

Témoignages sur les écoles techniques de validation des méthodes d'analyse

*Max Feinberg*¹

À deux reprises, le service de la Formation permanente nationale (FPN) de l'Inra, sous l'impulsion de Marie-Andrée Piédallu, a organisé une « École des techniques » sur la validation des méthodes d'analyses quantitatives. La première a eu lieu du 3 au 5 décembre 2007 près de Strasbourg et la seconde du 10 au 13 Juin 2008 à Batz-sur-Mer. En ces deux occasions, l'assistance a été nombreuse, jusqu'à 60 participants, et assidue. De plus, le « taux de satisfaction » des participants a été très... satisfaisant pour les conférenciers ! Ce qui les a amenés à préparer ce numéro spécial du *Cahier des techniques de l'Inra* pour que celles et ceux qui n'ont pas pu participer puissent se faire une opinion sur cette question fondamentale pour l'Inra qu'est la validation des méthodes d'analyse.

En outre, il nous a semblé intéressant d'illustrer, de façon moins aride qu'un tableau chiffré², ce que j'ai appelé le taux de satisfaction des participants et les bénéfices qu'ils ont pu retirer de ces deux écoles. Vous trouverez donc ci-après une compilation de témoignages classés selon le numéro d'unité, émanant des

1. UR1204 Met@risk - Méthodologie d'analyse de risque alimentaire – INRA - F-75231 Paris cedex 05.
☎ 01 44 08 16 52 ✉ max.feinberg@paris.inra.fr

2 Cependant, le lecteur intéressé peut retrouver ces statistiques pour l'école de 2008 en téléchargeant le fichier https://intranet.inra.fr/mission_qualite/content/download/3881/36715/version/1/file/Synth%E8se+%E9valuation+ETVM+physicochimiques+2008.pdf

personnes qui ont accepté de faire part de leurs impressions. Je voudrais les en remercier car il est toujours un peu difficile de savoir si une formation a servi à quelque chose. De plus, elles m'évitent d'avoir à décliner une liste d'arguments en faveur de la validation des méthodes ; tout y est, à travers la diversité des exemples pratiques qui y sont décrits et des commentaires effectués.

De fait, s'il fallait trouver une autre preuve de satisfaction, plusieurs études de validation ont été réalisées (et réussies) à l'issue de ces deux écoles. Certaines font l'objet d'articles dans ce numéro spécial, d'autres ont été soumises à des revues internationales en vue d'une publication, enfin quelques-unes dont j'ai pu être informé ne sont pas publiées mais rendent déjà des services dans les unités.

Rappelons que l'ensemble des présentations et fichiers modèles Excel® sont sur le site :

https://intranet.inra.fr/mission_qualite/acces_thematiques/formations_et_ecoles/ecole_des_tec_hniques_validation_methodes_2008/recueil_presentations_edt_validation_methodes_2008



UR 50 - LBE - Laboratoire de biotechnologie de l'environnement – INRA – F-11100 Narbonne

Voici la réponse groupée que nous souhaitons faire au nom du LBE à Narbonne... Sans afficher de nom précis car la démarche qualité telle que nous l'entendons s'inscrit dans notre collectif. Nous partageons cette vision et nous aimerions la renforcer à l'avenir (d'où la demande ci dessous) sans pour autant pénaliser nos forces vives liées à la recherche, l'innovation et le « fourmillement » d'idées et de concepts qui ne sont pas forcément formalisés dans des procédures établies et validées... Courant 2008, une personne du laboratoire a suivi cette formation, son avis est le suivant :

« Cette formation est de bon niveau et donne de façon simple et claire les outils et la méthodologie à mettre en place pour conduire la validation de méthodes ».

Cela l'a motivée à mettre en place ces outils et cette méthodologie sur les instruments de mesure dont elle a la charge, à faire partager les connaissances acquises au cours d'une présentation synthétique et à sensibiliser ses collègues à cette pratique nécessaire pour la fiabilisation des résultats de recherche. Cette pratique est d'ailleurs appliquée dans l'unité mais sans réellement mettre derrière le vocabulaire adéquat, le formalisme qualité et la systématisation de ces activités. Une demande a été formulée quant à la systématisation de ces formations sur site en local car tout comme la formation dédiée aux incertitudes de mesure, nous devrions tous et, tous corps confondus, nous sentir concernés et investis par la validation des méthodes et la gestion des incertitudes de mesure, garantie de la fiabilité des résultats de recherche.

UR 251 - PESSAC - Physico-chimie et écotoxicologie des sols d'agrosystèmes contaminés – INRA – F-78000 Versailles

Christian Mougin, Directeur de l'unité

Les activités de recherche s'appuient sur l'interprétation de résultats expérimentaux. Il est indispensable que les scientifiques bénéficient de résultats dignes de confiance, issus de mesures et d'analyses qui doivent être justes et fiables. L'exercice de validation des méthodes physicochimiques d'analyse quantitative relève donc des mêmes préoccupations que la mise en place de l'AQR (assurance qualité en recherche) dans les unités. Il vise pour un collectif à s'approprier des concepts, des bases théoriques et des outils et à mettre en place des modes de pensée et de fonctionnement communs et partagés. Si la validation des méthodes me paraît profondément ancrée dans certaines disciplines comme par exemple la chimie analytique et concerne, à mon sens, une population encore trop réduite, elle doit être étendue à toutes les disciplines, mettant en œuvre des mesures, d'une unité de recherche. Ainsi, dans des unités fonctionnant sur la base de plateaux techniques disciplinaires, la validation est un moyen d'interaction fort entre les agents, et de mise en place d'une homogénéité de fonctionnement. Par exemple, la communauté des biologistes devrait rapidement intégrer les bases théoriques de la validation des méthodes, et effectuer la transition de méthodes optimisées à des méthodes validées, de l'empirique au raisonné. La validation doit aussi permettre de définir le cadre et les limites d'utilisation des méthodes.

En conclusion, la maîtrise des méthodes relève de la valorisation des « cœurs de métiers » des ITA, avec des retombées pour l'ensemble des agents : en effet, les données une fois validées sont ensuite destinées à répondre aux questions scientifiques soulevées par les chercheurs. Par rapport à nos activités, c'est une indispensable source d'échange et de partage, un outil d'organisation des activités et une valorisation des métiers

UE 999 – Unité expérimentale de Pech-Rouge- INRA- F-11430 Gruissan

Jean-Louis Escudier, Directeur de l'unité

L'Inra dispose d'un unique réseau d'unités expérimentales, lieux pérennes d'observations de multi données dans leurs contextes. En faire l'acquisition avec les méthodes adaptées, les valider, les enregistrer, les conserver, les rendre accessibles durablement est un des socles de ce que l'on construit pour demain. Ceux qui nous succéderont dans ces unités utiliseront certaines de ces données pour des objets de recherche non connus à ce jour. Nous avons pour eux aussi un devoir de rigueur. La validation des méthodes est un préalable

L'unité expérimentale de Pech Rouge collecte les données disponibles depuis la création du domaine, en 1956, à ce jour en termes de relevés météo, d'écophysiologie de la vigne, de qualité du raisin et du vin. C'est un exercice difficile au niveau de l'accès aux données anciennes, pour les saisir dès lors que les méthodes sont validées.

UMR 1091 – EGC - Environnement et grandes cultures - INRA- F-8850 Thiverval-Grignon

Enrique Barriuso, Directeur de l'unité

Les moyens analytiques pour la quantification des contaminants organiques de l'environnement (sols, eaux, air) sont de plus en plus performants. Leur automatisation et la simplification des interfaces de contrôle et de traitement permettent de concevoir l'acquisition de données à des flux très importants et avec des précisions de plus en plus élevées. C'est le cas, par exemple, pour l'analyse chromatographique de pesticides au niveau des traces et d'ultra-traces. Face à cette réalité, des angoisses perpétuelles des scientifiques se manifestent : Que valent ces données ? Reflètent-elles une réalité ? Pour des conditions expérimentales données, allons-nous trouver les mêmes résultats ? Quelle est la contribution analytique à la variabilité de nos répétitions ? Comment allons-nous certifier la qualité de données ? C'est dans ce contexte que la validation des méthodes vient à réduire nos angoisses, introduisant de la rigueur dans nos activités analytiques et apportant une démarche permettant de préciser et de faire valoir vis-à-vis de nos partenaires la pertinence de nos méthodes analytiques, méthodes développées ou adaptées de méthodes existantes, la qualité de nos données, leur justesse, leur reproductibilité, etc.

UR1119 URGSE - Géochimie des sols et des eaux- INRA -F-13545 Aix-en-Provence

Fabienne Trolard, Directrice de l'unité

Dans le domaine de la géochimie des sols et des eaux, nous sommes absolument convaincus et depuis longtemps de la nécessité de mettre en place des méthodes robustes de validation de méthodes analytiques. En effet, la difficulté principale que nous rencontrons, en particulier pour les analyses des eaux, est que nous ignorons les niveaux de concentrations des anions et cations qui peuvent être très variables avec la saison. Seules des mesures justes et fidèles constituent des acquis analytiques fiables dans le temps et permettent de développer des modèles géochimiques. Grâce à ces deux de formation écoles nous avons pu initier dans l'unité et mener jusqu'au bout, la validation des mesures des anions dans les eaux par chromatographie ionique. Ceci a conduit à la rédaction d'un article par Monique Mayor et Guilhem Bourrié.

UR 1213 -URH - Unité de recherche sur les Herbivores – INRA-F-63122 Saint-Genès-Champanelle

Jean-François Hocquette, Directeur de l'unité

L'unité de Recherches sur les Herbivores, constituée le 1er janvier 1999, regroupe en 2009 174 agents dont 62 chercheurs et ingénieurs. Elle est organisée en 8 équipes de recherche, une équipe logistique, une installation expérimentale et dispose d'un abattoir expérimental. De plus, elle accueille chaque année de 80 à 100 étudiants (dont 15 à 20 thésards et post-doc). La mission de l'URH est de contribuer au développement des systèmes durables d'élevage des herbivores en accord avec les attentes sociétales, c'est-à-dire économique et développement rural, respect de l'environnement, qualité des produits et bien-être animal. Dans ce contexte, les activités de l'URH sont majoritairement orientées vers la mesure des caractères qui déterminent les phénotypes des animaux, principalement les herbivores.

Afin d'atteindre les deux objectifs prioritaires « fiabilité des résultats mesurables » et « traçabilité des travaux de recherche », le groupe qualité a identifié différentes actions à mettre en place qui ont permis en particulier de :

- Fiabiliser les résultats grâce à la gestion des instruments de mesures et la mise en place d'actions de métrologie sur différents équipements tels que les balances, les pipettes, les spectrophotomètres, les pH-mètres et le suivi des températures dans les enceintes climatiques.
- Harmoniser les pratiques lors de la mise en place des expérimentations animales par la mise à disposition de procédure et de trame-type de protocole expérimentaux.
- Pérenniser les savoir-faire par la rédaction d'environ 400 modes opératoires décrivant les différentes méthodes d'analyses utilisées.

Ce travail a permis à l'unité d'atteindre environ 90% du niveau 1 du Référentiel INRA en 2008 (Auto-évaluation 2008). Cependant, il nous est apparu important de compléter ces actions par la validation de nos méthodes de laboratoires les plus « stratégiques ». En effet, l'Unité dispose d'une large gamme de méthodes analytiques (quantitatives, semi-quantitatives et qualitatives) relevant de la chimie, de la biochimie, de la physiologie et de la biologie cellulaire et moléculaire, ces méthodes originales n'étant pour la plupart que partiellement, voire pas du tout, validées au sens « qualité » du terme (domaine de validité, linéarité, spécificité, fidélité...). Cette étape devrait permettre d'apporter une aide au scientifique comme l'optimisation des protocoles expérimentaux (nombre d'animaux à utiliser, nombre de prélèvement à réaliser, méthodes à utiliser en fonction des niveaux attendus...). Cela participera à consolider l'obtention de résultats fiables et interprétables en vue de leur valorisation lors des nombreuses communications orales et publications scientifiques de l'unité (environ 330 publications annuelles dans le cas de l'URH).

De plus, la mise en place de cette approche de validation de méthode devrait renforcer le dialogue entre le chercheur et l'analyste, notamment au moment de la validation d'une méthode d'analyse pour s'assurer que les variables mesurées correspondront bien à l'utilisation faite ultérieurement des résultats obtenus. Plus généralement, la validation des méthodes est un levier d'action important parmi d'autres pour mieux préciser les caractères mesurés et ainsi les définir. A ce titre, la démarche engagée va contribuer au projet ATO pour « Animal Trait Ontology » (ou Ontologie des caractères des animaux) dont l'objectif majeur est la définition des caractères phénotypiques des animaux. Les définitions et les mesures de ces caractères doivent être standardisées pour être comparables partout dans le monde et d'une espèce à

l'autre. Le projet ATO a été lancé en 2009 par le département Phase (Responsable : Pierre-Yves Le Bail), en étroite collaboration avec James Reecy de l'université de l'Iowa.

Enfin, les caractéristiques obtenues lors de la validation de nos méthodes d'analyse permettront de renforcer la lisibilité de notre savoir faire et des prestations proposées auprès de nos différents partenaires « clients » (environ 50 contrats en cours chaque année) dans nos 4 grands secteurs d'activités : la Recherche et Développement (ANR (14 projets ANR en cours pour 2009) contrat Européen (9 Projets Européens en cours en 2009), industrie, instituts techniques, centre de recherche français ou étranger, ...), la formation (École doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université d'Auvergne, l'ENITA de Clermont-Ferrand, ...) et l'expertise (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, ...).

UR 1268 BIA - Biopolymères, interactions assemblages- INRA – F-44316 Nantes

Estelle Bonnin, ingénieur de recherche, équipe PVPP, Responsable Qualité de l'unité

Cette formation s'applique en particulier aux méthodes utilisées en routine et par différents opérateurs (par exemple, chez nous la CPG ou les dosages d'activités enzymatiques). Cela ne peut pas être séparé du niveau 1 de la Qualité INRA puisque cela fait partie intégrante de la fiabilité des résultats. Cela signifie que maintenant ce type de formation est mis à notre disposition, l'étape de validation devrait être systématique lors de la mise en place d'une nouvelle méthode, entre son développement et son utilisation courante. Cela nécessite donc qu'un nombre suffisant de personnes ait suivi cette formation.

Jean-Charles Gaudin, chargé de recherche, équipe ALL

L'École de validation des méthodes s'adresse surtout à des gens développant ou utilisant une méthode de dosage. L'étape de validation est indispensable pour des gens réalisant des dosages de manière très répétitive, devant en particulier garantir la validité du résultat à un tiers (prestation de service). Elle est aussi particulièrement intéressante pour tout développement de méthode car elle va permettre de déterminer si la méthode choisie est apte donner un résultat avec l'incertitude nécessaire ou demandée (elle permet en outre de mettre l'accent sur les étapes à améliorer). A mon sens, cette formation devrait être largement suivie par toute personne réalisant des dosages, particulièrement si ces dosages sont fréquemment répétés. Je n'ai pas encore eu l'opportunité de mettre en application ce que j'ai appris lors de la formation, cependant elle m'a convaincu de la nécessité de mettre en place une procédure de validation pour toute nouvelle méthode utilisée ou développée à des fins de quantification.

Lucie Ribourg, technicien de la recherche, équipe ISD

Effectivement, j'ai suivi cette formation en juin l'année dernière. Je suis contente d'y avoir participé ; j'y ai appris ou revu beaucoup de choses. En tout cas, ça met l'accent sur des erreurs que l'on commet souvent et ça rappelle l'importance de la démarche qualité de l'INRA. Cette formation concerne un large public, du technicien au chercheur. C'est parfois un peu poussé pour un technicien mais ceci dit très intéressant. J'ai fait une présentation à l'équipe en rentrant sous forme de PowerPoint® et j'ai appliqué la validation à une méthode au laboratoire bien que ça ne soit pas aussi simple que sur le papier.