

CHAPITRE 7

ANALYSE DES SYSTÈMES DE MESURE
(MSA)

Appliquée aux Analyses HPLC

Cardiotat® 40 mg (Propranolol HCl) | Méthode METH-HPLC-CARD-001

CHAMP	INFORMATION
Référence	MSA-HPLC-CARD-001
Produit	Comprimés Cardiotat® 40 mg – Propranolol chlorhydrate
Méthode	METH-HPLC-CARD-001 – Dosage HPLC-UV
Laboratoire	QC Analytics – Site de SITE 1
Objectif MSA	Évaluer la fiabilité du système de mesure avant validation ICH Q2(R2)
Date	Avril 2026
Design	Gage R&R Croisé : 10 Parts × 3 Opérateurs × 3 Réplicats = 90 mesures
DIAGNOSTIC	⚠ SYSTÈME INACCEPTABLE – Actions correctives requises avant validation ICH Q2(R2)

Introduction

Dans l'environnement pharmaceutique, la fiabilité des résultats analytiques constitue l'un des fondements essentiels de la décision qualité. Les données générées par les méthodes analytiques – notamment celles obtenues par chromatographie liquide haute performance – servent à démontrer la conformité d'un médicament vis-à-vis de ses spécifications, à assurer le suivi de sa stabilité et à garantir la sécurité du patient.

La HPLC est aujourd'hui l'une des techniques analytiques les plus utilisées dans les laboratoires pharmaceutiques pour la quantification des principes actifs et des impuretés. Toutefois, comme tout système de mesure, elle est sujette à des sources de variabilité : variabilité instrumentale, variabilité liée aux analystes, variabilité due aux préparations d'échantillons ou encore variabilité environnementale.

Dans ce contexte, l'Analyse des Systèmes de Mesure (MSA – Measurement System Analysis) constitue un outil méthodologique essentiel pour quantifier et maîtriser ces sources d'erreur. L'objectif principal de la MSA est de déterminer dans quelle mesure la variabilité observée dans les résultats analytiques provient du système de mesure lui-même, et non de la variabilité réelle du produit analysé.

QUESTION FONDAMENTALE MSA : « Cette variabilité vient-elle du produit (le procédé) ou de l'instrument (le système de mesure) ? »

Spécificités du laboratoire pharmaceutique

- Échantillons destructifs : Contrairement à une mesure de diamètre avec un pied à coulisse (non destructif), en HPLC, on injecte et on détruit l'échantillon. Cela complexifie les études de reproductibilité.
- Facteur humain prépondérant : L'analyste (préparation de l'échantillon, dilution, pesée) est souvent la plus grande source de variabilité, plus que la machine elle-même.
- Objectif principal : Valider que la variation du système de mesure est faible par rapport aux spécifications du produit (Limites de Spécifications) ou par rapport à la variation totale du procédé.

7.1 Concepts de l'Analyse des Systèmes de Mesure en laboratoire pharmaceutique

L'Analyse des Systèmes de Mesure a été initialement développée dans l'industrie manufacturière afin d'évaluer la capacité des instruments de contrôle dimensionnel à détecter des variations de production. En laboratoire pharmaceutique, la nature des mesures est sensiblement différente : les analyses reposent sur des méthodes physico-chimiques complexes impliquant plusieurs étapes successives, chacune pouvant introduire une source de variabilité supplémentaire.

L'évaluation d'un système de mesure en laboratoire ne se limite pas à la performance de l'instrument analytique lui-même. Elle doit prendre en compte l'ensemble de la chaîne analytique :

- La préparation des solutions standards et des échantillons
- La manipulation par l'analyste
- La stabilité des solutions
- Les conditions chromatographiques
- Le traitement des données

7.1.1 Définitions Clés : Fidélité et ses Composantes

A. La Répétabilité (Équipement)

C'est la variation intrinsèque de l'instrument lui-même lorsqu'il est utilisé dans des conditions stables. En pratique HPLC, elle capture : la stabilité de l'instrument et la précision des injections, la reproductibilité du volume injecté, les fluctuations du détecteur et les variations aléatoires d'intégration.

B. La Reproductibilité (Analyste)

C'est la variation due aux différentes conditions d'utilisation. En pratique HPLC, elle capture : l'erreur de pipetage et l'habileté à préparer les dilutions, la différence de technique de manipulation, l'interprétation différente des consignes de la SOP analytique.

7.1.2 Exigences Réglementaires

Guide	Référence	Attente concrète
ICH Q2(R2)	Section 5 : Validation	Répétabilité et fidélité intermédiaire requises → composantes MSA
USP <1225>	Compendial Procedures	Precision includes repeatability and intermediate precision → décomposition de variance requise
ISO/IEC 17025	Clause 7.7 : Assurance qualité	Laboratories shall monitor the validity of results... including statistical techniques
FDA Process Validation	Stage 3 : CPV	Measurement system analysis should be performed to ensure data reliability
EMA GMP Annex 11	Systèmes informatisés	Critical systems should be qualified... including analytical instruments

MESSAGE CLÉ : La MSA n'est pas une option "industrielle" importée en pharma. C'est une exigence réglementaire implicite pour démontrer que vos données analytiques sont fiables.

7.2 Études de fidélité : répétabilité et reproductibilité

Répétabilité

La répétabilité correspond à la variabilité observée lorsque les mesures sont répétées dans des conditions identiques : même analyste, même instrument, même laboratoire, court intervalle de temps. Dans le cas d'une analyse HPLC, la répétabilité peut être influencée par la stabilité de l'instrument chromatographique, la précision des injections, la reproductibilité du volume d'injection, la stabilité du détecteur et les fluctuations de la phase mobile.

Reproductibilité

La reproductibilité correspond à la variabilité introduite par des facteurs externes tels que différents analystes, différents instruments, différents laboratoires ou différents jours d'analyse. Dans un laboratoire pharmaceutique, la reproductibilité est particulièrement importante lorsque plusieurs analystes réalisent la même méthode analytique dans le cadre du contrôle qualité ou des études de stabilité.

Relation MSA – Incertitude de mesure

Les composantes issues de la MSA s'intègrent dans le budget d'incertitude selon la relation :

$$u_{\text{mesure}} = \sqrt{(u_{\text{repeat}}^2 + u_{\text{reprod}}^2 + u_{\text{bias}}^2)}$$

Cette approche permet d'estimer l'incertitude globale associée aux résultats analytiques et d'évaluer le risque de décision lors de la comparaison avec les spécifications réglementaires.

7.3 Études Gage R&R : approches croisée et emboîtée

Gage R&R Croisé (Crossed)

Dans une étude croisée, chaque analyste mesure chaque échantillon plusieurs fois. Cette approche permet d'estimer séparément : la variabilité entre pièces (échantillons), la variabilité entre opérateurs, et l'interaction opérateur × échantillon. Cette configuration est la plus utilisée lorsque tous les analystes sont capables de mesurer les mêmes échantillons.

Procédure Minitab® :

Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de R&R de l'instrumentation (croisée)

Gage R&R Emboîté (Nested)

Dans certaines situations, chaque analyste analyse un ensemble d'échantillons différent. Les échantillons sont alors « emboîtés » dans les analystes. Cette situation peut se produire dans les études inter-laboratoires ou lorsque les échantillons sont détruits lors de l'analyse.

Procédure Minitab® :

Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de R&R de l'instrumentation (emboîtée)

7.4 Critères d'acceptation des études MSA

Indicateur	Valeur / Interprétation	Signification Pratique
% Contribution < 10 %	Excellent	Système de mesure excellent – Validation possible immédiatement
% Contribution 10–30 %	Acceptable selon contexte	Acceptable avec précautions – Amélioration conseillée
% Contribution > 30 %	INACCEPTABLE	Action corrective REQUISE – Ne pas valider en l'état
ndc ≥ 5	Système discriminant	Le système distingue au moins 5 niveaux de qualité différents
ndc < 5	Système aveugle	Variabilité du système trop élevée pour distinguer les qualités

7.5 Évaluation de la justesse et de la linéarité

Justesse (Bias)

La justesse correspond à l'écart entre la valeur moyenne mesurée et la valeur de référence. Dans Minitab®, l'analyse de biais peut être réalisée via :

Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de biais de l'instrumentation

Linéarité

La linéarité évalue si le biais du système de mesure reste constant sur toute la plage de mesure. Cette analyse est particulièrement importante pour les méthodes HPLC utilisées pour la quantification de concentrations variables de principe actif ou d'impuretés.

Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de linéarité et de biais de l'instrumentation

Intégration dans l'incertitude de mesure

Les résultats d'une étude MSA constituent une composante essentielle dans l'estimation de l'incertitude de mesure. Les composantes issues de la MSA, notamment la répétabilité et la reproductibilité, sont intégrées dans le budget d'incertitude selon la relation :

$$u_{\text{mesure}} = \sqrt{(u_{\text{repeat}}^2 + u_{\text{reprod}}^2 + u_{\text{bias}}^2)}$$

7.6 Étude de Cas Complète – MSA pour HPLC

Produit : Comprimés Cardiotat® 40 mg (Propranolol HCl) | Méthode : METH-HPLC-CARD-001 | Laboratoire : QC Analytics – SITE 1 | Date : Avril 2026 | Réf. : MSA-HPLC-CARD-001

Design Expérimental de l'Étude MSA

L'étude adopte un design Gage R&R croisé (Crossed) complet selon le principe suivant :

- 10 Parts (P1–P10) couvrant la plage 80–120 µg/mL avec différentes matrices
- 3 Opérateurs (A1, A2, A3) : analystes qualifiés du laboratoire QC
- 3 Réplicats par combinaison Part × Opérateur
- Total : $10 \times 3 \times 3 = 90$ mesures indépendantes

Part	Description	Conc. Cible	Matrice	Justification
P1	Standard bas	80 µg/mL	Standard pur	Limite inférieure de linéarité
P2	Mélange impuretés bas	85 µg/mL	Avec 0,1 % Imp_A	Matrice complexe, niveau bas
P3	Produit fini bas	80 % comprimé	Comprimé broyé	Matrice réelle, niveau bas
P4	Standard cible	100 µg/mL	Standard pur	Point de référence central
P5	Produit fini cible	100 % comprimé	Comprimé broyé	Usage principal en routine
P6	Standard haut	120 µg/mL	Standard pur	Limite supérieure de linéarité
P7	Produit fini haut	120 % comprimé	Comprimé broyé	Matrice réelle, niveau haut
P8	Mélange dégradation	100 + 0,5 % dégr.	Avec dégradants	Worst-case pour spécificité
P9	Placebo + spike	100 µg/mL spike	Matrice placebo	Évaluation des interférences
P10	Référence certifiée CRM	CRM 100 µg/mL	CRM certifié	Valeur de référence pour biais – Étude Type 1

7.6.1 Étude de Type 1 : Évaluation de la répétabilité instrumentale

Objectif : Évaluer la variabilité du système de mesure sur un échantillon de référence stable (CRM P10 – 100 µg/mL), sans influence opérateur. Données utilisées : P10 mesuré 9 fois (3 analystes × 3 réplicats).

Procédure Minitab® : Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Gage Run Chart

Paramètre	Valeur observée	Critère d'acceptation	Interprétation	Statut
% Biais	+0,24 %	< ±2,0 %	Biais très faible	✓
% Répétabilité / Tolérance	7,24 %	< 10 %	Variabilité maîtrisée	✓
Cg (Capabilité Type 1)	2,76	≥ 1,33	Instrument capable	✓
Cgk (Capabilité centrée)	2,43	≥ 1,33	Pas de biais significatif	✓

✓ CONCLUSION TYPE 1 : SYSTÈME INSTRUMENTATION CAPABLE – La répétabilité et l'absence de biais significatif sont démontrées sur l'échantillon de référence.

7.6.2 Étude de Linéarité et Biais

Objectif : Vérifier que la précision et l'exactitude du système sont constantes sur toute la plage 80–120 µg/mL. Tous les intervalles de confiance à 95 % des biais contiennent 0 et tous les biais sont bien à l'intérieur des lignes de spécification ±2 %.

Procédure Minitab® : Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de linéarité et biais

Critère	Valeur observée	Limite d'acceptation	Statut
Pente régression biais/conc.	-0,001 (p = 0,812)	p ≥ 0,05	✓ Pas de dérive du biais
Biais moyen global	-0,12 µg/mL (-0,08 %)	< ±2,0 %	✓ Biais négligeable
Biais maximal observé	-0,15 µg/mL à 100 µg/mL	< ±2,0 %	✓ Conforme
R² de la régression	0,2 %	Faible R² souhaité	✓ Linéarité du biais confirmée

✓ CONCLUSION LINÉARITÉ/BIAIS : SYSTÈME LINÉAIRE ET SANS BIAIS SIGNIFICATIF – La précision et l'exactitude sont constantes sur toute la plage 80–120 µg/mL.

7.6.3 Étude Gage R&R Croisée – Décomposition complète de la variabilité

Objectif : Quantifier la contribution relative de chaque source de variabilité (échantillon, analyste, interaction, erreur) à la variabilité totale des mesures.

Procédure Minitab® : Stat > Outils de la qualité > Étude de l'instrumentation > Étude de R&R de l'instrumentation (croisée)

Tableau ANOVA à double entrée avec interaction

Source	SC	ddl	CM	F	p-valeur	Sig.	Interprétation
Part (Pièce)	18 245,32	9	2 027,26	8 420,2	0,0000	***	Discrimine bien les échantillons ✓
Operator	1,8432	2	0,9216	3,83	0,0000	***	Biais inter-analystes → Problème reproductibilité ✗
Part × Operator	1,0428	18	0,0579	0,241	0,7781	ns	Pas d'interaction → Cohérence inter-analystes ✓
Erreur (Répétabilité)	14,448	60	0,2408	—	—	—	Variabilité intra-analyste
TOTAL	18 262,66	89	—	—	—	—	Variabilité totale (90 mesures)

Interprétation ANOVA

- Part (p = 0,000) : Les différences entre échantillons sont hautement significatives → le système discrimine bien les échantillons ✓**
- Operator (p = 0,0000) : Différence significative entre analystes → Problème de reproductibilité ✗**
- Interaction (p = 0,7781) : Pas d'interaction significative → les analystes mesurent tous les échantillons de façon cohérente ✓**

Composantes de Variance

Source	σ^2	σ	% Contribution	% Étude (6 σ)	Critère	Statut
Gage R&R TOTAL	0,4024	0,6344	~80 %	~85 %	< 10 %	X INACCEPTABLE
Répétabilité	0,2408	0,4907	~48 %	~52 %	< 5 %	X Élevée
Reproductibilité	0,1616	0,4020	~32 %	~35 %	< 5 %	X CRITIQUE
Opérateur seul	0,1081	0,3288	~22 %	~24 %	< 3 %	X Biais inter-op
Interaction Op×Pièce	0,0535	0,2313	~11 %	~12 %	Négligeable	✓ Acceptable
Part-to-Part	0,0500	0,2236	~10 %	~11 %	> 90 %	X Trop faible
ndc = 1 (Nb catégories)	—	—	ndc = 1	(requis ≥ 5)	≥ 5	X Système aveugle

Diagnostic – Interprétation des Graphiques Minitab®

1. Graphique Components of Variation

- % R&R global $\approx 80\%$ $\gg 30\%$ → Système INACCEPTABLE en l'état
- La barre de reproductibilité est nettement plus haute que celle de la répétabilité → La majeure partie de l'erreur provient de la différence entre les opérateurs
- La variation Part-to-Part est plus faible que la variation du système de mesure → le système « étouffe » la variabilité réelle du produit

2. Boxplot by Operator

- Décalage net : l'opérateur A2 obtient des résultats systématiquement plus hauts (moyenne $\sim 100,2$)
- L'opérateur A3 obtient des résultats plus bas (moyenne $\sim 99,6$)
- Cela confirme un biais systématique inter-opérateurs

3. Graphique Interaction Part × Operator

- Les lignes ne sont pas confondues mais sont parallèles et décalées verticalement
- Cela confirme un biais systématique entre les opérateurs (un « effet opérateur » pur)

4. Carte R (Range Chart)

- Les points sont à l'intérieur des limites de contrôle (LCS = 0,8581)
- Cela indique que chaque opérateur est cohérent avec lui-même → bonne précision intra-opérateur

5. Carte X-barre

- La plupart des points sont à l'intérieur des limites de contrôle → MAUVAIS signe en MSA
- Un système performant devrait avoir des points sortant des limites (= capable de distinguer les pièces)
- Ici, le système de mesure est trop « bruyant » par rapport à la tolérance

⚠ DIAGNOSTIC : SYSTÈME DE MESURE ACTUELLEMENT INACCEPTABLE Problème majeur : Reproductibilité (Variabilité inter-opérateurs) Conséquence : On ne peut pas distinguer si une variation de dosage vient d'un défaut de fabrication des comprimés ou simplement de la personne qui effectue l'analyse HPLC. $ndc = 1$: Le système de mesure ne peut pas distinguer différents niveaux de qualité du produit.

7.7 Recommandations

La validation ICH Q2(R2) NE DOIT PAS être lancée tant que le % de variation de l'étude n'est pas descendu sous 30 % (idéalement < 10 % pour un dosage de principe actif).

#	Action Corrective	Responsable	Délai	KPI & Vérification
1	Standardisation de la préparation : pesée (balance A), dilutions (pipette classe A), même temps de solubilisation / ultrasons	Responsable QC Analytique	J+7	Biais inter-op < 0,1 µg/mL – Nouveau Gage R&R
2	Réviser la SOP METH-HPLC-CARD-001 : ajouter étapes détaillées, photos de référence, éliminer toute ambiguïté	Rédacteur SOP + QA	J+10	SOP approuvée sans ambiguïté
3	Formation pratique commune : session 4h en labo pour A1, A2, A3 – harmonisation des gestes analytiques	Formateur Analytique	J+14	Test pratique réussi – Compétence vérifiée
4	Vérifier l'équipement : s'assurer que les 3 opérateurs utilisent le même autosampler et les mêmes flacons de phase mobile	Technicien Équipement	J+5	Fiche d'équipement tracée et conforme
5	Refaire l'étude Gage R&R complète après corrections – Objectif : % R&R < 10 %	Responsable MSA	J+21	% R&R < 10 % → Lancement validation ICH Q2(R2)