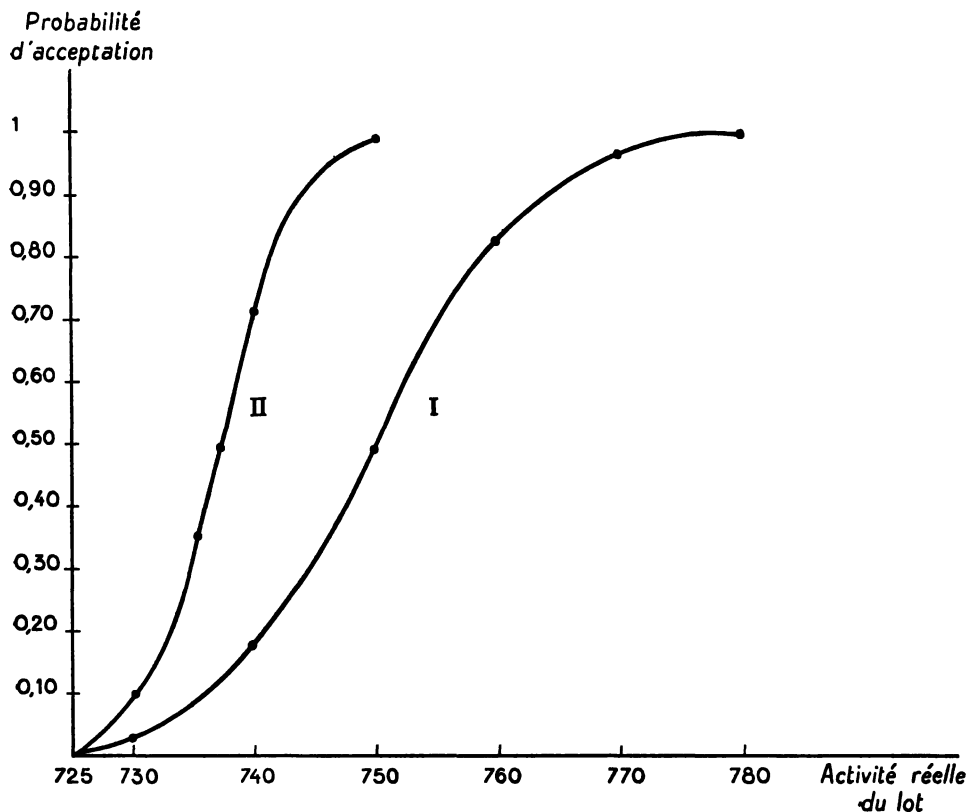
$$u = \frac{\bar{x}_L - \mu}{\sigma/\sqrt{n}}$$

et en lisant dans la table normale la probabilité correspondant à u pour chaque valeur de μ choisie.

L'examen de cette courbe montre que si elle est de nature à satisfaire le contrôleur, puisque 1 % seulement des lots titrant 725 mcg ou moins sera accepté, il est loin d'en être de même pour le fournisseur puisque environ 50 % des lots titrant 750 seront refusés, et encore 16 % de ceux titrant 760. Il est évident que les intérêts du contrôleur et ceux du fournisseur sont opposés, ce dernier désirant que le maximum de lots titrant au moins 725 soit accepté. C'est l'imprécision de la méthode de contrôle qui est responsable de cet état de fait; si la méthode était parfaite, la courbe d'efficacité serait une verticale

passant par le point d'abscisse 725. La situation pourra être améliorée en augmentant cette précision, c'est-à-dire en multipliant le nombre des dosages, puisque l'écart-type diminue comme la racine carrée du nombre des analyses.

Le fabricant étant capable de sortir une qualité dont le titre varie en général entre 750 et 780 mcg, il désirerait avoir, par exemple, 98 % de chances de voir accepter les lots de qualité au moins égale à 750; c'est-à-dire qu'il consent à



courir le risque $\beta = 0,02$ de se voir refuser un lot titrant réellement 750 ou plus. Ce risque β est nommé risque du fabricant. Le nombre d'analyses à effectuer n et la valeur limite \bar{x}_L à utiliser pour satisfaire les conditions :

$$\alpha = 0,01 \quad \mu_1 = 725$$

$$\beta = 0,02 \quad \mu_2 = 750$$

sont donnés, si l'on pose

$$\delta = \mu_2 - \mu_1 = 750 - 725 = 25, \text{ par :}$$

$$n = (u_\alpha + u_\beta)^2 \cdot (\sigma/\delta)^2$$

et

$$\bar{x}_L = \mu_1 + u_\alpha \sigma/\sqrt{n}$$

On trouve pour n :

$$n = (2,33 + 2,05)^2 (15/25)^2 = 7,5$$

Si on effectue, sur chaque lot, 8 analyses et si on prend comme valeur-limite

$$\bar{x}_L = 725 + 2,33 \cdot 15/\sqrt{8} = 737$$

on obtient la courbe d'efficacité n° II, qui donne satisfaction à chacune des deux parties, mais évidemment au prix d'un surcroît de travail pour le laboratoire de contrôle.

On effectuera donc sur chaque lot 8 analyses et on calculera la moyenne de ces 8 déterminations; si cette moyenne est inférieure à 737, le lot est refusé; si elle est égale ou supérieure, le lot est accepté.

En opérant ainsi, on a 99 % de chances de refuser les lots titrant moins de 725 mcg et 98 % de chances d'accepter ceux titrant 750 mcg ou plus.

En conclusion, chaque fois qu'une situation de ce genre se présentera, on devra choisir le meilleur compromis susceptible de donner satisfaction à la fois au producteur et à l'utilisateur, et utiliser une méthode d'analyse suffisamment précise, ou, à défaut, multiplier le nombre des analyses pour que la variation due à la méthode de contrôle soit acceptable. Une étude économique des frais d'analyse entraînés par un tel plan, devra toujours être effectuée et comparée aux inconvénients qui pourraient survenir en fabrication dans le cas où on assouplirait les normes d'acceptation.

J. PHILIPPE.

* * *