

Chapitre 2 : Principes généraux de la qualification et de la validation

1. Méthodes analytiques

Une méthode d'analyse est une description détaillée des différentes opérations nécessaires pour effectuer l'analyse de la substance à examiner. Cependant il faut faire la distinction entre **l'analyte** qui représente le composant mesuré à l'aide de la méthode d'analyse et **la matrice** qui représente l'ensemble des constituants du matériau d'essai autres que l'analyte. Schématiquement, on distingue trois types de méthodes :

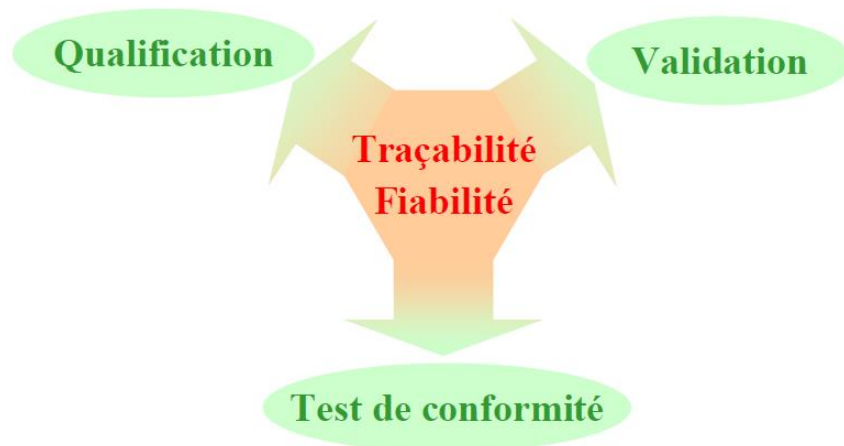
1.1. Les méthodes quantitatives (vraies) :Elles fournissent des résultats chiffrés, a une échelle continue à partir de la mesure d'un signal en relation directe avec une quantité ou une activité donnée de l'analyte recherché. Les examens fournissant des résultats de type qualitatif, extrapolés à partir de la mesure d'un signal continu quantifiable, avec interprétation par rapport à un seuil sont également assimilés au type quantitatif.

2.1. Les méthodes qualitatives :Le résultat de ce type de méthode n'apporte pas d'information sur la quantité de l'analyte, mais seulement sur sa présence ou son absence, ou l'identification de la caractéristique recherchée. On peut classer dans cette catégorie tous les examens où aucune mesure de données quantifiables ne peut être déterminée et ceux dont le résultat est obtenu par l'observation de la réaction, par comparaison avec des témoins positif et négatif ou par l'apparition d'une coloration.

3.1. Les méthodes semi-quantitatives :On les assimile à des méthodes quantitatives, elles fournissent des résultats qualitatifs extrapolés à partir de la mesure d'une donnée quantifiable. Pour ce type de méthodes, l'incertitude autour des résultats devient une information cruciale lorsqu'il s'agit d'interpréter un résultat ayant une valeur proche de la limite.

- **Demande sociétale** croissante en résultats d'analyse
 - Domaine environnemental (polluants dans les eaux, les sols...)
 - Domaine agro-alimentaire (sécurité des aliments...)
 - Domaine pharmaceutique (contrôle qualité)
 - Domaine médicolégal (cf. les experts...)
 - Industrie en général (Qualité des résultats)
- Nécessite de pouvoir garantir la **fiabilité** et la **traçabilité** des résultats fournis.

2. Système Qualité



2.1. La Qualification

La qualification est l'ensemble des opérations, tests et résultats qui démontrent qu'un équipement fonctionne correctement et conformément à son usage prévu.

2.1. Les 4 étapes de la qualification

On parle souvent de **DQ – IQ – OQ – PQ** :

1. **DQ (Design Qualification)** → L'appareil choisi est-il adapté au besoin ?
2. **QI (qualification d'installation)** : Vérification de la présence de pièces, manuels... ; connexions fluides+électriques... → L'appareil est-il correctement installé ?
3. **QO (qualification opérationnelle)** : Vérification que chaque module remplit les spécifications constructeurs (répétabilité, justesse, linéarité, calage en λ ...) → Fonctionne-t-il correctement ?
4. **QP (qualification des performances)** : Vérification des performances dans des conditions proches de celles de l'utilisation en routine → Donne-t-il des résultats fiables en conditions réelles ?

Exemple

✓Qualification d'un spectrophotomètre UV-Visible

- vérifier qu'un spectrophotomètre UV est bien installé et que la lampe fonctionne
- Vérification de la longueur d'onde est correcte.
- Vérification de la répétabilité
- Test de stabilité

2.2. Test de conformité

Ensemble de tests permettant de vérifier que, pendant l'analyse, les performances du système sont compatibles avec le cahier des charges de la méthode

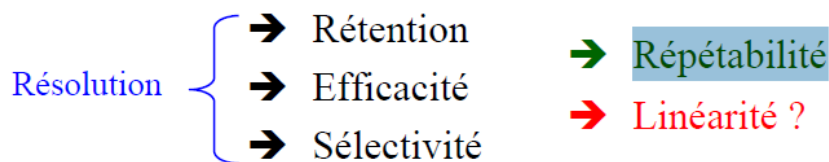
Échantillons intégrés dans la séquence

Paramètres suivis (ex : LC) :

- **Résolution : Rétention, Efficacité, Sélectivité** → **Répétabilité**
Linéarité?

Échantillons intégrés dans la séquence analytique

Paramètres suivis (ex : LC) :



2.3. La Validation

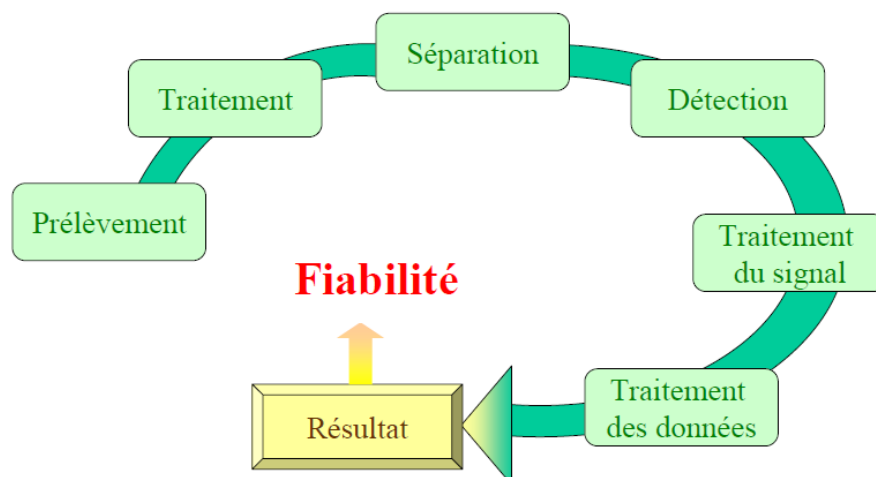
La **validation** est la preuve documentée qu'une **méthode analytique** est **adaptée à l'usage prévu** et **donne des résultats fiables**.

- Elle concerne la **méthode**, pas l'appareil.

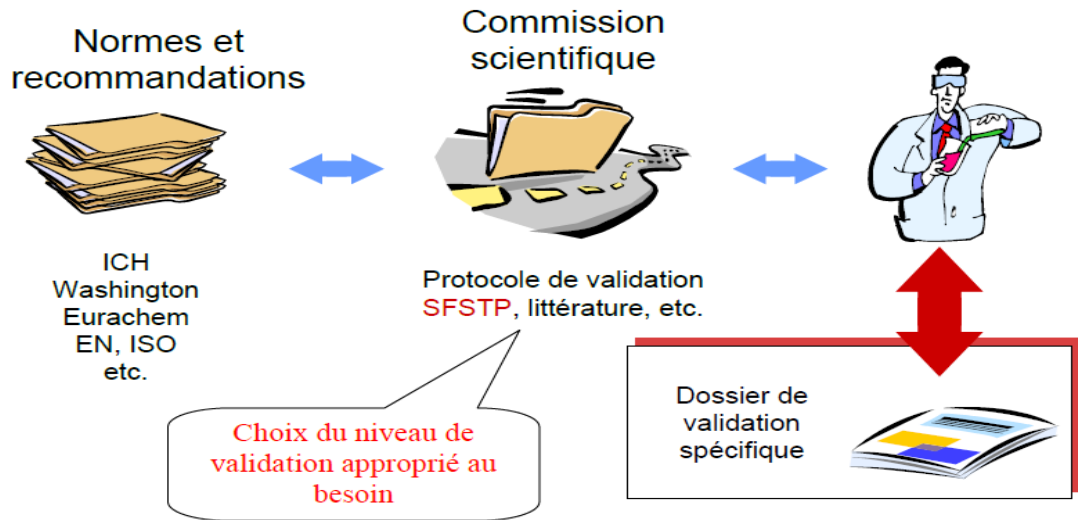
Il existe plusieurs **degrés de validation** suivant la nature de la méthode, ce à quoi elle est destinée et le domaine concerné :

- Méthode de contrôle en routine, utilisée sur plusieurs sites, contexte réglementaire fort = validation approfondie
- Méthode utilisée ponctuellement dans un seul laboratoire, contexte réglementaire faible = validation rapide

Que valider?



Genèse d'une validation Normes



2.3.1. Paramètres étudiés (validation de méthode)

- Justesse
- Fidélité (répétabilité, fidélité intermédiaire)
- Linéarité
- Limite de détection (LOD)
- Limite de quantification (LOQ)
- Spécificité/ Sélectivité
- Robustesse

Exemple

✓ Validation d'une méthode UV pour doser le paracétamol

- Étude de la droite d'étalonnage
- Calcul LOD / LOQ
- Étude de la répétabilité

2.4. Vérification

- ❖ La **vérification** est la confirmation que **les performances restent conformes** après validation ou qualification.

- C'est une **validation simplifiée**, faite **régulièrement**.
- ❖ Confirmer qu'une méthode validée fonctionne correctement dans des conditions réelles.
 - Plus **simple et rapide** que la validation

Quand fait-on une vérification ?

Souvent utilisée lors :

- changement de laboratoire
- changement d'appareil
- Avant une série d'analyses
- Après maintenance

Exemple :

✓ La vérification quotidienne d'un UV-Visible il faut nécessitent, par exemple :

1. Vérification de l'absorbance à λ donné
2. Vérifier la répétabilité et la justesse d'une méthode UV avant une série d'analyses de routine.

2.5. Étalonnage

L'**étalonnage** est l'opération qui consiste à **établir la relation entre la valeur mesurée par l'appareil et une valeur de référence connue**.

- Basé sur des étalons (solutions standards)
- Il **ne corrige pas** l'appareil, il **mesure l'erreur**.

Résultat de l'étalonnage

- Courbe d'étalonnage
- Facteur de correction
- Incertitude

Exemple

✓Étalonnage d'un UV

- Mesure de solutions étalons
- Tracé de la droite $A = f(C)$

Remarque

✗Étalonnage = validation → FAUX

✓Étalonnage ≠ validation

✓Étalonnage ≠ qualification

Tableau récapitulatif

Terme	Concerne	Objectif
Qualification	Appareil	Fonctionne correctement
Validation	Méthode	Adaptée à l'usage
Vérification	Méthode / Appareil	Toujours conforme
Étalonnage	Appareil	Relation mesure / référence

3. Importance dans l'assurance qualité et la traçabilité des résultats

3.1. Rôle dans l'assurance qualité

L'assurance qualité vise à garantir que les **résultats analytiques** sont **fiables, reproductibles et conformes aux exigences réglementaires**.

Les conditions essentielles à l'assurance qualité

Qualification, validation, vérification et étalonnage sont des conditions essentielles à l'assurance qualité

➔ Sans qualification : résultats **non maîtrisés** et Assure la conformité aux normes (ISO 9001, ISO 17025, BPL)

➔ Sans validation : méthode **non fiable**

➔ Sans vérification : dérives **non détectées**

➔ Sans étalonnage : résultats **non comparables**

3.2. Rôle dans la traçabilité des résultats

La traçabilité permet de **reconstituer l'historique complet d'un résultat analytique**, depuis la mesure jusqu'à la décision finale.

Les conditions de la chaîne de traçabilité

Résultat final → Méthode validée → Appareil qualifié →
Étalonnage raccordé à une référence → Documents et enregistrements

Conséquences en cas d'absence

Élément manquant	Conséquence
Qualification	Appareil non fiable
Validation	Méthode non adaptée
Vérification	Résultats incohérents
Étalonnage	Absence de référence

➤ **Donc, Résultat : non-conformité, rejet des analyses, perte de crédibilité du laboratoire**

4. Cadres réglementaires : ICH Q2(R1), ISO 17025, BPL.

4.1. ICH Q2(R1)

ICH Q2(R1) = *International Council for Harmonisation – Guideline Q2 (Revision 1)*

ICH Q2(R1) = Conseil international d'harmonisation – **Ligne directrice Q2 (Révision 1)**

C'est un Guide de validation des méthodes analytiques.

Elle définit **comment valider une méthode analytique** utilisée pour le **contrôle qualité** ou bien C'est la "référence officielle" pour prouver qu'une méthode analytique est fiable.

- S'applique surtout au **domaine pharmaceutique ou analytique**

4.2. Paramètres de validation selon ICH Q2(R1)

La norme précise quels critères doivent être étudiés selon le type de méthode :

- spécificité
- linéarité
- exactitude (justesse)
- précision (répétabilité, fidélité intermédiaire)
- LOD / LOQ

- domaine de validité
- robustesse

4.3. Assurance qualité selon ISO 17025 / BPL

ISO 17025 : C'est une Norme de compétence des laboratoires d'essais et d'étalonnage,

S'applique aux laboratoires d'analyse

Selon ISO 17025 et les BPL, chaque résultat analytique doit être **traçable**, c'est-à-dire associé à :

- Compétence du personnel
- Equipements (qualification, étalonnage)
- Méthodes (validation / vérification)
- Traçabilité métrologique
- Assurance qualité des résultats

4.4. BPL – Bonnes Pratiques de Laboratoire

C'est un Système qualité garantissant la fiabilité des études non cliniques.

- S'applique aux **études réglementaires** (toxicologie, environnement, sécurité)
- Objectif principal :
 - traçabilité
 - intégrité des données
 - reproductibilité
 - organisation
 - procédures
 - enregistrements
 - archivage

Comparaison

Référentiel	Domaine	Porte sur	Objectif
ICH Q2(R1)	Pharmaceutique	Méthode analytique	Validation

Référentiel	Domaine	Porte sur	Objectif
ISO 17025	Laboratoires	Compétence globale	Fiabilité des résultats
BPL	Études réglementaires	Organisation & traçabilité	Intégrité des données

5. Différences entre : Méthode analytique – Méthode de mesure – Appareil

5.1. Méthode analytique

Définition : La méthode analytique est l'ensemble des opérations permettant de déterminer la concentration ou la quantité d'un analyte **dans un échantillon.**

□ Elle inclut **la méthode de mesure + le traitement de l'échantillon + le calcul du résultat.**

Contenu :

- Préparation de l'échantillon
 - Étapes analytiques
 - Étalonnage
 - Calcul de la concentration
 - Contrôles qualité
- ❖ La méthode analytique doit satisfaire aux conditions suivantes
- Validation complète (justesse, fidélité, LOD, LOQ...)
 - Vérification périodique

5.2. Méthode de mesure

Définition : La méthode de mesure **décrit la** procédure technique **par laquelle une grandeur est mesurée à l'aide d'un appareil donné.**

□ Elle précise **comment on mesure une grandeur physique.**

□ **Contenu typique**

- Principe physique (absorbance UV, potentiométrie...)
- Conditions opératoires (λ , cuve, temps)
- Mode opératoire

□ **Exemple**

Mesure de l'absorbance à **275 nm** par spectrophotométrie UV-Visible.

❖ La Méthode de mesure doit satisfaire aux conditions suivantes

- Validation
- vérification

5.3. Appareil

Définition : L'appareil est le **dispositif matériel (Instrument)** qui permet de réaliser une mesure.

C'est l'outil physique.

Exemples

- Spectrophotomètre UV-Visible
- Balance analytique
- pH-mètre

❖ **Les instruments de mesure doivent satisfaire aux conditions suivantes**

- Qualification : IQ (Installation Qualification), OQ (Operational), PQ (Performance).
- Étalonnage
- Maintenance