

«*La validation des méthodes, acte d'appropriation d'un système*»

Passage obligé et «point dur» de la démarche d'accréditation, la validation de méthode est pourtant un temps fort au cours duquel les biologistes découvrent et s'approprient leurs systèmes. Jacques Darolles, biologiste, responsable qualité du laboratoire Pax (Metz) et auditeur technique pour les normes d'accréditation ISO 17025 et ISO 15189, propose d'aborder cette phase dans une logique de réflexion, de documentation et de justification des choix; autrement dit, de s'appuyer sur les fondamentaux du métier de biologiste.



Pourquoi la validation des méthodes pose-t-elle autant de difficultés aux laboratoires en cours d'accréditation?

Les normes sont perçues comme un cadre très rigide, et certains laboratoires s'y engagent de façon trop «mécanique»: on essaie de remplir les exigences, de fournir les données, mais sans impliquer vraiment dans la démarche son expertise scientifique et technique. Ici, les objectifs

analytiques sont absents; là, on multiplie les manipulations sans les exploiter complètement; ailleurs, la validation est exclusivement bibliographique... L'esprit de la validation des méthodes est souvent mal compris.

Comment définiriez-vous cet esprit?

La validation est un acte fondateur. Le laboratoire détermine ses objectifs analytiques en fonction du niveau de qualité qu'il se fixe pour satisfaire ses clients. Le biologiste prend en main ses systèmes, s'approprie leurs performances et limites, et démontre qu'il atteint les objectifs fixés: il est au cœur même de son expertise dans la chaîne de soins. C'est un acte scientifique essentiel dans tous les

laboratoires. L'accréditation ne l'«invente» pas mais le remet à sa juste place dans la démarche qualité.

Le choix des performances n'est-il pas induit par le choix du fournisseur?

Non, puisque le choix du fournisseur doit tenir compte des performances recherchées. La méthode a fait l'objet d'une évaluation approfondie par le fournisseur, et elle est en général éprouvée par d'autres utilisateurs. Cependant, on ne peut abandonner la validation de méthode au fournisseur ni valider en routine «à l'usage». Lors de l'installation, le fournisseur qualifie la conformité fonctionnelle du système mis en place, puis le biologiste vérifie les performances annoncées.

Quelques pistes bibliographiques

- Démarche de validation: Valtec 1986, 1992, 1997 et 1999 de la SFBC.
- Cofrac LAB GTA 04.

« Le biologiste prend en main ses systèmes, s'approprie leurs performances et limites, et démontre qu'il atteint les objectifs fixés : il est au cœur même de son expertise. »

Par où commencer pour aborder le sujet ?

La validation de méthode consiste à définir ses objectifs de performances analytiques, à caractériser les performances du système, puis à discuter les résultats obtenus, cela en associant démarche expérimentale ou bibliographique et, surtout, en justifiant ses choix. Les objectifs analytiques se définissent le plus souvent par rapport à l'état de l'art publié par la SFBC. Pour argumenter ses choix et la discussion des résultats, le biologiste pourra également prendre en compte les approches de l'état de l'art telles que les synthèses de CEQ ou les réglementations (RiliBÄK, CLIA, RCPA) et documenter les objectifs de variations biologiques (Ricos).

Quelques éléments pour aborder les performances clés

Répétabilité

Compte tenu du niveau de fiabilité des automates, la répétabilité n'a plus le rang de performance capitale qu'on lui reconnaissait autrefois. « Elle doit être validée a minima, en fonction du coût des réactifs », estime Jacques Darolles. Autrement dit, la répétabilité doit plutôt être considérée comme un marqueur du bon fonctionnement du système et de la conformité du fabricant : la vérifier, en récupérant éventuellement les données de la qualification fournisseur, permet de détecter un éventuel dysfonctionnement et de disposer de données de référence en cas d'anomalie pressentie.

Reproductibilité (intralaboratoire)

« En tant que composante majeure de l'incertitude de mesure *, c'est une performance à valider sur tous les paramètres quantitatifs et sur plusieurs niveaux », souligne Jacques Darolles. L'objectif est en effet de prendre en compte tous les facteurs d'influence, sources de dispersions aléatoires : calibrations, réactifs, manipulateur, température, qualité de l'eau, etc. La reproductibilité se mesure sur une période longue : « On peut parler d'« approche de la reproductibilité » pendant la période de validation, mais il faut plusieurs mois pour l'établir vraiment. »

(*) Au-delà de la détermination de ses composantes (méthodes de 5M), l'incertitude de mesure est le plus souvent calculée par une méthode combinant justesse et reproductibilité (LAB GTA 14).

Justesse

Le défaut de justesse correspond aux erreurs systématiques du système, ce qui implique là encore une démarche sur plusieurs mois ; la période de validation permet d'approcher la justesse. La confrontation interlaboratoires d'un contrôle externe (CEQ) est incontournable pour étudier cet élément.

[suite page 28]

DES OUTILS pour accompagner votre démarche



Roche vient d'éditer deux documents dont les biologistes peuvent tirer parti pour mener à bien leur démarche de préparation à l'accréditation.

La plaquette Roche, des outils et des hommes présente les différents modes d'accompagnement qui peuvent vous être proposés aux différentes étapes de votre démarche.

Le CD-ROM Aide à l'accréditation, plus détaillé, est une base bibliographique complétée d'un guide pratique qui reprend les étapes nécessaires à l'accréditation d'un poste automatisé, propose des modèles informatiques pour l'enregistrement et l'exploitation des données et s'appuie sur des exemples réels. Ces documents s'ajoutent bien sûr à l'appui direct que peuvent fournir les équipes sur le terrain pour les phases d'installation et de qualification des matériels neufs. Sans oublier l'accès au FT et FDS à jour sur le site internet de Roche Diagnostics France.



Quelques éléments pour aborder les performances clés

Comparaison de méthodes

«C'est un passage obligé quand on change de fournisseur, ne serait-ce que pour gérer l'antériorité des patients», insiste Jacques Darolles. La méthode la plus simple consiste à utiliser le diagramme des différences de Bland et Altman avec pour limites la «norme de suivi» de la table SFBC. Si cette table ne propose pas le paramètre évalué, on peut calculer soi-même les limites de concordance sur la base de la formule fournie dans Valtec. La comparaison doit être menée à mesure des dosages pour pouvoir régler les discordances en temps réel.

Corrélations

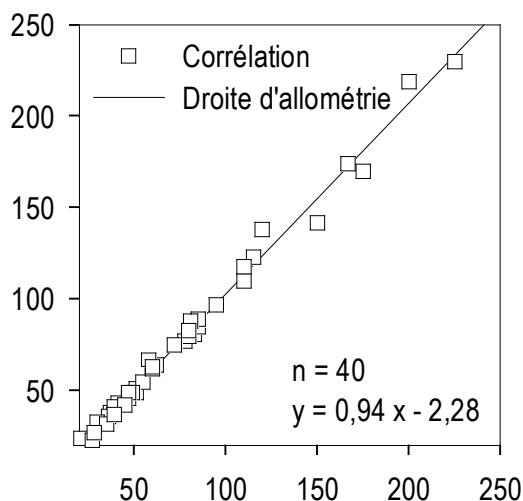
Son intérêt est de déterminer l'écart global d'exactitude entre les deux méthodes. Parmi les outils statistiques possibles, Valtec recommande la régression d'allométrie ou de Passing-Bablok, avec pour limites la «norme d'interprétation» de la table SFBC. Dans le cadre de la routine, la corrélation en continu d'une configuration multi-analyseurs, sera assurée via une bonne gestion du contrôle qualité.

Linéarité, sensibilité analytique (seuil de détection), sensibilité fonctionnelle (seuil de quantification), contamination, interférences, spécificité

La caractérisation bibliographique ou expérimentale de ces performances doit être envisagée en fonction de la criticité technique ou clinique de chaque domaine analytique.

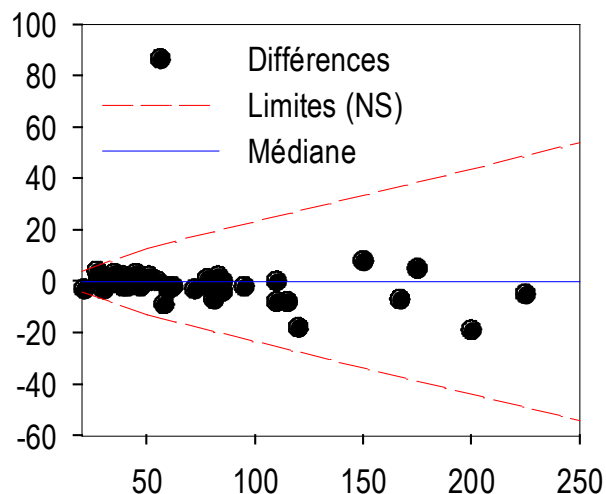
À ne pas oublier!

La validation de méthode doit aussi définir la façon dont la vérification des performances va impacter l'utilisation et le suivi en routine : valeurs de référence, règles de validation analytiques, conformité échantillon, planification des CIQ et CEQ, calcul des incertitudes et revalidation périodique, interprétation et expertise éventuelles.



CORRÉLATION DE MÉTHODES

La régression d'allométrie (ci-dessus) permet de calculer l'équation qui quantifie l'écart d'exactitude entre les deux méthodes. Cet écart est comparé à la limite donnée par la norme d'interprétation (Table SFBC).



COMPARAISON DE MÉTHODES

Ce diagramme de Bland et Altman montre l'intérêt des normes de suivi (pointillés rouges /Table SFBC) pour mettre en évidence les concordances et discordances.

Contact Roche Diagnostics :
didier.garry@roche.com