

Q	QUESTIONNAIRE — RECHERCHE DE SOURCES DE VARIABILITÉ HPLC		Réf : QM-HPLC-VAR-001	Version : 1.0
	<h1>QUESTIONNAIRE DE RECHERCHE DE VARIABILITÉ DE MESURE HPLC</h1> <p>Investigation structurée des sources d'écarts analytiques — 4 familles causales</p>			

Laboratoire	_____	Date de l'investigation	_____/_____/_____
Instrument HPLC	[ID équipement] _____	Méthode analytique	[Réf méthode] _____
Investigateur(s)	_____	Motif de l'investigation	<input type="checkbox"/> OOT <input type="checkbox"/> OOS <input type="checkbox"/> Dérive SST <input type="checkbox"/> Audit <input type="checkbox"/> Routine
Paramètre(s) en écart	[RSD, Rs, tR, aire, facteur asymétrie] _____	Valeur observée / Valeur attendue	Obs : _____ / Attendu : _____

Mode d'utilisation :

☐ Cochez chaque case correspondant à votre situation.
 ☐ Notez les valeurs mesurées dans les champs prévus.
 ☐ Calculez $RSD = (\text{écart-type} / \text{moyenne}) \times 100$.
 ☐ Utilisez les seuils d'alerte pour prioriser vos actions.

A

SOURCES INSTRUMENTALES
 Contribution estimée : ~35% de la variabilité totale (débit pulsé, bruit détecteur, usure)

A.1 — POMPE

Q.A1.1 — Le débit nominal est-il vérifié par pesée ? Méthode : peser 1 mL collecté, comparer à la densité solvant. Critère : $\pm 0,02$ mL/min <input type="checkbox"/> Non vérifié <input type="checkbox"/> Conforme ($< \pm 0,5\%$) <input type="checkbox"/> Dérive détectée ($> \pm 0,5\%$)	Q.A1.2 — Observe-t-on des pulsations de pression ? Critère : variation pression $> \pm 5$ bar = pulsations excessives → vérifier pistons/clapets <input type="checkbox"/> Aucune pulsation <input type="checkbox"/> Pulsations faibles <input type="checkbox"/> Pulsations importantes
Q.A1.3 — Date de remplacement des joints de pompe ? Fréquence recommandée : 6 à 12 mois selon usage / type de solvant Date dernier remplacement : _____ <input type="checkbox"/> Dans les délais <input type="checkbox"/> Dépassé	Q.A1.4 — Y a-t-il des fuites détectées sur le circuit ? Vérifier : raccords, joints, vannes de purge, drains, waste <input type="checkbox"/> Aucune fuite <input type="checkbox"/> Micro-fuite détectée <input type="checkbox"/> Fuite significative

Débit mesuré (mL/min)	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Mesure 4	Mesure 5
Mesure 1					

Q	QUESTIONNAIRE — RECHERCHE DE SOURCES DE VARIABILITÉ HPLC				Réf : QM-HPLC-VAR-001	Version : 1.0
Mesure 2						
Mesure 3						
Mesure 4						
Mesure 5						
Moyenne / RSD	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$

A.2 — INJECTEUR / AUTOSAMPLER

Q.A2.1 — La reproductibilité des injections est-elle vérifiée ?

Critère ICH : RSD aire pic $\leq 1,0\%$ sur 6 injections consécutives du standard

☐ RSD $< 0,5\%$ (excellent) ☐ RSD $0,5-1,0\%$ (acceptable) ☐ RSD $> 1,0\%$ (à investiguer)

Q.A2.2 — Y a-t-il un effet mémoire (carry-over) ?

Test : injecter blanc après échantillon concentré. Critère : signal blank $< 0,1\%$ signal sample

☐ Non détecté ☐ Carry-over $< 0,1\%$ ☐ Carry-over détecté ($> 0,1\%$)

Q.A2.3 — Le volume d'injection est-il conforme ?

Vérifier avec solvant étalon + détection UV. Tolérance : $\pm 2\%$ du volume nominal

Volume nominal : _____ μL Volume mesuré : _____ μL ☐ Conforme ☐ Hors tolérance

Q.A2.4 — La qualité de la needle/aiguille a-t-elle été vérifiée ?

Inspecter : déformation, obstruction, mauvais positionnement dans vial

☐ Aiguille conforme ☐ Déformée / à remplacer ☐ Positionnement corrigé

Reproductibilité injections — Aire pic (UA)	Inj. 1	Inj. 2	Inj. 3	Inj. 4	Inj. 5
Mesure 1					
Mesure 2					
Mesure 3					
Mesure 4					
Mesure 5					
Moyenne / RSD	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$	$\bar{x} =$ RSD = $\sigma =$

A.3 — DÉTECTEUR UV / DAD

Q.A3.1 — L'âge et l'intensité de la lampe UV sont-ils connus ?

Q.A3.2 — Le bruit de fond (noise) de la ligne de base est-il acceptable ?

Q	QUESTIONNAIRE — RECHERCHE DE SOURCES DE VARIABILITÉ HPLC	Réf : QM-HPLC-VAR-001	Version : 1.0
	<p>Durée de vie typique : 1 000–2 000 h. Vérifier dans le journal d'utilisation de l'instrument.</p> <p>Heures lampe : ____h Seuil remplacement : ____h <input type="checkbox"/> OK <input type="checkbox"/> Proche limite <input type="checkbox"/> Dépassé</p>	<p>Critère : bruit < 0,5 mAU (phase mobile pure, débit nominal, λ analyse)</p> <p><input type="checkbox"/> Bruit < 0,5 mAU (conforme) <input type="checkbox"/> Bruit 0,5–2 mAU (attention) <input type="checkbox"/> Bruit > 2 mAU (action)</p>	
<p>Q.A3.3 — La longueur d'onde est-elle calibrée ?</p> <p>Vérifier avec solution standard (ex : HClO₄ ou standards deuterium). Tolérance : ± 1 nm</p> <p>λ nominale : ____nm λ mesurée : ____nm Écart : ____nm <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> À recalibrer</p>		<p>Q.A3.4 — Une dérive de la ligne de base est-elle observée ?</p> <p>Observer durant 30 min sans injection. Cause possible : lampe vieillissante, bulles, T° instable</p> <p><input type="checkbox"/> Aucune dérive <input type="checkbox"/> Dérive lente (< 1 mAU/h) <input type="checkbox"/> Dérive rapide (> 1 mAU/h)</p>	

A.4 — COLONNE CHROMATOGRAPHIQUE

<p>Q.A4.1 — Quel est le nombre d'injections cumulées ?</p> <p>Limite qualifiée typique : 500–1 500 injections selon phase/produit. Documenter dans le logbook colonne.</p> <p>Injections cumulées : ____ Limite qualifiée : ____ <input type="checkbox"/> OK <input type="checkbox"/> > 80% <input type="checkbox"/> Dépassée</p>	<p>Q.A4.2 — La pression système a-t-elle augmenté ?</p> <p>Comparer pression actuelle à la pression de référence (qualif. initiale). Seuil : +20% → colmatage</p> <p>P référence : ____bar P actuelle : ____bar Écart : ____bar <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Colmatage suspect</p>
<p>Q.A4.3 — Les temps de rétention ont-ils dérivé ?</p> <p>Comparer au tR de référence. Seuil OOT : dérive > $2 \times \sigma$ sur carte de contrôle</p> <p>tR référence : ____min tR actuel : ____min Δ : ____min <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Dérive détectée</p>	<p>Q.A4.4 — La résolution et l'efficacité (N) ont-elles diminué ?</p> <p>SST : $N \geq 2\,000$ th. plates; $R_s \geq 2,0$; facteur queue $\leq 2,0$ (USP <621>)</p> <p>N actuel : ____ R_s actuel : ____ TF : ____ <input type="checkbox"/> SST PASS <input type="checkbox"/> SST FAIL</p>

B	SOURCES OPÉRATEUR
	Contribution estimée : ~20% — pipetage, préparation échantillons, intégration

<p>Q.B1 — Les pipettes/micropipettes sont-elles calibrées ? Traçabilité métrologique requise (COFRAC ou équivalent). Fréquence : 6–12 mois</p> <p><input type="checkbox"/> Calibrées + tracées <input type="checkbox"/> Calibrées non tracées <input type="checkbox"/> Non calibrées (risque majeur)</p> <p>Date last étalonnage : _____ Prochain : _____</p>	<p>Q.B2 — La technique de pipetage est-elle rigoureuse ? Vérifications : pré-mouillage cône, angle 45°, délai aspiration/distribution, bulles</p> <p><input type="checkbox"/> Technique conforme (formée) <input type="checkbox"/> Ecart constaté <input type="checkbox"/> Formation requise</p>
<p>Q.B3 — La balance analytique est-elle vérifiée ? Vérification journalière avec poids étalon classe E2/F1. Tolérance pesée : ± 0,1 mg</p> <p><input type="checkbox"/> Vérifiée chaque jour <input type="checkbox"/> Vérif. hebdo seulement <input type="checkbox"/> Non vérifiée récemment</p>	<p>Q.B4 — La préparation de la phase mobile est-elle reproductible ? pH : ± 0,05 unité ; composition : ± 0,5% v/v ; dégazage : 15 min US ou hélium.</p> <p>pH mesuré : _____ pH cible : _____ <input type="checkbox"/> Dégazage OK <input type="checkbox"/> Composition vérifiée</p>
<p>Q.B5 — Les dilutions des échantillons sont-elles tracées ? Vérifier le cahier labo : facteur de dilution, volume, solvant de reprise, température</p> <p><input type="checkbox"/> Tracées + vérifiées <input type="checkbox"/> Tracées non vérifiées <input type="checkbox"/> Non tracées</p>	<p>Q.B6 — La séquence d'injection est-elle optimisée ? Ordre conseillé : blanc → SST → étalons (×3) → échantillons → SST → étalon de fin</p> <p><input type="checkbox"/> Séquence conforme SOP <input type="checkbox"/> Séquence modifiée (justifier) <input type="checkbox"/> Sans SST fin (risque)</p>
<p>Q.B7 — L'intégration des pics est-elle manuelle ou automatique ? L'intégration manuelle introduit une variabilité opérateur. Documenter les paramètres d'intégration.</p> <p><input type="checkbox"/> Auto. (paramètres figés SOP) <input type="checkbox"/> Semi-manuelle documentée <input type="checkbox"/> Manuelle non tracée</p>	<p>Q.B8 — L'opérateur a-t-il été formé récemment ? Qualification initiale + habilitation méthode requises. Fréquence re-formation : 2 ans</p> <p><input type="checkbox"/> Habilité + à jour <input type="checkbox"/> Habilité (> 2 ans) <input type="checkbox"/> Nouvel opérateur non habilité</p>

Test reproductibilité inter-opérateurs — RSD aire pic (%)	Opérateur A	Opérateur B	Opérateur C
Mesure 1			
Mesure 2			
Mesure 3			
Mesure 4			
Mesure 5			
Moyenne / RSD	\bar{x} = σ = RSD =	\bar{x} = σ = RSD =	\bar{x} = σ = RSD =

C	SOURCES ENVIRONNEMENTALES
	Contribution estimée : ~17% — T° ambiante, humidité, vibrations, alimentation électrique

Q QUESTIONNAIRE — RECHERCHE DE SOURCES DE VARIABILITÉ HPLC		Réf : QM-HPLC-VAR-001	Version : 1.0
Q.C1 — La température ambiante est-elle stable et enregistrée ? Seuil : T° lab ± 2°C max. Une variation de 5°C peut décaler tR de 0,3–0,5 min (composés sensibles) T° mesurée : ____°C Spécification : ____±____°C <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Fluctuation détectée		Q.C2 — L'humidité relative est-elle contrôlée ? RH > 60% peut provoquer évaporation phase mobile aqueuse, condensation électronique HR mesurée : ____% Seuil alerte : 60% <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> HR > 60% (action requise)	
Q.C3 — Y a-t-il des sources de vibrations à proximité ? Centrifugeuses, agitateurs, portes battantes, passages fréquents → perturbent détection haute sensibilité <input type="checkbox"/> Aucune vibration signalée <input type="checkbox"/> Vibrations faibles <input type="checkbox"/> Vibrations > 0,5 µm (action)		Q.C4 — L'alimentation électrique est-elle protégée ? UPS (onduleur) recommandé + prise dédiée pour HPLC. Variations tension > ±5% = risque dérive <input type="checkbox"/> UPS installé + vérifié <input type="checkbox"/> Prise standard sans protection <input type="checkbox"/> Micro-coupures signalées	

Paramètres environnementaux journaliers	T° (°C)	HR (%)	P atm (hPa)
Mesure 1			
Mesure 2			
Mesure 3			
Mesure 4			
Mesure 5			
Moyenne / RSD	\bar{x} = σ = RSD =	\bar{x} = σ = RSD =	\bar{x} = σ = RSD =

D SOURCES MÉTHODOLOGIQUES

Contribution estimée : ~28% — standards, concentrations, phase mobile, robustesse méthode

<p>Q.D1 — La pureté et la stabilité des standards sont-elles vérifiées ? Vérifier certificat d'analyse (CoA), date d'expiration, conditions de stockage (T°, lumière, humidité) Pureté déclarée : ____% Date expiration : ____ <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Expiré / suspect</p>	<p>Q.D2 — Les concentrations de travail sont-elles dans la gamme linéaire ? Trop faible → proche LOQ → variabilité élevée. Trop élevé → saturation détecteur → non linéaire Cible (% gamme étalon) : ____% <input type="checkbox"/> Dans gamme linéaire <input type="checkbox"/> < LOQ <input type="checkbox"/> > saturation</p>												
<p>Q.D3 — La stabilité des solutions préparées est-elle documentée ? Référence : données de validation méthode. Respecter conditions : T°, lumière, récipient hermétique Durée stabilité validée : ____h Heure préparation : ____h <input type="checkbox"/> Dans délai <input type="checkbox"/> Dépassé</p>	<p>Q.D4 — Le pH de la phase mobile est-il contrôlé avant chaque série ? Seuil critique : ΔpH > 0,1 unité peut modifier drastiquement la sélectivité (composés ionisables) pH cible : ____ pH mesuré : ____ ΔpH : ____ <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Hors tolérance</p>												
<p>Q.D5 — Les paramètres critiques de la méthode sont-ils dans la plage de robustesse validée ? Paramètres critiques identifiés lors du développement / étude de robustesse (DoE Plackett-Burman)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Valeur cible</th> <th>Valeur actuelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Débit (mL/min)</td> <td>____</td> <td>____</td> </tr> <tr> <td>T° four (°C)</td> <td>____</td> <td>____</td> </tr> <tr> <td>% solvant B</td> <td>____</td> <td>____</td> </tr> </tbody> </table>	Paramètre	Valeur cible	Valeur actuelle	Débit (mL/min)	____	____	T° four (°C)	____	____	% solvant B	____	____	<p>Q.D6 — Les étalons de contrôle (système + bracketing) sont-ils inclus ? Bracketing = standard avant + après chaque groupe d'échantillons. SST début + fin de séquence requis. <input type="checkbox"/> SST début OK <input type="checkbox"/> SST fin OK <input type="checkbox"/> Bracketing complet <input type="checkbox"/> Bracketing absent</p> <p>Q.D7 — La sélectivité de la méthode est-elle suffisante pour la matrice ? Vérifier : résolution Rs ≥ 2,0 entre le principal et l'impureté la plus proche. Facteur queue ≤ 2,0. Rs(Principal/Imp.A) : ____ <input type="checkbox"/> ≥ 2,0 (conforme) <input type="checkbox"/> < 2,0 (investiguer)</p>
Paramètre	Valeur cible	Valeur actuelle											
Débit (mL/min)	____	____											
T° four (°C)	____	____											
% solvant B	____	____											

E SYNTHÈSE — PRIORISATION DES CAUSES IDENTIFIÉES

Classer les causes par contribution estimée et urgence d'action

#	Source de variabilité identifiée	Famille (A/B/C/D)	Impact estimé (Faible/Moy/Fort)	Urgence (A / B / C)	Statut
1		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos
2		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos
3		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos

Q QUESTIONNAIRE — RECHERCHE DE SOURCES DE VARIABILITÉ HPLC		Réf : QM-HPLC-VAR-001	Version : 1.0		
4		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos
5		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos
6		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Fort	<input type="checkbox"/> A (urgent) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> Ouvert <input type="checkbox"/> Clos

Recommandation Minitab — Gage R&R :

Pour quantifier la contribution de chaque source, réaliser une étude MSA (Measurement System Analysis) via :

1. Gage R&R croisé (Stat > Outils qualité > Gage R&R > Croisé) — 3 opérateurs × 10 pièces × 2 répétitions
2. Critère d'acceptation : %Contribution VarComp ≤ 10% (excellent) / ≤ 30% (acceptable) / > 30% (inacceptable)
3. Interpréter : %Reprod. (= opérateur) vs %Répétabilité (= instrument) pour cibler l'action corrective

F CONCLUSIONS ET SIGNATURES

Conclusions de l'investigation :

Cause(s) principale(s) retenue(s) :

Analyste	Responsable QC	Approbation
Nom : _____ Date : _____ _____ Signature	Nom : _____ Date : _____ _____ Signature	Nom : _____ Date : _____ _____ Signature

Référence : Section 1.4 — "Les sources de variabilité : d'où viennent les écarts ?" (Berkani R., HPLC sous Contrôle : Maîtrise Statistique, 2026)