Florent ARNAL

RÉPÉTABILITÉ
&
REPRODUCTIBILITÉ D'UNE MÉTHODE

Université de Bordeaux

Adresse électronique : florent.arnal@u-bordeaux.fr
Site internet : http ://flarnal.e-monsite.com
2017

Sommaire

Introduction
Nous allons, dans cette partie, nous placer dans le cadre de validations de méthodes lors d'essais entre différents opérateurs (ou laboratoires) pour la détermination de paramètres de dispersion (écart-types) conformément à la norme ISO 5725.
L'erreur à caractère aléatoire qui affecte les résultats obtenus en utilisant une méthode d'essai caractérise la fidélité de cette méthode.
Cette erreur peut être envisagée sous deux aspects appelées répétabilité et reproductibilité.

I L'essentiel de la validation de méthode

Définition de la notion de fidélité :
Étroitesse d'accord entre des résultats d'essai indépendants obtenus sous des conditions stipulées (répétabilité ou reproductibilité).

Remarque :
Le procédé est d'autant plus fidèle que la partie aléatoire des erreurs expérimentales qui affectent les résultats est moindre. La fidélité dépend uniquement de la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée.

Définition de la notion de justesse :
Étroitesse de l'accord entre la *moyenne* d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence.

Définition de la notion de répétabilité :
Étroitesse d'accord entre des résultats successifs obtenus avec la même méthode sur une matière identique soumise à l'essai dans les mêmes conditions (même opérateur, même appareil de mesure, même laboratoire, répétitions sur une courte durée).
Elle s'exprime généralement à l'aide des caractéristiques de dispersion des résultats (écart-type).

Définition de la notion de reproductibilité
Étroitesse d'accord entre les résultats individuels obtenus avec la même méthode sur une matière identique soumise à l'essai dans des conditions différentes (par exemple, avec des opérateurs différents ou des laboratoires différents).
Elle s'exprime généralement à l'aide des caractéristiques de dispersion des résultats (écart-type).

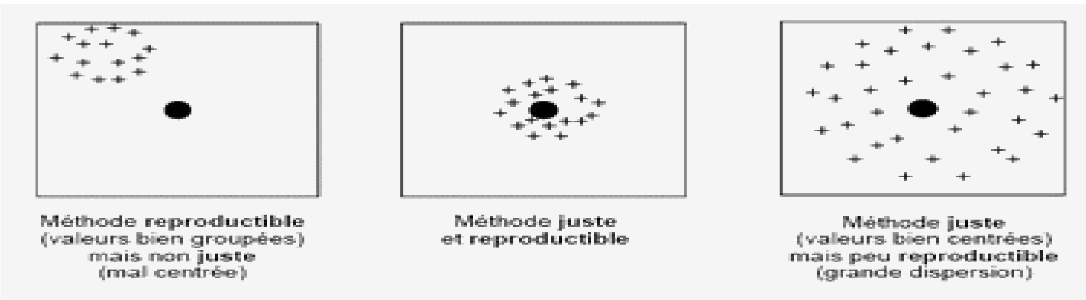


FIGURE 1 – Graphiques illustrant la reproductibilité (fidélité) et la justesse

Remarques :

• Les paramètres représentatifs de la dispersion de la population associée aux résultats sont qualifiés des termes de répétabilité et reproductibilité.
Ils permettent de déterminer des dispersions "maximales" autorisées des résultats lorsqu'on utilise une méthode donnée.

• Les calculs nécessitent d'avoir des distributions de mesures normales et homoscédastiques.
Il faut donc s'assurer de la normalité et de l'homoscédasticité de la distribution des résidus lors des calculs des variances de répétabilité et reproductibilité (cf. ANOVA).

A retenir :
Après la réalisation des différentes mesures, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de valeurs aberrantes et de l'égalité des variances associées aux différents niveaux (opérateurs, laboratoires, ...) :

• Vérifications de l'absence de **variance trop élevée** :
Test de Cochran (cf. normes) "testant la variance maximale par rapport aux autres" en utilisant la fonction cochran.test(variable facteur) du package 'outliers'.
Un opérateur (laboratoire) associé à une variabilité trop importante pourra être supprimé.

• Vérifications de l'**absence de valeurs moyennes aberrantes** :
Test de Grubbs (sur les moyennes) en utilisant la fonction grubbs.test( ) du package 'outliers'.

Après ces tests (absence de problèmes détectés sur les mesures ou suppression de certains "niveaux"), on peut calculer les variances de répétabilité et reproductibilité.
La variance de répétabilité, liée aux fluctuations aléatoires, correspond à la variance résiduelle.
La variance de reproductibilité est la somme de deux variances : la variance factorielle (liée aux opérateurs) et la variance de répétabilité.
Lorsqu'on considère p opérateurs (laboratoires) efectuant chacun n mesures (soit $N = np$ mesures au total), les estimations des variances de répétabilité ${\sigma_r}^2$ et de reproductibilité ${\sigma_R}^2$ sont les suivantes :

$$\widehat{\sigma}_r{}^2 = \frac{SCE_{res}}{N-p} = CM_{res} \tag{1}$$

$$\widehat{\sigma}_{ol}{}^2 = \frac{CM_{fact} - CM_{res}}{n} \text{ ramenée à 0 si l'estimation est négative.} \tag{2}$$

$$\widehat{\sigma}_R{}^2 = \widehat{\sigma}_r{}^2 + \widehat{\sigma}_{ol}{}^2 \tag{3}$$

La répétabilité et la reproductibilité correspondent aux écart-types (estimés) σ_r et σ_R.

[Justifications théoriques en fin de document]

II Limites de répétabilité et reproductibilité

L'objectif est de déterminer l'écart maximal "acceptable" entre deux mesures (risque $\alpha = 5\%$).

Définition :
La limite de répétabilité, notée r, correspond à l'écart maximal "acceptable" entre deux mesures

lorsque celles-ci s'effectuent dans un même laboratoire avec la même méthode.
La limite de reproductibilité, notée R, correspond à l'écart maximal "acceptable" entre deux mesures lorsque celles-ci sont effectuées par deux opérateurs (laboratoires) différents.

Notons X_1 et X_2 les variables aléatoires égales, respectivement, à la première et à la deuxième mesure effectuées dans un même laboratoire.
On suppose que ces variables sont indépendantes et de même loi normale $\mathcal{N}(\mu;\sigma_r)$.
La variable $X_1 - X_2 \sim \mathcal{N}\left(0;\sqrt{2}\sigma_r\right)$.
La valeur r vérifie

$$P\left(|X_1 - X_2| \leq r\right) = 0,95$$

La variable $U = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{2}\sigma_r}$ étant distribuée suivant la loi normale $\mathcal{N}(0;1)$, on obtient :
$P\left(-\frac{r}{\sqrt{2}\sigma_r} \leq U \leq \frac{r}{\sqrt{2}\sigma_r}\right) = 0,95$ soit $\phi\left(\frac{r}{\sqrt{2}\sigma_r}\right) = 0,975$.
On en déduit que : $\frac{r}{\sqrt{2}\sigma_r} = \phi^{-1}(0,975) = 1,96$.
On a donc :

$$r = 1,96\sqrt{2}\sigma_r \tag{4}$$

Il s'avère que les normes conseillent de prendre non pas $1,96$ mais 2 ce qui conduit à considérer, au lieu de (4), la relation $r \simeq 2,83\sigma_r$. Le calcul pour la limite de reproductibilité est identique.

A retenir :
La limite de répétabilité est donnée par

$$r = 2,83\,\sigma_r$$

La limite de reproductibilité est donnée par

$$R = 2,83\,\sigma_R$$

Ces valeurs correspondent à l'écart maximal acceptable entre deux mesures.
Elles permettent de définir si la différence observée est purement liée à la méthode ou met en cause la compétence de l'opérateur ou du laboratoire.

Les écarts-types de répétabilité et reproductibilité étant inconnus, ils sont "remplacés" par les estimations obtenues précédemment.

III Application : Mise en œuvre pratique

On considère 3 opérateurs effectuant chacun cinq répétitions pour mesurer un dosage (concentration nomanale égale à 10 μg par millilitre.
Les résultats observés sont les suivants :

Opérateurs	Mesures				
1	9,7	8,91	10,33	10,02	10,02
2	10,21	10,3	11,6	9,73	11,85
3	9,7	10,1	10,5	9,7	11

1. Existe-t-il une variance "aberrante" (trop élevée) ?
2. Existe-t-il une moyenne "aberrante" ?
3. Quelle est la valeur cible (moyenne des résultats hors opérateurs rejetés) ?
4. Peut-on considérer que ces observations sont issues de distributions gaussiennes ?
5. Déterminer les Carrés Moyens factoriel (lié aux opérateurs) et résiduel.
6. En utilisant les formules (1) et (3), déterminer des estimations des variances de repétabilité et de reproductibilité.

Solutions :
Commençons par importer les données en transformant éventuellement la nature de variables.

```
> donnees = read.csv("~/Dropbox/Stats/MSP/Repet/Operateur.csv", sep=";", dec=",")
> donnees = transform(donnees,
+                     Operateur = as.factor(Operateur))
> Mesure = donnees$Mesure
> Operateur = donnees$Operateur
```

1. Recherche d'une éventuelle variabilité excessive

```
> library('outliers')
> cochran.test(Mesure ~ Operateur)

        Cochran test for outlying variance

data:  Mesure ~ Operateur
C = 0.5889, df = 5, k = 3, p-value = 0.2875
alternative hypothesis: Group 2 has outlying variance
sample estimates:
      1       2       3
0.29493 0.86657 0.31000
```

Au regard de la p-value, la variance 2 n'est pas significativement supérieure aux autres. On peut donc considérer qu'il n'y a pas de variance aberrante.

2. Recheche d'une éventuelle moyenne aberrante

```
> # library('outliers')
> # Obtention des moyennes
> moyennes = tapply(Mesure, Operateur, mean)
> grubbs.test(x=moyennes)

        Grubbs test for one outlier

data:  moyennes
G.2 = 1.0439, U = 0.1827, p-value = 0.4217
alternative hypothesis: highest value 10.738 is an outlier
```

Au regard de la p-value, aucune des moyennes n'est pas significativement différente des autres. On peut donc considérer qu'il n'y a pas de moyenne aberrante.
Ceci est à mettre en parallèle d'une ANOVA :

```
> anova = aov(donnees$Mesure ~ donnees$Operateur)
> summary(anova)

                  Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
donnees$Operateur  2  2.233  1.1167   2.277  0.145
Residuals         12  5.886  0.4905
```

Au vu des résultats précédents, on peut donc conserver toutes les données.

3. Recherche de la valeur cible

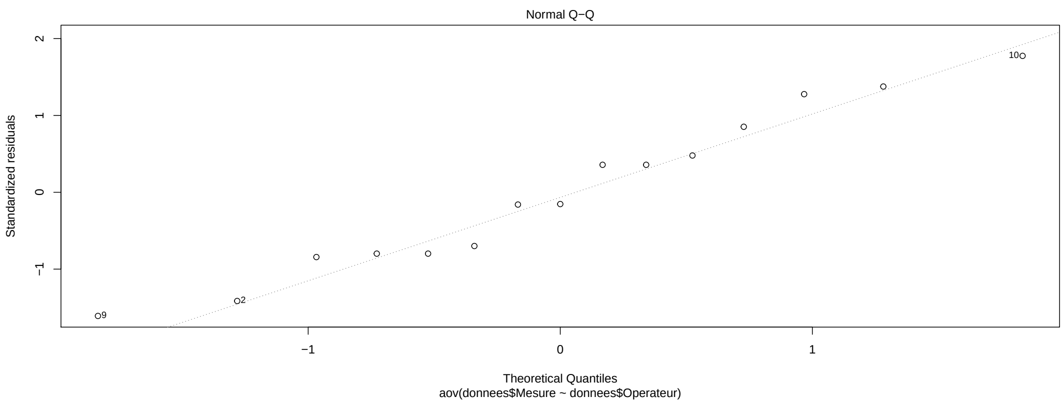
```
> mean(Mesure)

[1] 10.24467
```

La valeur cible de ces mesures est estimé à 10.24.

4. Normalité des distributions

```
> plot(anova, which=2)
> #which=2 permet de n'afficher que le second graphique
> #des graphes diagnostiques, en l'occurence le QQ-norm
```



Le nuage des résidus est longiligne donc on peut considérer que la distribution des résidus est normale. La condition de normalité des distributions est donc vérifiée.

5. Détermination des Carrés Moyens factoriel (lié aux opérateurs) et résiduel

```
> summary(anova)

                  Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
donnees$Operateur  2  2.233  1.1167   2.277  0.145
Residuals         12  5.886  0.4905

> Var_repet =  summary(anova)[[1]]$Mean[2] # cf CM residuel
> Var_repet

[1] 0.4905

> CM_fact = summary(anova)[[1]]$Mean[1]
> CM_fact

[1] 1.116687
```

Les Carrés Moyens factoriel (lié aux opérateurs) et résiduel correspondent respectivement aux carrés moyens (Mean square) du facteur Opérateur (1.12) et résiduel (0.49).

6.
```
> n = 5 # Nombre de répétations par Opérateur
> Var_ol = (CM_fact-Var_repet)/n
> Var_ol # Variance interOpérateurs positive

[1] 0.1252373

> ET_repet = sqrt(Var_repet)
> ET_ol = sqrt(Var_ol)
> ET_repro = sqrt(ET_repet^2+ET_ol^2)
```

La variance résduelle correspond à la variance de répétabilité. Ainsi

$$\widehat{\sigma}_r{}^2 \simeq 0.49$$

La variance inter-opérateurs correspond à

$$\widehat{\sigma}_{ol}{}^2 \simeq 0.13$$

Ainsi :

$$\widehat{\sigma}_R{}^2 = \widehat{\sigma}_r{}^2 + \widehat{\sigma}_{ol}{}^2 \simeq 0.62$$

On a donc :

$$\widehat{\sigma}_r \simeq 0.7 \quad \text{et} \quad \widehat{\sigma}_R \simeq 0.78$$

IV Compléments autour de ces notions

IV.1 Compléments : Rappels de probabilités et applications aux estimations de variances

Définition : Soient $U_1, \ldots, U_n$ n variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuéess de loi $\mathcal{N}(0; 1)$.
La variable $\sum_{i=1}^{n} U_i^2$ suit la loi du χ^2 à n degrés de liberté notée $\chi^2(n)$.

Théorème : L'espérance de la loi $\chi^2(k)$ est égale à k.

En effet, les variables U_i sont distribuées suivant la loi $\mathcal{N}(0; 1)$ donc $\mathbb{V}(U_i) = \mathbb{E}\left({U_i}^2\right) - \mathbb{E}(U_i)^2 = 1$ avec $\mathbb{E}(U_i) = 0$ donc $\mathbb{E}\left({U_i}^2\right) = 1$.
De plus, $\mathbb{E}\left(\sum_{i=1}^{n} {U_i}^2\right) = \sum_{i=1}^{n} \mathbb{E}\left({U_i}^2\right)$ donc $\mathbb{E}\left(\sum_{i=1}^{n} {U_i}^2\right) = n$.

Théorème (Somme de variables du Khi-deux) :
Si X et Y sont deux variables indépendantes de lois respectives $\chi^2(p)$ et $\chi^2(q)$ alors $X+Y \sim \chi^2(p+q)$.

Théorème de Cochran :
Soient k variables aléatoires indépendantes $X_1, \ldots, X_k$ suivant la loi normale $\mathcal{N}(\mu; \sigma)$.
La variable $\dfrac{kS^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(k-1)$.

Il en résulte que $\mathbb{E}\left(\frac{kS^2}{\sigma^2}\right) = k - 1$ ce qui conduit à la relation suivante :

$$\mathbb{E}(SCE) = E\left(\sum_{i=1}^{k} \left(X_i - \overline{X}^2\right)\right) = (k-1)\sigma^2 \tag{5}$$

En outre, on a : $\mathbb{E}\left(\frac{k}{k-1} S^2\right) = \sigma^2$.
C'est ce résultat qui justifie qu'une estimation ponctuelle de la variance, à partir de la variance s^2 d'un échantillon de taille k, est donnée par :

$$\widehat{\sigma}^2 = \frac{k}{k-1} s^2 \tag{6}$$

IV.2 Fondement théoriques

Les hypothèses sont les suivantes :

- L'erreur résiduelle est distribuée, dans chaque modalité (opérateur ou laboratoire), suivant la même loi normale $\mathcal{N}(0; \sigma)$.
- Les différents opérateurs ou laboratoires susceptibles d'appliquer la méthode d'essai introduisent également un terme d'erreur noté α_i indépendant du précédent.
  Chaque variable α_i (associée à l'opérateur i) est donc distribuée suivant une loi normale d'espérance nulle.

Considérons p opérateurs (laboratoires) avec n répétitions de mesures pour chacun d'entre eux.
On notera $N = np$ le nombre total de mesures.
Le modèle correspondant à ces hypothèses est le suivant :

$$X_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij} \tag{7}$$

où les variables aléatoires X_{ij} et ε_{ij} sont respectivement égales à la j-ème mesure et au j-ème résidu pour l'opérateur i.

Chaque variable ε_{ij} suit la loi $\mathcal{N}(0; \sigma_r)$ où σ_r correspond à l'écart-type de répétabilité.
Chaque variable α_i suit la loi $\mathcal{N}(0; \sigma_{ol})$ où σ_{ol} correspond à l'écart-type du facteur "Opérateur" ou "Laboratoire".

La formule (7) conduit à la relation suivante :

$$\mathbb{V}(X_{ij}) = \mathbb{V}(\mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}) = \mathbb{V}(\alpha_i) + \mathbb{V}(\varepsilon_{ij})$$

La variance totale, appelée variance de reproductibilité, correspond à :

$$\sigma_R^2 = \sigma_r^2 + \sigma_{ol}^2 \tag{8}$$

IV.3 Estimations des variances de répétabilité et de reproductibilité

Déterminons une estimation de la variance de repétabilité :
On a : $SCE_{res} = \sum_{i=1}^{p} \left(\sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{ij}^2 \right)$ où chacune des variables ε_{ij} suit la loi $\mathcal{N}(0; \sigma_r)$ soit $\frac{\varepsilon_{ij}}{\sigma_r}$ suit la loi $\mathcal{N}(0; 1)$.
D'après le théorème de Cochran, la variable $\dfrac{SCE_i}{{\sigma_r}^2} = \sum_{j=1}^{n} \left(\dfrac{\varepsilon_{ij}}{\sigma_r} \right)^2$ suit la loi $\chi^2(n-1)$.
Ainsi, $\dfrac{SCE_{res}}{\sigma_r^2} = \sum_{i=1}^{p} \dfrac{SCE_i}{\sigma_r^2}$ suit la loi $\chi^2(p(n-1))$.
On en déduit que : $\mathbb{E}\left(\frac{SCE_{res}}{\sigma_r^2} \right) = n(p-1) = np - p = N - p$ ce qui conduit à (1) :

$$\mathbb{E}\left(\frac{SCE_{res}}{N-p} \right) = \mathbb{E}(CM_{res}) = {\sigma_r}^2$$

Cherchons désormais une estimation de la variance de reproductibilité :
On rappelle que : $SCE_{fact} = n \sum_{i=1}^{p} \left(\overline{X_i} - \overline{X} \right)^2$.
Il s'avère que $\sum_{i=1}^{p} \left(\overline{X_i} - \overline{X} \right)^2$ est une SCE associée à p variables $\overline{X_i}$ de moyenne $\overline{X}$ et de variance notée V donc, en utilisant la relation (5), on a : $\mathbb{E}\left(\sum_{i=1}^{p} \left(\overline{X_i} - \overline{X} \right) \right)^2 = (p-1)V$.
Il en résulte que : $\mathbb{E}(SCE_{fact}) = n(p-1)V$.

En outre, le modèle $X_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$ et la relation $\overline{X_i} = \dfrac{1}{n}\displaystyle\sum_{j=1}^{n} X_{ij}$ conduisent à la relation

$$\overline{X_i} = \mu + \alpha_i + \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{ij}$$

Ainsi, $V = \mathbb{V}\left(\overline{X_i}\right) = \mathbb{V}\left(\alpha_i\right) + \dfrac{1}{n^2}\displaystyle\sum_{j=1}^{n} \mathrm{Var}\left(\varepsilon_{ij}\right)$.

On a donc : $V = {\sigma_{ol}}^2 + \dfrac{1}{n^2} \times n{\sigma_r}^2 = {\sigma_{ol}}^2 + \dfrac{1}{n}{\sigma_r}^2$ ce qui permet d'écrire que :

$\mathbb{E}\left(SCE_{fact}\right) = n(p-1)\left({\sigma_{ol}}^2 + \dfrac{1}{n}{\sigma_r}^2\right)$.

On a donc : $\mathbb{E}\left(SCE_{fact}\right) = n(p-1){\sigma_{ol}}^2 + (p-1){\sigma_r}^2$ et $CM_{fact} = \frac{SCE_{fact}}{p-1}$ donc

$$\mathbb{E}\left(CM_{fact}\right) = n{\sigma_{ol}}^2 + {\sigma_r}^2$$

Comme $\mathbb{E}\left(CM_{res}\right) = {\sigma_r}^2$, on a : $\mathbb{E}\left(CM_{fact}\right) = n{\sigma_{ol}}^2 + \mathbb{E}\left(CM_{res}\right)$. On peut donc en déduire que :

$$\mathbb{E}\left(\frac{CM_{fact} - CM_{res}}{n}\right) = {\sigma_{ol}}^2 \tag{9}$$

La relation (8) nous permet d'obtenir la formule (3) :

$$\mathbb{E}\left(\frac{CM_{fact} - CM_{res}}{n}\right) + \mathbb{E}\left(CM_{res}\right) = {\sigma_R}^2$$