

Les Petits Déjeuners du



Réunion n°12 du Club des Laboratoires Accrédités

*Partage d'expériences, Evolutions dans le domaine de
l'accréditation, audits croisés*

Validation des méthodes

Les nouvelles portées suite à l'évolution du LAB REF 08

PROGRAMME

- I. Thématique : Validation des méthodes et nouvelles portées suite à l'évolution du LAB REF 08**

- II. Discussion autour d'écart d'audits COFRAC**

- III. Programme d'échanges d'auditeurs internes**

- IV. Visite : Laboratoire LANSE**



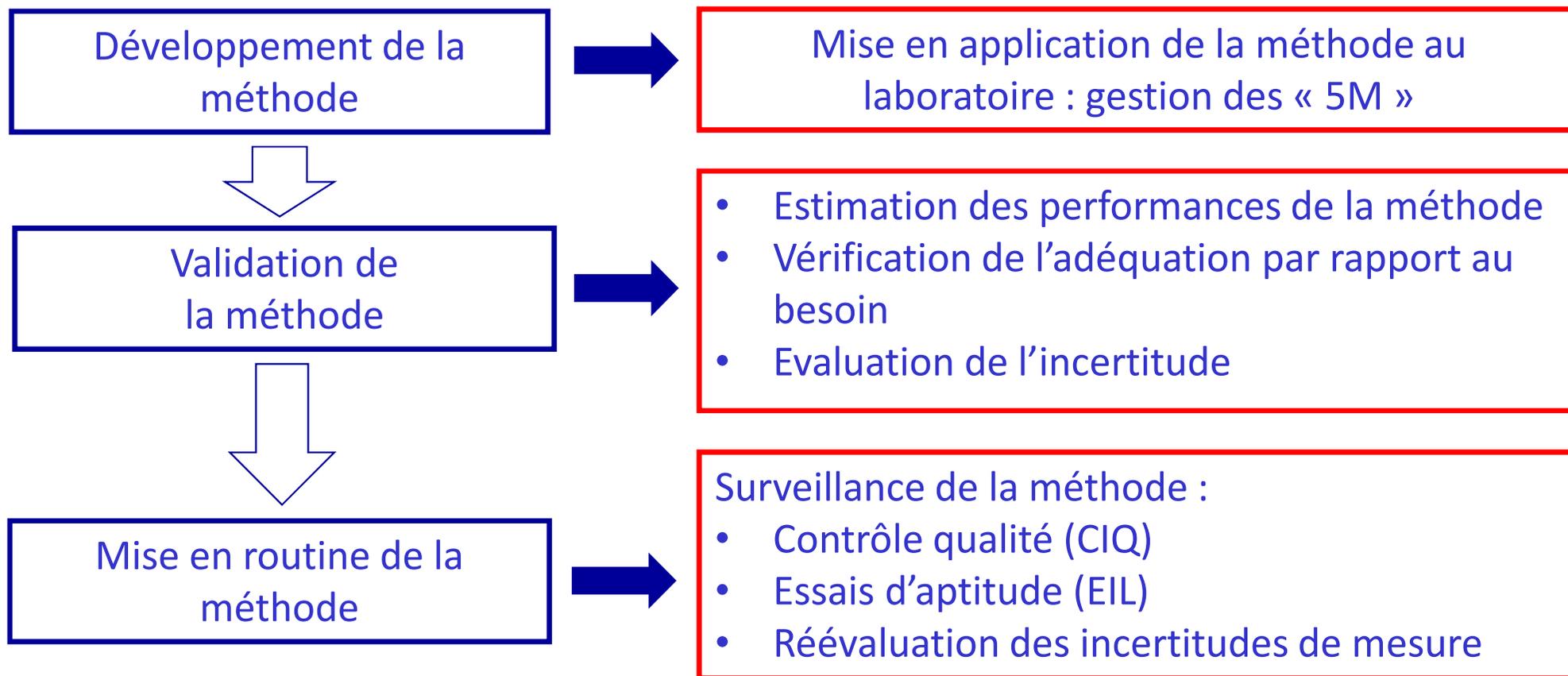
LE PARTENAIRE À VOTRE MESURE

Thématique : Validation des méthodes

1. Introduction
2. Prescriptions normatives pour la validation de méthodes
3. Portées d'accréditation : révision du LAB REF 08
4. Comment valider / vérifier des méthodes ?
5. Conclusion

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

La validation d'une méthode est une étape préalable à la mise en routine. On parle de « **validation initiale** »



Le dossier de validation doit être envoyé au COFRAC préalablement à l'audit d'accréditation.

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

§ 5.4.5.1 de la norme ISO 17 025 :

« La validation est **la confirmation** par examen et **l'apport de preuves objectives** du fait que les prescriptions particulières en vue d'une **utilisation prévue déterminée** sont remplies. »

§ 5.5.1.3 de la norme ISO 15189 :

« La validation doit être aussi étendue que nécessaire et **confirmer**, par des **preuves tangibles** (sous la forme de caractéristiques de performances), que les exigences spécifiques pour **l'utilisation prévue de l'examen** ont été satisfaites.

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

« Une utilisation prévue déterminée » :

Besoins du client connus et traduits en termes d'exigences :

- Pertinence de la méthode (appropriée, encore d'usage,...)
- Caractéristiques de la méthode (fidélité, limite de détection...)
- Usage des résultats (expertise unitaire, réception type...)
- Moyens à mettre en œuvre par le laboratoire (transport, manutention, échantillonnage)
- ...

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

Besoins et attentes du client :

Il faut déterminer les besoins et attentes du client, et éventuellement ne pas s'arrêter à ce qu'il spécifie.

Le laboratoire doit « élucider la demande » et considérer :

- L'utilisation de l'information qui lui est remise
- Les exigences réglementaires et légales
- Informations nécessaires à la mise en œuvre de la méthode

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

« L'apport de preuves objectives » :

1) Documenter la méthode

- Principe
- Référence documentaire
- Terminologie
- Mode opératoire
- Echantillonnage
- Appareillage
- Réactifs
- Etalonnage
- Conditions ambiantes ...

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

« L'apport de preuves objectives » :

2) Evaluer la méthode

- Justesse
- Limites de fidélité (répétabilité, reproductibilité...)
- Incertitude des résultats
- Limite de détection, limite de quantification
- Sélectivité
- Linéarité
- Interférences
- Robustesse...

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

Techniques d'évaluation :

- Étalonnage à l'aide d'étalons de référence ou de matériaux de référence
- Comparaison avec d'autres méthodes
- Comparaison entre laboratoires
- Evaluation des facteurs influençant le résultat
- Évaluation de l'incertitude sur la base d'une connaissance scientifique des principes et d'une expérience pratique ...

1. Qu'est ce que la validation de méthodes ?

La **confirmation**, c'est:

« Je déclare être apte à réaliser l'essai ... »

1. Introduction
2. **Prescriptions normatives pour la validation de méthodes**
3. Portées d'accréditation : révision du LAB REF 08
4. Comment valider / vérifier des méthodes ?
5. Conclusion

SÉLECTION DES MÉTHODES

- ISO 17025:2005 - § 5.4.5.3

*La gamme et l'exactitude des valeurs pouvant être obtenues au moyen des méthodes validées telles qu'estimées en vue de l'emploi prévu, doivent **correspondre aux besoins du client.***

- DIS 17025:2018 - 7.2.1.4

*Le laboratoire doit utiliser des méthodes pour les activités de laboratoire qui **répondent aux exigences du client** et qui sont **appropriées aux activités de laboratoire** qu'il effectue.*

*Le laboratoire doit assurer qu'il **utilise la dernière édition valide d'une méthode**, sauf si cela n'est pas approprié ou possible.*

SÉLECTION DES MÉTHODES

- ISO 15189:2012 - § 5.5.1.1

*Le laboratoire doit sélectionner les procédures analytiques qui ont été **validées pour leur utilisation prévue**. [...]*

*Les **exigences spécifiées** (spécifications en matière de réalisation) pour chaque procédure analytique doivent faire **référence à l'utilisation prévue de cet examen**.*

CONTENU DU DOSSIER DE VALIDATION DE MÉTHODE

- ISO 17025:2005 - § 5.4.5 + DIS 17025 - § 7.2.2.1

*Le laboratoire doit consigner les résultats obtenus, le mode opératoire utilisé pour la validation, ainsi qu'une **déclaration sur l'aptitude de la méthode à l'emploi prévu**.*

- ISO 15189:2012 - § 5.5.1.3

Le laboratoire doit documenter la procédure utilisée pour la validation et enregistrer les résultats obtenus.

QUALIFICATION DU PERSONNEL

- ISO 17025:2005 - § 5.4.3

*L'introduction de méthodes d'essai et d'étalonnage développées par le laboratoire à son propre usage doit être une activité planifiée et doit être confiée à du **personnel qualifié**, doté de ressources adéquates.*

- DIS 17025:2018

§ 7.2.1.7

*Lorsque le développement de la méthode est nécessaire, il doit être une activité planifiée et doit être **confié à du personnel qualifié**, doté de ressources adéquates.*

§ 6.2.6

Le laboratoire doit autoriser des membres de son personnel à :

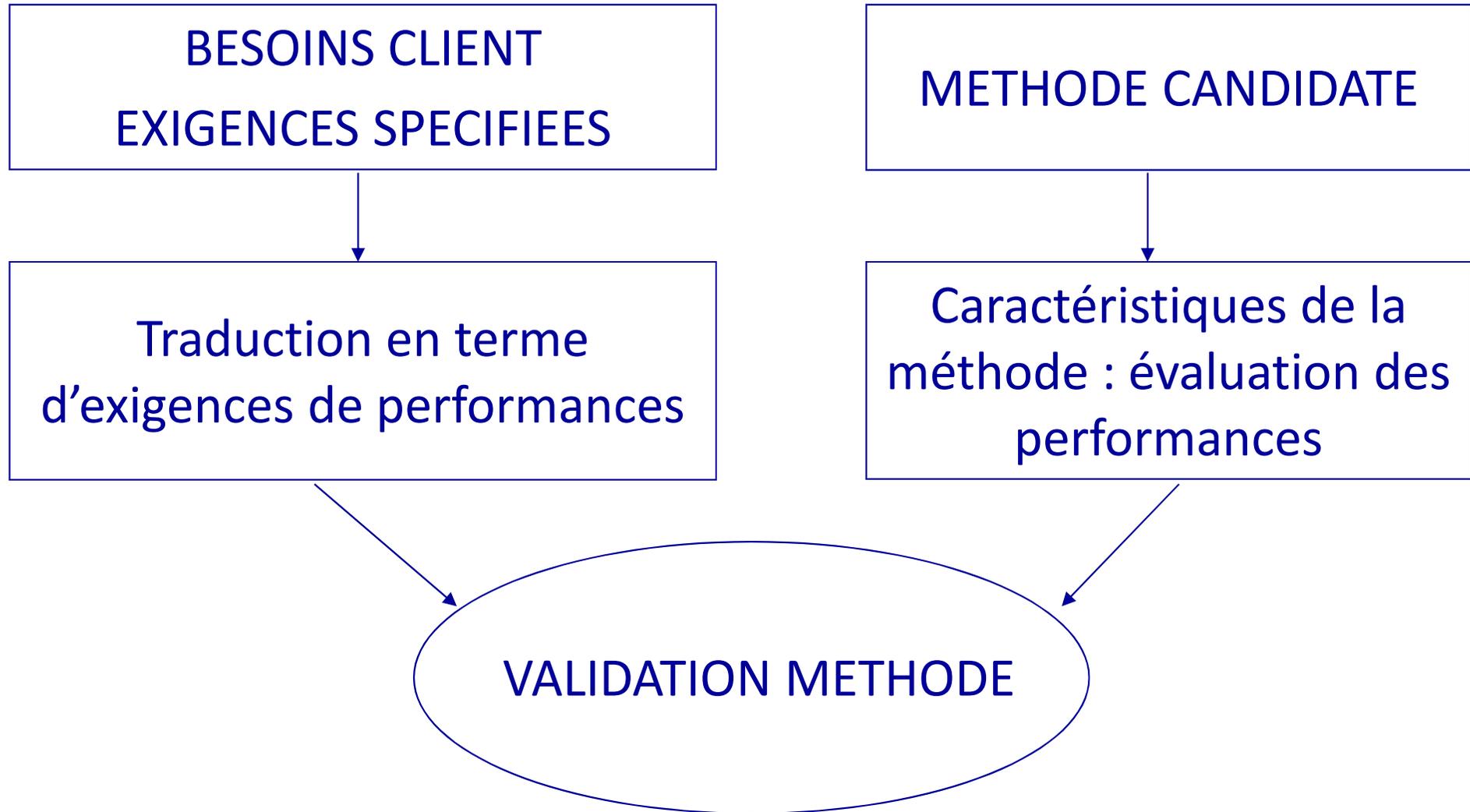
a) développer, modifier, vérifier et valider des méthodes ;

QUALIFICATION DU PERSONNEL

- ISO 15189:2012 - § 5.5.1.3

Le personnel compétent doit examiner les résultats de la validation et enregistrer la revue. »

EN RESUME



1. Introduction
2. Prescriptions normatives pour la validation de méthodes
3. **Portées d'accréditation : révision du LAB REF 08**
4. Comment valider / vérifier des méthodes ?
5. Conclusion

La **validation** s'applique pour les méthodes :

- ✓ Non normalisées
- ✓ Conçues / développées par le laboratoire
- ✓ Normalisées :
 - en dehors du domaine d'application prévu
 - adaptées (amplifications ou modifications)

La **confirmation** s'applique pour les méthodes normalisées

- DIS 17025 : le terme confirmation est remplacé par vérification
- ISO 15189 : terme « vérification »

... pour les essais ou les étalonnages réalisés en interne.

Vérification ou confirmation (*JCGM 200 International vocabulary of metrology*) :

Fourniture de preuves tangibles **qu'une entité donnée satisfait à des exigences spécifiées.**

L'entité peut être, par exemple, un processus, une procédure de mesure, un matériau, un composé ou un système de mesure.

Les nouvelles règles du LAB REF 08 pour l'expression des portées d'accréditation applicable au 1^{er} juillet 2017 :

Portée FIXE : le laboratoire ne souhaite pas faire évoluer les versions de ses méthodes reconnues, ou les protocoles techniques de ses méthodes non reconnues, entre deux évaluations du Cofrac.

- Les éléments justificatifs de la validation des méthodes non reconnues demandées doivent être transmis au Cofrac pour l'instruction, **4 mois avant** la date visée pour l'évaluation sur site.
- S'agissant des méthodes reconnues, il n'y a **pas de condition particulière** pour leur instruction.
- En cas de révision du document interne d'une méthode non reconnue, le laboratoire ne peut rendre ses résultats sous accréditation que si les **modifications** apportées au document interne **n'affectent pas le contenu technique du document**.

Portée FLEX1 : le laboratoire souhaite avoir la possibilité, entre deux évaluations du Cofrac, d'adopter les révisions successives des méthodes reconnues de sa portée d'accréditation.

- Une **procédure documentée** expliquant le cheminement à partir du moment où le labo identifie la révision d'une méthode reconnue dans sa portée d'accréditation jusqu'à l'autorisation d'emploi sous accréditation de la méthode révisée.
- Le **programme d'audit interne** et la **revue de direction** doivent couvrir ce processus
- Une veille et une confirmation de la maîtrise des méthodes avant autorisation d'emploi sous accréditation doivent être mises en œuvre.

Portée FLEX2 : portée correspondant à une demande d'accréditation du laboratoire souhaitant avoir la possibilité, entre deux évaluations du Cofrac, d'adopter de nouvelles méthodes reconnues.

Portée FLEX3 : portée correspondant à une demande d'accréditation du laboratoire souhaitant avoir la possibilité, entre deux évaluations du Cofrac, d'utiliser de nouvelles méthodes non reconnues.

FLEX2 et FLEX3, le laboratoire doit :

- avoir défini les responsabilités associées et prévu de tenir des enregistrements de l'application de ces dispositions précédentes.
- tenir à jour une portée détaillée précisant les méthodes dont il a autorisé l'usage sous accréditation.

1. Introduction
2. Prescriptions normatives pour la validation de méthodes
3. Portées d'accréditation : révision du LAB REF 08
4. **Comment valider / vérifier des méthodes ?**
5. Conclusion

Cas des méthodes « normalisées »

Une méthode d'essai normalisée et utilisée dans son domaine d'application est a priori validée.

D'autres sources peuvent avoir la même valeur :

- Organisations techniques de renom
- Revues scientifiques ...

→ Dans tous les cas, le laboratoire doit confirmer qu'il peut correctement appliquer des méthodes normalisées avant de les mettre en œuvre pour des essais

Cas des méthodes « adaptées »

- Méthode développée en interne
→ dossier de validation complet

- Adaptation d'une méthode normalisée
→ dossier de validation partiel

Validation de méthode ou validation de processus ?

ISO 17025 - §5.4.5 NOTE 1

« La validation peut également porter sur des procédures d'échantillonnage, de manutention et de transport. »

→ La méthode est à prendre au sens large et on pourrait plutôt parler de « Validation du processus d'analyse »

Référentiels de validation des méthodes quantitatives

Les plus utilisés, y compris dans d'autres domaines que celui prévu dans le référentiel :

- **NF T 90-210** : analyses physico-chimiques dans le domaine des eaux
- **NF V 03-110** : analyses dans le domaine agro-alimentaire
- **SH GTA 04** : analyses de biologie médicale

Quelques autres référentiels :

- **XP CEN/TS 16800 Mars 2016** : Lignes directrices pour la validation des méthodes d'analyse physico-chimiques
- **FD CEN/TR 10345 Juin 2014** : Guide pour le traitement statistique des données de validation de méthodes, issues d'essais interlaboratoires
- **ISO 11929:2010** : Détermination des limites caractéristiques (seuil de décision, limite de détection et extrémités de l'intervalle de confiance) pour mesurages de rayonnements ionisants

4. Comment valider / vérifier des méthodes ?

NF T 90-210

Tests à réaliser	Méthode développée ou adaptée	Méthode normalisée utilisée dans son domaine d'application	§ norme
Fonction d'étalonnage	x	x	5.1
Limite de Quantification	x	x	5.2
Rendements	x	x	5.3
Interférences	x		5.4
Exactitude	x		5.5

NB : Dans le cadre des méthodes normalisées, l'application de l'ensemble des spécifications devra également être prouvée

NF V 03-110

« Validation d'une méthode d'analyse quantitative par construction et interprétation d'un profil d'exactitude »

- Domaine d'application : Produits agricoles et alimentaires
- S'applique qu'aux méthodes complètement développées et mises au point. En particulier, la spécificité doit avoir été étudiée ainsi que les types de matrices et niveaux de concentrations

4. Comment valider / vérifier des méthodes ?

	NF T90-210	NF V03-110
Domaine d'application	Méthodes d'analyses physico-chimiques appliquées au domaine de l'eau	Méthodes d'analyses quantitatives, en particulier dans le domaine agroalimentaire
Plans d'expériences	Fonction d'étalonnage Limite de quantification Rendements Exactitude	Plan d'étalonnage Plan de caractérisation
Nombre d'essais à réaliser	<p>≥ 25 pour la fonction d'étalonnage (5 séries, 5 niveaux)</p> <p>≥ 10 pour la LQ présumée (5 séries, 2 répétitions)</p> <p>≥ 20 pour les rendements (5 séries, 2 niveaux, 2 répétitions)</p> <p>≥ 30 pour l'exactitude (5 séries, 3 niveaux, 2 répétitions)</p>	<p>≥ 30 pour le plan d'étalonnage (5 séries, 3 niveaux, 2 répétitions)</p> <p>≥ 30 pour le plan de caractérisation (5 séries, 3 niveaux, 2 répétitions)</p>
Critères d'acceptabilité de la fonction d'étalonnage	Vérification par rapport à un « EMA étalonnage » pour chaque niveau OU Approche statistique globale avec test statistique d'adéquation	Aucun
Critères d'acceptabilité de l'exactitude	Vérification par rapport à un « EMA exactitude » pour chaque niveau : $z + 2S_{FI} \leq ref + EMA$ $z - 2S_{FI} \leq ref - EMA$	Vérification par rapport à des limites d'acceptabilité λ pour chaque niveau : $z + k_{tol} S_{IT} \leq ref + \lambda$ $z - k_{tol} S_{IT} \leq ref - \lambda$
Domaine de validité	De la LQ présumée validée jusqu'au niveau maximum auquel l'exactitude a été validée	Domaine sur lequel l'intervalle de tolérance est compris dans l'intervalle d'acceptabilité

SH GTA 04 – Portée A (vérification des méthodes)

Analyses quantitatives	Analyses qualitatives
Fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire)	
Justesse (dès que possible)	
Incertitude	Incertitude (Analyse de risques)
Contamination inter-échantillons pour les paramètres sensibles	
Comparaison avec une méthode déjà utilisée au labo (si possible)	

SH GTA 04 – Portée B (validation des méthodes)

Analyses quantitatives	Analyses qualitatives
Spécificité	Spécificité analytique et sensibilité diagnostique
Fidélité (répétabilité et fid. intermédiaire)	
Justesse (dès que possible)	
Intervalle de mesure (LQ et limite de linéarité)	
Incertitude	Incertitude (Analyse de risques)
Contamination entre les échantillons	
Stabilité des réactifs	
Robustesse (si besoin)	Robustesse
Interférences	
Intervalles de référence	
Comparaison avec une méthode de référence (si existe)	
Comparaison avec une méthode déjà utilisée au labo (si possible)	

1. Introduction
2. Prescriptions normatives pour la validation de méthodes
3. Portées d'accréditation : révision du LAB REF 08
4. Comment valider / vérifier des méthodes ?
5. **Conclusion**

Jusqu'où doit aller la validation ?

ISO 17025 - §5.4.5 NOTE 3

La validation est toujours un équilibre entre les coûts, les risques et les possibilités techniques.

Il existe de nombreux cas où la gamme et l'incertitude des valeurs [...] ne peuvent être données que de façon simplifiée pour cause de manque d'informations.

1) Validation = étape essentielle

2) Validation = exercice formalisé

3) Distinction entre:

- aptitude d'un laboratoire à mettre en œuvre une méthode normalisée
- aptitude d'un laboratoire à élaborer (et à valider) une méthode.

- I. Thématique : Validation des méthodes et nouvelles portées suite à l'évolution du LAB REF 08**
- II. Discussion autour d'écart d'audits COFRAC**
- III. Programme d'échanges d'auditeurs internes**
- IV. Visite : Laboratoire LANSE**