



Licence Sciences et Techniques (LST)  
Technique d'Analyse et Contrôle de Qualité  
« TACQ »

PROJET DE FIN D'ETUDES

**Le contrôle de qualité et les méthodes  
de validation au sein du laboratoire  
biochimie –cas CHU**

Présenté par :

◆ **ROUKBANI Adil**

Encadré par :

- ◆ Pr. EL GHAZOUALI Ahmed (FST)
- ◆ Pr. BEN BELLA Imane (CHU)
- ◆ Pr. BEN-SAGHROUNE Hayat (CHU)

Soutenu, Le 10/07/ 2021 devant le jury composé de:

- Pr. EL GHAZOUALI Ahmed
- Pr. IDRISSI KANDRI .N
- Pr. ZEROUAL AZIZ

Stage effectué dans laboratoire des analyses biochimie au Centre  
Hospitalière Universitaire Hassan II de Fès

**Année Universitaire 2020 / 2021**

# DEDICACE

## *Je dédie ce modeste travail*

*A l'âme de **mon père** ; et à ma très **chère mère** qui m'a soutenu durant toute ma vie, qui m'a aidé durant mes années d'études, qui m'a appris à aimer le travail et le bon comportement et pour son amour infini. Je souhaite prouver mon grand remerciement qui ne sera jamais suffisant.*

## *A mes sœurs et mes frères*

*Pour leur véritable et sincère amour. Je les souhaite, une vie pleine de succès avec beaucoup de bonheur,*

## *A mes formateurs*

*Qui m'ont dirigé vers le chemin de succès par leur compréhension et leur conseil .Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mes profondes reconnaissances et ma grande estime.*

## *A tous mes amis et collègues*

*Pour les moments forts et agréables que vous avez passé ensemble, à tous ce qui m'aiment et me souhaitent le bonheur et à tous qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et à l'élaboration de ce rapport.*

# Remerciement

*Tout d'abord je remercie **Allah** pour tous les bienfaits qu'il m'accordés et pour le courage qu'il m'a attribué afin de compléter ce stage et pour la force qu'il m'a donnée afin de passer devant tous les obstacles que j'ai rencontré.*

*Et je tiens à remercier*

*Les membres de jury :*

*-Mon encadrant de la FST : Pr. EL GHAZOUALI Ahmed*

*- Mon encadrant du CHU HASSN II :Pr. BEN BELLA Imane*

*Merci à Mme Hayat BEN-SAGHROUNE*

*-Le professeur Mr. IDRISSI KANDRI .N*

*-Le professeur Mr. ZEROUALE AZIZ*

*Tous les professeurs et les administrateurs de la faculté des sciences et des techniques Fès.*

*Toute l'équipe de l'hôpital CHU Hassan II et tous les techniciens, le groupe de résidant et les médecines de laboratoire qui m'a vraiment très bien accueilli durant cette période de stage. Ils sont toujours présents lorsque je rencontrais des problèmes, et toujours prêt à répondre à mes questions.*

# Liste d'abréviations

- CQ** : Contrôle qualité
- CQI** : Contrôle Qualité Interne.
- CEQ** : Contrôle externe de qualité
- ISO** : Organisation internationale de standardisation
- GBEA** : Guide de Bonne Exécution des Analyses
- LABM** : Laboratoire d'Analyse de Biologie Médical
- SMQ** : Système de management qualité
- LDH** : Lactate Déshydrogénase
- LCR** : Liquide Céphalo-rachidien.
- CEQ** : Contrôle externe de qualité
- CHU** : Centre hospitalier Universitaire
- ET** : Ecart-type

# Liste des tableaux

Tableau 1:: les réactifs d'Automate ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V (HPLC).....	6
Tableau 2:Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000 ; test sanguin.....	8
Tableau 3 :Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000 urinaire.....	8
Tableau 4:Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000, tests dans le LCR .....	9

# Liste des figures

<b>Figure 1: Présentation du laboratoire centrale du CHU.....</b>	<b>3</b>
<b>Figure 2 : Equipements de base.....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 3: L'automate de biochimie (Architect C800).....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 5: la courbe d'étalonnage.....</b>	<b>5</b>
<b>Figure 4 : l'appareillage de chromatographie en phase liquide à haute performance(HPLC) (Automate ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V).....</b>	<b>6</b>
<b>Figure 6: La méthode de 5M .....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 7: Représentation des différentes phases d'un examen biologique.....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 8: Conteneur des déchets .....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 9: Le tableau de Levey-Jennings correspondant au contrôle d'AlbG de 2 niveaux 1&amp; 3</b>	<b>28</b>
<b>Figure 10: Règle de 12ET .....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 11: Règle de 13ET .....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 12: Règle de 22ET .....</b>	<b>30</b>
<b>Figure 13: Règle de 4ET .....</b>	<b>30</b>
<b>Figure 14: Règle de 31ET .....</b>	<b>31</b>
<b>Figure 15: Règle de 41ET .....</b>	<b>31</b>
<b>Figure 16: Règle de 7 X 8 X 9 X 10 X 12X .....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 17: L'interprétation de règles de westgard .....</b>	<b>32</b>

# Table des matières

Introduction : .....	1
Chapitre I : Généralités .....	2
1. Laboratoire d'analyse biochimie .....	3
a. Définition .....	3
b. Matériels utilisés au laboratoire de biochimie .....	3
i. Les équipements de base : .....	3
ii. Les automates de biochimie .....	4
iii. Chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) .....	5
A. Principe : .....	6
B. Compositions / informations sur les composants .....	6
C. Fonctionnement : .....	7
D. Echantillons & contrôle : .....	7
c. Les analyses effectuées .....	7
i. Analyses biochimiques sanguines : .....	7
ii. Analyses biochimiques urinaire .....	8
iii. Analyses biochimiques LCR .....	8
2. Assurance et Contrôle de qualité .....	9
a) Définition : .....	9
b) La démarche de contrôle de qualité au sein d'un laboratoire de biochimie (les normes ISO ; GBEA) .....	9
i. Les normes ISO : .....	9
ii. Le Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) : .....	10
3. Principe de 5M (Milieu ; Matière ; Main œuvre ; Matériel ; Méthode) .....	11
Chapitre II : Assurance de qualité au laboratoire selon le principe de 5M .....	12
1. Gestion de matériel : .....	13
c) Maintenance de ces appareils .....	13
i. Maintenance préventive : .....	13
ii. Maintenance corrective : .....	13
d) Les réactifs .....	14
e) Calibration ou étalonnage : .....	15
i. Solutions d'étalonnage .....	15
ii. Procédure d'étalonnage .....	15

f) Le contrôle de qualité.....	15
i. Échantillons de contrôle.....	15
ii. Procédure de réalisation de contrôle :.....	16
2. Gestion de méthode.....	16
i. Etapes du processus analytique .....	16
ii. Le transport et la conservation des échantillons .....	17
iii. Réception et enregistrement des demandes d'examens.....	17
iv. Le prétraitement et préparation des échantillons biologiques.....	18
3. Gestion d'équipe (Main œuvre) ou personnel du laboratoire .....	20
4. La gestion de matière (échantillon).....	21
i. Traitement de l'échantillon .....	21
ii. Conservation de l'échantillon.....	23
5. La gestion de milieu.....	23
i. Nettoyage et entrtien.....	23
ii. Gestion des déchets .....	23
ChapitreIII : Les méthodes de validation de contrôle de qualité .....	25
1. Le principe de validation de contrôle de qualité.....	26
2. Calculs et utilisation des statistiques de contrôle de qualité : moyenne ; écart-type ; tableau de Levey-Jennings.....	26
a. Calcul de moyenne et d'écart-type .....	26
b. Tableau de Levey-Jennings & Règles de Westgard .....	27
Conclusion : .....	34

# Introduction :

Tout laboratoire d'analyses médicales doit disposer d'un système d'assurance qualité. Ce dernier est basé sur des procédures opératoires écrites qui décrivent les différentes étapes et conditions d'exécution des diverses analyses biologiques.

Par ailleurs, tout système d'assurance qualité nécessite l'utilisation de nombreux outils qui permettront de vérifier le bon fonctionnement des appareils.

Le système d'assurance qualité doit être permanent et se doit de prévoir une traçabilité des contrôles effectués, sans laquelle il est difficile et parfois impossible de trouver une erreur et/ou d'en analyser les causes, pour en éviter les répétitions.

Ainsi, la mise en place d'un système d'assurance qualité au laboratoire est indispensable pour assurer une prise en charge de qualité des différents prélèvements reçue et permettre ainsi acquérir la confiance des patients et des médecins prescripteurs.

Notre travail vise à déterminer et suivre les étapes et les points essentiels d'assurance qualité au sein de l'unité de Biochimie, du laboratoire centrale du CHU Hassan II de Fès.

Dans ce projet nous traiterons les chapitres suivants :

- Chapitre1 : généralités sur le laboratoire des analyses biochimiques
- Chapitre2 : le contrôle et l'assurance de qualité selon les 5M
- Chapitre3 : les méthodes de validation de contrôle de qualité

# **Chapitre I : Généralités**

## 1. Laboratoire d'analyse biochimie

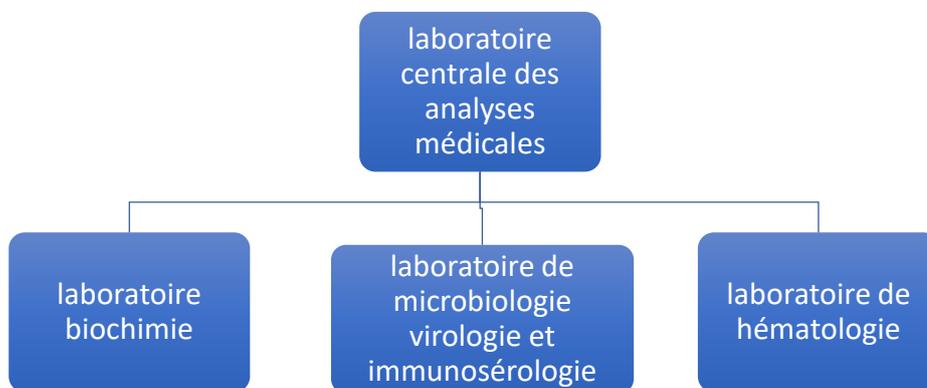
### a. Définition

#### La biochimie médicale ou biochimie clinique

Un laboratoire d'analyse médicale est une structure au sein de laquelle sont effectués les examens de biologie médicale. Un examen de biologie médicale est un acte médical qui concourt à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques. Il contribue également à la décision et à la prise en charge et la suivie thérapeutiques du patient.

Le laboratoire peut être hospitalier ou privé. C'est une structure où les professionnels de la santé (médecins biologistes, pharmaciens biologistes, techniciens de laboratoire, infirmiers polyvalents.....) prélèvent et analysent différents prélèvements. Ces derniers sont essentiellement sanguins ou urinaires mais peuvent concerner n'importe quel liquide organique ou fluide corporel [1]

Laboratoire d'analyse biochimique du CHU Hassan II de Fès fait partie du laboratoire central des analyses médicales. Ce dernier englobe d'autres laboratoires comme décrit dans le schéma suivant :



**Figure 1:** Présentation du laboratoire central du CHU

### b. Matériels utilisés au laboratoire de biochimie

#### i. Les équipements de base :

Les équipements de bases représentent l'ensemble des équipements communs à tous les laboratoires quel que soit les activités pratiquées. Parmi les équipements de base qu'on retrouve on peut citer :

- réfrigérateur ; banque de sang, congélateur -80°C, etc.
- Hotte et poste de sécurité microbiologique
- Centrifugeuse
- Matériel de paillasse (balances, micro pipettes, verrerie graduée ; etc.)
- Surveillance des enceintes thermo statées



Congélateur à plasma



Centrifugeuse



pipette

### Figure 2 : Equipements de base

#### ii. Les automates de biochimie

Ils sont historiquement divisés en deux types :

- les automates de chimie : permettent la détermination de nombreux paramètres biochimiques (: urée, créatinine ; phosphatase alcaline (ALP) ; calcium ; phosphore.....)
- les automates d'immuno-analyse : dosage d'amylase ; Lipase et les transaminases (ASAT, ALAT ...)

Ces automates permettent de réaliser, ainsi, des réactions chimiques, enzymatiques ou immunologiques (immuno-chimiques/enzymatiques) dans le but de déterminer la concentration d'un composé chimique au sein d'un liquide biologique de l'organisme (sang, urine, liquide de ponction....) Le fonctionnement de ces automates passe par l'utilisation de réactifs chimiques associés à des calibrations et des contrôles fréquents. [2] .



Figure 3: L'automate de biochimie (Architect C800)

### Spectrométrie

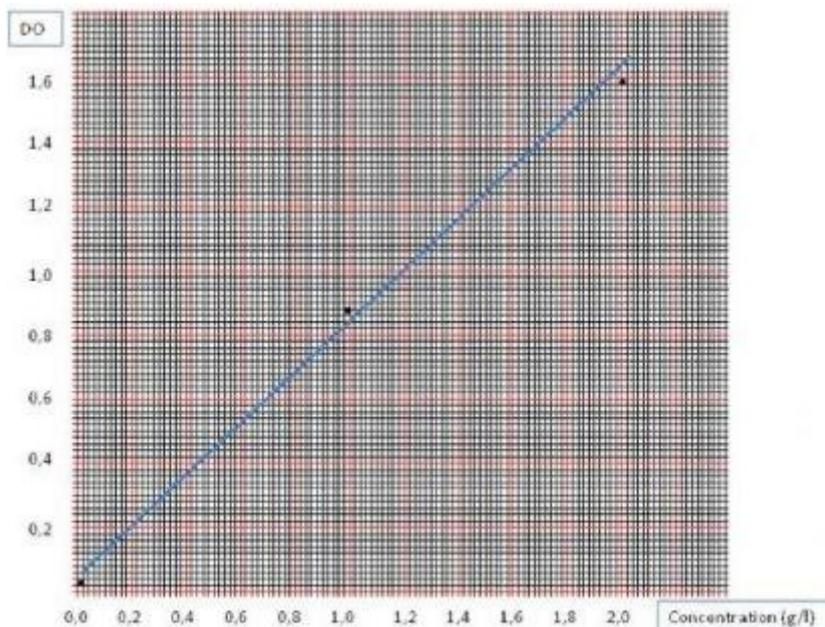
La plupart des matériels utilisés au laboratoire fonctionnent selon le principe de spectrophotométrie (la loi de Beer-Lambert) au but de déterminer la concentration d'échantillon étudié:

La spectrophotométrie est une méthode d'analyse qui permet de déterminer l'absorbance d'une substance chimique en solution, c'est-à-dire sa capacité à absorber la lumière qui la traverse.

L'absorbance d'une substance chimique dépend de la nature et de la concentration de cette substance ainsi que de la longueur d'onde à laquelle on l'étudie.

### **La spectrophotométrie pour déterminer une concentration**

La loi de Beer-Lambert nous apprend que l'absorbance est proportionnelle à la concentration d'une solution ce qui nous permet de tracer la courbe d'étalonnage. Une mesure de l'absorbance peut donc permettre de remonter à la concentration d'une solution.



**Figure 4: la courbe d'étalonnage**

### **iii. Chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC)**

Les techniques de chromatographie liquide haute performance (HPLC) sont utilisées pour les dosages de l'hémoglobine A2, d'HbA1c et d'Hb F, avec la possibilité de mis en évidence de différents variants [3].

L'HPLC permet la séparation ou la purification d'un ou plusieurs composés d'une mélange en vue leur identification ou quantification Le mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

### A. Principe :

Le principe de chromatographie à haute performance est basé sur les échanges des ions pour la séparation automatique des hémoglobines normales et anormales et la détermination précise de l'hémoglobines A1c,F et A2 dans les échantillons de sang total ,à l'intervenir de deux phase [4]:

**Phase stationnaire :** se compose d'un préfiltre et une colonne analytique garnie d'une résine échangeuse d'ions (un polymère hydrophile d'un copolymère méthacrylate ester).

**Phase mobile :** ou l'éluant se compose de 4 réactifs : ÉLUENT 80A, ÉLUENT 80B, ÉLUENT 80CV et la solution de lavage hémolyse 80H.

### B. Compositions / informations sur les composants

Tableau 1: les réactifs d'Automate ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V (HPLC)

<i>les composants</i>	<i>la nature chimique</i>	<i>Formule</i>	<i>Concentration [%]</i>
<b>ÉLUENT 80A</b>	-Perchlorate de sodium - De l'azide de sodium	- NaClO <sub>4</sub> - NaN <sub>3</sub>	- <1,0 - <0,1
<b>ÉLUENT 80B</b>	-Perchlorate de sodium - De l'azide de sodium -Phosphate	- NaClO <sub>4</sub> - NaN <sub>3</sub> - --	- ≤ 3,0 - <0,1 - ≤ 2,0
<b>ÉLUENT 80C</b>	-Perchlorate de sodium - De l'azide de sodium -Phosphate	- NaClO <sub>4</sub> - NaN <sub>3</sub> - --	- ≤ 3,0 - <0,1 - ≤ 2,0
<b>la solution de lavage hémolyse 80H</b>	-Polyéthylène glycol éther p-octylphénylique - De l'azide de sodium	-(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O) <sub>n</sub> C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O - NaN <sub>3</sub>	- <0,1 - ≤ 0,0 2

[5]



Figure 5 : l'appareillage de chromatographie en phase liquide à haute performance(HPLC) (Automate ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V)

### C. Fonctionnement :

L'appareil est calibré avec deux calibrateurs (basse et haute concentration). La calibration peut être réalisée après mise sous tension, mais n'est pas nécessaire après une mise en veille. Le résultat rapporté est dérivé du rapport HbA1c / HbA totale, ajustée pour l'étalonnage et exprimé dans les deux unités IFCC (pas de décimales) et NGSP (une décimale). L'instrument possède deux modes de fonctionnement, le mode rapide (durée 48 secondes ; sans détection de variants) et le mode variant (durée 90 secondes ; avec détection de variants).

### D. Echantillons & contrôle :

Les échantillons de patients sont ceux reçus au laboratoire pour la demande de détermination de l'HbA1c. Le sang est prélevé sur tube vacutainer EDTA de 5 ml (BD réf : 367862).

Pour les réactifs de contrôle 2 niveaux de concentrations ont été utilisés : ADAMS « ExtendSURE »™ level 1 et level 2 Réf: HB710SBAr /Lot: 7031

-Le niveau normal a en moyenne (HbA1c = 5,5%) ;

- le niveau haut ou pathologie (HbA1c = 10,7%)

### c. Les analyses effectuées

#### i. Analyses biochimiques sanguines :

Ce sont des analyses de sang qui mesurent la quantité de certaines substances chimiques dans un prélèvement sanguin. Elles permettent d'évaluer la qualité de fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies. Les analyses biochimiques sanguines peuvent aussi être appelées profil chimique. Il y a de nombreux types d'analyses biochimiques sanguines. Elles mesurent des substances chimiques dont les enzymes, les électrolytes, les graisses (lipides), les hormones, les sucres, les protéines, les vitamines et les minéraux. Il arrive souvent que plusieurs substances chimiques soient regroupées et mesurées en même temps.

On peut avoir recours à différentes analyses pour mesurer différents paramètres biochimiques tels que:

**Le bilan électrolytique :** mesure le sodium Na, le potassium K, le chlorure Cl, le magnésium Mg, et le bicarbonate

**Exploration de la fonction rénale :** (aussi appelés profil rénal) urémie ; créatinémie

**Exploration de la fonction hépatique :** dosage de l'alanine aminotransférase (ALT), la phosphatase alcaline (PA), l'aspartate aminotransférase (AST), la bilirubine, l'albumine et les protéines totales.

**Exploration du métabolisme phosphocalcique:** phosphore ; calcium

**Bilan martial:** fer sérique, transferrin, ferritine ...

**Dosage de la glycémie , de protéine.** [6]

**Tableau 2:** Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000 ; test sanguin

1- Acide urique	17- CRP (Protéine C réactive)	33- Lactate déshydrogénase (L D H)
2- Albuminémie	18- capacité latente de fixation de fer (UIBC)	34- LDL-Cholestérol
3- Amylase	19- Facteur rhumatoïde	35- Lipase
4- ASLO	20- Fer sérique *	36- Lipoprotéine A 1(ApoA1)
5- Alpha-1-Antitrypsine	21- Ferri tine*	37- Lipoprotéine B (ApoB)
6- Bilirubine Directe	22- Glycémie	38- Magnésium Plasmatique
7- Bilirubine Totale	23- Gamma glutamyl transférase (GG T)	39- Phosphatases Alcalines
8- $\beta$ -2-microglobuline	24- GOT	40- Phosphore minéral
9- Calcium	25- GPT	41- Pré albumine
10- Chlore	26- Haptoglobine	42- Protéines totales
11- Cholestérol Total	27- Hémoglobine glycosylée (HbA1c)**	43- Potassium
12- Complément 3 (C3)	28- H D L-Cholestérol	44- Réserve Alcaline
13- Complément 4 (C4)	29- Immunoglobuline G (IgG )	45- Sodium
14- C P K	30- Immunoglobuline M (IgM )	46- Triglycérides
15- C P K-MB	31- Immunoglobuline A (IgA)	47- Transferrine
16- Créatinine	32- Lactate	48- Urée

Tous les prélèvements sont réalisés sur tube hépariné (tube vert)

\* le prélèvement sur tube sec (tube rouge)

\*\*le prélèvement est réalisé sur tube EDTA ( tube move)

[7]

### ii. Analyses biochimiques urinaire

Les analyses de prélèvement urinaires( ou analyse d'urine) est l'étude biologique des urines d'une personne. Elle vient conforter l'hypothèse diagnostic établi par le médecine a partir de divers symptômes par exemple le dosage urinaire de la beta hCG permet de diagnostiquer une grossesse et la présence de glucose à seuil élevé dans les urines orientera vers une glycosurie qui peut être apparenté à une hyperglycémie ou un problème rénal [8]

**Tableau 3 :** Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000 urinaire

49- Acide Urique	54- Magnésium	59- Sodium
50- Amylase	55- Micro albumine	60- Glucose
51- Calcium	56- Phosphore minéral	61- Urée
52- Chlore	57- Potassium	
53- Créatinine	58- Protéines	

Les prélèvements urinaires sont de 24 heures avec diurèse obligatoirement mentionnée

[7]

### iii. Analyses biochimiques LCR

Tableau 4: Analyses réalisés sur les Automates Architect C8000, tests dans le LCR

62-Chlore	63-Protéine
64-Glucose	65-IgG
66-Lactate	

## 2. Assurance et Contrôle de qualité

### a) Définition :

L'assurance qualité : c'est l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires, pour donner la confiance appropriée, en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

L'expression contrôle de qualité quant à elle désigne un ensemble de mesures qui permettent de vérifier l'exactitude et la précision des analyses de laboratoire et ce pour une technique reconnue et avec des limites bien définies.

Le but de ce contrôle est de vérifier et d'assurer la qualité des résultats des examens de laboratoire, de détecter les erreurs susceptibles de survenir et surtout d'apporter les mesures correctives qui s'imposent, il permet aussi de vérifier le fonctionnement des appareils ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique. On peut distinguer entre deux types de contrôle de qualité :

**Le contrôle de qualité externe (CQE) :** Elle correspond à l'ensemble des moyens permettant à un observateur extérieur de comparer de manière rétrospective et objective les résultats fournis par des laboratoires différents.

**Le contrôle de qualité interne (CQI) :** Il correspond à l'ensemble des mesures prises par le personnel d'un laboratoire pour évaluer de manière permanente la fiabilité du travail qu'ils effectuent [9].

### b) La démarche de contrôle de qualité au sein d'un laboratoire de biochimie (les normes ISO ; GBEA)

Le terme "démarche qualité" n'est pas toujours bien compris, comme en témoigne la mauvaise interprétation qui consiste à assimiler de façon systématique la démarche qualité à une démarche de certification.

La démarche qualité vise avant tout à impliquer un système de management de qualité SMQ basé sur la participation de tout le personnel au sein du laboratoire. Ainsi, la mise en place d'un SMQ contribuera non seulement à instaurer une prise en charge optimale des prélèvements mais également à assurer la fiabilité des résultats obtenus.

Pour un laboratoire de biologie médicale LABM et en fonction de son domaine d'activité, chaque responsable peut s'appuyer sur des référentiels qui fournissent des directives plus spécifiques pour organiser une démarche qualité [10].

#### i. Les normes ISO :

Les documents ISO 9000 constituent un ensemble de normes relatives à la gestion de la qualité pour les industries de fabrication et de service et peuvent être appliqués dans beaucoup d'autres domaines. ISO9001:2000 concerne le système de gestion de la qualité en général et s'applique aux laboratoires [11].

Deux normes ISO concernent spécifiquement les laboratoires :

- ISO15189:2007. Laboratoires d'analyses de biologie médicale — Exigences particulières concernant la qualité et la compétence ;

- ISO/IEC17025:2005. Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais.

En effet, l'accréditation à cette norme permet de :

- Démontrer la compétence du LABM quant aux prestations qu'il offre et améliorer en continu la qualité de ses services.
- Donner confiance aux patients quant à la qualité des prestations et de la prise en charge de ce dernier.
- Impliquer tout le personnel à tous les stades de la démarche qu'importe leur hiérarchie. Améliorer la réputation du LABM et atteindre une reconnaissance de la qualité des soins fournis [12].

## ii. Le Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) :

Le GBEA est un texte réglementaire dont l'application est du domaine de l'agrément. Il introduit quelques bases d'une démarche d'assurance qualité et cite les conditions de déroulement des analyses propres aux laboratoires de biologie médicale. Son but est d'aider à rationaliser le fonctionnement des laboratoires d'analyses de biologie médicale, et de rappeler un certain nombre de règles et de recommandations dont le but n'est ni d'imposer les contraintes, ni d'empiéter sur la compétence propre du biologiste.

Le choix de la méthode utilisée pour l'exécution d'une analyse particulière relève de sa seule compétence. Toutefois, il est important que cette méthode soit adaptée aux connaissances théoriques et pratiques du moment et qu'elle suive les recommandations des sociétés savantes nationales ou internationales afin d'assurer la qualité exigée". Les thèmes qu'il aborde concernent :

- **L'organisation du laboratoire :**
  - mis en place d'un système d'assurance qualité
  - Obligation de la direction et des responsables : rôle des professionnels, adéquation entre qualifications et fonctions, formation du personnel.
- **Le fonctionnement du laboratoire :**
  - Installations et équipement : systèmes analytiques choisis en fonction des performances souhaitée
  - Matériels et réactifs : traçabilité (stockage, utilisation, péremption, ...).
  - Informatique : sécurisation de tout système informatique (données, confidentialité, transmission électronique, traçabilité
- **L'exécution des analyses :**
  - Prélèvement et identification de l'échantillon.
  - Transport et conservation des échantillons.
  - validation des résultats
- **Le stockage et la conservation des archives :** - Les résultats des analyses effectuées dans LABM doivent être archivés pendant une période de 3 ans.
  - Les résultats des analyses exécutées dans le cadre d'un contrôle de qualité doivent être conservés pendant 2 ans.
  - Les supports informatiques doivent garantir la pérennité et l'intégrité des données.
- **L'hygiène et la sécurité :-** Toutes les précautions doivent être prises pour respecter les obligations réglementaires contre les risques d'incendie.
  - Par mesure d'hygiène, il est indiqué de disposer entre autres de lavabos à pédale et de distributeurs de savon
  - L'élimination des déchets doit être conforme à la législation et à la réglementation en vigueur en la matière [13].

**Remarque : Comparaison entre la norme ISO 15189 et le GBEA**

La norme ISO 15189 et le GBEA marocain présentent des points communs qui sont :

- la maîtrise des documents,
- la gestion des ressources
- le respect des conditions d'hygiène et de sécurité.

Cependant, la norme ISO 15189 vient en quelque sorte combler les lacunes du GBEA avec des exigences supplémentaires techniques et d'autres en matière de qualité, notamment la mise en place

- d'un SMQ,
- d'objectifs et d'indicateurs qualité,
- d'actions correctives et préventives,
- de communication interne et d'amélioration continue du SMQ.

En revanche, le GBEA est très précis en règles pratiques et spécifiques à la biologie.

### 3. Principe de 5M (Milieu ; Matière ; Main œuvre ; Matériel ; Méthode)

La méthode 5M est une méthode d'analyse qui sert à rechercher et à représenter de manière synthétique les différentes causes possibles d'un problème, permettre de faire un suivi afin de déterminer la cause du problème dans le but d'améliorer la qualité et le service. Cette méthode propose une classification de réflexion et d'analyse autour de 5 sources possibles, dites les 5M. . Elle fut créée par le professeur Kaoru Ishikawa (1915-1989) d'où son appellation « Méthode d'Ishikawa » [14].

Kaoru Ishikawa a classé les différentes causes d'un problème en 5 grandes familles : les **5M**.

- o **Matière** : les différents consommables utilisés, matières premières...
- o **Milieu** : le lieu de travail, son aspect, son organisation physique...
- o **Méthodes** : les procédures, le flux d'information...
- o **Matériel** : les équipements, machines, outillages, pièces de rechange...
- o **Main d'œuvre** : les ressources humaines, les qualifications du personnel

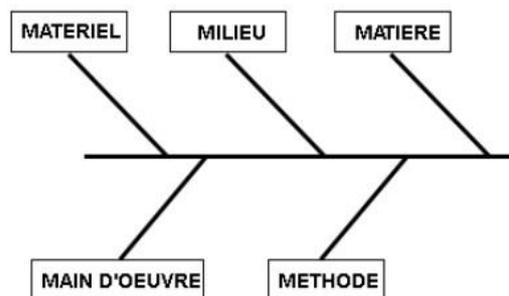


Figure 6: La méthode de 5M

**Chapitre II : Assurance de qualité  
au laboratoire selon le principe de 5M**

### 1. Gestion de matériel :

La gestion de matériel est l'étape la plus importante parmi les étapes du contrôle de qualité au laboratoire biochimie qui fait appel à plusieurs opérations comme: la maintenance des appareils utilisés ; le contrôle des réactifs et des éléments principales de ces appareils et ainsi que le calibrage de milieu réactionnel (milieu sérique ; milieu urinaire) , pour minimiser le maximum possible les erreurs relatives liées au matériel et ainsi réaliser des analyses qui répondent à la qualité.

#### c) Maintenance de ces appareils

**La maintenance** est définie comme étant « l'ensemble des activités permettant de maintenir ou de rétablir un bien dans un état spécifié, ou dans des conditions données de sûreté de fonctionnement, pour accomplir une fonction requise ou assurer un service déterminé ».

Maintenir c'est donc effectuer des opérations qui permettent de conserver le potentiel du matériel pour assurer la continuité et la **qualité** de la **production**.

On distingue entre deux types de maintenance [15]:

##### i. Maintenance préventive :

Elle a pour objectif de réduire la probabilité de défaillance ou de dégradation d'un bien ou d'un service rendu.

Les activités correspondantes sont déclenchées selon un échéancier établi à partir d'un nombre prédéterminé d'unités d'usage (maintenance systématique) et/ou de critères prédéterminés significatifs de l'état de dégradation du bien ou du service (maintenance conditionnelle).

**-maintenance préventive systématique :** les remplacements des pièces et des fluides (dans ce cas ce sont les détergents et les solutions soit acide ou l'eau nécessaire pour réaliser le lavage de l'appareil ou la dilution des échantillons traités) ont lieu quel soit leur état de dégradation et de façon périodique (cette opération se fait de façon journalière ou hebdomadaire dans le but d'éviter tout les types de dysfonctionnement avant de commencer le travail quotidien).

**-maintenance préventive conditionnelle :** les remplacements ou les mises en état des pièces ; les remplacements ou les appoints en fluides après une analyse de leur état de dégradation.

Une décision volontaire est alors prise d'effectuer les remplacements ou les mises en état nécessaires.

**-maintenance prévisionnelle :** qui vise à prévenir la dégradation du bien et permet de retarder et de planifier à distance les interventions. Elle est parfois improprement appelée maintenance prédictive.

##### ii. Maintenance corrective :

Maintenance effectuée après défaillance. Suivant la nature des interventions, on distingue deux types de remise en état de fonctionnement :

**-la réparation :** remise en état de fonctionnement conforme aux conditions données.

**-le dépannage :** remise en état provisoire qui sera obligatoirement suivi d'une réparation.

#### **d) Les réactifs**

Avant de passer à la calibration et au contrôle ; une vérification de l'état des réactifs des différents paramètres à doser s'impose :

Les réactifs de biochimie se caractérisent par leur longue durée de vie, leur stabilité après ouverture et à bord des analyseurs. Ils sont sous forme liquide prête à l'emploi ce qui facilite et sécurisent leur utilisation. Ces réactifs sont fournis dans des contenants de réactif, portant des codes-barres ce qui leur permet d'être chargé directement sur l'automate [16].

Les réactifs universels conviennent aux méthodes manuelles utilisées avec des techniques de lecture photométrique et aux méthodes automatiques sur des analyseurs de biochimie. Les procédures utilisant des réactifs de travail permettent un traitement rapide, simplifié et fiable.

Afin d'assurer une haute qualité des analyses, les paramétrages des dosages validés soigneusement sont compris dans des logiciels système. Le suivi de la stabilité des réactifs à bord, de la stabilité de la calibration et de l'inventaire de réactifs s'effectue automatiquement, d'où un gain de temps et un risque d'erreur réduit.

Les réactifs comprennent tous les produits utilisés au cours d'une analyse, par exemple, les colorants, les produits chimiques, les trousse commerciales, les solutions de contrôle, etc. Un processus de gestion des réactifs doit être établi et devrait inclure:

- Un inventaire des réactifs utilisés;
- Les directives d'entreposage du fabricant;
- La préparation, la vérification et les conditions de conservation des réactifs;
- L'enregistrement des dates de péremption et du numéro de lot des solutions commerciales;

#### **Remarque :**

- Les réactifs peuvent comprendre deux paramètres qu'on appelle R1&R2' ou bien un seul réactif (R1). Cette différence vient essentiellement de la nature des analyses effectuées, et ainsi que la stabilité de milieu réactionnel.
- Pour une performance optimale des réactifs, les dosages susceptibles d'être influencés par des taux de lipides élevés intègrent des facteurs clarifiant de lipides (LCF).
- **Exemples des réactifs et leur fonctionnement** : il existe de nombreux réactifs utilisées au laboratoire (créatine,urée, Albumine ALB,...) ; mais nous traiterons seulement les deux suivant comme un exemple :

#### **LDH (LDH-P) [17]**

Le lactate déshydrogénase est utilisée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de maladies du foie(hépatite virale aiguë, cirrhose, tumeurs hépatiques malignes),, comme l'hépatite virale aiguë, la cirrhose, les tumeurs hépatiques malignes, de l'infarctus du myocarde, de tumeurs du poumon ou des reins, de l'embolie pulmonaire et de l'anémie hémolytique.

#### **Creatine Kinase (CK) :** [18]

L'activité de la créatine kinase et de ces isoenzymes est mesurée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'infarctus du myocarde, des myocardites, des accidents vasculaires cérébraux, des dystrophies musculo-squelettiques. L'activité de la créatine kinase est également mesurée pour le suivi thérapeutique de patients atteints d'un cancer.

*e) Calibration ou étalonnage :*

L'étalonnage se définit comme une série d'opérations permettant d'établir la relation mathématique entre les valeurs indiquées par un appareil de mesure ou un système de mesures et la concentration en analyte des étalons. Cette relation mathématique est ensuite utilisée pour déterminer la concentration en analyte dans des échantillons à analyser. Il ne faut pas confondre l'étalonnage et le contrôle de qualité. Car chaque calibration doit être suivie par un contrôle [19].

*i. Solutions d'étalonnage*

Les solutions d'étalonnage doivent être utilisées et conservées en suivant rigoureusement les recommandations du fabricant.

*ii. Procédure d'étalonnage*

La procédure d'étalonnage propre à chaque système analytique utilisé au laboratoire doit être décrite dans le manuel des procédures d'utilisation ou dans la procédure analytique de ce système. Les résultats des étalonnages doivent être consignés, datés et paraphés.

La procédure et les instructions techniques écrites devraient détailler ce qui suit, ou faire référence à une autre procédure ou à d'autres instructions techniques qui détaillent ce qui suit :

- La fréquence et les situations où l'étalonnage est requis;
- L'entretien ou la mise au point du système analytique avant d'effectuer l'étalonnage, s'il y a lieu;
  - La vérification de la validité de l'étalonnage du système analytique à la fin de la procédure;
- Les mesures à prendre en cas de non-conformité de l'étalonnage

*f) Le contrôle de qualité*

Le laboratoire met en œuvre et maintenir un système de contrôle de la qualité des procédures analytiques qui respecte les exigences.

Le contrôle journalier comprend l'utilisation régulière de matériel, des méthodes de contrôle, ainsi que l'analyse statistique continue des résultats. [19] :

*i. Échantillons de contrôle*

Les échantillons de contrôle doivent être sélectionnés selon les caractéristiques de la méthode de mesure et de l'échantillon du patient. Le laboratoire devrait faire provision de contrôles stables (date de péremption appropriée) en quantité permettant d'utiliser un lot unique à long terme (pendant au moins un an). Il existe deux types de contrôles : les solutions commerciales de contrôle et les contrôles préparés sur place.

- *La fonction première des solutions commerciales de contrôle :*

Consiste à surveiller quotidiennement, de façon continue et à plus ou moins long terme, les performances et le niveau de précision d'une procédure analytique. Le laboratoire doit noter et consigner tous les numéros de lots correspondant à chacune des solutions commerciales utilisées et conserver ces enregistrements en conformité avec le calendrier de conservation de l'établissement. Le mode de reconstitution des contrôles commerciaux lyophilisés ainsi que la décongélation des contrôles commerciaux congelés doivent respecter rigoureusement les exigences du fabricant. Les solutions commerciales de contrôle et les solutions d'étalonnage d'un appareil ne doivent pas être identiques

➤ **Contrôles préparés sur place :**

Le laboratoire doit avoir une procédure pour la vérification de la stabilité, l'établissement d'une date de péremption et la définition des conditions de conservation pour les contrôles préparés sur place<sup>102</sup>. Cette procédure doit également permettre de s'assurer du respect des mesures de sécurité additionnelles que requiert la préparation de tels contrôles.

ii. **Procédure de réalisation de contrôle :**

Il faut choisir un échantillon contenant l'analyte à mesurer en solution dans un milieu aussi proche que possible des échantillons à analyser. Les préparations de contrôle sont souvent d'origine commerciales, elles peuvent être multiparamétrique ou spécifiques, sous forme liquide prête à l'emploi (se conserve mal) ou sous forme lyophilisée (se conserve mieux) Pour chaque analyte il faudra choisir des niveaux de concentration proches des niveaux de décisions médicales et il est recommandé d'utiliser un niveau normal, un niveau bas et un niveau haut.

Les méthodes analytiques doivent être contrôlées de façon à définir leurs performances : surtout la précision et l'exactitude. Des mesures répétées avec un matériel de contrôle stable permettent de déterminer l'imprécision d'une méthode et son inexactitude

Le procédé consiste à introduire dans chaque série d'analyses un ou plusieurs échantillons de contrôle de concentration connue, un au début et un à la fin de la série ou bien tous les 10 échantillons, quand la série est grande. Ce contrôle permet de déterminer l'ampleur de l'erreur inévitable (aléatoire).

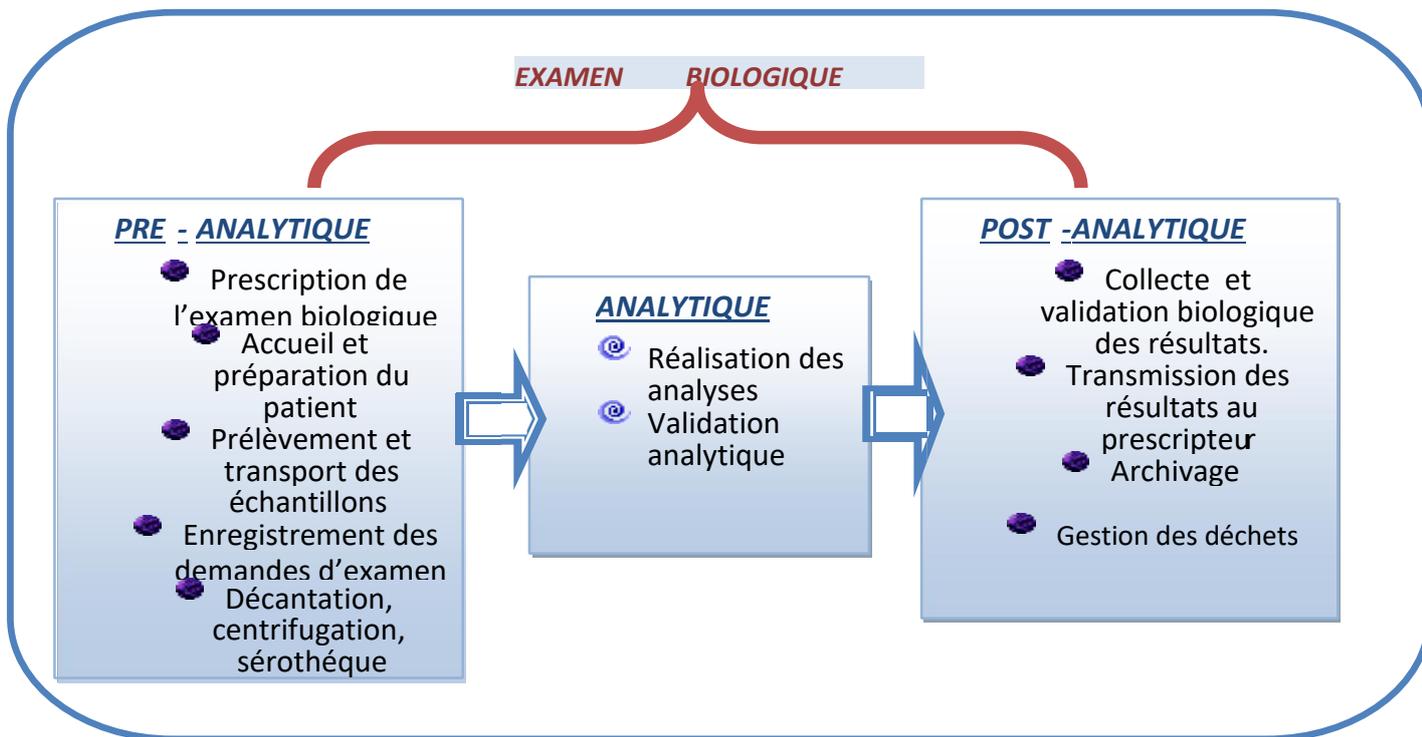
**NB : Les contrôles de qualité doivent également être analysés après un étalonnage et après un entretien préventif ou une réparation.**

2. **Gestion de méthode**

La gestion de méthode consiste à contrôler toutes les étapes ;et suivre les méthodes utilisées afin de vérifier la conformité des opérations par rapport aux exigences du système de gestion de la qualité :

i. **Etapas du processus analytique**

L'examen de biologie médicale se déroule en 3 phases : pré-analytique (pre examination), analytique (examination) et post analytique (post examination).



**Figure 7: Représentation des différentes phases d'un examen biologique**

ii. Le transport et la conservation des échantillons

En vue d'assurer la bonne conservation et l'intégrité de l'échantillon biologique, de respecter la confidentialité du patient et préserver la sécurité du personnel et sa protection contre les Accidents d'Exposition au Sang, le biologiste et les autres intervenants impliqués dans le prélèvement et sa transmission doivent se conformer aux recommandations relatives aux délai, conditionnement et température telles que décrites dans les référentiels qualité (NF ISO 15189 et GBEA) qui exigent [24] :

-Un transport rapide et sécurisé au laboratoire (conditionnement étanche et résistant dans des sachets double cloison permettant de séparer l'échantillon biologique de la feuille de prescription médicale ou dans une boîte étanche tapissée par un matériel absorbant et placée dans un emballage extérieur résistant aux chocs avec la mention du nom du laboratoire dont l'échantillon est destiné)

-Un manuel de prélèvement précisant les recommandations qui fixent les conditions particulières de délai de transport, de T° de conservation de chaque paramètre.

- L'indication de l'heure de prélèvement sur la feuille de prescription pour envisager toute mauvaise conservation des échantillons biologiques.

-La fourniture du matériel adéquat pour le transport des échantillons pour le dosage de paramètres biologiques nécessitant des conditions particulières (valisettes thermostatées à 37°C pour l'acheminement des tubes de sang destinés à la recherche de cryoglobulines, sacs contenant de la glace pour gazométrie, lactate...).

iii. Réception et enregistrement des demandes d'examens

Après tri et évaluation de la conformité des prélèvements, les dossiers des patients sont enregistrés au secrétariat tandis que les échantillons biologiques préalablement identifiés, en leur attribuant un numéro unique pour chaque type de demande d'analyse, sont transmis au laboratoire pour le prétraitement et l'analyse technique.

Ils sont répartis en fonction des prétraitements prévus:

- portoir pour le dosage de l'HbA1c,
- portoir pour examens de biologie moléculaire,
- portoir pour analyses urgentes ...,
- portoir pour tous les examens requérant une centrifugation.

Dans le cas particulier des examens demandés en urgence, ils doivent être signalés à l'accueil, au technicien et au biologiste et doivent être orientés vers le circuit d'urgence pour une analyse rapide.

#### iv. *Le prétraitement et préparation des échantillons biologiques*

Il comporte toutes opérations réalisées afin de mettre l'échantillon en adéquation avec le système analytique auquel il sera soumis. Il permet également de conserver l'échantillon dans le cas d'une analyse différée.

Les principales étapes sont :

##### ❖ **La centrifugation**

Pour l'obtention d'un sérum, il faut respecter le temps nécessaire à la formation et à la rétraction du caillot (30 à 60 minutes en l'absence de prise d'anticoagulants par le patient).

Il est recommandé d'adapter les conditions de centrifugation aux paramètres recherchés, aux méthodes de dosage et au type d'échantillon. Les conditions de centrifugation habituelles (hors hémostase) sont de 1300 - 1500 g pendant 10 minutes (avec une centrifugeuse à rotor angulaire, ne pas dépasser une force relative de centrifugation de 1300 g avec des tubes en verre et éviter d'utiliser des tubes à gel séparateur car la barrière séparatrice ne sera pas perpendiculaire à la paroi) [25]

L'Organisation Mondiale de la Santé(OMS) conseille une force relative de centrifugation de 1500 g minimum pour les échantillons de sérum et de 2500 g pour les plasmas. La température de centrifugation doit rester <30°C mais pour certains paramètres, il peut être nécessaire de maintenir une température de 18°C ou de 4°C. Quelle que soit la température retenue, il est souhaitable d'utiliser une centrifugeuse thermostatée ou aérée, si ce n'est réfrigérée.

Les tubes avec gel ne doivent jamais être re-centrifugés, des particules en gel peuvent se détacher et se mélanger au sérum. Si l'échantillon devrait être re-centrifugé, aspirer le sérum ou le plasma du tube primaire et le re-centrifuger dans un autre tube propre et sec sera réalisée.

Le non-respect de recommandations de manipulation des échantillons peut provoquer :

- Une hémolyse,
- la présence de fibrine retard due à une coagulation (sérum) ou à une anticoagulation (plasma) incomplète,

-une formation défectueuse de la barrière de gel pouvant conduire à des pannes d'analyseurs et à un manque de fiabilité des résultats.

Par ailleurs, l'Afssaps a indiqué dans une note du 31 mars 2005 que, pour des tubes contenant de l'héparinate de lithium avec ou sans gel séparateur, l'absence d'une homogénéisation soigneuse de l'échantillon dès la fin du prélèvement et/ou une centrifugation à une température  $>30^{\circ}\text{C}$  avaient été les seuls facteurs contributifs à la présence de fibrine associée à des plaquettes visibles ou non, en surface du plasma. Associés aux caractéristiques intrinsèques de certains analyseurs (faibles volumes utilisés pour l'analyse, absence de prédilution, pipetage en surface du plasma), ils ont été la cause de résultats aberrants et/ou d'un manque de reproductibilité du dosage de certains paramètres de chimie clinique (LDH, créatinine et électrolytes) [26].

#### ❖ Aliquotage

Cette opération consiste à répartir un échantillon biologique (dit primaire) en fractions conditionnées dans des récipients adaptés (tubes secondaires en polypropylène avec bouchon vissant, dûment étiquetés). Elle permet ainsi d'effectuer l'analyse simultanée de l'échantillon à différents postes, la conservation des spécimens biologiques en vue d'une analyse différée ou encore de préparer une bibliothèque.

Elle doit être faite dans des conditions de travail rigoureuses et en respectant les règles d'hygiène et de sécurité : port de gants, utilisation d'un matériel approprié, élimination des résidus de prélèvement [20].

#### - Notion de non-conformité

##### Définition

Elle définit comme tout écart par rapport à des normes, pratiques, procédures, réglementations, qui pourrait entraîner directement ou indirectement des blessures ou maladies ou des dommages à la propriété, à l'environnement du lieu de travail ou une combinaison de ces éléments [27].

Selon la définition **ISO 9000**, une non-conformité correspond à la non satisfaction d'une exigence (besoin ou attente formulée : Objet, processus, organisation...). Cela impose d'avoir défini la conformité !

##### Non-conformité dans le domaine de la biologie médicale et leur gestion

Les NC peuvent concerner toutes les étapes du processus analytique de l'examen biologique [28]:

- **En pré-analytique**, cela peut concerner l'identification du patient, la qualité et/ou la quantité des prélèvements, le choix des tubes, l'enregistrement des demandes d'analyse, le transport ...)
- **En analytique**, il peut s'agir d'un résultat erroné, de panne d'automate due à un défaut de maintenance préventive..)
- **En post-analytique**, les NC concernent principalement le compte rendu des résultats (erreur d'identité, incohérence entre le résultat et la clinique, non-respect des délais, non communication des résultats des examens urgents...).

Ces différentes NC peuvent générer pour le malade des retards de diagnostic avec, comme corollaire, :le rappel du patient (plusieurs appels téléphoniques), prescription d'un nouveau prélèvement ..... Ce qui mène bien à un surcout, une perte de temps et une spoliation sanguine du patient.

La gestion rigoureuse de ces NC est une exigence de **la norme ISO 15189 (15189/4.9 : Maîtrise des NC)**. Une procédure détaillée relative à cette tâche est exigée par le GBEA français et non pas par le GBEA marocain.

Ainsi Pour gérer les NC de la phase pré-analytique, le laboratoire doit mettre en place une procédure dont la première étape consiste à enregistrer par l'ensemble du personnel sur un support appelé fiche de NC et transmettre l'information au biologiste responsable du laboratoire. Ainsi, cette procédure devra définir :

- le personnel responsable
- les différents dosages réalisés ; renseignement cliniques qui accompagnent ; l'interprétation des résultats analyses et leur archivage
- les actions correctives entreprises face à un problème
- la dévalidation des résultats des analyses non conforme déjà communiqués ou l'identification des ces résultats non- conformes et la documentation et l'enregistrement de chaque NC

Sur les supports de traçabilité, il est recommandé de prévoir les champs pour les actions correctrices immédiates, les actions correctives et préventives, ainsi que le suivi de ces actions (date, responsable, efficacité). Une fois les NC détectées et traitées, une analyse des causes est réalisée par des outils qualité. Afin d'identifier des axes d'amélioration, le laboratoire doit réaliser des audits internes annuels dont le but est de vérifier que les opérations sont toujours conformes aux exigences de système de management de la qualité. Enfin pour mesurer l'efficacité des actions réalisées, le laboratoire doit disposer d'indicateurs qualité tel que le nombre des NC attachées aux prélèvements dont le bilan sera présenté et discuté lors de la revue de direction organisée annuellement .

### 3. Gestion d'équipe (Main œuvre) ou personnel du laboratoire e

Le personnel est un élément essentiel du système de gestion de la qualité. Les ressources en personnels doivent être adéquates et en nombre suffisant. La direction du laboratoire doit conserver des enregistrements concernant les compétences utiles, les diplômes, les qualifications professionnelles, la formation et l'expérience de chacun des membres du personnel. Un registre doit être conservé, permettant de retrouver la signature, l'identification et les initiales de chaque employé. La direction du laboratoire doit autoriser le personnel à effectuer des tâches particulières, comme elles sont stipulées dans le plan d'organisation de l'établissement.

Les renseignements suivants doivent être à la portée de tout le personnel du laboratoire [19] :

- Une description écrite de la structure organisationnelle du laboratoire;
- Une description des compétences, des rôles et des fonctions du personnel.

Ces renseignements doivent être inclus dans la manuelle qualité.

**Parmi les points essentiels pour la gestion d'équipe on a :**

- ✓ **Formation en cours d'emploi**

Le programme de formation en cours d'emploi doit inclure une orientation initiale pour le nouvel employé et des activités de formation continue.

#### ✓ **Formation continue**

Le technicien du laboratoire doit maintenir ses connaissances à jour dans son champ de pratique et doit participer régulièrement à des activités de formation continue.

#### ✓ **Évaluation des compétences**

Le laboratoire doit mettre en place un programme d'évaluation des compétences. Ce dernier devra être conçu dans un objectif d'amélioration continue de la qualité. Une distinction doit être faite entre l'évaluation des compétences et l'évaluation du rendement. Un processus de vérification des compétences devra valider l'acquisition des connaissances après l'orientation initiale de nouvellement embauché, aussi la formation sur l'entrée en vigueur d'une nouvelle procédure et lors de la réévaluation périodique des compétences acquise .

L'équipe ou le groupe de travail au laboratoire se répartie en 5 catégorie :

- **Les médecins chef ou les responsables de laboratoire** : deux ou trois médecins responsables de la direction du laboratoire et du suivi qualité de chaque étape d'analyse (traitement, validation .....)
  - **Le groupe de résidents biologistes** : constitue de plusieurs médecins biologiste en formation qui sont responsables à certaines opération (interprétation, validation préliminaire de différents résultats : électrophorèse ; analyses validation ...)
  - **Les techniciens de laboratoire**: sont les groupes de techniciens responsables au progression de traitement des échantillons de le prélèvement jusqu'à validation technique et l'affichage des résultats d'analyses.
  - **Les stagiaires** : sont des assistants disponibles à chaque étape de réalisation des analyses.
  - **Les responsables d'hygiènes** : sont les femmes de ménage et le groupe responsables de ressemblances de déchets et le nettoyage des locaux.
- **Chaque personne au sein du laboratoire est responsable de la qualité des prélèvements et de la sécurité de leur manipulation.**

#### 4. La gestion de matière (échantillon)

C'est l'étape la plus importantes dans l'assurance de qualité au laboratoire, elle s'intéresse à la gestion des échantillons ; leur conservation et leur traitement [29] :

##### i. Traitement de l'échantillon

**Vérification de la qualité** : Une fois que l'échantillon entre au laboratoire, un certain nombre d'étapes est nécessaire avant l'analyse. Ces étapes pré analytiques incluent :

-De vérifier que l'échantillon est bien étiqueté, que la quantité est adéquate, qu'il est en bon état et approprié pour l'analyse requise. La fiche de demande d'analyse doit être complète et contenir toutes les informations nécessaires.

- D'enregistrer les informations sur l'échantillon dans le système du laboratoire.

-D'appliquer les procédures pour le traitement des échantillons de qualité médiocre, incluant le refus des échantillons quand cela est nécessaire.

**Refus des échantillons :** Le laboratoire établit des critères de refus d'échantillons et se doit de les respecter. Il est parfois difficile de refuser un échantillon, mais il convient de se rappeler qu'un mauvais échantillon ne permettra pas d'obtenir des résultats exacts. Il est de la responsabilité du laboratoire de faire appliquer les lignes de conduite sur le refus d'échantillons afin que les soins prodigués au patient ne soient pas compromis.

La direction devrait régulièrement revoir le nombre d'échantillons refusés et les raisons de ces refus, puis organiser des formations sur le recueil d'échantillons et réviser les procédures écrites sur la gestion de l'échantillon.

Exemples d'échantillons qui devraient être refusés :

- Échantillon non étiqueté ;
- Récipient/tube qui fuit ou qui est cassé ;
- Information sur le patient insuffisante ;
- L'étiquette de l'échantillon et le nom du patient sur la fiche de demande d'analyse ne correspondent pas ;
- Échantillon hémolysé (selon l'analyse requise) ;
- Échantillon non recueilli à jeun, pour des analyses l'exigeant ;
- Échantillon recueilli dans un récipient/tube non adapté; par exemple, utilisation d'un mauvais conservateur ou d'un contenant non stérile ;
- Volume inadéquat par rapport à la quantité de conservateur ;
- Quantité insuffisante pour l'analyse requise ;
- Temps de transport prolongé, ou autre mauvaise manipulation durant le transport.

➤ **Enregistrer la raison du refus dans le système et y inclure toute information pertinente.**

Lorsqu'un échantillon est refusé il est important:

- D'informer rapidement la personne responsable que l'échantillon ne convient pas pour l'analyse ;
- De demander qu'un autre échantillon soit recueilli en suivant les procédures présentées dans le manuel du laboratoire ;

- De conserver l'échantillon refusé en attendant la décision finale de le détruire.

Dans certaines circonstances et après avoir consulté la personne qui demande l'analyse, il peut s'avérer nécessaire de faire l'analyse d'un échantillon qui n'est pas optimal.

#### ii. Conservation de l'échantillon

Il est nécessaire de développer au sein du laboratoire des lignes de conduite pour la conservation de chaque type d'échantillons. Ainsi, certains échantillons, peuvent être rapidement détruits et d'autres peuvent nécessiter d'être conservés pour de plus longues périodes. Une planification spéciale est requise pour les échantillons qui nécessiteraient un stockage à plus long terme. Les cycles de congélation/décongélation doivent être contrôlés pour éviter la détérioration de certains prélèvements. Par conséquent, l'utilisation d'un outil informatisé peut s'avérer utile pour la mise en place d'un système organisé et accessible. Par ailleurs, un inventaire des échantillons stockés devrait être revu à intervalles réguliers afin de déterminer la date de leur destruction.

### 5. La gestion de milieu

Lors de l'organisation de l'espace de travail du laboratoire. Ce dernier devrait être divisé en différentes zones incluant différents contrôles d'accès, afin de séparer des échantillons biologiques. Dans le lieu où les échantillons sont préparés, une organisation spatiale permettant une optimisation du travail devrait être mise en place notamment :

- La délimitation des activités du laboratoire : elle passe par regroupement des activités similaires en un même endroit et en délimitant clairement les espaces pour chaque activité spécifique. Ainsi, toute contamination croisée des échantillons sera évitée.
- une bonne ventilation grâce à un système de ventilation actif
- Un laboratoire spacieux pour permettre la circulation des personnes et des chariots.
- l'utilisation de matériaux durables et faciles à désinfecter lors de l'installation des paillasse de laboratoire.

#### i. Nettoyage et entretien

Il est très important que toutes les zones du laboratoire soient propres et entretenues de manière régulière. Ceci est en général sous la responsabilité, soit du personnel technique pour les zones à accès restreints et certaines paillasse ou du personnel en charge du nettoyage pour toutes les autres zones tels que : les sols, murs.

#### ii. Gestion des déchets

La gestion des déchets au laboratoire est un point essentiel. Tous les produits potentiellement dangereux (incluant les produits liquides et radioactifs) doivent être traités spécifiquement avant élimination. Selon la nature du déchet leur manipulation sera différentes (Solides sont disposés dans: des sacs rouges ; Piquants : sont rassemblés dans boites ou des conteneurs jaunes ; Liquides : sont placés dans des jerricans). Des containers différents sont utilisés et doivent être clairement identifiés grâce à un code de couleur. Une attention particulière doit être portée à la gestion des déchets potentiellement contaminés tels que les objets tranchants,

les aiguilles, la verrerie cassée. Les containers pour ce type de déchets doivent être disponibles sur les paillasses afin d'être facilement accessibles par le personnel [30].



**Figure 8: Conteneur des déchets**

**Chapitre III :      Les méthodes de  
validation de contrôle de qualité**

## 1. *Le principe de validation de contrôle de qualité*

Le Contrôle Qualité est un élément majeur du système de gestion de la qualité. Il contrôle les processus liés à la phase analytique (liées aux processus de manipulation et d'analyse des échantillons) et permet de détecter les erreurs du système d'analyse. Ces erreurs peuvent être dues à un défaut du système d'analyse, des conditions environnementales défavorables ou à l'exécution par l'opérateur. Le CQ permet au laboratoire d'être confiant dans l'exactitude et la fiabilité de ses résultats avant qu'ils ne soient rendus au patient. Lors d'utilisation des contrôles pour une méthode particulière, il faut sélectionner des valeurs qui couvrent les valeurs normales et pathologiques, donc. Les contrôles sont généralement disponibles en valeur normale, pathologique haute et pathologique basse (de deux milieux différents sérique et urinaire). Mais dans la limite des valeurs médicalement significatives.

Le CQ faisant partie du système de gestion de la qualité, le laboratoire établit un programme de contrôle qualité pour tous les tests quantitatifs. En évaluant ainsi chaque test réalisé, le laboratoire peut alors déterminer si les résultats sont exacts et fiables [29].

**Remarque :** on distingue deux autres de type de tests sont :

-**Les tests qualitatifs** : sont ceux qui mesurent la présence ou l'absence d'une substance, ou évaluent les caractéristiques cellulaires telles que la morphologie. Les résultats ne sont pas exprimés en valeur numérique mais en termes qualitatifs tels que « positif » ou « négatif » ; « réactif » ou « non réactif » ; « normal » ou « anormal » ; « croissance » ou « pas de croissance ».

- **Les tests semi quantitatifs** : sont similaires aux examens qualitatifs, par le fait que les résultats ne sont pas exprimés en termes quantitatifs. La différence est que les résultats sont exprimés par une estimation de la quantité présente de la substance mesurée. Les résultats peuvent être exprimés par les termes suivants « traces », « quantité modérée », ou « 1+, 2+, or 3+ ».

## 2. *Calculs et utilisation des statistiques de contrôle de qualité : moyenne ; écart-type ; tableau de Levey-Jennings*

### a. *Calcul de moyenne et d'écart-type*

Pour les tests effectués au laboratoire, les statistiques de CQ sont calculées à partir de la base de données de CQ recueillies lors des passages réguliers des contrôles quotidiens. Les données recueillies sont spécifiques à chaque niveau de contrôle. Par conséquent, les statistiques et les limites calculées à partir de ces données sont également spécifiques à chaque niveau de contrôle et reflètent le comportement du test à des concentrations spécifiques. Les statistiques les plus fondamentales utilisées par le laboratoire sont la moyenne  $[\bar{x}]$  et l'écart-type  $[ET]$  [31] :

**La moyenne  $[\bar{x}]$**  : correspond à la meilleure estimation par le laboratoire de la valeur vraie d'un analyte pour un niveau de contrôle spécifique. la calcul de la moyenne d'un niveau de contrôle spécifique, se faire comme la suite :

-nous calculons la somme de toutes les valeurs recueillies pour ce contrôle. Ensuite, nous divisons la somme de ces valeurs par le nombre total des valeurs. La formule pour calculer la moyenne est :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 \dots X_n}{n}$$

Par exemple, pour calculer la moyenne du contrôle normal de Potassium, trouver la somme des données {4,0 ; 4,1 ; 4,0 ; 4,2 ; 4,1 ; 4,1 ; 4,2}. La somme [ $\Sigma$ ] est de 28,7 mmol/l. Le nombre des valeurs est 7 (n = 7). Par conséquent, la moyenne d'un contrôle normal de Potassium est de 4,1 (soit 28,7 mmol/l divisé par 7) .

**L'écart-type [ET] [S]:** est un paramètre qui quantifie la dispersion des valeurs entre elles (c'est-à-dire les valeurs de CQ). Le terme précision est souvent utilisé. Un autre terme, l'imprécision, est aussi utilisé pour exprimer la dispersion des valeurs numériques. L'écart-type est calculé pour les contrôles à partir des mêmes données utilisées pour calculer la moyenne. La formule pour calculer l'écart-type est :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Par conséquent, Le laboratoire a une estimation des performances du test à des niveaux de concentration spécifiques. La répétabilité d'un test peut être bonne (écart-type faible, imprécision faible) ou mauvaise (écart-type élevé, imprécision élevée). La répétabilité médiocre peut être due au réactif concerné ou à un fonctionnement défectueux. Un examen du système analytique peut être nécessaire et il faut se poser les questions suivantes :

- Le réactif ou le lot de réactif ont-ils été récemment changés ?
- La maintenance a-t-elle été effectuée comme d'habitude et dans les délais ?
- L'électrode au potassium nécessite-t-elle d'être nettoyée ou remplacée ?
- Les pipettes de prélèvement des échantillons et des réactifs fonctionnent-elles correctement ?
- Le technicien a-t-il changé récemment ?

### **b. Tableau de Levey-Jennings & Règles de Westgard**

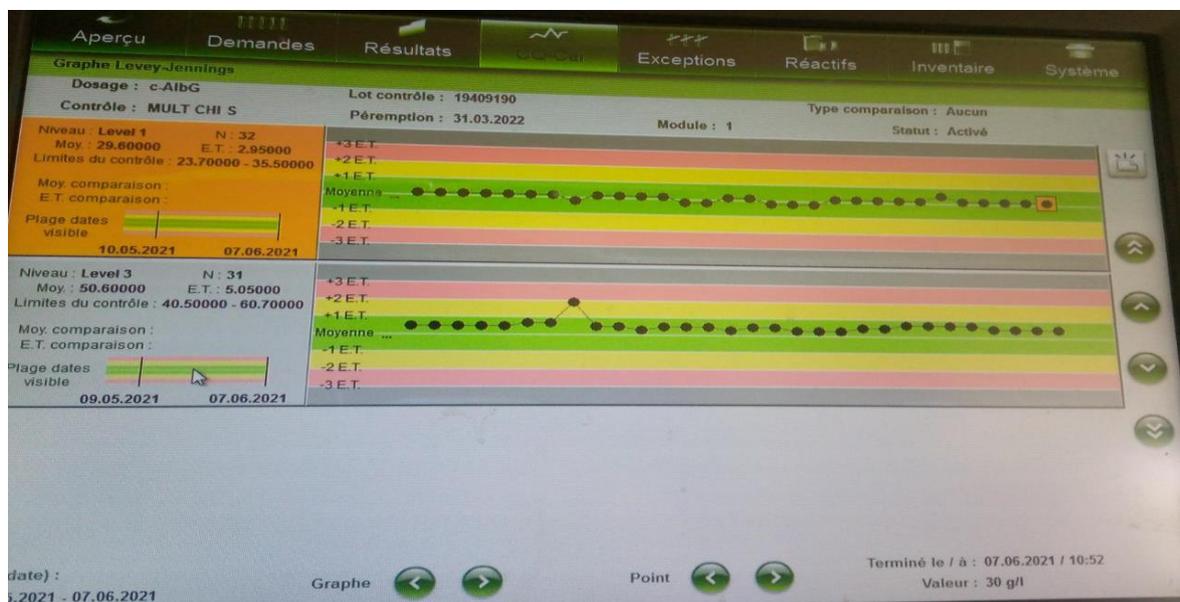
A partir des contrôles quotidiens ; on arrive à calculer la moyenne et l'écart-type d'une série des valeurs de contrôle peuvent être calculés. Ceci représente la première étape de la construction du tableau de Levey-Jennings qui présente les valeurs de contrôle de qualité (série par série ou jour après jour) chronologiquement sous forme graphique. Chaque test et chaque niveau de contrôle possèdent son tableau. En deuxième étape on calcule les limites de décision : Ces limites sont de plus ou moins 1, 2 ou 3ET par rapport à la moyenne.

Quand un processus analytique est sous contrôle, environ 68% des valeurs de CQ sont comprises entre  $\pm 1ET$  (écart-type). De la même manière, 95,5% des valeurs de CQ sont comprises entre  $\pm 2ET$  par rapport à la moyenne. Environ 4,5% de toutes les données seront en dehors des limites de  $\pm 2ET$  quand le processus analytique est sous contrôle. Environ

99,7% de toutes les valeurs de CQ sont comprises entre  $\pm 3ET$  par rapport à la moyenne. Comme seulement 0,3% ou 3 valeurs sur 1000 seront situées en dehors des limites  $\pm 3ET$ , toute valeur en dehors des  $\pm 3ET$  sera associée à un état d'erreur significatif et les résultats de patients ne devront pas être validés.

Dans l'exemple ci-dessous, on peut voir les résultats (concentrations) de différents tests de contrôles effectués à différentes dates.

Les points représentent les résultats obtenus des tests, la ligne de centre est la moyenne et les autres lignes (bandes) colorées sont la moyenne  $\pm (1, 2, 3)$  écarts-types. On voit, à partir de l'exemple, que les résultats obtenus dans les deux niveaux 1 & 3 sont presque très proche au moyenne et ne dépasse pas la zone de  $\pm 1 ET$  ; un seul point qui dépasse cette intervalle dans le niveau3 mais généralement on peut déduire que les résultats obtenus donnent une indication visuelle du bon fonctionnement des tests de laboratoire.



**Figure 9:** Le tableau de Levey-Jennings correspondant au contrôle d'AlbG de 2 niveaux 1 & 3

**NB :** les calculs de la moyenne et des écart- types, et ainsi le traçage du tableau de LeveyJennings se réalisent automatiquement à l'aide d'un système informatique lié aux automates biochimique.

**ATTENTION :** certains laboratoires considèrent que toute valeur de contrôle en dehors des limites  $\pm 2ET$  est hors contrôle. Ils décident incorrectement que les échantillons de patients et les valeurs de CQ ne sont pas valides. Une série analytique ne devrait pas être rejetée si une seule valeur de contrôle est en dehors des limites  $\pm 2ET$  de CQ et à l'intérieur des limites  $\pm 3ET$  de CQ. Environ 4,5% de toutes les valeurs de CQ valides seront comprises dans les limites de  $\pm 2ET$  et  $\pm 3ET$  Les laboratoires qui utilisent les limites  $\pm 2ET$  rejettent trop fréquemment de bonnes séries. Cela signifie que les échantillons de patients sont retestés inutilement, que du travail et des matériaux sont gaspillés et que les résultats de patients prennent du retard inutilement.

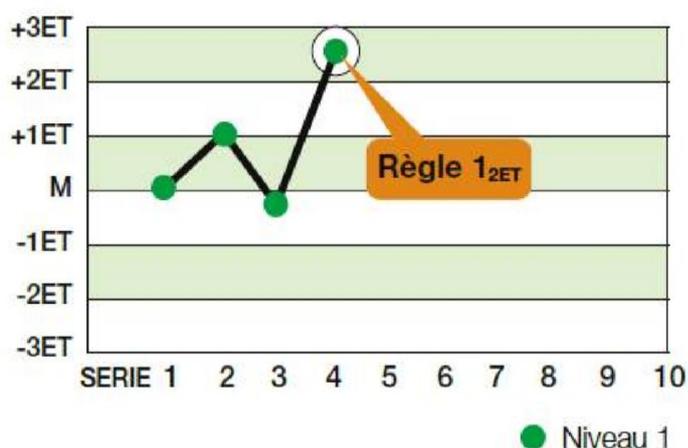
## Les règles de westgard

Les valeurs obtenues pour les différents contrôles donnent lieu à une interprétation. Cette dernière se fait selon les règles de Westgard. Ces règles, permettent de valider techniquement une série en examinant la répartition statistique des valeurs obtenues sur les échantillons de contrôle. Elles constituent, ainsi, un critère de décision permettant de juger si une série analytique est sous contrôle ou hors contrôle. Ces règles, au nombre de six, sont utilisées individuellement ou en combinaison afin d'évaluer la qualité des séries analytiques :

### □ Règle $1_{2ET}$ ou $1_{2s}$

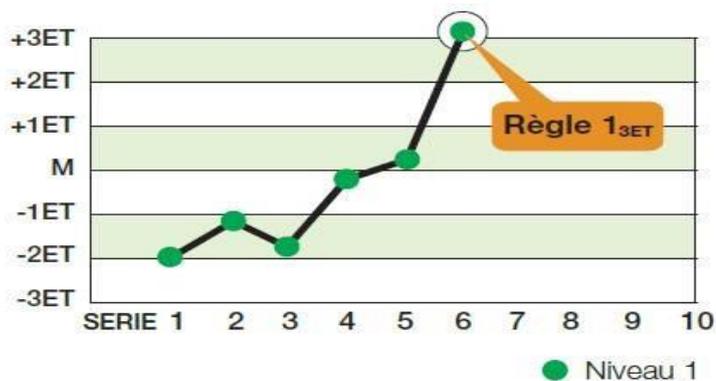
C'est une règle d'alarme qui est violée lorsqu'une seule valeur de contrôle est en dehors des limites de  $\pm 2ET$ . En effet, cette règle signale simplement qu'une erreur aléatoire ou systématique peut être présente dans le système analytique. Si aucune relation ne peut être trouvée et ni aucune source d'erreur identifiée, une seule valeur de contrôle en dehors des limites de  $2ET$  est une erreur aléatoire acceptable. Alors, les résultats de patients peuvent être validés

**Figure 10:** Règle de  $1_{2ET}$



### Règle $1_{3ET}$

Cette règle détecte les erreurs aléatoires inacceptables et peut aussi indiquer le début d'une erreur systématique importante. Tout résultat de CQ en dehors des  $\pm 3ET$  viole cette règle

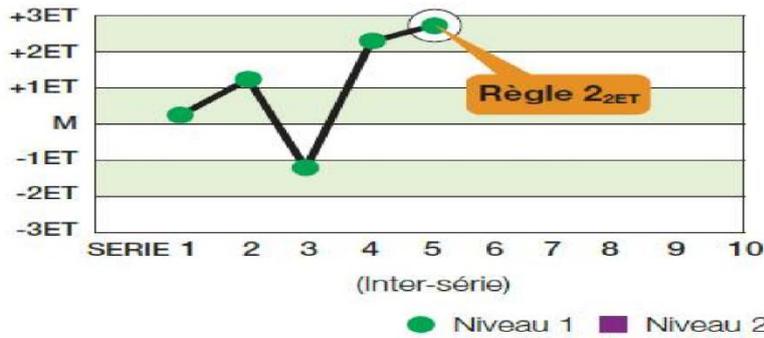
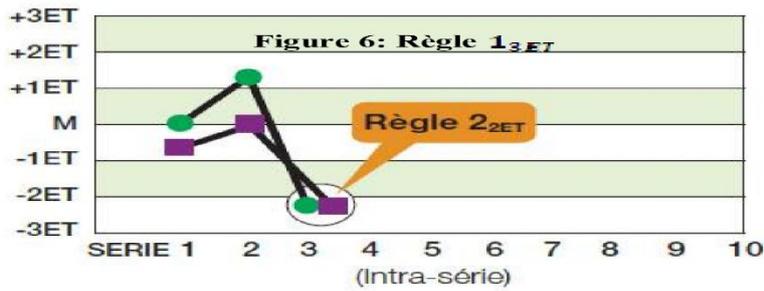


**Figure 11:** Règle de  $1_{3ET}$

### Règle $2_{2ET}$

Cette règle détecte uniquement les erreurs systématiques. Les critères d'infraction sont :

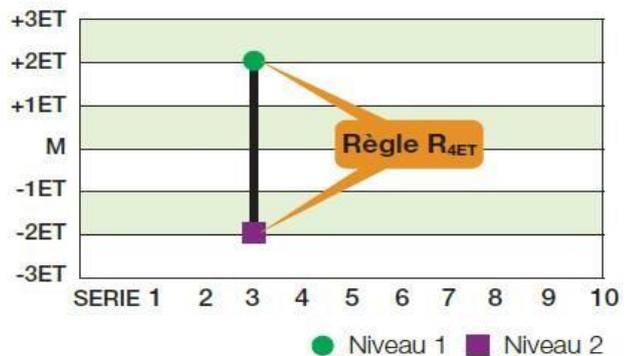
- Deux résultats de CQ consécutifs
- Supérieurs à  $2ET$
- Du même côté de la moyenne



**Figure 12: Règle de 2<sub>2ET</sub>**

### Règle 4<sub>ET</sub>

Cette règle détecte uniquement les erreurs aléatoires et s'applique seulement à la série en cours. S'il y a au moins une différence de 4ET entre les valeurs de contrôle dans une seule série, la règle est violée pour cause d'erreur aléatoire.

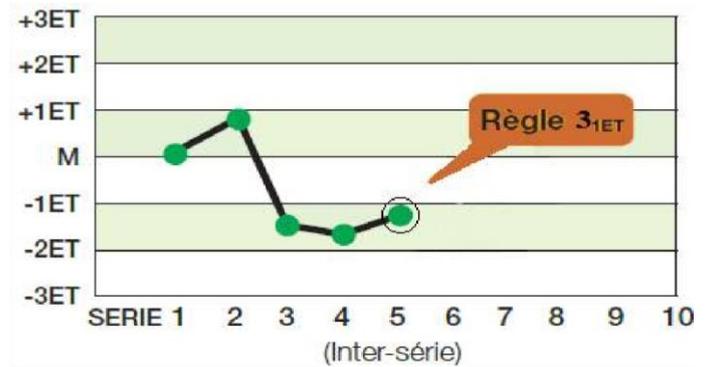


**Figure 13: Règle de 4<sub>ET</sub>**

### Règle 3<sub>1ET</sub>

Les critères d'infraction sont :

- Trois résultats consécutifs
- Supérieurs à 1ET
- Du même côté de la moyenne

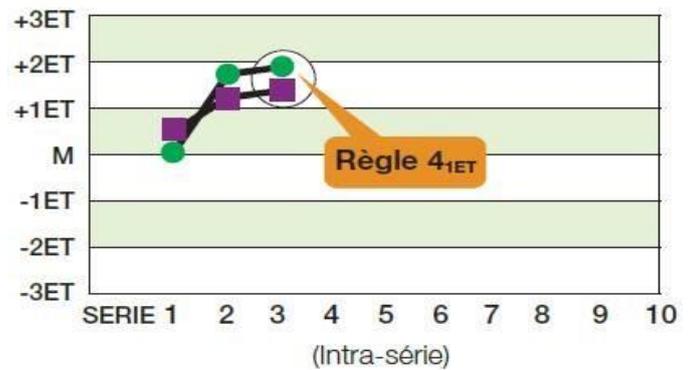


**Figure 14: Règle de 31ET**

**Règle 41ET**

Les critères d'infraction sont :

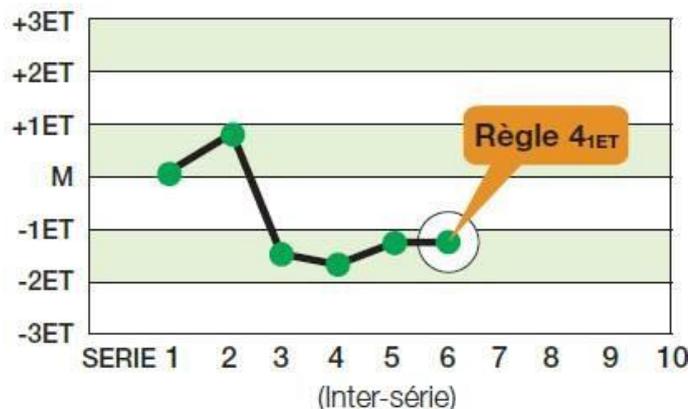
- Quatre résultats consécutifs
- Supérieurs à 1ET
- Du même côté de la moyenne



**Figure 15: Règle de 41ET**

Les infractions pour un même niveau indiquent un biais systématique dans une seule zone de la courbe de calibration.

Les infractions pour différents niveaux de contrôle indiquent une erreur systématique sur une zone de concentration plus large.



**Figure 15: Règle de 41ET**

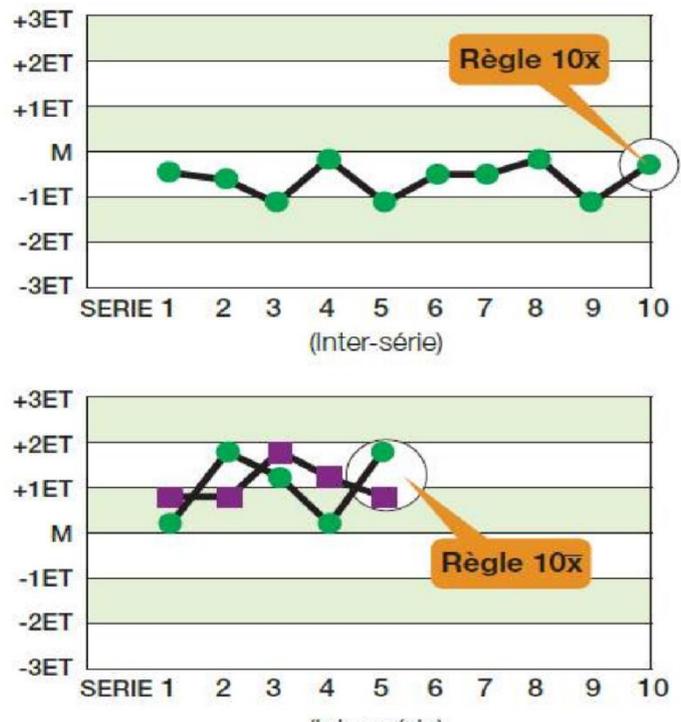
## Règle 7 X 8 X 9 X 10 X 12 X

Ces règles sont enfreintes lorsqu'il y a :

- 7 ou 8 ou 9 ou 10 ou 12 résultats de contrôle
- du même côté de la moyenne, indépendamment de l'écart-type

Pour un même niveau de contrôle, les infractions indiquent un biais systématique dans une zone unique de la courbe de calibration.

A l'inverse, pour différents niveaux de contrôle, les infractions indiquent un biais systématique sur une zone de concentration plus large.

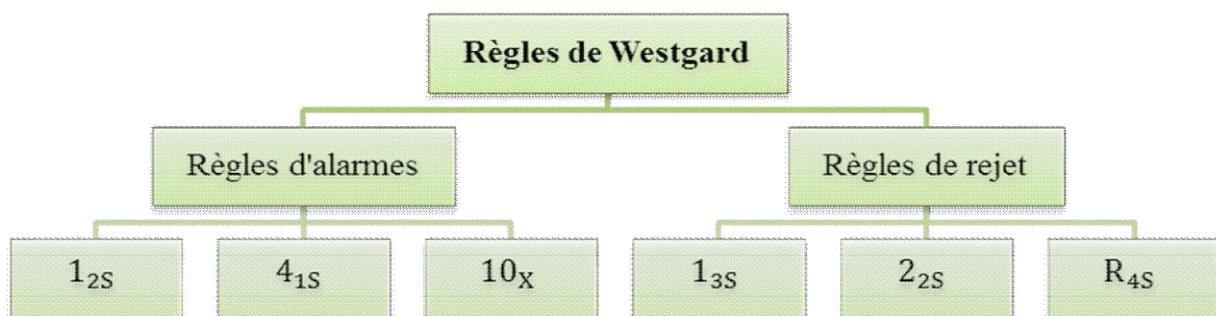


**Figure 16:** Règle de 7 X 8 X 9 X 10 X 12X

### Discussion des résultats : [32]

Dans le travail quotidien il est essentiel d'être vigilant si une valeur de contrôle est en dehors des limites de contrôle ou si un phénomène systématique est observé pour les valeurs de contrôle pendant une certaine période de temps.

L'acceptabilité des résultats est déterminée à partir des règles de Westgard.



**Figure 17:** L'interprétation de règles de westgard

Pour valider les résultats de CIQ au laboratoire, il faut que les résultats soit compris entre +2ET et +2ET .

Les règles de Westgard permettent d'identifier les types d'erreurs :

- Les règles **13ET** et **4ET** pour détecter **les erreurs aléatoires**

- Les règles **4 1ET**, **22ET** et **10 X** pour détecter **les erreurs systématiques**.

Les résultats des CIQ suivent habituellement une distribution normale et, statistiquement, lorsqu'un processus analytique est sous contrôle, 68 % des valeurs de CQ sont situées à moins d'1 ET, 95,5 % des valeurs à moins de 2 ET et 99,7 % de toutes les valeurs à moins de 3 ET de part et d'autre de la moyenne

### **Interprétation de contrôle :**

#### **— La méthode est sous contrôle si :**

- La valeur de contrôle se situe à l'intérieur des limites de surveillance.
- La valeur de contrôle se situe entre la limite de surveillance et la limite d'action et les deux valeurs de contrôle précédentes étaient à l'intérieur des limites de surveillance.

Dans ce cas l'analyste peut consigner les résultats d'analyses.

#### **— La méthode est hors contrôle si :**

- La valeur de contrôle se situe à l'extérieur des limites d'action,
- La valeur de contrôle se situe entre la limite de surveillance et la limite d'action et au moins une des deux valeurs de contrôle précédentes se situe aussi entre ces limites
- la règle de deux sur trois.

Dans ce cas aucun résultat d'analyse n'est reporté.

En plus de ces règles, d'autres éléments peuvent être pris en compte dans l'interprétation des résultats des matériaux de contrôle. Parmi eux citons les limites acceptables de variabilité de la performance d'une méthode d'analyse (répétabilité, reproductibilité, biais) et la probabilité de détection d'erreur souhaitée en fonction du taux acceptable de faux rejets. De plus, l'interprétation statistique des résultats du CIQ peut être complétée par la fixation d'objectifs analytiques aux performances des méthodes d'analyse. Ces objectifs sont établis en fonction de la variabilité biologique de l'analyte ou en fonction des performances techniques atteignables (état de l'art). Également, le suivi des résultats en moyenne des normaux ou en moyenne mobile sont d'autres alternatives.

## Conclusion :

A travers de cette étude pratique nous avons traités les démarches essentielles pour évaluer le système de gestion de qualité au laboratoire de biochimie que nous pouvons considérer comme une exigence analytique et ainsi que nous permet d'obtenir des analyses justes et fiables.

Tout d'abord pour avoir cette évaluation pratiquement au laboratoire ; nous commençons premièrement par les normes et les guides qu'il faut respecter au cours d'assurance de qualité au laboratoire et ainsi d'appliquer ces règles sur terrain dans le but d'organiser le travail et obtenir des analyses de bonne qualité.

Nous utilisons le principe de 5M comme un outil d'assurance de qualité qui nous permet de gérer les procédures analytique dans les différentes étapes : pré-analytique ; analytique et post-analytique ; En plus la gestion des équipements et des matériaux utilisées afin de vérifier la performance de ces matériaux et leurs capacités de réaliser le maximum possible des analyses commandé ; sans oublier que la gestion d'équipe prend une grande part de cette méthode car les compétences et les formation de personnels donnent une valeur favorable au laboratoire, en effet ces analyses doit se faire dans un milieu qui respect les lois de sécurités et d'hygiènes générales.et finalement la gestion des échantillons ou de matières primaires qui doit vérifier certaines conditions pour les accepter ( code barre[IP] ; la quantité de liquide biologique[sérum, urine] doit être suffisant pour analyser;etc.....) .

D'ailleurs pour résoudre le problème qui nous proposons initialement sur le jugement de la qualité des analyses effectuées .Nous utilisons les résultats statistiques du matériel de contrôle quotidien comme un critère pour identifier les problèmes et aussi de juger si la méthode sous ou hors de contrôle à l'aide de plusieurs outils comme : Les calculs de moyenne et d'écart-type ; construction de tableau de Levey-Jennings ; et la discussion des règles de Westgard. Par conséquent, on peut mettre en place de bons protocoles pour résoudre les problèmes et prendre des mesures correctives.

# Bibliographie et Référence

- [1] «<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/>,» [En ligne].
- [2] BSF, le matériel médical dans les actions de coopération internationale, coordonné par l'association Humatem.org; Les fiches-infos relevant du domaine de la biologie sont accessibles sur le site [www.humatem.org](http://www.humatem.org).
- [3] A. SEIBOU, Vérification de la méthode de dosage de l'HbA1c par CLHP sur l'automate ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V nouvellement acquis au laboratoire de Biochimie Toxicologie de l'HMIMV; Mots-clés : Hémoglobine Glyquée A1c, Vérification de.
- [4] S.oukid, S.taoussi, M. Abad et M.Bradi, Apport de l'HPLC dans la diagnostic des  $\beta$ thalassémies ; service hématologie ; EHS ELCC Blida ; Algérie..
- [5] FDS - 092 Numéro de révision: 1 Rév.11 / 17 Diluant 80 Numéros de référence: 103399 À utiliser avec l'ADAMS A1c HA-8180V ARKRAY USA, Inc. 5182 Ouest 76e Rue Minneapolis, Minnesota 55439.
- [6] M. S. KABA, Dakar, Gestion et interprétation des analyses au laboratoire de biochimie et d'endocrinologie de l'E.I.S.M.V de dakar ;, 2009.
- [7] O. Ikram, LES ETAPES DES ANALYSES MEDICALES, 09 Juin 2016 .
- [8] TOUT SAVOIR SUR LES ANALYSES URINAIRES L'actualité Topsante.com.
- [9] S/Abdessemed, Le controle de qualite au laboratoire, 24Jan2014.
- [10] La démarche qualité au sein d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale au Maroc ; Journal de Biologie Médicale / Volume 7-Numéro 25 / Avr-Juin 2018.
- [11] ISO 9000:2005. Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire. Genève : International Organization for Standardization..
- [12] Norme internationale ISO 15189, 2007, relative aux exigences particulières concernant la qualité et la compétence dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale.
- [13] GBEA : Guide de bonne exécution des analyses : texte réglementaire, dont la loi 12-01 l'avait annoncé dans son article 55, a été publié dans le journal officiel N°5892 - 11 Hija 1431 , 2010..
- [14] Diagramme d'Ishikawa et les 5 ,pour une gestion de projet sans problème par Nathalie Pouillard. Article mis à jour le 12 mars 2021, publié initialement en mai 2020.
- [15] TECHNIQUES DE MAINTENANCE ; ZITOUNI. GUESMI ;20/12 /2014.
- [16] HUMAN acteur mondial du marché du diagnostic in vitro..
- [17] Lactate d'Hdrogenase 2P56 G95929R02 B2P5T0.

- [18] Creatine Kinase 7D63-22 et 7D63-42?G97118R02 B7DG32.
- [19] Guide de gestion de la qualité dans les laboratoires de biologie médicale, 2017 Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec 281, avenue Laurier Est, Montréal (Québec) H2T 1G2. Courriel : info@optmq.org Internet : www.optmq.org.
- [20] Duchassaing D . Phase pré-analytique en biochimie : Processus de maîtrise de la qualité. Revue Française des Laboratoires, 1999 ;317 :27-34.
- [21] S. A., L'accueil au laboratoire , une mission difficile. Option Bio, 2008 ;393 :20-21..
- [22] K. T, Manuel des prélèvements-Référentiel des Analyses,   
 .[http://www.laboklumpp.com/Manuel\\_des\\_prel.pdf](http://www.laboklumpp.com/Manuel_des_prel.pdf), 2010..
- Buchsbaum M, E.K.H. Diurnal variation in serum and urine electrolytes., J.Appl.Physiol  
 [23] 1971;30:27-35..
- [24] r. Murat P. La phase pré-analytique des analyses de biologie médicale.
- [25] K. D. D. A. Sabbari Hassani T, Centrifugation en analyse Centre Suisse de Contrôle de Qualité, 2009..
- [26] La phase pré-analytique : Etape cruciale de l'acte de biologie médicale., 2006..
- [27] « ] <http://www.agrojob.com/dictionnaire/définition-non-conformité>, » [En ligne].
- [28] Les non-conformités au laboratoire. Option Bio, 2008 ;399 :22-23..
- [29] Système de Gestion de la Qualité au Laboratoire - Outil de formation Publié par l'Organisation mondiale de la Santé pour le compte des Centres américains de Contrôle et de Prévention des Maladies ; l'Organisation mondiale de la Santé ; l'Institut des Stan, 2009 .
- [30] N. Ouchicha, Contrôle de Qualité au laboratoire d'analyses médicales (Ibn Baja), 07/06 /2018.
- [31] Leçons de Base de Contrôle de Qualité au Laboratoire : Bio-Rad Laboratoire 2010.
- [32] Gestion des contrôles interne de la qualité au laboratoire central de virologie. BOUANAYA Imane ; : contrôle, qualité, contrôle interne de qualité, ISO 15189..
- [33] M. P, La phase pré-analytique des analyses de biologie médicale, rôle, 2003 :37p.
- [34] D. D, Phase pré-analytique en biochimie : Processus de maîtrise de la qualité. Revue Française des Laboratoires, 1999 ;317 :27-34.
- [35] La démarche qualité au sein d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale au Maroc, Journal de Biologie Médicale / Volume 7-Numéro 25, Avr-Juin 2018.