

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N° 3330

DEMARCHE QUALITE EN BIOLOGIE MEDICALE : EVOLUTION DES  
REFERENTIELS VERS L'ACCREDITATION REGLEMENTAIRE COFRAC  
SELON LA NORME NF EN ISO 15189.  
APPLICATION AU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE  
TENANT LIEU DE THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

présenté et soutenu publiquement

le 17 juin 2011

par

**Chloé ROUÉ SAINT MARTIN**

née le 23 janvier 1983, à Eaubonne (95)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur MOESCH Christian ..... Président  
Mme le Docteur DREYFUSS Marie-Françoise, MCU-PH ..... Juge  
Mme le Professeur DARDÉ Marie-Laure..... Juge  
M. le Professeur LACHÂTRE Gérard ..... Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**  
1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences  
2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian MOESCH, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accompagnée et aidée pour l'élaboration de ce travail.

A Madame le Docteur Marie-Françoise DREYFUSS, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, ma directrice de thèse, d'avoir accepté de diriger ce travail, me faisant ainsi bénéficier de votre savoir et de votre expérience si précieux. Je tiens à vous exprimer ma plus sincère reconnaissance pour votre disponibilité, vos conseils avisés, votre soutien ainsi que votre gentillesse.

A Madame le Professeur Marie-Laure DARDÉ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, chef du service de Parasitologie-Mycologie du CHU de Limoges d'avoir accepté de juger mon travail, et de me faire l'honneur de participer à ce jury, croyez en mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Gérard LACHÂTRE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, chef du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie de ce jury. Je tiens à vous exprimer mon admiration pour vos qualités professionnelles et humaines.

Aux biologistes, ingénieurs, techniciennes et techniciens, secrétaires et tous les membres du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance pour votre accueil, votre sympathie, votre encadrement et votre formation au cours de ces quelques mois passés à vos côtés.

Plus particulièrement, à Pascale RAFAILLAC, ingénieur qualité du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, je tiens à t'exprimer ma plus sincère reconnaissance pour ta disponibilité, tes conseils, ta gentillesse et ton aide précieuse.

A Laure, Jean-François, Franck, Régine, Huguette, vous m'avez particulièrement aidée au cours de ces quelques mois à l'élaboration de ce travail.

A l'ensemble des biologistes, techniciens et tous les membres des laboratoires d'Hématologie, de Biochimie, de Bactériologie-Virologie-Hygiène, de Parasitologie-Mycologie et d'Immunologie du CHU de Limoges pour votre accueil et votre participation active à ma formation professionnelle.

A mes parents, je profite de cette occasion pour vous dire combien je vous aime et combien je suis fière d'être votre fille. J'essaierai de transmettre les valeurs que vous m'avez inculquées.

A mon grand frère Jonathan, pour tous les moments de notre enfance que nous avons partagés et à mon petit frère Adrien, je compte sur toi pour réussir tes études. Je serai toujours là pour vous.

A Mamie et Papé, pour votre soutien et votre bienveillance depuis toujours.

A Grand-père qui n'est plus là et à Grand-mère pour ces merveilleux souvenirs d'enfance.

A Joële, Romain et Baptiste, à Pédro, Cédric et Marie-Carmen, à mes beaux-parents Dany, Patrick, Nadia, Laurent ainsi qu'à Nathou de m'avoir accueillie dans vos familles respectives.

A ma famille, qui s'est toujours souciée de moi.

Aux internes qui m'ont accompagnée au cours de ces années : Laura, Marc, David, Alice, Manu, Aurélie, Pauline, Laurie, Dominique, Caroline, François, Julie, Florence, Marie-Agnès, Dorothee, Diane, Anne-Sophie, Camille et tous les autres, merci pour votre sympathie.

A Jean-Philippe, Lydia et Vincenzo pour tous ces moments de joie passés avec vous qui m'ont tant apporté.

A tous mes amis, présents et passés qui m'ont accompagnée au cours de ma vie.

A toi, Vincent, à qui je dois tant, merci pour tout ce que tu m'apportes, chaque jour passé à tes côtés me remplit de bonheur. Je t'aime.

Et à toi, Louis, mon cœur, tu me combles d'amour, je ne peux imaginer la vie sans toi. Je t'aime.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

DEMARCHE QUALITE EN BIOLOGIE MEDICALE

## 1. CONTEXTE

- 1.1 Rapport de l'IGAS
- 1.2 Le « rapport Ballereau »
- 1.3 L'ordonnance relative à la biologie médicale

## 2. HISTORIQUE

- 2.1 La qualité : une notion dès la Préhistoire
- 2.2 La qualité depuis l'ère industrielle
- 2.3 La qualité en biologie médicale

## 3. EVOLUTION

- 3.1 Le GBEA
- 3.2 Le Manuel d'accréditation de l'ANAES
- 3.3 Démarches qualité complémentaires et volontaires
- 3.4 La norme NF EN ISO 15189 : « Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence »
- 3.5 Comparaison de ces référentiels

## 4. L'ACCREDITATION

- 4.1 Définition
- 4.2 Le Cofrac (Comité Français d'Accréditation)
- 4.3 L'accréditation des laboratoires de biologie médicale
- 4.4 Processus d'accréditation
- 4.5 Les différents types de portée d'accréditation

## 5. DE LA NORME ISO 17025 A LA NORME ISO 15189

- 5.1 Méthodologie
- 5.2 Résultats
- 5.3 Discussion
- 5.4 Conclusion

CADRE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE SUR LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU PLOMB

## 1. LE PLOMB

- 1.1 Historique
- 1.2 Sources d'exposition
- 1.3 Expositions
- 1.4 Toxicocinétique
- 1.5 Toxicité

- 1.6 Surveillance biologique de l'exposition au plomb
- 2. HISTORIQUE DU CADRE REGLEMENTAIRE ET LEGISLATIF DE L'EXPOSITION AU PLOMB
  - 2.1 Protection de la population générale
  - 2.2 Protection des travailleurs
  - 2.3 Protection des enfants
- 3. PRISE EN CHARGE DU SATURNISME
  - 3.1 Le saturnisme infantile
  - 3.2 L'exposition professionnelle au plomb
- 4. DE L'AGREMENT A L'ACCREDITATION
  - 4.1 L'agrément
  - 4.2 Contrôle de l'exposition atmosphérique au plomb
  - 4.3 Mesure de la plombémie des travailleurs exposés

#### MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DU PLOMB SANGUIN AU SEIN DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES, SELON LA NORME ISO 15189

- 1. SITUATION
  - 1.1 Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance
  - 1.2 Historique de la démarche qualité du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance
  - 1.3 Démarche qualité du Pôle Biologie-Hygiène
- 2. ETAT DES LIEUX
  - 2.1 Audit interne de la plombémie
  - 2.2 Audit interne de management de la qualité
  - 2.3 Lecture détaillée de la norme ISO 15189
  - 2.4 Dossier de demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie
- 3. MISE EN CONFORMITE
  - 3.1 Mise à jour des procédures déjà existantes
  - 3.2 Phase pré-analytique
  - 3.3 Phase analytique
  - 3.4 Phase post-analytique
  - 3.5 Le Manuel Qualité
- 4. BILAN
  - 4.1 Les mesures restant à entreprendre
  - 4.2 L'intégration au sein du Pôle Biologie-Hygiène

#### CONCLUSION ANNEXES

- ANNEXE 1 : TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°1 DU REGIME GENERAL
- ANNEXE 2 : FICHE CERFA N° 12378\*01
- ANNEXE 3 : TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°18 DU REGIME AGRICOLE
- ANNEXE 4 : ANNEXE DE L'ARRETE DU 15 DECEMBRE 2009 RELATIF AUX CONTROLES DU RESPECT DES VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES FIXEES A L'ARTICLE R. 4412-152 DU CODE DU TRAVAIL POUR LES TRAVAILLEURS EXPOSES AU PLOMB ET A SES COMPOSES ET AUX CONDITIONS D'ACCREDITATION DES LABORATOIRES CHARGES DES ANALYSES

- ANNEXE 5 : SITUATION DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE AU SEIN DU CHU DE LIMOGES ET DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE
- ANNEXE 6 : ORGANIGRAMME DES SECTEURS ANALYTIQUES, INFORMATIQUE ET ADMINISTRATIF DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES
- ANNEXE 7 : ORGANIGRAMME DE LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE DU CHU DE LIMOGES
- ANNEXE 8 : PLAN D'EVALUATION DE L'AUDIT INTERNE DU MANAGEMENT DE LA QUALITE DU 14 JANVIER 2011
- ANNEXE 9 : EXEMPLE DE FICHE D'ECART SUITE A L'EVALUATION INTERNE DU SMQ DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE LE 14/01/2011
- ANNEXE 10 : COMPTE-RENDU DES MESURES A ENTREPRENDRE EN VUE DE LA MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES LECTURE DE LA NORME ISO 15189
- ANNEXE 11 : LISTE DES PROCEDURES CITEES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE D'ACCREDITATION SELON LA NORME ISO 15189 POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE
- ANNEXE 12 : FEUILLE DE PRESCRIPTION AVANT LA MISE EN CONFORMITE PAR RAPPORT A LA NORME ISO 15189
- ANNEXE 13 : ORDONNANCE MEDICALE SPECIFIQUE AU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE
- ANNEXE 14 : FICHE DE PRELEVEMENT POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE DANS LE CADRE D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE
- ANNEXE 15 : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PRESCRIPTEURS DE PLOMBEMIE
- ANNEXE 16 : INSTRUCTIONS POUR LA RECEPTION D'UNE DEMANDE DE DOSAGE DE PLOMBEMIE
- ANNEXE 17 : FICHE DE L'EXAMEN « PLOMB DANS LE SANG TOTAL » DU CATALOGUE GENERAL DES EXAMENS DE LABORATOIRE
- ANNEXE 18 : FICHE TECHNIQUE DES LABORATOIRES BECTON-DICKINSON CONCERNANT LES TUBES *VACUTAINER*<sup>®</sup> ELEMENTS TRACE AVEC EDTA DIPOTASSIQUE (TRACE ELEMENT K2E, BECTON-DICKINSON, REF : 368381)
- ANNEXE 19 : PROTOCOLE POUR EVALUER LE RELARGAGE DE PLOMB ET SA STABILITE AU SEIN DE DIFFERENTS TUBES DE PRELEVEMENT
- ANNEXE 20 : EXEMPLE DE FICHE DE SUIVI DE RECONSTITUTION DES LOTS POUR LES CQI
- ANNEXE 21 : FICHIERS *EXCEL*<sup>®</sup> DE SUIVI DES CQI POUR L'ANNEE 2010, CONCERNANT LES TROIS NIVEAUX DE CONTROLE
- ANNEXE 22 : « DOCUMENTS NECESSAIRES A L'ANALYSE » (EXEMPLE POUR LA PROCEDURE « RECHERCHE ET DOSAGE DU PLOMB DANS LE SANG TOTAL PAR ICP-MS »)
- ANNEXE 23 : COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE AVANT MODIFICATIONS
- ANNEXE 24 : CALCUL DE L'INCERTITUDE DE MESURE PAR NIVEAU DE CONCENTRATION EN PLOMBEMIE
- ANNEXE 25 : COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES MODIFICATIONS
- ANNEXE 26 : PROPOSITIONS POUR L'AMENAGEMENT DE *GLIMS* A LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE

## BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

# ABREVIATIONS

AA : Analyse Atomique

ADBD : Analyses De Biologie Délocalisée

Afnor : Association Française de Normalisation

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALA : Acide delta-aminolévulinique

ALAD : Acide delta-aminolévulinique déshydratase

ALAu : Acide delta-aminolévulinique urinaire

AML : Activités Médico-Légale

ANAES : Agence Nationale d'Evaluation en Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

Art. L. / Art. R. : Article Législatif / Article Réglementaire

BAL : *British Anti-Lewisite* (dimercaprol)

BD : Becton-Dickinson

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CDC : *Center for Disease Control*

CE : Conformité Européenne

CEI : Commission Electrotechnique Internationale

Cerfa : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs

CG : Chromatographie Gazeuse

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL : Chromatographie Liquide

CMR : Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

CNQ : Contrôle National de Qualité

Cofrac : Comité Français d'Accréditation

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CQB : Cellule Qualité Biologie

CQE : Contrôle de Qualité Externe

CQI : Contrôle de Qualité Interne

CR : Compte-rendu

CREP : Constat de Risque d'Exposition au Plomb

CSP : Code de la Santé Publique

DARES : Direction de l'Animation de la Recherche, des Études et des Statistiques

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DGS : Direction Générale de la Santé

DGT : Direction Générale du Travail

DMSA : Acide dimercaptosuccinique

DU : Diplôme Universitaire

EA : *European cooperation for Accreditation*

EDF : Electricité De France

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétate

EEQ : Evaluation Externe de la Qualité

EN : *European Norm*

ERAP : Etat des Risques d'Accessibilité au Plomb

*etc. : et cetera*

GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale

*Glims : General Laboratory Information Management System*

*GMP : Good Manufacturing Practice*

HAS : Haute Autorité de Santé

IAF : *International Accreditation Forum*

IC : Intervalle de Confiance

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma – Mass Spectroscopy*

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

ILAC : *International Laboratory Accreditation Cooperation*

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

ISO : *International Organization for Standardization*

K2E : EDTA dipotassique

K3E : EDTA tripotassique

Loi HPST : Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire

LABM : Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

ML : Masse Liquide

MQ : Manuel Qualité

MQT : Management de la Qualité Totale

NC : Non conforme

NF : Norme Française

NH : Héparinate de Sodium

NHANES II : *Second National Health and Nutrition Examination Survey*

PMI : Protection Maternelle Infantile

PPZ : Protoporphyrine zinc

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QI : Quotient Intellectuel

RAQ : Responsable Assurance Qualité

RR : Risque Relatif

SAAE : Spectrométrie d’Absorption Atomique Electrothermique

SCOLA : Système de Collecte des informations des organismes Agréés

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

SH : Santé Humaine

SMQ : Système de Management de la Qualité

SNSPE : Système National de Surveillance des Plombémies chez l’Enfant

SQB : Structure Qualité Biologie

SQUALPI : Sous-direction de la normalisation, de la qualité et de la propriété industrielle

Sumer : Surveillance Médicale des Risques professionnels

TO : Toxicologie Agro-alimentaire

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone* (Thyréostimuline)

UR : Urgence Réception

VLEP : Valeur Limite d’Exposition Professionnelle

VME : Valeur limite de Moyenne d’Exposition

# INTRODUCTION

L'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, publiée au Journal Officiel de la République Française le 15 janvier 2010, a réformé totalement cette activité. Ce texte prend la relève de la loi du 11 juillet 1975 qui a régit, pendant 35 ans, les laboratoires d'analyse de biologie médicale.

Cette réforme, ayant pour but principal la médicalisation de la profession, conduit à une restructuration importante des laboratoires avec, notamment, une obligation d'accréditation par le Cofrac selon la norme NF EN ISO 15189. Tous les laboratoires, publics ou privés, devront être entrés dans la démarche d'accréditation au 1<sup>er</sup> novembre 2013 et être accrédités pour l'ensemble des analyses qu'ils réalisent au 1<sup>er</sup> novembre 2016.

La base de l'accréditation, selon cette norme, est la mise en place d'un système qualité répondant à des exigences de management et des exigences techniques. La qualité, au sein d'une structure médicalisée, est un devoir déontologique, nécessaire pour gérer et prévenir les risques et satisfaire aux besoins des patients et des cliniciens responsables des soins prodigués à ces patients.

L'ensemble de la qualité du laboratoire de biologie médicale doit concerner le traitement des exigences, la préparation du patient et son identification, le prélèvement d'échantillons, le transport, le stockage, le prétraitement et l'analyse d'échantillons biologiques, le suivi de la validation des résultats, de leur interprétation, du compte-rendu et du conseil, tout en assurant la sécurité du personnel, le respect de l'éthique, l'éducation et la formation scientifique du personnel.

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges est actuellement accrédité selon la norme NF EN ISO 17025 pour la plupart de ses analyses, dont la plombémie par spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence (ICP-MS). Il a également l'agrément pour réaliser le dosage de la plombémie dans le cadre d'une exposition professionnelle, comme l'exigent les textes législatifs et réglementaires actuels.

Suite aux dispositions de l'arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012, la procédure d'agrément sera supprimée au profit de la seule accréditation selon la norme NF EN ISO 15189. De fait, le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges a fait une demande

d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 pour le dosage de la plombémie fin janvier 2011. L'audit du Cofrac est prévu en septembre 2011.

Actuellement, le laboratoire prépare cette évaluation en mettant en place toutes les exigences spécifiques à la norme NF EN ISO 15189, aux documents Cofrac SH Ref 02 (Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale) et SH Ref 20 (Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en plombémie) pour le dosage de la plombémie par ICP-MS.

Pour ce laboratoire, cette mise en conformité concerne principalement toute la phase pré-analytique et la phase post-analytique, celles-ci étant très peu abordées dans la norme NF EN ISO 17025. Nous avons détaillé l'ensemble des actions, menées au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, de janvier 2011 à mai 2011, dans le but de répondre de façon la plus appropriée aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

Cette thèse présente la démarche qualité en biologie médicale et l'évolution de celle-ci selon les différents référentiels en vigueur. Le cadre législatif et réglementaire sur la surveillance de l'exposition professionnelle au plomb ou du saturnisme infantile en est un exemple. Aussi, ce travail expose la méthodologie de mise en conformité du dosage du plomb sanguin au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges, selon la norme NF EN ISO 15189.

# DEMARCHE QUALITE EN BIOLOGIE MEDICALE

## 1. CONTEXTE

Suite à l'évolution de l'approche médicale et de la connaissance scientifique, la biologie médicale constitue un élément essentiel du parcours de soins ; elle est déterminante pour le diagnostic, le pronostic et pour le suivi des pathologies et de leur thérapeutique. Chaque patient devrait donc pouvoir accéder à une biologie médicale de qualité prouvée, au meilleur coût.

### 1.1 Rapport de l'IGAS

En avril 2006, un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) dresse un état des lieux de la biologie médicale présentant des données de ces trente dernières années [1] : trente années pendant lesquelles la loi du 11 juillet 1975 [2] régit les laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM).

L'IGAS rapporte que la biologie médicale française présente une singularité : un coût élevé des actes de biologie et des dispositions juridiques particulièrement favorables. Elle pourrait être justifiée par la qualité des examens, la proximité et le service rendu au malade, cependant ces éléments ne sont pas toujours présents.

En ce qui concerne la qualité, la France dénombre en 2006, 3900 laboratoires d'analyses de biologie médicale privés, souvent de petite taille, très majoritairement polyvalents et 1300 laboratoires hospitaliers dont seulement 2% qui sont accrédités (ISO 17025 ou ISO 15189). La qualité moyenne des laboratoires de biologie médicale est bonne mais avec quelques insuffisances notamment dans les laboratoires à faible activité (un sondage réalisé en 2003 par l'Afssaps auprès de 4774 laboratoires, montre que 40% d'entre eux avaient au moins 10% de leurs résultats hors limites [1]).

La qualité passe par la maîtrise de l'ensemble du processus mais une partie de ce processus échappe au contrôle du biologiste comme la plupart des prélèvements ou la qualité des automates et

des réactifs, sans oublier la phase post-analytique qui reste variable d'un laboratoire à l'autre voire, d'un biologiste à l'autre.

De plus, tous les biologistes libéraux ne participent pas à la formation continue, tous les laboratoires ne suivent pas encore totalement le Guide de Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale (GBEA). Rares certes, mais certains laboratoires se dispensent de participer au Contrôle National de Qualité (CNQ) et pour ceux qui y participent, les conditions de réalisation peuvent être non maîtrisées et les erreurs non corrigées.

L'IGAS estime que seuls 2000 laboratoires réalisent de vrais efforts pour remplir des conditions de qualité et que les inspections ne sont pas suffisantes (une inspection tous les 20 ans pour chaque LABM).

Pour la proximité et le service rendu au malade, l'IGAS explique que la présence du biologiste n'est pas toujours effective pendant les heures d'ouverture du laboratoire, le délai de compte-rendu de résultat est variable, la permanence des services n'est pas assurée par tous les laboratoires et enfin, la liberté d'installation conduit à une mauvaise répartition territoriale des laboratoires avec des zones quasi-désertiques.

Au final, ce rapport indique que la loi du 11 juillet 1975 régissant les laboratoires n'apparaît désormais plus adaptée aux enjeux actuels de qualité et de compétitivité et qu'une réforme de l'ensemble du système est indispensable.

## 1.2 Le « rapport Ballereau »

Face à ce constat, le 9 janvier 2008, Mme Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre chargée de la Santé a mandaté le conseiller général des établissements de santé, le Docteur Michel Ballereau, pour proposer une réforme de la biologie médicale. Elle explique dans sa lettre de mission [3] que « la biologie a été confrontée ces dernières années à de nombreuses évolutions internes et externes : évolution des connaissances médicales, automatisation des techniques, assurance et contrôle qualité, impact de la législation européenne » et qu'il est donc « nécessaire d'envisager une évolution substantielle de l'encadrement juridique de cette discipline » afin que chacun puisse « avoir accès sur notre territoire à une biologie médicale de qualité prouvée, rémunérée à sa juste valeur ». C'est pour cela que la mission ministérielle demande à Michel Ballereau que « soient étudiées les

modalités de la qualité de la biologie médicale en France, celles de l'organisation de l'offre de soins dans la discipline et les conditions de son financement ».

En septembre 2008, les propositions du chargé de mission ont donné lieu à un rapport [4] : le « rapport Ballereau » invitant à une révision complète du système. Ce rapport est le fruit d'un travail commun entre les représentants des professionnels de la biologie médicale, des Ordres, des internes en biologie médicale, de l'Administration et les cabinets des différents ministères concernés.

Il confirme les constats du rapport de l'IGAS en ce qui concerne la qualité mais constate également que la structure des laboratoires n'a pas progressé aussi vite que l'évolution des connaissances scientifiques et des technologies. Certains laboratoires ne consacrent pas le temps nécessaire à la prestation intellectuelle qui fait pourtant partie intégrante de l'examen de biologie médicale.

Ce rapport conclut aussi à la nécessité d'opérer un choix entre une biologie médicale purement analytique et une biologie plus médicalisée. Dans le premier cas, l'analyse serait complètement industrialisée avec un risque de coût et de moindre efficacité pour le patient. Le deuxième choix, plus judicieux, améliorerait la pertinence des examens pratiqués, la fiabilité de l'ensemble du système et l'efficacité de la discipline.

Ce deuxième choix vise à positionner la biologie médicale au cœur du système de santé et induit une accréditation obligatoire de tous les laboratoires de biologie médicale (LBM) pour tous les examens selon la norme NF EN ISO 15189 « Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence » [5] et la norme NF EN ISO 22870 « Analyses de biologie délocalisée (ADBD) – Exigences concernant la qualité et la compétence » [6].

En effet, il est impératif pour la Santé Publique que les examens de biologie médicale soient fiables, sachant que toute erreur ou tout retard dans un diagnostic peut entraîner des conséquences dramatiques.

### 1.3 L'ordonnance relative à la biologie médicale

Le 13 janvier 2010, la Ministre chargée de la Santé a proposé une ordonnance relative à la biologie médicale [7] qui prend place dans le cadre d'une réforme plus générale du système de soins français : la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire ou loi « HPST » du 21 juillet 2009 [8].

Cette ordonnance procède à un remaniement total du livre II « Biologie médicale » du Code de la Santé Publique (CSP) qui ne comportait que deux titres : Régime juridique des laboratoires et Directeurs des laboratoires, en créant quatre nouveaux titres :

- Définitions et principes généraux
- Organisation
- Inspections
- Sanctions

Cette ordonnance vise à réorganiser le secteur de la biologie médicale et à améliorer la qualité des prestations offertes aux patients.

La réorganisation du secteur passe par une harmonisation des dispositions applicables aux laboratoires privés et publics et par l'édiction de mesures destinées à garantir la pérennité de l'offre de soins et à fixer les formes sociétales d'exercice.

Dans l'optique d'améliorer la qualité, les missions du biologiste sont redéfinies (d'après la définition de l'examen de biologie médicale donnée à l'article L. 6211-1 CSP, la biologie médicale est reconnue comme étant une discipline médicale), un système de gestion de la qualité reposant sur l'accréditation est mis en place et les pouvoirs du corps d'inspection sont développés.

Le biologiste médical a donc une mission médicale et une mission de gestion de la qualité [9]. En effet, la biologie médicalisée sera renforcée en amont de l'analyse avec un conseil à la prescription et en aval, avec l'obligation d'interprétations et de conseils. La qualité sera prouvée et pragmatique puisque l'article L. 6221-1 CSP rend obligatoire l'accréditation des LBM sur l'ensemble des activités qu'ils réalisent : de la phase pré-analytique à la phase post-analytique en passant par la phase analytique, selon la norme NF EN ISO 15189.

L'ensemble des activités du laboratoire doit donc, de plus en plus, s'orienter vers le service au patient en assurant la qualité des examens au meilleur coût, un rendu de résultat dans les meilleurs délais et un service de proximité pour le prélèvement.

## 2. HISTORIQUE

La qualité est aujourd'hui plus que jamais une question d'actualité mais c'est une notion ancienne et subjective. Pendant longtemps, on a associé la notion de la qualité à l'image d'un produit qui doit être fini, beau et durable. Avec le temps, cette notion s'est élargie aux clients ; on parle de qualité quand on a satisfait leurs attentes, quand on a répondu à des exigences. Puis la notion actuelle de qualité au sein d'une entreprise se rapporte de manière générale aux processus de travail, aux services et aux structures des entreprises.

### 2.1 La qualité : une notion dès la Préhistoire [10]

La qualité peut être associée aux premières préoccupations de l'Homme, c'est à dire le souci intuitif de l'efficacité et du confort. On peut en parler dès la Préhistoire avec le besoin de nourrir sa famille, de se protéger contre les intempéries, les animaux sauvages, les ennemis : chacun, en fonction de ses aptitudes, était affecté à telle ou telle fonction.

Au Néolithique, des groupes d'humains forment les premiers villages où chacun a un rôle bien défini dans une économie de production basée sur l'agriculture et l'élevage.

Dans l'Antiquité, la société sumérienne (civilisation de Sumer, en Mésopotamie) invente l'écriture qui permet l'enregistrement de contrats, d'opérations comptables, de documents économiques, administratifs ou religieux. Cette invention met en évidence la notion de « traçabilité ».

Une autre découverte de cette civilisation est le système astronomique et mathématique qui n'est autre que l'émergence de la métrologie.

Cette société a aussi légué à l'Humanité les concepts de loi, de gouvernement avec notamment le code d'Hammourabi qui est l'une des plus anciennes lois écrites retrouvées. Le roi de Babylone fit graver, il y a plus de quarante siècles, 300 articles sur une énorme stèle dont le 233<sup>ème</sup> évoque la notion de qualité : « Si un maçon a construit une maison pour quelqu'un mais n'a pas exécuté son travail suivant les normes et si un mur est penché, ce maçon, à ses frais, renforcera le mur ».

Au XV<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, les égyptiens pratiquaient le contrôle du travail des tailleurs de pierre par des inspecteurs indépendants.

Au IV<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ, les grecs seraient à l'origine des premiers textes visant à normaliser les processus qualité. Il a été retrouvé la première norme écrite : une stèle qui spécifie les techniques relatives à la production de chevilles en bronze pour la fabrication d'un portique.

C'est à cette époque que le mot « qualité » du grec « poiotes » a été créé par Platon, à partir du verbe « faire » (*poieô*). Ce terme sera défini pour la première fois par Aristote, cinquante ans plus tard : « j'appelle qualité ce en vertu de quoi on est dit être tel ».

Au Moyen-Age, apparaissent les premiers standards de qualité en matière de travail, de conditions de travail, de gammes de fabrication, de gestion et de commerce.

Puis, au XII<sup>ème</sup> siècle, les Anglais inventent l'échantillonnage pour contrôler le titre et le poids des monnaies fabriquées pour le compte du roi.

Au XIII<sup>ème</sup> siècle, Etienne Boileau, maire de Paris, rédige le « Livre des métiers », selon les ordres de Louis IX, qui précise les obligations relatives à la qualité de travail des principaux métiers de l'époque et les pénalités occasionnées pour les défaillances.

Au début de la Renaissance, les Mécènes passaient commandes aux artistes avec des « prix-faits » (cahiers des charges que les artistes devaient suivre à la lettre sous peine de ne pas être payés).

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, Jean-Baptiste Colbert, secrétaire d'Etat de Louis XIV, édicta des règlements de fabrication et fit surveiller leur application par des inspecteurs de manufactures. Il imposa aussi aux métiers de se constituer en corporations pour faire appliquer les règlements de fabrication.

En 1794, le Comité de Salut Public créa l'Atelier National de Précision des Jauges, des Mesures et des Matériels d'inspection.

## 2.2 La qualité depuis l'ère industrielle [11]

Le début du XIX<sup>ème</sup> siècle est imprégné par la Révolution Industrielle à travers le taylorisme : organisation scientifique de travail fondée sur la segmentation des tâches de production en opérations simplifiées à l'extrême.

En 1924, dans l'entreprise de la « Bell Telephone » aux Etats-Unis, Walter A. Shewart, ingénieur statisticien, propose un contrôle des produits finis, par des services indépendants, afin d'améliorer le produit et d'intégrer la qualité le plus en amont possible de la production.

Pendant la Seconde Guerre Mondiale, les industries américaines ont mis en place des abaques statistiques encore utilisés aujourd'hui. Walter A. Shewart met en place la démarche qualité avec les notions de responsabilité du management et la prise en compte des attentes des clients.

Suite à la guerre, William Edwards Deming, expert américain mandaté au Japon, démontre que l'obtention de la qualité passe par l'intervention de tous les acteurs de l'entreprise : clients, fournisseurs, actionnaires et la collectivité.

Dans les années 60, émerge l'idée de la « qualité totale » avec la notion de nécessité d'un changement dans le mode d'organisation et de système de pensée. Nait aussi le principe de l'assurance qualité où la qualité du produit doit pouvoir être démontrée pendant sa réalisation mais aussi pendant toute son existence à l'aide de documents écrits et archivés.

De plus, suite à la compétitivité des produits japonais, l'industrie occidentale s'initie à la démarche de qualité totale : Philip Crosby développe le concept du « zéro défaut », dans le cadre des programmes spatiaux APOLLO, avec une qualité qui n'est pas un contrôle final mais une conformité à des exigences spécifiées. Ces démarches mettent l'accent sur la place de l'Homme dans l'obtention de la qualité (motivations, mobilisation, participation).

Au Etats-Unis, en 1970, une loi impose l'obligation de l'assurance qualité pour la construction des centrales nucléaires, suivi en 1974, en France, par EDF qui impose la mise en place d'une organisation de la qualité, également pour la construction des centrales nucléaires.

En 1975, fut créée le SQUALPI (Sous-direction de la normalisation, de la qualité et de la propriété industrielle), au sein du Ministère de l'Industrie.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), traduction française de *Good Manufacturing Practice* (GMP) ont été mises en place en France en 1978. Etablies par la Commission Européenne dans le cadre des démarches qualité, elles s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. En France, ces BPF constituent le référentiel qualité de l'industrie pharmaceutique, dont la mise en application est vérifiée par l'Afssaps lors de ses inspections.

Dans les années 80, sont rédigés des référentiels qui énoncent l'ensemble des exigences auxquelles un système d'assurance qualité doit répondre : ce sont les normes internationales au sein de *l'International Organization for Standardization* (ISO), créée en 1947. Par exemple, la norme NF EN ISO 9000 publiée en 1987, traite de l'aspect organisationnel de l'assurance qualité, de son management et de ses méthodes. Elle a été révisée en 1994, 2000 puis 2008.

Ces normes permettent une reconnaissance externe, par un organisme indépendant, de la conformité d'une entreprise, d'un service ou d'un produit aux exigences normatives : c'est la certification.

C'est en 1992, que l'assurance qualité explose et se met en place dans de nombreux secteurs. La notion de Qualité Totale est remplacée par la notion de Management de la Qualité Totale (MQT) avec des aménagements de l'organisation du travail pour mettre en œuvre la qualité, de façon plus cohérente et approfondie.

Ce concept de qualité est donc en perpétuel mouvement, évoluant avec l'expérience des Hommes. On peut, malgré tout, voir que la prise de conscience de l'importance de la qualité a été provoquée notamment par l'émulation de la concurrence mondiale ; de nos jours, la qualité n'est plus le problème des « services qualité » des entreprises mais est devenue une préoccupation majeure du management des entreprises, tous domaines confondus.

### 2.3 La qualité en biologie médicale

C'est en 1970 que les premières réflexions sur la formalisation de la qualité apparaissent dans le monde de la santé.

Pour la biologie médicale du secteur privé, en 1975, a été votée la première loi [2] où l'on retrouve les premières exigences réglementaires en matière de qualité : Art. L. 761-13 CSP – « Le contrôle des laboratoires est assuré par les médecins et pharmaciens inspecteurs de la santé et par l'inspection générale des Affaires Sociales. Il est institué, en outre, un contrôle de la bonne exécution des analyses de biologie médicale, dont les modalités sont fixées par décret. », Art. L. 761.14 CSP – « Le contrôle de qualité des analyses est, selon les modalités fixées par décret, assuré par des organismes publics ou privés agréés par le ministre de la santé, après avis de la Commission Nationale permanente de biologie médicale [...] » et l'Art. L. 761-20 CSP – « Quiconque ne se soumet pas au contrôle institué par l'article L. 761.14 ou fait obstacle aux fonctions des inspecteurs mentionnés à l'article L. 761-13 est passible des peines prévues à l'article L. 761-18 ». Cette loi du 11 juillet 1975 restera jusqu'en 2010, la base des règles régissant la biologie médicale.

En 1978, fut créé par le Laboratoire National de la Santé, le CNQ : le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Il est légalement obligatoire selon le décret du 7 décembre 1978. Ce contrôle tend à assurer la fiabilité et le perfectionnement de l'analyse de biologie médicale dans l'intérêt général de la Santé Publique.

Les référentiels d'assurance qualité dans les laboratoires font leur apparition en 1984 avec la publication des BPF, dans l'industrie pharmaceutique : les « Bonnes Pratiques de Laboratoire ». D'abord destinées aux laboratoires de toxicologie en vue des autorisations de mise sur le marché de nouvelles substances, elles ont touché progressivement tous les types de laboratoires d'essais. Les laboratoires d'analyses de biologie médicale n'étaient alors soumis à aucun référentiel.

En ce qui concerne les laboratoires du secteur public, les dispositions réglementaires spécifiques applicables sont, dans un premier temps, la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière puis l'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée qui met notamment en œuvre « l'évaluation, l'accréditation et l'analyse de l'activité des établissements de santé ».

L'engagement réel des biologistes dans l'assurance qualité remonte au 2 novembre 1994, date de parution au Journal Officiel de l'arrêté relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale [12] en France. Ce Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) est un référentiel qualité qui impose à tous les laboratoires d'analyse de biologie médicale, publics ou privés, la mise en place d'une réflexion et d'une formalisation des pratiques dans un cadre obligatoire et réglementaire.

Ce guide apparaît dans un contexte de remaniement profond des conditions dans lesquelles les soignants exercent leur art : qu'il s'agisse du progrès scientifique, de la recherche permanente d'économie, de l'importance de l'environnement dans la santé ou de la médiatisation croissante des problèmes sanitaires. Un des aspects de ce changement est l'exigence de qualité de l'acte médical : exigence du public, des organismes payeurs et des institutions.

Le 2 décembre 1994, le décret n° 94-1049 remplace celui du 7 décembre 1978 concernant les CNQ [13]. Ceci pour, principalement, remplacer le « Laboratoire National de la Santé » par l'« Agence Française du Médicament » qui a repris cette activité dès sa création en 1993.

En 1999, les laboratoires implantés dans un établissement de santé doivent en plus, prendre en compte les exigences du manuel d'accréditation de l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) [14]. Ce texte a pour objectif de « porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement [...] à l'aide d'indicateurs, de critères et de référentiels portant sur les procédures, les bonnes pratiques cliniques et les résultats des différents services et activités de l'établissement ». Une deuxième procédure d'accréditation est parue en septembre 2004 et le terme « accréditation » a été remplacé par celui de « certification » par la loi du 13 août 2004.

En complément de cette démarche qualité obligatoire, les laboratoires ont pu être confrontés à l'existence de plusieurs référentiels et choisir d'approfondir cette démarche en s'engageant dans

des procédures volontaires d'accréditation basées sur le référentiel des normes NF EN ISO 9001 [15] dès 1987, NF EN ISO/CEI 17025 [16] dès 2000 ou NF EN ISO 15189 [5] à partir de 2003. Cette démarche vise à obtenir une reconnaissance en termes de management de la qualité, de compétence du personnel et de qualité des analyses afin d'améliorer le fonctionnement interne du laboratoire et d'apporter la preuve de son efficacité. Ces engagements volontaires ont été fortement recommandés, dès 1998 par la SFBC (Société Française de Biologie Clinique) [17].

La réforme de la biologie a été adoptée 33 ans après la loi du 11 juillet 1975 [2] qui fut la première réglementation à ce sujet. Le gouvernement a entrepris, par voie d'ordonnance le 13 janvier 2010, une refonte complète de l'organisation de la biologie médicale.

La grande nouveauté de cette réglementation est l'obligation d'accréditation par le Cofrac (Comité Français d'Accréditation). Cette accréditation devra être totalement obtenue au plus tard le 1<sup>er</sup> novembre 2016 avec une période intermédiaire au 1<sup>er</sup> novembre 2013 où tous les laboratoires devront prouver leur entrée dans la démarche d'accréditation.

## 3. EVOLUTION

Avant 1994, date de parution du GBEA, aucun texte n'était consacré à engager réellement les biologistes dans une démarche qualité.

### 3.1 Le GBEA [12]

Le premier référentiel qui s'est imposé à tous les laboratoires de biologie médicale est le Guide de Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale (GBEA) défini en annexe de l'arrêté du 2 novembre 1994. En 1994, la parution de ce texte réglementaire et opposable a formalisé la démarche qualité des LABM en France et l'assurance qualité a alors fait partie intégrante de l'activité.

Cinq ans après la première parution, le GBEA a été modifié par l'arrêté du 26 novembre 1999 publié au Journal Officiel du 11 décembre 1999 [18]. Les évolutions portent principalement sur l'instrumentation, notamment le suivi métrologique des équipements, la gestion des réactifs, l'informatique, le transport des échantillons biologiques et la mise en œuvre des techniques moléculaires.

Ce guide décrit les conditions d'exécution des analyses et donne des détails pratiques : sa mise en application permet de maîtriser l'ensemble des tâches pré-analytiques, analytiques et post-analytiques. Il comprend six parties :

- Les règles de fonctionnement qui concernent l'organisation du laboratoire : « la qualité ne dépend pas seulement de l'analyse mais aussi de l'organisation générale du laboratoire, de la qualification et de la motivation du personnel ainsi que du respect des procédures opératoires. Un système d'assurance qualité doit être permanent et doit conserver une trace des contrôles effectués et de l'efficacité des actions correctives ». Elles concernent également l'installation (aménagement, entretien et sécurité), l'instrumentation, les matériels et réactifs, l'informatique et enfin l'élimination des déchets.
- Une partie importante concerne l'exécution des analyses proprement dites, en précisant toutes les étapes à formaliser par écrit. Elle reprend toutes les règles

concernant le prélèvement, l'identification et la conservation des échantillons biologiques, la validation des résultats, le compte-rendu d'analyse et la transmission des résultats.

- Une autre partie est consacrée aux cas particuliers, de façon très détaillée, pour les analyses effectuées au cours des recherches biomédicales et les examens utilisant les techniques de biologie moléculaire.
- La partie assurance qualité est assez succincte. Elle aborde les responsabilités de la personne chargée de l'assurance qualité, l'évaluation externe de qualité (EEQ) et les contrôles de qualité internes (CQI).
- Et enfin un chapitre qui traite du stockage et de la conservation des archives.
- En annexe, le GBEA reprend les textes réglementaires en vigueur avec les règles d'organisation et de fonctionnement des laboratoires privés.

### 3.2 Le Manuel d'accréditation de l'ANAES [14]

En 1996, les laboratoires implantés dans un établissement de santé doivent prendre en compte les exigences du manuel de l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) : il s'agit d'une accréditation qui concerne l'établissement dans sa globalité et met l'accent sur la coordination des différents secteurs entre eux, dans le cadre de la prise en charge du patient.

Les objectifs de l'accréditation sont d'apprécier la qualité et la sécurité des soins dans les établissements de santé, la dynamique d'amélioration continue et l'implication des professionnels.

Ce manuel est composé de dix référentiels regroupés en trois thèmes : le patient et sa prise en charge, le management et la gestion au service du patient, la qualité et la prévention.

En 2005, les missions de l'ANAES ont été reprises par l'HAS (Haute Autorité de Santé) et c'est alors que le processus de « certification » remplace celui de l'« accréditation » des établissements de santé. Une nouvelle version du manuel est publiée, l'évolution majeure porte sur l'évaluation des pratiques professionnelles et intègre la loi du 2 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

### 3.3 Démarches qualité complémentaires et volontaires

#### 3.3.1 La norme NF EN ISO 9001 : « Système de management de la qualité, exigences » [15]

Cette norme internationale décrit les exigences relatives au système de management de la qualité, applicables à tout organisme et à tout domaine d'activité. Les premières versions datent de 1987 et 1994, elles regroupaient en fait trois normes : ISO 9001, ISO 9002 et ISO 9003. Ces normes avaient pour objectif la mise en place de procédures garantissant le respect des cahiers des charges.

Dans la version 2000, les exigences sont regroupées en cinq chapitres : système de management de la qualité, responsabilité de la direction, management des ressources, réalisation du produit et enfin, mesures, analyse et amélioration.

Les exigences sont relatives à la fois à l'organisation, à l'implication du personnel, à la conformité des produits ou prestations de services, au bon fonctionnement des équipes. Ceci afin d'accroître la satisfaction des clients (dans le cas des laboratoires de biologie médicale, il s'agit des médecins prescripteurs et des patients) et de démontrer que les produits (examens pour les laboratoires d'analyses) sont conformes à leurs attentes et aux exigences réglementaires.

#### 3.3.2 La norme NF EN ISO/CEI 17025 : « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais » [16]

Cette norme a été publiée en mai 2000. Elle a été conçue pour l'accréditation des laboratoires d'étalonnage et d'essais, la version en vigueur date de septembre 2005. Elle est très voisine de la norme NF EN ISO 9001 en ce qui concerne les exigences de management, mais elle traite une partie spécifique qui concerne les « exigences techniques » de manière très détaillée avec un accent sur la compétence technique du laboratoire ; d'où son intitulé : « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais ».

### 3.4 La norme NF EN ISO 15189 : « Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence » [5]

Cette norme qui est parue en octobre 2003 pour la version française est beaucoup plus spécifique comme l'indique son titre : « Laboratoires d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence ». La deuxième version date de 2007. Elle n'a concerné tout d'abord que les laboratoires inscrits dans une démarche volontaire d'accréditation mais, suite à l'ordonnance du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale [7], elle devient obligatoire pour tous les laboratoires de biologie médicale, qu'ils soient privés ou publics selon le Code de la Santé Publique, Art. L. 6221-1 : « Un laboratoire de biologie médicale ne peut réaliser d'examen de biologie médicale sans accréditation [...] » et l'Art. L. 6221-2 : « L'accréditation du laboratoire de biologie médicale est délivrée, à sa demande, par l'instance nationale d'accréditation [...] lorsqu'il satisfait aux critères définis par les normes harmonisées en vigueur applicables aux laboratoires de biologie médicale [...] ».

Cette norme est très voisine de la norme NF EN ISO/CEI 17025. Elle conjugue les exigences du système qualité de la norme NF EN ISO 9001 : 2000 et les exigences techniques mais cette fois, propres à la totalité des examens de biologie médicale, du pré-analytique au post-analytique en passant par l'analyse proprement dite.

### 3.5 Comparaison de ces référentiels

Quel que soit le référentiel, la démarche qualité apporte une plus grande rigueur dans les méthodes de travail et dans l'organisation, une meilleure définition des fonctions et des responsabilités ainsi qu'une harmonisation des pratiques. L'intérêt principal de la maîtrise de la qualité est la gestion et la prévention des risques. Pour cela, la rédaction de documents qualité internes est incontournable.

Le GBEA et le manuel d'accréditation de l'ANAES, qui sont réglementaires et spécifiquement français, se complètent. Le GBEA, qui a été conçu par des biologistes, permet une amélioration de la qualité proposée aux patients et aux médecins prescripteurs, une fiabilité et une standardisation ; en revanche, la notion d'amélioration continue est peu développée. Le manuel

d'accréditation, lui, met l'accent sur les relations avec les services cliniques et insiste sur la formation, l'évaluation et la mise en place d'indicateurs.

Pourtant, ces référentiels ne sont pas toujours suffisants pour s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue et efficace. Il est donc nécessaire de recourir à une démarche d'accréditation.

En ce qui concerne la norme NF EN ISO 9001, les priorités sont le client, la direction, les ressources humaines et matérielles et l'amélioration continue. Elle sert toujours de modèle, malgré son ancienneté, pour évaluer le système de management de la qualité d'un organisme. Par contre, elle n'évalue que l'organisation et non les compétences techniques.

Les normes NF EN ISO/CEI 17025 et NF EN ISO 15189, quant à elles, apportent une double reconnaissance, à la fois la conformité du système de management de la qualité et les compétences techniques, elles ont été élaborées par une commission réunissant toutes les parties intéressées.

La norme NF EN ISO 15189 est le premier référentiel normatif spécifique qui couvre la totalité de l'activité des laboratoires de biologie médicale. En effet, on y retrouve les exigences techniques du GBEA mais en ce qui concerne le management de la qualité, la norme est plus précise. Elle détaille la nécessité d'établir une politique qualité, de rédiger un manuel qualité, de réaliser une revue de contrat, de gérer de manière dynamique la traçabilité, les dysfonctionnements, les non-conformités, les actions préventives et correctives, les réclamations, la sélection des fournisseurs, des équipements et des réactifs, de planifier des audits internes et d'organiser une revue de direction annuelle.

## 4. L'ACCREDITATION

Aujourd'hui, suite à l'ordonnance du 13 janvier 2010, tous les laboratoires de biologie médicale se voient dans l'obligation d'être accrédités selon la norme ISO 15189, sur l'ensemble des activités, d'ici le 1<sup>er</sup> novembre 2016. Concrètement, que cela implique-t-il pour ces LBM ?

### 4.1 Définition

L'accréditation est une reconnaissance formelle, par un organisme indépendant faisant autorité, de la compétence d'un laboratoire, d'un organisme d'inspection ou d'un organisme certificateur à réaliser des activités spécifiques bien définies et examinées lors d'audits d'accréditation. Cette reconnaissance permet de garantir aux clients des organismes accrédités que leurs prestations sont dignes de confiance.

Elle peut s'organiser dans un cadre volontaire ou réglementaire comme ce sera le cas pour tous les laboratoires de biologie médicale.

L'accréditation implique donc l'existence d'un référentiel de conditions à remplir et d'une instance qui procède à l'audit pour vérifier que les procédures sont respectées et qu'elles débouchent sur un produit final de qualité.

### 4.2 Le Cofrac (Comité Français d'Accréditation)

Le règlement européen du 9 juillet 2008 reconnaît à l'accréditation la nature de service public et impose un organisme d'accréditation unique dans chaque pays avec interdiction de concurrence entre accréditeurs [19].

Par décret du 19 décembre 2008 [20], le Cofrac est aujourd'hui l'organisme d'accréditation, indépendant, reconnu par la France comme instance nationale d'accréditation.

Créé en 1994 à la suggestion des pouvoirs publics, le Comité français d'accréditation est chargé d'évaluer les compétences techniques et organisationnelles ainsi que l'impartialité entre les différents acteurs (organisme à certifier, organisme certificateur, organisme d'inspection) par

rapport aux normes internationales et, le cas échéant, à des prescriptions spécifiques d'ordre réglementaire. Il doit également promouvoir la reconnaissance internationale des analyses, essais, contrôles et certifications réalisés sous couvert de son accréditation.

Il a été reconnu par ses pairs européens et mondiaux comme conforme aux dispositions de la norme internationale ISO/CEI 17011 : exigences générales pour les organismes d'accréditation, suite à une évaluation et des réévaluations périodiques par l'EA (*European cooperation for Accreditation*). Il est donc signataire de tous les accords de reconnaissance multilatéraux entre accréditeurs au niveau européen : EA et mondial : ILAC (*International Laboratory Accreditation Cooperation*) pour les laboratoires et IAF (*International Accreditation Forum*) pour les organismes certificateurs.

Le Cofrac compte un personnel permanent de 80 personnes, 150 évaluateurs qualitatifs et environ 1000 évaluateurs techniques. Son rôle, en ce qui concerne la biologie médicale, est d'attester de la compétence des laboratoires avec une reconnaissance internationale [21].

### 4.3 L'accréditation des laboratoires de biologie médicale

Pour harmoniser la qualité de l'ensemble des laboratoires de biologie médicale en France, il faut une procédure stricte comportant un haut niveau d'exigence comme l'accréditation qui permet de prouver la qualité dans le domaine médical et technique.

Suite à l'article 69 de la loi HPST du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [8], le Cofrac a été chargé, par ordonnance [7] d'accréditer les laboratoires de biologie médicale afin de « mieux garantir la qualité des examens de biologie médicale, notamment en mettant en place une procédure d'accréditation des laboratoires ».

Le Cofrac a donc créé le 1er octobre 2009 une section « Santé Humaine » pour évaluer les laboratoires de biologie médicale, son activité a démarré le 1<sup>er</sup> janvier 2010. La norme de référence est la norme européenne NF EN ISO 15189, complétée par la norme NF EN ISO 22870 pour la biologie délocalisée. Le comité de cette section regroupe de façon équilibrée les représentants des trois collèges : A (organismes accrédités), B (groupements professionnels d'entreprises ou de personnes ou des structures représentatives d'acheteurs recourant aux services des organismes du premier collège) et C (représentants d'intérêts publics) ainsi que des personnes qualifiées.

La section « Santé Humaine » du Cofrac concerne trois domaines d'activité : la Biologie Médicale, l'Anatomie et Cytologie Pathologique et la Biologie Médico-légale.

Le domaine de la Biologie Médicale regroupe six sous-domaines, chacun étant lui-même divisé en familles :

- Sous-domaine Biochimie :
  - o Biochimie générale et spécialisée
  - o Pharmacologie-Toxicologie
  - o Radiotoxicologie
- Sous-domaine Hématologie :
  - o Hématocytologie
  - o Hémostase
  - o Immunohématologie
- Sous-domaine Immunologie :
  - o Auto-immunité
  - o Allergie
  - o Immunologie cellulaire spécialisée et histocompatibilité
- Sous-domaine Microbiologie :
  - o Sérologie infectieuse
  - o Bactériologie
  - o Virologie
  - o Parasitologie-Mycologie
  - o Agents transmissibles non conventionnels
- Sous-domaine Génétique :
  - o Génétique somatique
  - o Génétique constitutionnelle
- Sous-domaine Biologie de la reproduction :
  - o Spermiologie
  - o Embryologie clinique

Pour la biologie médicale, l'accréditation sera obligatoire pour tous, sur l'ensemble de l'activité du laboratoire, au plus tard le 1<sup>er</sup> novembre 2016. Le Cofrac devra donc réaliser un audit de chaque LBM pour vérifier la conformité du système de gestion de la qualité et des compétences techniques sur la totalité des examens. Pour cela, le laboratoire doit avoir des équipes médicales et médico-techniques bien formées, être techniquement performant, répondre aux attentes des prescripteurs et patients et son service rendu doit être clairement évalué.

Selon l'Art. L. 6221-2 du Code de la Santé Publique, pour l'ouverture d'un nouveau laboratoire de biologie médicale, l'instance nationale d'accréditation doit délivrer, avant l'ouverture et à la demande du laboratoire, une attestation provisoire établissant qu'il satisfait aux critères d'accréditation susceptibles d'être vérifiés avant son ouverture puis, après l'ouverture. Elle prendra, alors, la décision d'accréditation relative aux examens ou activités que le laboratoire réalise.

Actuellement, une période transitoire est mise en place pour les laboratoires existant : selon l'arrêté du 14 décembre 2010 définissant les conditions justificatives de l'entrée effective d'un laboratoire de biologie médicale dans une démarche d'accréditation [22], le laboratoire doit choisir entre deux options pour justifier son entrée effective dans une démarche d'accréditation :

- L'option A : au plus tard le 31 octobre 2012, le laboratoire doit adresser au Cofrac une demande d'accréditation partielle sur au moins un examen de biologie médicale, de la phase pré-analytique à la phase post-analytique. Elle porte également sur la phase pré-analytique et post-analytique de la famille du domaine de la biologie médicale correspondant à l'accréditation partielle. Dès que le laboratoire est titulaire de l'accréditation partielle (au plus tard le 31 mai 2013), il demande une vérification d'entrée dans la démarche avec trois dossiers de vérification de méthode portant sur des méthodes quantitatives et qualitatives, la preuve d'un abonnement à des programmes d'évaluation externe de la qualité des résultats pour au moins 50% des examens qu'il réalise, une description de l'activité du laboratoire et un calendrier prévisionnel conduisant à une accréditation sur la totalité de son activité avant le 1<sup>er</sup> novembre 2016.
  
- L'option B : au plus tard le 31 mai 2013, le laboratoire doit adresser au comité français d'accréditation, une demande de vérification d'entrée dans la démarche d'accréditation avec une attestation en cours de validité de Bio Qualité pour une qualification « 36 mois », trois dossiers de vérification de méthode portant sur des méthodes quantitatives et qualitatives, la preuve d'un abonnement à des programmes d'évaluation externe de la qualité des résultats pour au moins 50% des examens qu'il réalise, une description de l'activité du laboratoire et un calendrier prévisionnel conduisant à une accréditation sur la totalité de son activité avant le 1<sup>er</sup> novembre 2016.

Le Cofrac transmet à l'HAS, l'Afssaps et l'ARS, les décisions d'accréditation, de suspension ou de retrait d'accréditation des laboratoires de biologie médicale (Art. L. 6221-6 du CSP).

Au 31 décembre 2010, 153 laboratoires étaient accrédités (197 sites) dont 35% selon la norme NF EN ISO 15189 mais aucun laboratoire n'était accrédité selon la norme NF EN ISO 22870.

#### 4.4 Processus d'accréditation [22,23]

Pour être candidat à l'accréditation, le laboratoire doit appartenir à un organisme juridiquement identifiable, il doit disposer d'une assurance en responsabilité civile professionnelle et enfin, il doit disposer d'un système de management de la qualité commun sur tous ses sites, reposant sur un référentiel d'accréditation.

Le début de l'instruction de demande d'accréditation d'un laboratoire passe par l'envoi au Cofrac d'un dossier de demande constitué des formulaires SH FORM 05 [24] qui est un questionnaire de renseignements et SH FORM 03 [25] qui est un questionnaire d'auto-évaluation ainsi que de différentes pièces requises. Cette demande doit préciser la portée d'accréditation sollicitée.

Un expert du Cofrac accuse réception de la demande en précisant les éventuels éléments manquants (délai d'un mois). Il évalue la recevabilité administrative de la demande selon les documents fournis par le laboratoire. En cas d'avis favorable, une convention d'accréditation est adressée au laboratoire, sinon le laboratoire est informé de l'arrêt de l'instruction de sa demande et des raisons de cet arrêt (délai de deux mois).

La phase d'évaluation commence à réception de cette convention signée par le laboratoire : le Cofrac réalise alors un examen de recevabilité opérationnelle. Cet examen est complété par une expertise réalisée par un évaluateur technique. Les résultats sont signifiés au laboratoire en vue de l'évaluation sur site.

L'audit initial par le Cofrac est réalisé par une équipe composée d'un auditeur qualitatif et d'un ou plusieurs experts techniques biologistes proposés par le Cofrac. Le laboratoire a la possibilité de récuser toute ou partie de l'équipe d'évaluation si cela est dûment justifié (délai de quatre mois).

Chaque audit est encadré par une réunion d'ouverture et une réunion de clôture au cours de laquelle, les éventuels écarts relevés par l'équipe d'évaluation sont abordés. Le laboratoire a alors la possibilité de contester et même refuser ces écarts.

Suite à un audit, le rapport d'évaluation réalisé par les auditeurs est transmis alors au Cofrac puis est examiné par des personnes des trois collèges A, B, C, réunies en commission et n'ayant pas participé à la dite évaluation. La décision prise peut être soit une accréditation sans restriction, soit une accréditation avec actions correctives, soit un audit complémentaire ou alors un refus d'accréditation (délai de quatre mois).

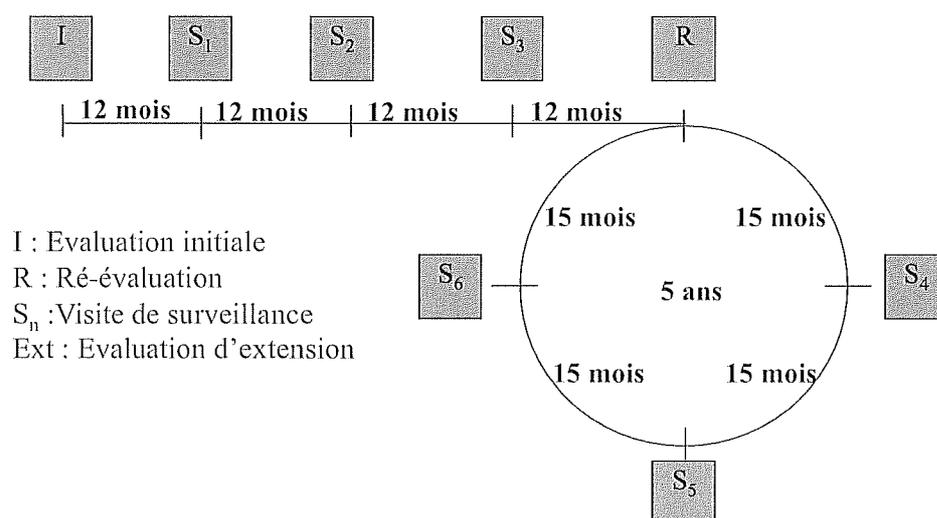
Cette décision est notifiée par le directeur du Cofrac. Si l'accréditation est prononcée, le laboratoire reçoit une attestation décrivant la portée exacte de son accréditation. Le laboratoire peut faire appel sur les décisions d'accréditation prises par le Cofrac.

Le laboratoire accrédité est soumis à l'obligation de signaler au Cofrac tout changement d'organisation ou de technique analytique entre deux évaluations.

Le traitement d'une demande d'accréditation dure environ 11 mois.

Une fois l'accréditation obtenue, le laboratoire est engagé à être évalué régulièrement par le Cofrac. Un cycle d'accréditation réalisé comprend :

- une évaluation initiale,
- trois évaluations de surveillance : une tous les douze mois,
- une réévaluation complète quatre ans après l'évaluation initiale pour un renouvellement d'accréditation pour cinq ans,
- trois visites de surveillance (tous les quinze mois),
- renouvellement suivant, etc.



*Illustration 1 : Cycle d'accréditation (d'après le diaporama de H. Mehay, Responsable de la Section Santé Humaine du Cofrac. L'accréditation des laboratoires de biologie médicale en France. Journée FHF – Ile-de-France – AP-HP, le 7 avril 2011)*

## 4.5 Les différents types de portée d'accréditation [26]

La portée d'accréditation est l'énoncé formel et précis des activités pour lesquelles le laboratoire de biologie médicale demande l'accréditation ou est accrédité. Elle peut être exprimée selon deux grands types : Standard (A : fixes/flexibles) ou Etendues (B : flexibles).

Une portée flexible est une accréditation selon des champs de possibilités techniques, encadrés. Le laboratoire est évalué sur sa compétence à valider des méthodes et à gérer sa portée.

Lorsque le laboratoire est accrédité en portée fixe, il ne peut mettre en œuvre de nouvelles méthodes sans évaluation spécifique et préalable du Cofrac, que ce soit des méthodes qui auraient été modifiées par le fournisseur ou par le laboratoire ou celles qu'il aurait lui-même développées.

Il existe trois niveaux de flexibilité au sein de la portée Standard (A) :

- A1 ou fixe standard avec des protocoles figés : le laboratoire ne peut rien modifier.
- A2 ou flexible standard avec la possibilité, entre deux visites d'évaluation du Cofrac, d'utiliser les révisions successives des méthodes normalisées.
- A3 avec la possibilité, entre deux visites d'évaluation du Cofrac, d'utiliser des méthodes reposant sur des compétences techniques déjà démontrées, c'est à dire que le laboratoire reste accrédité pour une analyse lorsque la méthode a été modifiée par le fournisseur.

Lorsque le laboratoire est accrédité en portée flexible Etendue (B), il souhaite avoir la possibilité de mettre en œuvre de nouvelles méthodes qu'il a adaptées, modifiées, développées, selon un principe de méthodes dont la compétence est déjà démontrée et ce, sans évaluation spécifique et préalable du Cofrac.

L'intérêt d'une portée flexible A3 ou B réside dans le fait que le laboratoire n'a pas besoin de se soumettre à une évaluation du Cofrac préalablement à l'utilisation de méthodes révisées, adaptées ou développées. L'accréditation s'effectue selon des champs de possibilités techniques, adaptées aux besoins changeants et évolutifs des clients et des marchés. Cette portée flexible permet une plus grande réactivité avec une plus grande souplesse d'adaptation de technique.

## 5. DE LA NORME ISO 17025 A LA NORME ISO 15189 [5,16]

La norme NF EN ISO 17025 ou « Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais » établit les exigences générales de compétence pour effectuer des essais ou des étalonnages, y compris l'échantillonnage. Elle couvre les essais et les étalonnages effectués au moyen de méthodes normalisées ou non et de méthodes élaborées par les laboratoires.

La norme NF EN ISO 15189 ou « Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence » spécifie les exigences de qualité et de compétence propres aux LBM. Elle est destinée à être utilisée par les LBM qui élaborent leur système de management de la qualité et évaluent leur compétence.

### 5.1 Méthodologie

Pour comparer ces deux référentiels, nous avons repris les exigences spécifiées dans la norme ISO 15189 en suivant le plan, paragraphe par paragraphe. Nous avons ensuite comparé ces exigences à celles de la norme ISO 17025 afin de mettre en avant les différences.

### 5.2 Résultats

Les résultats de la comparaison des deux normes figurent dans le tableau 1. Ce travail ayant pour objectif la mise en conformité du dosage de la plombémie selon la norme ISO 15189 au sein d'un LBM déjà accrédité selon la norme ISO 17025 pour cette analyse, seuls les items spécifiques de la norme ISO 15189 sont spécifiés. Ces items correspondent aux points à mettre en place ou à améliorer au sein du laboratoire en vue de l'accréditation selon la norme ISO 15189.

Les items présents dans la norme ISO 17025 et non retrouvés au sein de la norme ISO 15189 ne font pas l'objet de ce travail. Le tableau suivant reprend donc des domaines nouveaux, spécifiques de la norme ISO 15189 et les domaines exprimés différemment par rapport à la norme ISO 17025 car spécifiques de la biologie médicale.

Tableau I: Comparaison des exigences spécifiées des normes NF EN ISO 15189 et 17025

Exigences de la norme NF EN ISO 17025	Exigences de la norme NF EN ISO 15189	Spécificités de la norme NF EN ISO 15189
<b>4 Exigences relatives au management</b>	<b>4 Exigences relatives au management</b>	
<b>4.1 Organisation</b>	<b>4.1 Organisation et management</b>	- Le LBM doit répondre aux besoins du patient (4.1.2) - Formation adéquate du personnel (4.1.5 g))
<b>4.2 Système de management</b>	<b>4.2 Système de management de la qualité</b>	- CQI et CQE (4.2.2) - Inclure le domaine des prestations dans la politique qualité (4.2.3 a)) - Inclure l'engagement du laboratoire dans la politique qualité (4.2.3 e)) - Personnel formé à l'utilisation et à l'application des documents qualité (4.2.4) - Exemple de table des matières du MQ (4.2.4) - Surveillance régulière des instruments, réactifs et systèmes analytiques (4.2.5)
<b>4.3 Maîtrise de la documentation</b>	<b>4.3 Maîtrise des documents</b>	- Notion d'archivage et de période de conservation pour tous les documents (4.3.1) - Tout document doit inclure l'identification des sources (4.3.3 e))
<b>4.4 Revue des demandes, appels d'offres et contrats</b>	<b>4.4 Revue de contrats</b>	- Le LBM doit répondre aux besoins cliniques (4.4.1 c)) - Précision du terme « client » : clinicien, organismes de soins, CPAM, laboratoire pharmaceutique... (4.4.4)
<b>4.5 Sous-traitance des essais et des étalonnages</b>	<b>4.5 Analyses transmises à des laboratoires sous-traitants</b>	- Evaluation, sélection et surveillance des laboratoires sous-traitants (4.5.1) - Revues périodiques des accords négociés (4.5.2) - Registre de tous les échantillons envoyés (4.5.3) - Communication du laboratoire sous-traitant aux clients (4.5.3) - Conservation des comptes-rendus (4.5.3) - Le LBM peut faire des remarques ou des interprétations supplémentaires (4.5.4)
<b>4.6 Achats de services et de fournitures</b>	<b>4.6 Services externes et approvisionnement</b>	- Inventaire des fournitures (4.6.3) - Enregistrement des numéros de lot, date de réception, date de mise en service (4.6.3)
<b>4.7 Services aux clients</b>	<b>4.7 Prestations de conseils</b>	- Importance de la relation entre le LBM et les prescripteurs
<b>4.8 Réclamations</b>	<b>4.8 Traitement des réclamations</b>	
<b>4.9 Maîtrise des travaux d'essai et/ou d'étalonnage non conformes</b>	<b>4.9 Identification et maîtrise des non-conformités</b>	- Prise en compte de la signification médicale des analyses NC (4.9.1 c)) - Enregistrement et revue des NC (4.9.1 h)) - Procédure pour la diffusion des résultats NC et enregistrement de cette diffusion (4.9.3)
<b>4.11 Actions correctives</b>	<b>4.10 Actions correctives</b>	- Revue des résultats des actions correctives (4.10.4)
<b>4.12 Actions préventives</b>	<b>4.11 Actions préventives</b>	
<b>4.10 Amélioration</b>	<b>4.12 Améliorations continues</b>	- Plus de précision et de détails : explication sur la manière de procéder - Notion d'indicateurs qualité pour les soins prodigués au patient (4.12.4) - Enseignement et formation continue du personnel (4.12.5)
<b>4.13 Maîtrise des enregistrements</b>	<b>4.13 Enregistrements qualité et renseignements techniques</b>	- Notion de mise à jour et d'élimination avec respect de la confidentialité des enregistrements (4.13.1) - Liste non exhaustive des enregistrements (4.13.3)
<b>4.14 Audits internes</b>	<b>4.14 Audits internes</b>	- Importance d'auditer les domaines déterminants pour les soins du patient (4.14.1) - Réalisation formelle de ces audits (4.14.2) - Précision sur le contenu des procédures d'audit (4.14.2) - Notion de délai convenable pour les mesures prises (4.14.2)
<b>4.15 Revue de direction</b>	<b>4.15 Revue de direction</b>	- Elle inclut les activités de conseil (4.15.1) - Elle permet de s'assurer de la qualité des soins prodigués au patient (4.15.1) - Elle doit prendre en compte en supplément : le suivi des revues précédentes, l'avancement des actions, les indicateurs qualité, les non-conformités, la surveillance du délai d'exécution, les résultats des processus d'amélioration continue, l'évaluation des fournisseurs (4.15.2) - Précision sur un délai plus court entre 2 revues si le SMQ est en cours d'élaboration (4.15.2) - Surveillance et évaluation de la contribution aux soins prodigués au patient (4.15.3) - Information du personnel des conclusions et décisions prises (4.15.4)

Exigences de la norme NF EN ISO 17025	Exigences de la norme NF EN ISO 15189	Spécificités de la norme NF EN ISO 15189
<b>5 Exigences techniques</b>	<b>5 Exigences techniques</b>	
<b>5.1 Généralités</b>		
<b>5.2 Personnel</b>	<b>5.1 Personnel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organigramme du personnel, politique des ressources humaines, définition des fonctions de tout le personnel (5.1.1)</li> <li>- Précision sur les informations de qualification du personnel (5.1.2 et 5.1.12)</li> <li>- Description des responsabilités et fonctions de la direction du laboratoire (5.1.4)</li> <li>- Ressources en personnel adéquates (5.1.5)</li> <li>- Formation spécifique en assurance qualité et en management de la qualité du personnel (5.1.6)</li> <li>- Politique d'accès au système informatique (5.1.8)</li> <li>- Insistance sur la formation continue (5.1.9)</li> <li>- Formation en sécurité des employés (5.1.10)</li> <li>- Evaluation régulière des compétences (5.1.11)</li> <li>- Avis professionnel et programmes de développement professionnel (5.1.12)</li> <li>- Respect de la confidentialité (5.1.13)</li> </ul>
<b>5.3 Installations et conditions ambiantes</b>	<b>5.2 Locaux et conditions environnementales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accent sur la sécurité du personnel et des patients, le confort des occupants et les soins prodigués aux patients (5.2.1, 5.2.2, 5.2.3)</li> <li>- Système de communication interne adapté (5.2.8)</li> <li>- Espace et conditions d'entreposage adaptés (5.2.9)</li> <li>- Notion d'élimination des déchets dangereux (5.2.10)</li> </ul>
<b>5.5 Equipement</b>	<b>5.3 Matériel de laboratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition du matériel de laboratoire (note)</li> <li>- Notion de respect de l'environnement (5.3.1)</li> <li>- Possibilité d'utiliser les recommandations du fabricant (5.3.2)</li> <li>- Enregistrements supplémentaires à conserver : personne à contacter chez le fabricant, date de réception et date de mise en service, l'état à la réception, la date de remplacement prévue (5.3.4)</li> <li>- Accent sur les conditions de sécurité (5.3.6, 5.3.8)</li> </ul>
<b>5.7 Echantillonnage 5.8 Manutention des objets d'essai et d'étalonnage</b>	<b>5.4 Procédures pré-analytiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste de toutes les informations nécessaires sur la feuille de prescription (5.4.1)</li> <li>- Manuel de prélèvement avec instructions pour le prélèvement et la manipulation des échantillons destiné à tous les responsables de prélèvement (5.4.2, 5.4.3, 5.4.4)</li> <li>- Notion de responsabilité du préleveur si échantillon non identifié (5.4.5)</li> <li>- Enregistrement de tous les échantillons reçus, quand et par qui ? (5.4.7)</li> <li>- Critères d'acceptation et de rejet (5.4.8)</li> <li>- Notion de prélèvements urgents (5.4.11)</li> <li>- Procédure pour les prescriptions orales (5.4.13)</li> <li>- Durée de stockage des échantillons à définir (5.4.14)</li> </ul>
<b>5.4 Méthodes d'essai et d'étalonnage et validation des méthodes</b>	<b>5.5 Procédures analytiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation des méthodes et revue des procédures (5.5.2)</li> <li>- Utilisation de fiches à la pailasse (5.5.3)</li> <li>- Utilisation des instructions des fabricants (5.5.3)</li> <li>- Liste des éléments indispensables d'une procédure analytique (5.5.3)</li> <li>- Notion d'intervalles de référence biologiques (5.5.5)</li> <li>- Liste des procédures analytiques pour les prescripteurs (5.5.6)</li> </ul>
<b>5.6 Traçabilité du mesurage 5.9 Assurer la qualité des résultats d'essai et d'étalonnage</b>	<b>5.6 Assurer la qualité des procédures analytiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détermination de l'incertitude des résultats quand cela est pertinent et possible (5.6.2)</li> <li>- Exigence sur les EEQ : imitent les échantillons biologiques, contrôlent tout le processus d'analyse, en conformité avec l'ISO/CEI Guide 43-1 (5.6.4)</li> <li>- Documenter, enregistrer et agir sur les résultats à partir de ces comparaisons (5.6.7)</li> </ul>
	<b>5.7 Procédures post-analytiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Notion de revue des résultats, évaluation et autorisation de leur diffusion (5.7.1)</li> <li>- Notion de stockage de l'échantillon et de son élimination (5.7.2, 5.7.3)</li> </ul>
<b>5.10 Rapport sur les résultats</b>	<b>5.8 Compte-rendu des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Format du CR en concertation avec les prescripteurs (5.8.1)</li> <li>- Responsabilité sur la réception du CR par le patient (5.8.2)</li> <li>- Sur le CR : données spécifiques aux examens médicaux, date et heure de la diffusion du compte-rendu, le cas échéant, les résultats initiaux et les résultats corrigés (5.8.3)</li> <li>- Sur le CR : indication si échantillon non conforme (5.8.5)</li> <li>- Notion de résultats critiques (5.8.7, 5.8.8, 5.8.10)</li> <li>- Délai d'obtention des résultats (5.8.11)</li> <li>- Procédures pour la diffusion des CR (5.8.13)</li> <li>- Politique pour le rendu des résultats par téléphone (5.8.14)</li> <li>- Politique pour la modification des CR (5.8.15)</li> <li>- Enregistrement des résultats corrigés (5.8.14)</li> </ul>

## 5.3 Discussion

### 5.3.1 « Exigences relatives au management »

En ce qui concerne les « Exigences relatives au management », dans les premiers paragraphes sous la rubrique « Organisation et management », la norme ISO 15189 met l'accent sur les soins du patient alors que la norme ISO 17025 utilise des termes plus généraux étant donné qu'elle s'adresse à tous les laboratoires d'étalonnage ou d'essais.

Dans les « Prestations de conseils », la norme ISO 15189 souligne l'importance de la relation entre le Laboratoire de Biologie Médicale et les prescripteurs.

Lorsqu'il s'agit de l'« Identification et maîtrise des non-conformités », la norme ISO 15189 indique que le personnel médical du LBM doit savoir apprécier les conséquences des non-conformités sur les soins prodigués au patient. Elle précise que le clinicien prescripteur doit être informé lorsque la non-conformité peut entraîner des risques sur la prise en charge du patient.

Une nouvelle clause « Amélioration continue » dans la norme ISO 15189 est introduite. Elle explique comment procéder pour suivre cet objectif, notamment avec la mise en place d'indicateurs qualité, afin d'évaluer et suivre la contribution du laboratoire aux soins prodigués au patient.

Le point « Revue de direction » de la norme ISO 15189, met une nouvelle fois l'accent sur l'importance du patient qui doit être au centre de toutes les décisions prises par le laboratoire de biologie médicale.

### 5.3.2 « Exigences techniques »

Pour ce qui est des « Exigences techniques », il n'y a pas de différence majeure dans les principes de base, la norme ISO 15189 a des exigences supplémentaires qui sont spécifiques des LBM et met l'accent sur les soins aux patients.

Le premier paragraphe de la norme ISO 15189 concerne le personnel.

Une grande partie cible les responsabilités et fonctions de la direction du laboratoire avec un accent particulier sur le niveau de compétence requis alors que la norme ISO 17025 n'a pas de texte correspondant.

Il insiste aussi sur la formation du personnel en assurance qualité, en management de la qualité, sur la santé et la sécurité. De plus, bien que la norme ISO 17025 exige des formations pour

le personnel, elle ne met pas l'accent, contrairement à la norme ISO 15189, sur la nécessité d'évaluer régulièrement les compétences du personnel.

Le paragraphe « Locaux et conditions environnementales » de la norme ISO 15189 se réfère, là aussi, au patient. Ils doivent être protégés contre les dangers connus, des aménagements doivent être prévus pour les personnes handicapées, pour le confort du patient. Ce paragraphe met l'accent sur la sécurité pour le personnel du laboratoire mais aussi les patients, les visiteurs, le grand public. Ces dispositions concernent davantage les laboratoires privés que les laboratoires publics qui ne reçoivent pas forcément de patient.

Pour le « Matériel de laboratoire », la contribution du fabricant dans le maintien de la qualité est possible dans la norme ISO 15189, ce qui n'est pas le cas dans la norme ISO 17025. Une note en début de paragraphe précise les équipements concernés par ces exigences.

Les « Procédures pré-analytiques » sont spécifiques de la norme ISO 15189. Ce chapitre indique que les laboratoires de biologie médicale doivent fournir toutes les informations nécessaires concernant les prélèvements et la manipulation des échantillons primaires à tous les responsables du prélèvement. Il insiste surtout sur la responsabilité de la direction du laboratoire de toute cette phase pré-analytique même si elle est réalisée par du personnel externe au laboratoire.

Les paragraphes « Procédures analytiques » et « Assurer la qualité des procédures analytiques » sont sensiblement identiques à la norme ISO 17025. Ils précisent simplement l'importance d'utiliser les instructions d'utilisation fournies par les fabricants. Pour l'incertitude de mesure, la norme ISO 15189 est moins exigeante. Elle précise que son évaluation est réalisée « quand cela est possible et pertinent ». Cette norme indique aussi la nécessité de la mise en place de CQI et de CQE.

Les « Procédures post-analytiques », spécifiées seulement dans la norme ISO 15189, traitent de la revue des résultats, leur évaluation et leur diffusion. Cette partie prend en compte également le stockage des échantillons et leur élimination. Ces procédures représentent un intérêt de grande importance pour un LBM.

Quant au « Compte-rendu des résultats », il aborde les notions de seuils « critiques » et de délai de rendu des résultats qui sont spécifiques aux analyses médicales et montre l'apport du laboratoire aux soins prodigués aux patients.

## 5.4 Conclusion

Ces textes sont très voisins l'un de l'autre, la principale différence repose sur les laboratoires concernés : la norme NF EN ISO 17025 est applicable à tous les laboratoires d'essai ou d'étalonnage tandis que la norme NF EN ISO 15189 est spécifique des laboratoires de biologie médicale. Cette dernière fait référence aux responsabilités vis-à-vis des patients et de la Santé Publique. Elle est plus explicite pour une meilleure compréhension par les biologistes.

Les exigences relatives au management sont très semblables alors que les exigences techniques, qui en constituent l'essentiel, sont plus détaillées dans la norme NF EN ISO 15189. Elle est plus directive sur certains points, notamment les phases pré-analytique et post-analytique.

# CADRE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE SUR LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU PLOMB

## 1. LE PLOMB

Le plomb est un métal gris bleuâtre mou dont la température de fusion est peu élevée (327°C) et qui émet des vapeurs dès 500°C. Il est insoluble dans les solvants organiques usuels, pratiquement insoluble dans l'eau et très résistant aux acides (sauf à l'acide nitrique et l'acide sulfurique chaud). C'est sa remarquable résistance à la corrosion et sa malléabilité qui expliquent que le plomb est l'un des métaux les plus anciennement et les plus largement utilisés par l'Homme [27].

Sa toxicité, connue depuis très longtemps est encore à l'heure actuelle, un problème majeur de santé publique : principalement lors d'exposition professionnelle ou de saturnisme infantile dans de nombreux pays, dont la France. Actuellement, la réduction des risques d'exposition au plomb fait partie des priorités en matière de santé environnementale [28].

### 1.1 Historique

#### 1.1.1 L'utilisation du plomb

Le plomb est un élément utilisé depuis très longtemps : les premières traces ont été retrouvées dans les tombes néandertaliennes moustériennes 40000 ans avant Jésus-Christ. Il était présent dans les objets décoratifs des sites néolithiques anatoliens (6200 ans avant Jésus-Christ), utilisé notamment par les Egyptiens, les Hébreux. Il a été extrait en Espagne, 2000 ans avant notre ère. Les Romains et les Grecs l'utilisaient pour produire des céramiques, pour l'adduction de l'eau et se servaient de l'acétate de plomb comme édulcorant et conservateur du vin [29].

Puis l'utilisation du plomb et de ses dérivés n'a cessé d'augmenter et de se diversifier au cours des deux derniers millénaires.

Au XXI<sup>ème</sup> siècle, le plomb reste un fondement de la société mais de manière totalement différente : sa densité incomparable en fait la matière première de protection contre les radiations ionisantes utilisée par le personnel médical (radiologues, dentistes, etc.) et au sein des installations nucléaires. Les écrans cathodiques des téléviseurs nécessitent aussi un verre au plomb pour protéger les téléspectateurs des radiations. Le métal est aussi utilisé pour protéger des milliers de kilomètres de câbles de transmission et de communication sous-marins. La majorité du plomb est aujourd'hui utilisée pour produire des batteries (5 millions de tonnes). Il n'existe actuellement aucune alternative techniquement viable aux batteries au plomb [30].

### 1.1.2 Le saturnisme

Le terme saturnisme, qui définit la toxicité liée au plomb, provient du nom Saturne donné au plomb par les alchimistes grecs et ceux du Moyen-Age. La lenteur du mouvement apparent de la planète Saturne était assimilée à la pesanteur (densité) du plomb [31].

La toxicité du plomb date de 400 ans avant Jésus-Christ avec Hippocrate qui décrivit les premières coliques et gouttes saturnines. Les troubles mentaux ont été ensuite exposés par Dioscoride (2<sup>ème</sup> siècle avant notre ère). Ce métal a, malgré tout, longtemps été considéré comme thérapeutique. Par exemple, les Anciens estimaient que les baumes fonctionnaient mieux s'ils étaient conservés dans des récipients en plomb [29].

A l'époque, l'intoxication touchait les mineurs, les peintres ou les potiers mais aussi la population générale avec la consommation de vins édulcorés à l'acétate de plomb ou l'emploi de cosmétiques à base de céruse (carbonate de plomb).

Pendant les XVIII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles, le nombre d'intoxications professionnelles s'est multiplié avec l'industrialisation, puis il a fortement diminué ces dernières années grâce aux progrès de l'hygiène industrielle.

Les premiers cas de saturnisme infantile lié à l'utilisation de peinture au plomb remontent à 1891, en Australie. La première observation américaine date de 1914 et ce n'est que dans les années 70 que les peintures au plomb ont été interdites aux Etats-Unis. En France, l'utilisation de ces peintures étant limitée depuis la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, ce n'est que dans les années 80 que le saturnisme infantile a réapparu, suite à la dégradation de vieilles peintures au plomb [29].

## 1.2 Sources d'exposition

Le plomb existe sous forme de quatre isotopes naturels :  $^{204}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$  et  $^{208}\text{Pb}$ . Leurs proportions dans les métaux varient en fonction de la source, ce qui peut être utilisé pour déterminer l'origine d'une contamination par le plomb.

### 1.2.1 Sources naturelles

Le plomb est assez abondant dans la croûte terrestre (concentration moyenne entre 10 et 20 mg/kg) sous forme de galène (sulfure), cérusite (carbonate) et d'anglésite (sulfate). Les principales sources d'exposition naturelle sont les émissions volcaniques mais aussi la décomposition radioactive de l'uranium, du thorium et du radon.

### 1.2.2 Extraction et métallurgie du plomb

3 à 3,5 millions de tonnes de plomb sont extraites des mines chaque année dans le monde. Les activités d'extraction et d'affinage sont souvent source de contamination professionnelle et de l'environnement. Cette pollution est durable et peut être responsable d'intoxications d'animaux ou d'êtres humains des années après la cessation des activités.

### 1.2.3 Utilisation du plomb

Comme on l'a vu précédemment, le plomb est principalement utilisé pour la fabrication de batteries d'accumulateurs, la fabrication de matériel de radioprotection et pour la protection des câbles.

Il est ou a été aussi utilisé pour la fabrication de tuyaux d'évacuation d'eau, d'éléments de couverture de toits, de terrasses, de balcons, pour l'isolation contre le bruit et les vibrations, la fabrication de peintures, d'émaux, de matières plastiques, de colorants capillaires, de cristaux, de lubrifiants. Dans les années 60, 10% de la production mondiale servait à la préparation d'additifs antidétonants des carburants automobiles, cette utilisation est en voie d'abandon actuellement.

Toutes ces utilisations sont sources d'exposition au plomb pour la population.

## 1.3 Expositions [29,32,33]

### 1.3.1 Expositions professionnelles

En France, les principales sources d'exposition professionnelle sont la métallurgie du plomb et du zinc (les deux minerais sont associés), la fabrication et la récupération pour le recyclage de batteries d'accumulateurs, le découpage au chalumeau de ferrailles peintes, le décapage de veilles peintures, la production de cristal, le ciselage ou l'usinage de bronzes au plomb, l'étamage de radiateurs automobiles.

### 1.3.2 L'air

La concentration atmosphérique moyenne, en absence de pollution, est comprise entre 0,01 et 0,1 ng/m<sup>3</sup>. La première source d'émission de plomb était les antidétonants des carburants automobiles de 1960 à 1980 (interdits depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000). Les autres sources notables sont les industries utilisatrices, les incinérateurs d'ordures ménagères et les volcans.

En général, les concentrations atmosphériques de plomb mesurées dans les villes françaises sont inférieures à 0,2 µg/m<sup>3</sup>, valeur qui respecte la valeur limite moyenne annuelle de plomb dans l'air fixée à 0,5 µg/m<sup>3</sup> en 1999.

L'interdiction de l'utilisation de plomb dans les carburants automobiles a permis de réduire considérablement les risques pour la population générale avec une diminution des émissions de plomb dans l'atmosphère de 75% entre 1990 et 1998.

### 1.3.3 L'eau

La concentration de plomb dans les eaux naturelles est inférieure à 10 µg/L et souvent inférieure à 1 µg/L. Par contre, certaines eaux (acides ou faiblement minéralisées) peuvent s'enrichir en plomb lors de leur distribution *via* des éléments contenant du plomb.

En France, l'interdiction du plomb dans les canalisations date de 1995 et dans les soudures de 1998, mais son utilisation large, antérieurement, a été à l'origine de nombreuses intoxications.

La limite de qualité pour l'eau potable est fixée à 25 µg/L jusqu'au 25 décembre 2013 ; elle sera ensuite de 10 µg/L.

### 1.3.4 Les aliments

L'apport de plomb par l'alimentation provient généralement des ustensiles ou récipients contenant du plomb et utilisés pour la préparation des aliments et boissons (étains, céramiques, cristaux). Il peut aussi provenir de végétaux cultivés ou d'animaux élevés dans une zone contaminée. Le taux moyen de plomb apporté par l'alimentation pour un adulte est compris entre 73 et 123  $\mu\text{g}/\text{j}$ .

### 1.3.5 Les sols et poussières

La poussière est une importante source d'exposition au plomb de la population générale, elle dépend de l'activité industrielle, de la circulation automobile (émission de gaz de combustion) mais surtout de la nature de l'habitat. En France, les peintures au plomb ont été très largement utilisées dans le bâtiment jusqu'en 1948, date de leur interdiction. Elles restent malgré tout encore très répandues dans tout le parc de l'habitat ancien, au niveau des éléments de menuiserie, de boiserie et sur les murs. Le métal devient accessible si la peinture s'écaille ou lors de réhabilitations mal conduites. En effet, les poussières de plomb déposées au sol ou présentes sur les murs peuvent être avalées par de jeunes enfants du fait de leur activité « main-bouche » importante (d'autant plus que le plomb laisse un goût sucré), de leur mode de vie « près du sol » et de l'absorption digestive du plomb cinq fois plus élevée que chez l'adulte.

### 1.3.6 Autres sources

Plus rarement, l'intoxication par le plomb peut provenir de vêtements de travail rapportés au domicile, de l'utilisation de cosmétiques (surma, khôl), de la fabrication de soldats de plomb, de l'ingestion de plomb de pêche, de chasse, de la fabrication de munitions, de la pratique du tir avec des armes à feu dans un local mal ventilé. Certains jouets non marqués CE sont également susceptibles de renfermer du plomb.

En 20 ans, le taux de plomb dans le sang de la population générale française a, en moyenne, diminué de 50%. Il était en 2009 de 65  $\mu\text{g}/\text{L}$ . Cependant, des efforts restent à faire puisqu'il n'y a pas d'effet seuil pour la toxicité du plomb. Il est tout à fait possible d'abaisser cette valeur qui est de 23  $\mu\text{g}/\text{L}$  aux Etats-Unis.

## 1.4 Toxicocinétique [29,32,34]

### 1.4.1 Les dérivés organiques

Les dérivés organiques du plomb comme le plomb tétraéthyle ou tétraméthyle (employés comme antidétonants dans les carburants avant janvier 2000) sont des liquides très volatils et lipophiles. Ils sont absorbés par voies respiratoire, percutanée et digestive pour s'accumuler au niveau du cerveau.

Leur métabolisme libère du plomb inorganique qui suit la cinétique de ces dérivés.

### 1.4.2 Les dérivés inorganiques

#### 1.4.2.1 Absorption

L'absorption des vapeurs de plomb est respiratoire, 50% de la dose inhalée atteint les alvéoles. Celle des poussières inhalées est respiratoire pour les petites particules et digestive pour les poussières supérieures à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre. La relation entre la plombémie et la concentration atmosphérique en plomb est linéaire.

La principale voie d'absorption du plomb est digestive par déglutition des particules et poussières inhalées mais surtout par défaut d'hygiène (mains souillées, onychophagie, repas et consommation de tabac sur le lieu de travail, etc.). Le passage systémique est de 5 à 10% chez l'adulte contre 40 à 50% chez le jeune enfant. Ce passage est fortement augmenté en cas de jeûne, de carence martiale, de régime pauvre en calcium et par la vitamine D. Il existe une relation linéaire entre la plombémie et la quantité de plomb ingérée.

Pour ce qui est du passage transcutané, il est très faible si la peau est intacte.

#### 1.4.2.2 Distribution

La distribution du plomb dans l'organisme n'est pas homogène, on distingue trois compartiments : le sang et les tissus directement en équilibre avec lui, les tissus mous (foie, reins, muscles, peau) et les os. La demi-vie du plomb y est respectivement de 36 jours, 40 jours et 27 ans.

A l'équilibre, la plombémie ne représente que 1 à 2% de la quantité présente dans l'organisme avec 99% dans les hématies (si la concentration en plomb est inférieure à 400 µg/L). Les tissus mous contiennent 5 à 10% du plomb de l'organisme et les os, 95%.

Le plomb présent dans les tissus mous et l'os trabéculaire est biologiquement actif et facilement mobilisable. Le plomb des os compacts est peu mobile, il est redistribué en cas de déplétion des autres compartiments, de grossesse, d'allaitement, d'ostéoporose, d'immobilisation prolongée ou de tumeur osseuse. Ce métal traverse facilement la barrière placentaire et on retrouve à la naissance une plombémie identique chez la mère et l'enfant.

### 1.4.2.3 Elimination

L'excrétion du plomb est principalement urinaire pour plus de 75% et fécale à 15-20%. La concentration urinaire est proportionnelle au plomb plasmatique, par contre, le plomb fécal représente davantage le plomb non absorbé par l'intestin que le plomb excrété. Le reste est éliminé par les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. Il existe aussi une excrétion dans le lait maternel (10 à 30% de la plombémie).

L'élimination du plomb s'effectue selon trois phases correspondant à des cinétiques différentes : une première période a une demi-vie très brève, de 30 minutes à quelques heures, correspondant à l'élimination du plomb non fixé. Pendant la seconde période, la demi-vie est de 30 à 40 jours, correspondant à l'élimination du plomb fixé dans les tissus mous. Puis, pendant la phase terminale, elle est supérieure à 10 ans, correspondant à l'élimination du plomb fixé dans les os.

## 1.5 Toxicité

### 1.5.1 Toxicité aiguë [29,32,34]

#### 1.5.1.1 Dérivés organiques

L'intoxication aiguë par le plomb organique fait suite à une inhalation massive, une contamination cutanée importante ou une ingestion. Elle peut être responsable d'une encéphalopathie parfois mortelle.

Son traitement associe une décontamination et une prise en charge symptomatique.

### 1.5.1.2 Dérivés inorganiques

L'intoxication aiguë par le plomb inorganique est rare, elle résulte d'une ingestion massive ou d'une administration parentérale.

Les premiers signes apparaissent entre 2 et 48 heures après la prise, avec des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées de courte durée, rarement arthralgies, signes d'atteinte neurologique. Cette clinique s'accompagne d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une atteinte tubulaire rénale.

Si, le lendemain de la prise, la plombémie est supérieure à 1000 µg/L, une intoxication chronique va se développer à partir du stock de plomb constitué. Un traitement chélateur est alors nécessaire par l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) par voie orale ou l'éthylène diamine tétra-acétate calcicodisodique (EDTANa<sub>2</sub>Ca) en perfusion intraveineuse.

De plus, si la radiologie de l'abdomen sans préparation montre des opacités digestives, il est conseillé la mise en place d'un traitement évacuateur : lavage d'estomac, accélérateur du transit, lavement.

### 1.5.2 Toxicité à long terme [29,32,34]

Les dérivés organiques du plomb n'occasionnent pas de perturbation hématologique, ils peuvent être responsables de troubles mentaux organiques.

L'exposition répétée au plomb inorganique produit des effets nocifs dans de nombreux organes et tissus, les principaux sont neurologiques, néphrologiques et hématologiques.

Il n'y a pas d'effet seuil pour la toxicité au plomb circulant en particulier chez le jeune enfant, à l'origine d'effets sur le développement cognitif même si la plombémie reste inférieure à 100 µg/L.

#### 1.5.2.1 Les effets neurologiques

L'encéphalopathie est l'effet le plus constant de l'intoxication saturnine mais elle nécessite une contamination massive avec une plombémie supérieure à 700 µg/L (450 µg/L chez l'enfant) [29]. Elle est mortelle en quelques heures si un traitement adapté n'est pas rapidement effectué. Les

survivants présentent fréquemment des séquelles invalidantes (retard psycho-moteur, cécité, épilepsie, etc.).

Chez l'adulte, l'intoxication avec une plombémie supérieure à 700 µg/L peut aussi entraîner des troubles mentaux organiques (ralentissement psychomoteur, troubles de la mémoire et de l'attention, altération des capacités d'apprentissage) [29].

Chez le jeune enfant, même de très faibles contaminations entraînent des troubles cognitifs, il existe une corrélation inverse entre la plombémie et le quotient intellectuel. Ces troubles mentaux sont très durables et un individu intoxiqué pendant la petite enfance conserve un déficit cognitif pendant plusieurs années.

Les neuropathies périphériques cliniquement décelables sont rares aujourd'hui puisqu'il faut une plombémie supérieure à 1200 µg/L [29]. En revanche, une diminution des vitesses de conduction motrice et sensitive est visible lorsque la plombémie atteint 400 µg/L [29].

Le plomb touche aussi le système nerveux autonome (troubles du transit, crises de douleur abdominale, etc.), l'acuité auditive dont la corrélation est sans seuil avec la plombémie et les nerfs optiques.

### 1.5.2.2 Les troubles digestifs

Ils résultent d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome. La manifestation la plus connue est la colique saturnine rarement observée de nos jours puisqu'elle apparaît avec une plombémie supérieure à 1000 µg/L [29].

Si la plombémie est supérieure à 500 µg/L, on peut observer des douleurs abdominales modérées ou une constipation [29].

### 1.5.2.3 Les effets rénaux

Il peut s'agir d'une néphropathie subaiguë avec atteinte des cellules tubulaires proximales. Elle survient précocement après le début d'une exposition au plomb avec une plombémie supérieure à 1500 µg/L (dès 400 µg/L chez l'enfant) [29] et guérit à l'arrêt de l'exposition.

La néphropathie tardive s'observe après 10 à 30 ans d'exposition au plomb avec une plombémie supérieure à 600 µg/L (atteinte tubulo-interstitielle et glomérulaire) [29]. Elle est définitive.

#### 1.5.2.4 Les effets cardiovasculaires

Pour une plombémie supérieure à 1000 µg/L, on peut retrouver une augmentation modérée et transitoire de la pression artérielle (associée à la colique saturnine).

#### 1.5.2.5 Les effets hépatiques

Le plomb inhibe la synthèse des hémoprotéines, notamment celle du cytochrome P450, ce qui pourrait être à l'origine d'interactions médicamenteuses mais ces effets n'ont été que très peu étudiés.

#### 1.5.2.6 Les effets métaboliques et endocriniens

Le plomb diminue la clairance rénale de l'acide urique mais les crises de gouttes saturnines sont devenues exceptionnelles.

Il interfère également dans la synthèse de la vitamine D lorsque la plombémie dépasse 200 µg/L [29] et diminue la concentration en hormones thyroïdiennes et en TSH si la plombémie atteint 500 µg/L [29].

#### 1.5.2.7 Les effets hématologiques

Tout d'abord, le plomb inhibe la synthèse de l'hème ; il inhibe plusieurs enzymes intervenant au cours de cette synthèse dont l'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALAD) qui est inhibée très précocement (plombémie <100 µg/L), mais l'accumulation d'acide delta-aminolévulinique (ALA) n'est perceptible que lorsque la plombémie atteint 350 µg/L [29]. Il inhibe également l'hème-synthétase et interfère avec elle, favorisant la fixation du zinc à la place du fer sur la protoporphyrine libre. Ceci entraîne une augmentation de protoporphyrine-zinc (PPZ) pour une plombémie supérieure à 200 µg/L [29].

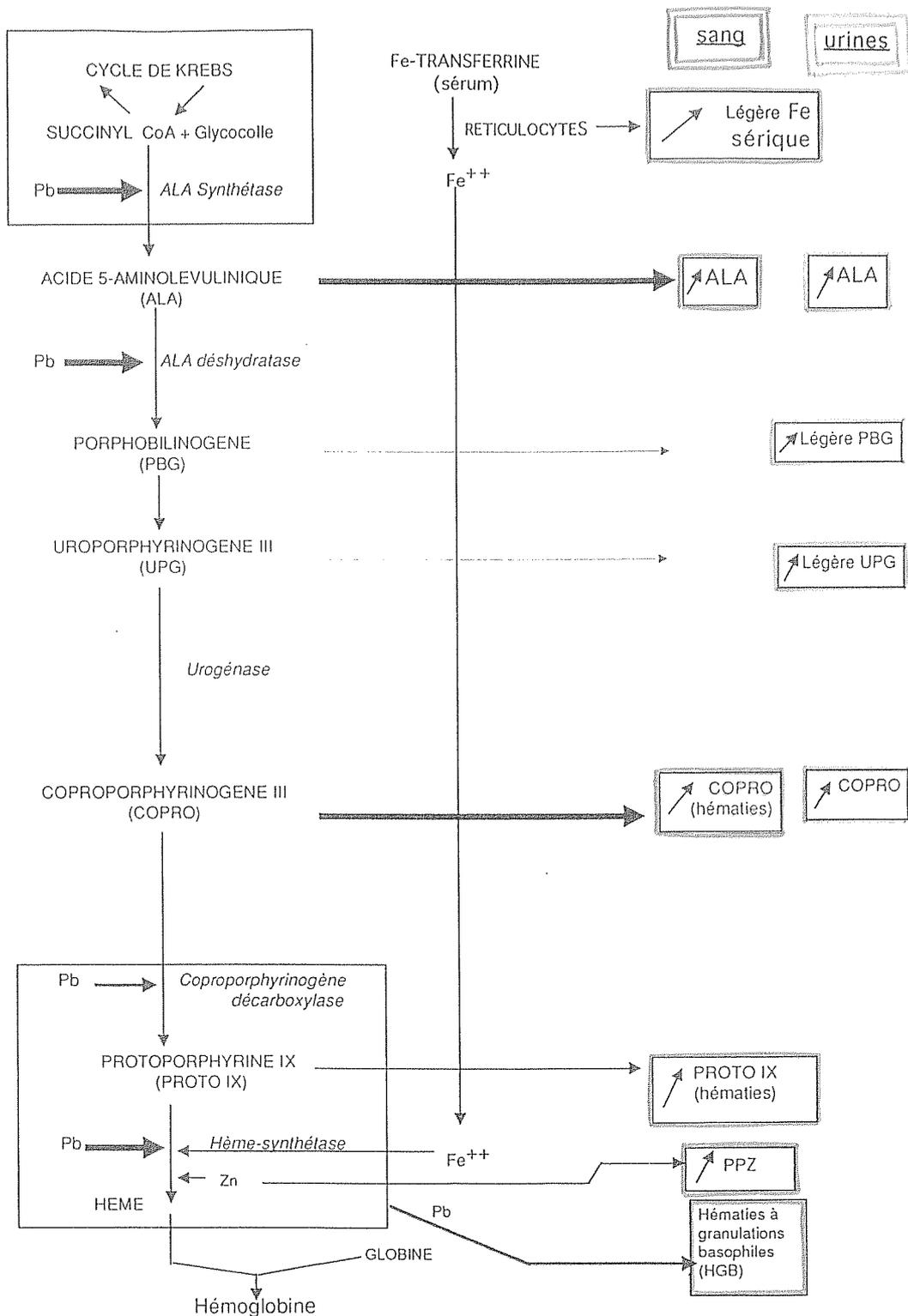


Illustration 2: Schéma de l'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine par le plomb (d'après le cours du Pr G. Lachâtre – Toxicologie du plomb – destiné aux étudiants en pharmacie de la faculté de Limoges)

L'anémie saturnine provoquée par cette inhibition résulte aussi d'une hyperhémolyse due à une déplétion érythrocytaire en glutathion et à une toxicité membranaire directe, d'une inhibition de la synthèse de la globine, du transport du fer et de la production d'érythropoïétine. Elle s'observe pour une plombémie supérieure à 400 µg/L [29].

Quand la plombémie atteint 200 µg/L, on peut observer sur le frottis sanguin, des hématies à granulations basophiles qui résultent de l'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase (enzyme catalysant la dégradation des acides ribonucléiques ribosomaux) [29]. La présence de ces hématies a été le premier indicateur biologique utilisé pour la surveillance de l'exposition au plomb.

### 1.5.2.8 Cancérogénicité

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère qu'il y a des preuves suffisantes chez l'Animal de la cancérogénicité des dérivés inorganiques du plomb. Le risque relatif (RR) est modérément élevé en ce qui concerne le cancer bronchopulmonaire (RR = 1,14 ; IC 95% : 1,04-1,73) et le cancer gastrique (RR = 1,34 ; IC 95% : 1,14-1,57). En effet, le CIRC définit des degrés d'indications de cancérogénicité en fonction du RR. Ces indications sont suffisantes lorsque le RR est strictement supérieur à 1,0.

Le CIRC distingue quatre groupes de composés ou facteurs physiques sur la base des données scientifiques existantes :

- groupe 1 : cancérogène pour l'Homme,
- groupe 2A : probablement cancérogène pour l'Homme,
- groupe 2B : peut-être cancérogène pour l'Homme,
- groupe 3 : ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité chez l'Homme,
- groupe 4 : probablement pas cancérogène.

Le plomb est classé dans le groupe 2B depuis 1987, ses composés inorganiques dans le groupe 2A et ses composés organiques dans le groupe 3 depuis 2006 [35].

L'EDP Sciences et l'INRS considèrent, eux, qu'aucune méta-analyse des études épidémiologiques n'a pu conclure de façon définitive sur la cancérogénicité du plomb pour l'Homme.

### 1.5.2.9 Effets sur la reproduction

Le plomb perturbe la spermatogénèse dès une plombémie de 400 µg/L [29].

Chez les femmes, il présente un risque élevé d'avortement, d'accouchement prématuré et d'enfant de petit poids à la naissance pour des taux sanguins supérieurs à 250 µg/L [29]. Par contre, il n'y a pas de preuve de la tératogénicité du plomb dans l'espèce humaine.

### 1.5.2.10 Autres effets

Chez les jeunes enfants, il existe une corrélation sans seuil entre la plombémie et le retard staturo-pondéral.

Certaines études montrent une diminution des lymphocytes CD3+ et CD4+ chez les travailleurs exposés au plomb.

### 1.5.2.11 Les signes d'imprégnation saturnine

Le liseré de Burton et les tâches de Gubler signent la présence de sulfure de plomb dans la salive. Ils sont de couleur bleu ardoisée, au collet des dents pour le premier et sur la face interne des joues pour les secondes. Ces signes sont retrouvés en cas de mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Le semis de Sonkin qui est très rarement retrouvé, est un piqueté grisâtre de la macula retrouvé à l'examen du fond de l'œil.

Des bandes blanches métaphysaires sont observées chez les enfants si leur plombémie reste supérieure à 500 µg/l pendant plusieurs semaines [29].

## 1.5.3 Synthèse de la toxicité du plomb

Les effets du plomb chez l'enfant et l'adulte en fonction de la plombémie sont résumés dans la figure qui suit :

Enfants	Plombémie ( $\mu\text{g/l}$ )	Adultes
	<b>1500</b>	
Décès →		
	<b>1000</b>	← Encéphalopathie
Encéphalopathie →		
Néphropathie →		← Anémie
Anémie →		
		← Longévité diminuée
Douleurs abdominales →		
	<b>500</b>	← Altération de la synthèse d'hémoglobine
		← Neuropathie périphérique
↘ Synthèse de l'hémoglobine →	<b>400</b>	← Infertilité masculine
		← Néphropathie
↘ Métabolisme de la vitamine D →	<b>300</b>	← Pression artérielle systolique ↗ (hommes)
		← Acuité auditive ↘
		← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↘ Vitesse de conduction nerveuse →	<b>200</b>	← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (femmes)
↗ Proto porphyrines érythrocytaires →		
↘ (?) Métabolisme de la vitamine D →		
↘ Toxicité neurologique →		
↘ QI →		← Hypertension ↗ (?)
↘ Audition →	<b>100</b>	
↘ Croissance →		
Passage placentaire →		

Illustration 3: Effets du plomb inorganique chez les enfants et les adultes en fonction de la plombémie (d'après Agency for toxic substance and disease registry, 1990)

## 1.6 Surveillance biologique de l'exposition au plomb [29,33,36]

### 1.6.1 La plombémie

Le plomb n'a aucun rôle physiologique connu chez l'Homme, sa présence dans l'organisme témoigne donc toujours d'une contamination. A l'état normal, la plombémie de l'Homme est de 10 à 15 µg/L, due à l'ubiquité de ce métal et aux pollutions environnementales et domestiques [37].

#### 1.6.1.1 Généralités

La plombémie est l'indicateur de référence pour mettre en évidence une contamination par le plomb, déterminer l'urgence d'une intervention médicale ou apprécier l'efficacité de la prise en charge. Elle reflète l'exposition récente mais ne mesure pas la charge de plomb dans l'organisme : elle la sous-estime à distance de tout contact avec le plomb ou elle la surévalue dans les jours qui suivent une contamination massive. Elle est le meilleur indicateur de l'exposition au plomb lorsque celle-ci est stable.

La relation plomb sanguin et concentration en plomb atmosphérique est linéaire et elle s'élève dès le début de l'exposition, varie en fonction des pics d'exposition pour atteindre un état d'équilibre trois mois après le début du contact. Elle diminue après l'arrêt de l'exposition avec une demi-vie de l'ordre de 30 jours, en lien avec la durée de vie des globules rouges. Après quelques semaines ou mois de diminution, elle se stabilise à un niveau qui est fonction du stock osseux, la baisse est ensuite très lente, liée à la résorption osseuse.

Chez les individus qui n'ont pas d'exposition au plomb, la plombémie est inférieure à 100 µg/L. Mais une plombémie basse n'exclut pas une contamination ancienne importante.

Une variation de plus de 20 µg/L entre deux plombémies successives correspond à une évolution significative.

#### 1.6.1.2 Technique de dosage

Selon les exigences actuelles, reprises dans le document Cofrac SH Ref 20 [23], le laboratoire effectuant l'analyse de plombémie doit être jugé compétent à effectuer ce dosage. Il doit, entre autres, utiliser du matériel à usage unique, exempt de plomb, analyser des « blancs réactifs »

pour vérifier l'absence de contamination, utiliser une gamme d'étalonnage constituée par la méthode des ajouts dosés, passer régulièrement des contrôles de qualité internes et externes.

Cette mesure est techniquement délicate et peut être réalisée en routine soit par la technique qui reste la technique de référence : la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAAE), soit par spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence (ICP-MS).

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges utilise l'ICP-MS pour le dosage du plomb dans le sang.

Actuellement, l'ICP-MS est l'une des techniques analytiques les plus sensibles pour le dosage d'éléments à l'état de traces dans les milieux biologiques. L'ICP-MS est la combinaison d'un plasma, qui génère des ions simplement chargés à partir des éléments d'un échantillon et d'un spectromètre de masse de type quadripolaire, qui sépare les ions selon leur rapport masse/charge. En général le plasma est un plasma d'argon obtenu par atomisation et ionisation à 7000 K.

L'avantage de l'ICP-MS est le temps d'analyse relativement court, la préparation rapide des échantillons par simple dilution des prélèvements en milieu acide, des limites de détection basses et une bonne précision.

## 1.6.2 Autres examens disponibles

### 1.6.2.1 Plomburie spontanée

L'utilisation de la plomburie spontanée n'est pas recommandée. Ce paramètre est un mauvais indicateur de l'exposition au plomb et il présente un risque majeur de contamination externe.

Elle est inférieure à 50 µg/g de créatinine chez les personnes non exposées.

### 1.6.2.2 Plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique

Ce paramètre est le meilleur indicateur biologique de la dose interne de plomb, la plomburie provoquée permet l'évaluation de la quantité de plomb mobilisable biologiquement actif.

Le protocole de recueil est le suivant : faire vider la vessie puis administrer 500 mg/m<sup>2</sup> d'EDTANa<sub>2</sub>Ca en perfusion intraveineuse en une heure ou par voie intramusculaire. Collecter, dès le début de la perfusion, les urines pendant 5 heures puis noter la diurèse des 5 heures et doser sur un échantillon les concentrations du plomb et la créatinine.

Ce dosage permet de vérifier si le patient peut bénéficier d'un traitement chélateur, mais c'est une épreuve qui entraîne une rapide redistribution du plomb pouvant engendrer ou aggraver des complications neurologiques ou rénales. Les indications sont donc limitées et l'examen réalisé dans des centres médicaux spécialisés.

### 1.6.2.3 Mesure du plomb dans d'autres milieux

Le dosage du plomb dans les os est un excellent indicateur de la dose interne de plomb. Il s'effectue par fluorescence X et reflète le pool biologiquement actif si la mesure s'effectue dans l'os spongieux ou bien la charge corporelle totale du plomb s'il est mesuré dans l'os compact. Cette technique n'est pas pratiquée en routine.

Le dosage du plomb dans les cheveux n'est pas préconisé à cause du risque de contamination externe élevé [29].

Le plomb peut aussi se doser dans la dentine des dents de lait pour évaluer l'exposition globale durant l'enfance mais les indications sont restreintes et l'interprétation difficile.

### 1.6.2.4 Indicateurs biologiques d'effets précoces

Le plomb, par fixation sur les groupements thiols, inhibe deux enzymes érythrocytaires de la synthèse de l'hème, l'acide delta-aminolévulinique déshydratase et l'hème-synthétase.

#### 1.6.2.4.1 Déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD)

Cet indicateur n'est plus actuellement conseillé pour plusieurs raisons : d'autres métaux que le plomb inhibent cette enzyme, la conservation des prélèvements est difficile, la corrélation avec la plombémie n'est acceptable qu'en dessous de 400-600 µg/L.

#### 1.6.2.4.2 Acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAu)

Le dosage de l'ALAu est facile et intéressant pour la surveillance du risque d'intoxication massive par le plomb : il témoigne des effets sur l'organisme après une exposition récente aiguë. En effet, il manque de sensibilité dans les conditions habituelles d'exposition au plomb mais est bien corrélé avec la plombémie lorsque celle-ci est supérieure à 600 µg/L.

Il augmente précocement dès la deuxième semaine d'exposition et se normalise rapidement à l'arrêt de l'exposition. Il est inférieur à 4 mg/g de créatinine chez les personnes non exposées.

#### 1.6.2.4.3 Protoporphyrine-zinc (PPZ)

Les protoporphyrines érythrocytaires sont des indicateurs de l'exposition des 2-3 mois précédents. La PPZ est surtout utile en cas d'exposition stable au plomb où elle est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif. Ses variations dépendent du renouvellement du pool des hématies mais le principal inconvénient est que son taux augmente en cas de carence martiale.

La concentration de PPZ chez les individus non exposés au plomb est inférieure à 3 µg/g d'hémoglobine. En cas d'intoxication, elle augmente en corrélation avec la plombémie (entre 150 et 900 µg/L). Le dosage des PPZ peut permettre un diagnostic rétrospectif d'intoxication quand la plombémie est redevenue normale : elles augmentent 2 à 10 semaines après le début de l'exposition et diminuent lentement 2 à 3 mois après l'arrêt de l'exposition.

## 2. HISTORIQUE DU CADRE REGLEMENTAIRE ET LEGISLATIF DE L'EXPOSITION AU PLOMB

### 2.1 Protection de la population générale [27,38]

L'émission de plomb par les usines a été réglementée grâce à la loi n°76-629 du 10 juillet 1976 relative à la protection de la nature qui réglemente les installations industrielles afin de limiter la pollution.

En 1977, l'Organisation Mondiale de la Santé a sensibilisé les services de santé publique à l'intoxication par le plomb en établissant, dans les directives européennes, la distribution des niveaux de plombémie acceptables dans la population générale.

En ce qui concerne l'essence, la France a eu du retard par rapport à d'autres pays comme les Etats-Unis. La recommandation européenne d'une valeur limite de plomb dans l'essence n'a été adoptée qu'en 1991 et les pots catalytiques sur les véhicules neufs ne sont obligatoires que depuis 1993. Le plomb est interdit dans l'essence des véhicules construits à partir de 1975 au Etats-Unis.

En avril 1993, le ministère de la Santé crée le Comité Technique Plomb qui existe toujours et appuie les politiques d'évolution contre le saturnisme. Il se compose d'experts et de praticiens de terrain impliqués dans la lutte contre cette maladie.

C'est en 1995, par le décret n° 95-363 du 5 avril 1995, que l'utilisation du plomb dans les canalisations est interdite et en 1998 pour les brasures. La nouvelle norme européenne selon la directive n° 98/83/CE fixe la teneur maximale en plomb dans l'eau à 10 µg/L, et les états ont jusqu'à 2013 pour se mettre en conformité.

Le plomb a été réintégré dans la grille des critères d'insalubrité en 2003 par la Direction Générale de la Santé (DGS).

La réglementation sur le plomb continue d'évoluer. Par exemple, l'utilisation du plomb est sévèrement limitée dans les produits électroniques selon l'article R. 543-175 du Code de l'Environnement, de même dans les véhicules automobiles par l'article R. 318-10 du Code de la Route.

## 2.2 Protection des travailleurs [27,38,39]

Les premiers pas vers la réglementation débutent avec un décret en 1902 qui interdit l'emploi de la céruse en poudre pour l'exécution de la peinture en bâtiment puis la loi du 20 juillet 1909, applicable au 1<sup>er</sup> janvier 1915, qui interdit totalement l'utilisation de la céruse dans les travaux de peinture réalisés par les ouvriers peintres. Cette interdiction s'est ensuite généralisée à tous les travaux par la loi du 31 janvier 1926. De plus, l'article 4 du 1<sup>er</sup> octobre 1913 interdit de gratter et de poncer à sec des peintures au blanc de céruse.

Le saturnisme a été la première maladie professionnelle reconnue. Elle fait l'objet du premier tableau de maladies professionnelles du régime général de la Sécurité Sociale en 1919. Le tableau n°1 a été modifié plusieurs fois, notamment en 1989, où il a été révisé et élargi, ce qui a entraîné une augmentation du nombre de cas de saturnisme reconnu dans les années qui ont suivi.

Différents décrets ont ensuite réglementé les procédés de travail comportant l'emploi du plomb au début du siècle jusqu'aux décrets de 1948 :

- le décret 48-1901 du 11 décembre 1948, portant règlement d'administration publique en ce qui concerne les mesures particulières d'hygiène applicables dans les établissements dont le personnel est exposé à l'intoxication saturnine,
- le décret 48-2034 du 30 décembre 1948 relatif à l'interdiction de produits plombifères et céruse.

Ce dernier confirme les interdictions précédentes : « l'emploi de la céruse, du sulfate de plomb, de l'huile de lin plombifère et de tout autre produit spécialisé renfermant de la céruse ou du sulfate de plomb est interdit dans tous les travaux de peinture en bâtiment, de quelque nature qu'ils soient, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des locaux ».

1948 est donc une année charnière pour fixer les règles de protection contre l'exposition au plomb chez les travailleurs.

Avec le décret 88-120 du 1<sup>er</sup> février 1988 (qui abroge le décret 48-1901) relatif à la protection des salariés exposés au plomb métallique et à ses composés, le risque professionnel est soumis aux principes généraux de prévention du Code du Travail et à une réglementation spécifique. Ce décret fait suite à la directive européenne 80/1107/CEE qui fixe les principes fondamentaux de la protection des salariés contre les risques liés à une exposition professionnelle concernant les agents chimiques, physiques et biologiques et qui sont déclinés pour différents risques. Pour le plomb, il s'agit de la directive 82/605 qui est transposée en droit français par ce décret.

Celui-ci fixe les règles pour protéger les salariés exposés au plomb. L'employeur doit faire contrôler les concentrations en plomb présent dans l'air inhalé par les travailleurs sur les lieux de travail par un organisme agréé par arrêté du ministre chargé du Travail (limite à  $159 \mu\text{g}/\text{m}^3/40$  heures).

Le décret impose également à l'employeur d'informer et de former les salariés sur les risques encourus et la protection. Les salariés doivent faire l'objet d'une surveillance médicale spéciale avec un contrôle de plombémie (limite maximale à  $80 \mu\text{g}/100\text{mL}$ ). Il stipule aussi l'interdiction pour un employeur d'affecter certains salariés à un poste présentant un risque d'exposition au plomb (femmes enceintes, jeunes de moins de 18 ans, etc.).

L'annexe II de l'arrêté du 21 février 1990 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses fait état de dispositions particulières à propos des préparations contenant du plomb, dans le souci du respect du droit à l'information des consommateurs et des salariés et conformément au devoir des industriels d'informer les consommateurs et les salariés. Cette annexe a été modifiée par l'article 1 de l'arrêté du 25 novembre 1993 : « l'étiquetage et l'emballage des peintures et vernis dont la teneur en plomb total déterminée selon la norme ISO 6503-1984 est supérieure à 0,15 p. 100 (exprimée en poids de métal) du poids total de la préparation doit porter les indications suivantes : « Contient du plomb. – Ne pas utiliser sur les objets susceptibles d'être mâchés ou sucés par des enfants ». Pour les emballages dont le contenu est inférieur à 125 millilitres, l'indication doit être la suivante : « Attention ! Contient du plomb ». »

Enfin, les peintures contenant des sels de plomb sont totalement interdites de mise sur le marché depuis 1993, conformément à l'arrêté du 1<sup>er</sup> février 1993 relatif à l'interdiction de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses ou vénéneuses. L'article 1 stipule que la mise sur le marché « des peintures contenant du carbonate anhydre neutre  $\text{PbCO}_3$  ou de l'hydrocarbonate de plomb  $2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$  ou des sulfates de plomb  $\text{PbSO}_4$  (1:1) et  $\text{Pb}_x \text{SO}_4$  » est interdite.

Le décret 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 étend l'application des mesures destinées à protéger les travailleurs exposés aux agents cancérigènes, aux travailleurs exposés aux agents mutagènes et toxiques pour la reproduction. Les composés du plomb étant classés toxiques de catégorie 2 pour la reproduction, ce décret leur est applicable.

La prévention des risques liés au plomb suit le dispositif de prévention du risque chimique du fait de l'existence d'une valeur limite d'exposition. La première mention concernant spécifiquement le plomb date du décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 qui modifie l'article

R. 231-58 du Code du Travail et fixe les valeurs limites d'exposition professionnelle. Pour le plomb et ses composés, elle est à 0,10 mg/m<sup>3</sup> d'air en moyenne sur 8 heures. Cet article a été abrogé et remplacé par l'article R. 4412-149 du Code du Travail créé par le Décret n° 2008-244 du 7 mars 2008 relatif au Code du Travail (partie réglementaire). La valeur n'a pas été modifiée.

Ce sont les dispositions des articles R. 231-58-4, 5 et 6 créés par le décret n° 2003-1254 et ensuite remplacés par les articles R. 4412-152 et R. 4412-156 à 161 du Code du Travail, créés par le décret en 2008, qui fixent les valeurs biologiques à ne pas dépasser pour les travailleurs exposés au plomb (400 µg/L de sang pour les hommes et 300 µg/L pour les femmes), les dispositions spécifiques au plomb concernant notamment l'interdiction de l'emploi du plomb dans les travaux de peinture, la mise à disposition de vestiaires, de douches, le stockage et l'entretien des vêtements contaminés, le respect des règles d'hygiène et enfin les modalités de la surveillance médicale spéciale à mettre en œuvre.

D'autre part, le tableau des maladies professionnelles n°1 a été révisé par le décret n° 2008-1043 du 9 octobre 2008 (*Annexe 1*).

### 2.3 Protection des enfants [40,41]

C'est en 1978 que le *Center for Disease Control* (CDC) d'Atlanta a défini, suite aux nouvelles connaissances sur le métabolisme du plomb, les niveaux de plombémie et de protoporphyrinémie érythrocytaire correspondant à des niveaux d'intoxication saturnine. Au-dessus de ces seuils, des actions correctives étaient estimées nécessaires pour stopper le processus d'intoxication et prendre en charge médicalement les enfants. La valeur limite de plombémie était de 600 µg/L puis elle a été progressivement abaissée au fur et à mesure de l'avancement des connaissances sur les effets du plomb.

Les données descriptives de l'enquête américaine NHANES II (*Second National Health and Nutrition Examination Survey*) réalisée entre 1976 et 1980 ont déterminé les niveaux de plombémie de la population générale, démontrant la sensibilité particulière de la population infantile. Ceci a permis au CDC d'établir, en 1985, pour la population infantile particulièrement sensible à l'intoxication au plomb, un seuil limite de plombémie à 250 µg/L à partir duquel la prise en charge thérapeutique est nécessaire et de préconiser un test de dépistage systématique fondé sur le dosage capillaire des protoporphyrines érythrocytaires par hématofluorimétrie (méthode très rapide, directe, pouvant être réalisée à l'aide d'un hématofluorimètre portable) pour tous les enfants de 9 mois à 6 ans.

En 1991, le seuil de plombémie pour les enfants a été abaissé à 100 µg/L par le CDC, seuil approuvé par l'Organisation Mondiale de la Santé et retenu actuellement en France. De plus, suite à des études épidémiologiques, le Département américain de l'Homme et de la santé a proposé l'établissement d'un système national de surveillance fondé sur un dépistage des cas d'intoxication saturnine à partir de critères biologiques. Ce système permet de mettre au point des programmes de prévention primaire et secondaire et une évaluation des actions de santé.

En France, le saturnisme infantile a été reconnu comme un problème de santé publique à la fin des années 80. En 1985, une première étude épidémiologique pédiatrique en Ile de France marque la réapparition du saturnisme infantile, jusque-là, cette maladie était rangée parmi les maladies professionnelles. Cette étude a permis aux centres de PMI (Protection Maternelle et Infantile) de mettre en place un dépistage fondé sur les critères cliniques et environnementaux.

Puis, la circulaire du 1<sup>er</sup> décembre 1993 de la Direction Générale de la Santé (circulaire DGS. VS3.SP2.93 : n°73) a encouragé les départements à mettre en place un dispositif expérimental de dépistage des enfants afin d'engager des mesures de prévention collectives et individuelles.

La surveillance du saturnisme infantile se concrétise par l'arrêté du 19 janvier 1995 relatif à l'organisation d'un système national de surveillance du saturnisme infantile : « il est créé sous l'égide de la Direction Générale de la Santé un système national de surveillance du saturnisme infantile dans le but d'évaluer le dépistage et le suivi des enfants intoxiqués ou imprégnés par le plomb ».

La première loi contenant des dispositions pour la lutte contre le saturnisme infantile date de 1998. C'est une loi de cohésion sociale qui témoigne de la prévalence du saturnisme prioritairement chez les personnes en difficulté. La loi n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions comporte, dans sa section 2 intitulée « amélioration des conditions de vie de l'habitat », l'article 123 qui introduit, dans le Code de la Santé Publique, une section intitulée « Mesures d'urgence contre le saturnisme » avec les articles L. 32-1 à L. 32-5.

Ce texte pose les points stratégiques de lutte contre cette maladie :

- le premier, c'est l'urgence : un médecin qui détecte un cas de saturnisme infantile doit en informer l'Etat ou un médecin identifié par l'Etat pour que se mettent en place rapidement, entre autres, des travaux d'urgence sur l'habitat pour supprimer l'accessibilité au plomb, une prise en charge de la famille et de l'enfant en particulier,

- le second, c'est la prévention : la loi prévoyait d'annexer un Etat des Risques d'Accessibilité au Plomb (ERAP) au contrat de vente d'habitats situés dans les zones à risque. Cette notion a disparu en 2004 en raison de la difficulté à identifier les zones à risque.

Dans les années 2000, les pouvoirs publics fournissent deux réponses pour combattre le saturnisme infantile :

- Une réponse budgétaire pour le dépistage des immeubles dangereux avec 75 millions de francs prévus pour l'année 2000. Ce chiffre est dérisoire face à l'ampleur des travaux : diagnostiquer et rénover 1,7 million d'immeubles construits avant 1948 (6,5 milliards de francs) et remplacer toutes les canalisations en plomb dans les immeubles anciens (120 milliards de francs) avec, pour objectif de réduire de 50 à 10 µg/L le taux de plomb de l'eau d'ici 2013 [42].
- Une réponse législative et réglementaire avec quatre décrets d'application, trois arrêtés :
  - o Décret n°99-483 relatif aux mesures d'urgence contre le saturnisme prévues aux articles L-32-1 à L-32-4 du CSP (JO du 11 juin 1999).
  - o Décret n°99-362 fixant les modalités de transmission à l'autorité sanitaire de données individuelles concernant les maladies visées à l'article L-11 du CSP (JO du 13 mai 1999).
  - o Décret n°99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire (JO du 13 mai 1999).
  - o Décret n°99-484 du 9 juin 1999 relatif aux mesures d'urgence contre le saturnisme prévues à l'article L-32-5 du CSP (JO du 11 juin 1999).
  - o Arrêté du 12 juillet 1999 relatif au diagnostic du risque d'intoxication par le plomb des peintures (JO du 13 juillet 1999).
  - o Arrêté du 12 juillet 1999 concernant le contrôle des locaux après réalisation de travaux d'urgence en vue de vérifier la suppression de l'accessibilité au plomb (JO du 3 août 1999).
  - o Arrêté du 12 juillet 1999 fixant le modèle de la note d'information à joindre à un état des risques d'accessibilité au plomb révélant la présence de revêtements contenant du plomb (JO du 5 août 1999).

Aucun de ces sept textes ne définit ni le saturnisme, ni le seuil d'intoxication, ce qui pose un problème puisqu'en fonction du seuil, la portée des textes sera plus ou moins limitée. Par contre, l'inscription du saturnisme dans la liste des maladies à déclaration obligatoire est une grande avancée puisqu'elle permet une cascade d'évènements aboutissant à la prise en charge de l'enfant, au relogement de la famille, à la réalisation de travaux et à la réalisation d'une enquête environnementale.

Comme suite à l'intoxication de deux frères à cause de revêtements muraux, l'arrêté du 29 décembre 2000 portant suspension de la mise sur le marché d'un revêtement mural constitué d'une feuille de plomb contrecollée sur du papier a été publié au journal officiel le 13 janvier 2001.

Bien que la circulaire DGS du 3 mai 2002 ait donné, comme définition du cas, une plombémie égale ou supérieure à 100 µg/L constatée chez une personne mineure, le texte officiel donnant cette définition n'est paru qu'en 2004 avec l'arrêté du 5 février 2004 définissant la fiche de notification.

En mars 2004, un rapport de l'IGAS [43] permet de faire évoluer la réglementation tout en renforçant les deux points clés : urgence et prévention. Le renforcement des mesures d'urgence passe par l'élargissement de l'enquête environnementale à l'ensemble des autres risques, pas seulement au risque habitat et par la nécessité d'assurer la pérennité des travaux d'urgence. Le renforcement des mesures de prévention se traduit par le remplacement de l'ERAP par le CREP (Constat de Risque d'Exposition au Plomb) avec son extension à l'ensemble du territoire et une obligation de réaliser un CREP pour les locations. C'est la loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 qui apporte cette nouvelle réglementation sur le plomb et la gestion des risques d'exposition en modifiant les articles L. 1334-1 à 1334-6 du Code de la Santé Publique et en ajoutant les articles L 1334-7 à 1334-12. (Le CREP est entré en vigueur le 12 août 2008).

La mise en place de la procédure de déclaration obligatoire a conduit à modifier l'organisation de la surveillance du dépistage pour intégrer cette nouvelle source d'information. Le fonctionnement du nouveau dispositif, baptisé SNSPE pour Système National de Surveillance des Plombémies chez l'Enfant, a été précisé par la circulaire DGS/2004/185 du 21 avril 2004. Il repose sur l'utilisation d'une fiche commune pour les trois procédures : signalement d'un cas, notification d'un cas, et surveillance des plombémies (*Annexe 2*). Cette circulaire précise que « la surveillance nationale du saturnisme chez l'enfant mineur [...] a pour objectifs de recenser les cas et de décrire leurs caractéristiques, d'évaluer les stratégies de dépistage, d'évaluer enfin la prise en charge médicale et environnementale des enfants intoxiqués ».

Depuis l'arrêté du 18 janvier 2005, les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) prennent en charge les plombémies de dépistage à 100% (pas de ticket modérateur).

Aujourd'hui, le seuil limite de plombémie reste fixé à 100 µg/L chez les enfants, mais le plomb a des effets néfastes sur la santé pour des enfants n'ayant jamais atteint ce seuil, notamment sur le développement cognitif.

## 3. PRISE EN CHARGE DU SATURNISME

### 3.1 Le saturnisme infantile

La définition de saturnisme n'est pas basée sur la constatation de symptômes. En France, le saturnisme infantile est la constatation d'une plombémie supérieure ou égale à 100 µg/L chez un enfant (seuil défini par le CDC en 1991) [44].

C'est aujourd'hui une maladie grave pouvant entraîner chez l'enfant des troubles psychomoteurs et compromettre alors son potentiel intellectuel.

Il existe depuis 1995 au niveau national, un système de surveillance basé sur l'enregistrement de toutes les prescriptions de plombémie chez des enfants. Ce système permet de décrire les activités de dépistage, de quantifier et connaître les caractéristiques des cas, d'évaluer le suivi des enfants et les actions de prise en charge médicales et environnementales.

Une expertise de l'Inserm publiée en 1999 a évalué à 5% environ les enfants intoxiqués identifiés. Le nombre d'enfants de moins de 6 ans intoxiqués était estimé à 85000 et le nombre de ceux ayant une plombémie supérieure à 250 µg/L était estimé à 10000 [34].

Depuis, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a précisément fixé comme objectif la réduction de moitié de sa prévalence en France pour 2008. Pour ce faire, un effort particulier a été réalisé par la Direction Générale de la Santé pour améliorer le dépistage à travers différentes mesures qui visent à augmenter le nombre d'enfants dépistés chaque année : information et sensibilisation des professionnels de santé, intégration du risque de saturnisme dans les nouveaux carnets de santé et de maternité, exonération du ticket modérateur pour les plombémies de dépistage et de suivi pratiquées chez les enfants et la femme enceinte et pour les consultations associées.

En 2008, les objectifs ont été largement atteints puisque le nombre d'enfants de moins de 6 ans intoxiqués a été divisé par 20. 4400 enfants de 1 à 6 ans auraient une plombémie supérieure à 100 µg/L avec chaque année 300 cas détectés [45].

### 3.1.1 Enfants concernés par le dépistage [46]

Il s'agit d'un diagnostic difficile qui ne peut être établi que par le dosage de la plombémie, les manifestations cliniques n'étant pas spécifiques et d'apparition tardive. Il est impératif de l'évoquer face à des troubles neurologiques chez un enfant issu d'une population à risque mais aussi chez les enfants asymptomatiques qui appartiennent à des populations à haut risque, ce sont les enfants âgés de 6 mois à 6 ans :

- habitant dans un logement construit avant 1950, mal entretenu ou ayant été rénové récemment,
- côtoyant d'autres enfants intoxiqués par le plomb (parentèle, voisinage),
- dont un adulte de l'entourage est exposé au plomb professionnellement,
- habitant à proximité d'un site industriel émettant du plomb ou d'une zone dont le sol est pollué par le plomb (proche d'une activité métallurgique ou d'extraction minière),
- consommant une eau polluée par le plomb ou utilisant de la vaisselle plombifère (poteries d'importation et céramiques artisanales recouvertes de vernis à base de plomb),
- maquillés par du khôl, du kajal, du surma (produits de maquillage pour les yeux, utilisés par les femmes et les enfants en Inde, au Pakistan, au Bangladesh et dans les pays du Moyen-Orient) ou traités par des remèdes traditionnels pouvant contenir du plomb comme certains médicaments aux plantes ou des tisanes en provenance du Moyen-Orient, d'Amérique Latine, de Chine et d'Inde,
- arrivés récemment en France.

Il faut également penser à l'intoxication chez le fœtus par la mobilisation du plomb osseux maternel accumulé depuis l'enfance et chez les enfants sous allaitement maternel, par passage de ce même plomb dans le lait.

En France, la réglementation concernant les peintures plombifères, la prohibition du plomb dans les dérivés pétroliers et les mesures de prévention en milieu professionnel ne suffit pas pour diminuer la prévalence du saturnisme infantile. Il est, encore aujourd'hui, principalement lié aux peintures à base de céruse datant d'avant 1948.

### 3.1.2 Organisation du dépistage [47]

La conduite à tenir en matière de dépistage du saturnisme chez l'enfant est explicitée dans le guide du dépistage et de la prise en charge publié en 2006 par la Direction Générale de la Santé.

Le premier dépistage du saturnisme infantile devrait s'effectuer à 6 mois chez les enfants appartenant à un groupe à risque élevé d'intoxication au plomb.

Il fait l'objet d'un système de surveillance qui a été modifié suite à la loi du 9 août 2004 pour intégrer les informations venant de la déclaration obligatoire :

- Première étape :
  - o D'abord, le médecin prescripteur doit remplir une fiche de surveillance Cerfa n° 12378\*01 dès lors qu'il prescrit une plombémie. Cette fiche est disponible sur le site de l'InVS (*Annexe 2*).
  - o La fiche accompagne alors l'échantillon sanguin arrivant au laboratoire d'analyse.
  - o Après analyse, le laboratoire y note le résultat et l'envoie au centre antipoison géographiquement compétent.
  - o Ce dernier participe à la surveillance nationale en collectant, investiguant et assurant le suivi de tous les enfants pour lesquels une plombémie a été réalisée, puis transmet les informations sous forme électronique à l'InVS.
- Deuxième étape :
  - o Lorsqu'un médecin reçoit un résultat de plombémie égale ou supérieure à 100 µg/L pour un enfant n'ayant jamais dépassé ce seuil, il fait la déclaration obligatoire au médecin inspecteur de la santé publique de la DDASS (maintenant l'ARS) en envoyant une copie de la fiche de surveillance, sous pli confidentiel.
  - o Il prend les mesures médicales qui s'imposent.
  - o Enfin, l'ARS met en œuvre une investigation environnementale permettant d'identifier les causes de l'intoxication et d'aider la famille à prendre les mesures adaptées pour stopper le processus d'intoxication. Elle transmet la fiche à l'InVS sous forme papier.
  - o L'InVS vérifie que ce cas a bien été enregistré par le centre antipoison. Elle centralise les données à l'échelon national pour la surveillance de l'état de santé de la population.
  - o Le préfet peut, si nécessaire, imposer la réalisation de travaux au propriétaire du logement incriminé, voire les faire mener d'office.

### 3.1.3 Traitement [48,49]

Le traitement du saturnisme infantile consiste en l'identification et l'éradication si possible des sources de plomb, associées à des mesures hygiéno-diététiques et, le cas échéant, à une chélation.

En France, les sources de plomb sont, généralement, les habitations. L'éradication s'effectue par des travaux qui sont eux-mêmes contaminants et doivent donc être exécutés selon une réglementation stricte.

Les mesures d'hygiène sont impératives. Elles reposent principalement sur la condamnation de l'accès aux zones de peinture écaillée, le ménage fréquent des sols et surfaces à l'aide d'une serpillère humide, le nettoyage des mains et des jouets des enfants et l'arrêt de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés.

Les mesures diététiques consistent à prendre des repas réguliers pour éviter le jeûne qui augmente l'absorption du plomb, éviter les carences en fer et en calcium.

La correction des éventuelles carences est nécessaire. La correction de la carence martiale ne doit débiter qu'à la fin du traitement par le dimercaprol, s'il est utilisé, puisque le fer forme avec lui des complexes toxiques. La correction de la carence en vitamine D ne doit commencer que quelques jours après la fin de l'exposition au plomb puisqu'elle en augmente l'absorption intestinale.

Un traitement chélateur peut aussi être utilisé :

- chez les enfants dont la plombémie est supérieure ou égale à 700 µg/L, il est préconisé du dimercaprol à 300 mg/m<sup>2</sup>/j, associé à l'EDTANa<sub>2</sub>Ca à 1000 mg/m<sup>2</sup>/j pour 3 cures de 5 jours (5 cures sont nécessaires si la plombémie initiale atteint 1000 µg/L). Une conférence de consensus propose de remplacer systématiquement le dimercaprol par du DMSA lorsque la plombémie est inférieure à 1000 µg/L. En effet, l'utilisation du dimercaprol est à limiter en raison des difficultés liées à son administration (injections intramusculaires douloureuses toutes les 4 heures) mais celui-ci a un intérêt majeur puisqu'il présente une bonne pénétration dans les cellules cérébrales et élimine donc rapidement le plomb à ce niveau permettant d'éviter une encéphalopathie (ou l'aggravation de celle-ci). L'EDTANa<sub>2</sub>Ca présente des effets secondaires rares tout comme le DMSA qui lui a l'avantage de pouvoir être administré par voie orale,

- si la plombémie est comprise entre 350 et 699 µg/L, il est souhaitable d'utiliser de l'EDTANa<sub>2</sub>Ca à 1000 mg/m<sup>2</sup>/j ou le DMSA à 30 mg/kg/j par cure de 5 jours,
- dans tous les autres cas, le traitement chélateur n'est pas nécessaire.

Un nouveau bilan de plombémie est nécessaire entre 10 et 21 jours après la chélation pour décider de la suite du traitement.

### 3.1.4 Suivi du saturnisme infantile

Tous les enfants appartenant à un groupe à risque élevé d'exposition au plomb doivent faire l'objet d'un suivi, plus particulièrement ceux dont la plombémie est supérieure à 100 µg/L. Les sources d'exposition éventuelles doivent être systématiquement recherchées pour tous les enfants de moins de 6 ans.

Le seul indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition au plomb est le dosage de la plombémie. Les recommandations pour le suivi biologique de l'exposition au plomb chez l'enfant sont regroupées dans le tableau suivant :

*Tableau II : Recommandations selon la conférence de consensus de novembre 2003 à Lille : « Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte – Prévention et prise en charge médico-sociale ». Anaes, Société Française de Pédiatrie, Société Française de Santé Publique.*

<b>Plombémie</b>	<b>Recommandations</b>
< 100 µg/L	- Absence d'intoxication - Suivi de la plombémie tous les 6 mois à 1 an, jusqu'à l'âge de 6 ans s'il appartient à un groupe à risque et suppression des sources d'intoxication.
100-249 µg/L	- Contrôler la plombémie tous les 3 à 6 mois. - Suppression des sources d'intoxication - Déclaration obligatoire
250-449 µg/L	- Contrôler la plombémie tous les 3 à 6 mois. - Adresser l'enfant à une structure capable d'évaluer l'intoxication et de discuter l'indication d'un traitement chélateur - Suppression des sources d'intoxication - Déclaration obligatoire
≥ 450 µg/L	- Urgence d'adresser l'enfant à une structure capable d'évaluer l'intoxication et de la traiter. - Suppression des sources d'intoxication - Déclaration obligatoire

## 3.2 L'exposition professionnelle au plomb

L'exposition au plomb reste un sujet de préoccupation sur le plan professionnel. L'InVS estima, en 2006 en France, à 1,8% la proportion d'adultes de 18 à 74 ans ayant une plombémie supérieure à 100 µg/L [50] et la réglementation fixe la plombémie à ne pas dépasser à 400 µg/L pour les hommes et 300 µg/L pour les femmes. Selon l'étude Sumer (Surveillance médicale des risques professionnels) menée par la Direction de l'Animation de la Recherche, des Études et des Statistiques (DARES) en 2003, 129800 salariés sont exposés au plomb en France. Les principaux secteurs d'activité exposant au plomb sont le bâtiment, l'industrie et l'artisanat. La consommation française de plomb s'est élevée à plus de 255000 tonnes en 2004, essentiellement pour la fabrication de batteries [51].

La surveillance de l'imprégnation par le plomb prescrite par le médecin du travail permet de connaître le niveau d'exposition des travailleurs et de prendre en conséquence des mesures de prévention adaptées.

Lorsque l'emploi du plomb ou de ses composés est indispensable, l'exposition des travailleurs doit être réduite au niveau le plus bas possible. Des mesures de prévention et de protection adaptées ainsi qu'une surveillance médicale spéciale s'imposent conformément aux textes réglementaires.

### 3.2.1 Surveillance médicale [29,39]

Une surveillance clinique et biologique doit être effectuée pour chaque travailleur exposé à des concentrations moyennes de plomb dans l'air supérieures à 0,05 mg/m<sup>3</sup> pendant 8 h/j, ou bien si la plombémie de l'un d'entre eux est supérieure à 200 µg/L chez un homme ou 100 µg/L s'il s'agit d'une femme. Les modalités sont fixées par l'arrêté du 15 septembre 1988 portant application de l'article 16 du décret n°88-120 du 1er février 1988 et fixant les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb métallique et à ses composés et les valeurs de références des paramètres biologiques représentatifs de l'exposition de ces travailleurs à ce toxique.

Un premier examen est effectué avant l'admission au risque :

- avant l'affectation à un poste, chaque travailleur doit bénéficier d'un examen médical par le médecin du travail qui comprend un examen clinique général et des examens biologiques : la numération sanguine, le taux d'hémoglobine dans le sang,

la plombémie, l'hématocrite, la créatininémie et la concentration érythrocytaire de la PPZ ou la concentration de l'ALAu. Le but est de vérifier l'absence de contre-indication et de constituer une base de référence pour l'interprétation des résultats des examens ultérieurs,

- avant l'admission à une exposition exceptionnelle (concentration dans l'air supérieure à 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en moyenne sur 40 heures), le travailleur bénéficie d'un examen médical et d'un dosage de l'ALAu. Après l'exposition, l'ALAu sera contrôlée, si son taux est supérieur à 20 mg/g de créatinine, il faut compléter le dosage par les examens précédemment cités,
- une attention particulière est prévue pour les sujets porteurs d'affections congénitales (thalassémie, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase) ou d'affections acquises (certaines atteintes hématologiques, rénales, hépatiques, neurologiques, etc.),
- la grossesse, l'allaitement et la porphyrie constituent des contre-indications.

Une surveillance médicale ultérieure est aussi imposée. Ses modalités sont fixées en fonction du niveau d'exposition et des résultats des bilans antérieurs, selon le tableau ci-dessous :

*Tableau III: Surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb*

<b>Concentration atmosphérique de plomb en <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math></b>	<b>Plombémie en <math>\mu\text{g}/\text{L}</math></b>	<b>Surveillance médicale</b>
< 75		Examen clinique et plombémie annuels
75 à 100	400 à 600	Mesure : hémoglobine, plombémie, ALAu ou PPZ semestrielle et examen clinique annuel
100 à 150	> 600	Mesure : hémoglobine, plombémie, ALAu ou PPZ trimestrielle et examen clinique annuel

Une mutation à un poste moins exposé est souhaitable si la plombémie est supérieure à 600  $\mu\text{g}/\text{L}$  et que la PPZ dépasse 20  $\mu\text{g}/\text{g}$  d'hémoglobine (ou ALAu supérieure à 20 mg/g de créatinine). Un avis d'inaptitude peut être prononcé à la suite d'un constat renouvelé d'une plombémie supérieure à 800  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

### 3.2.2 Prévention du risque [39,51]

Un dispositif réglementaire complexe organise la prévention technique de l'exposition au plomb, la formation et l'information des travailleurs ainsi que les règles d'hygiène individuelles et collectives.

La prévention du risque s'intègre dans le dispositif plus général de prévention du risque chimique, le plomb étant classé CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique). La démarche générale de prévention comporte quatre points :

- remplacer les produits contenant du plomb par des produits moins toxiques dès que possible,
- évaluer l'importance de l'exposition,
- éviter l'ingestion de plomb (main, eau, nourriture souillée, etc.),
- éviter l'inhalation de plomb (aérosols, poussières, vêtements souillés, etc.).

#### 3.2.2.1 Prévention légale

Le Code du Travail préconise :

- des vestiaires différents pour les vêtements de travail et ceux de ville, séparés par des douches,
- l'interdiction de manger et de fumer en vêtement de travail,
- la surveillance médicale renforcée si la concentration de plomb dans l'air est supérieure à  $0,05 \text{ mg/m}^3$  ou si les plombémies sont supérieures à  $200 \text{ } \mu\text{g/L}$  pour les hommes et  $100 \text{ } \mu\text{g/L}$  pour les femmes,
- la valeur limite biologique à ne pas dépasser qui est de  $400 \text{ } \mu\text{g/L}$  de sang pour les hommes et  $300 \text{ } \mu\text{g/L}$  pour les femmes,
- la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) pour le plomb et ses composés ( $0,1 \text{ mg/m}^3$ ),
- la formation et l'information du personnel sur les risques liés au plomb.

### 3.2.2.2 Prévention technique

Parallèlement aux dispositions légales, les principales mesures de prévention collective sont :

- d'utiliser des procédés limitant l'émission de poussières et de fumées (enceintes fermées, captation des fumées à la source) pour limiter l'inhalation de plomb et la pollution de l'atelier,
- de maintenir les locaux de travail en bon état de propreté,
- le lavage des mains et du visage avant les repas à l'eau chaude savonneuse,
- l'interdiction de boire, manger, fumer sur les lieux de travail,
- la prise d'une douche après le travail,
- le changement des vêtements après le travail.

### 3.2.2.3 Prévention individuelle

Lorsque les mesures collectives sont maximales et ne maîtrisent pas le risque, le port d'appareils de protection respiratoire individuelle peut être proposé contre les aérosols et poussières, avec un filtre P3. Il existe trois classes d'efficacité pour les filtres anti-aérosols, elles sont définies dans la norme NF EN 143 selon leur performances de filtration vis à vis d'un aérosol de chlorure de sodium composé de particules dont le diamètre médian est de 0,6 µm et d'un aérosol d'huile de paraffine, dans les conditions d'essai normalisées. On distingue les filtres de classe P1 (faible efficacité), P2 (efficacité moyenne) et P3 (haute efficacité, qui arrêtent au moins 99,95% de ces aérosols).

Il est également indispensable de porter des vêtements étanches aux poussières.

Il faut rappeler aux salariés qu'il est dangereux de se ronger les ongles ou de se lisser la moustache et qu'il est indispensable de se brosser les ongles, se doucher après le travail même les cheveux et de se rincer la bouche avant chaque repas pour réduire l'ingestion de plomb.

### 3.2.3 Traitement [29]

Il consiste en premier lieu à éradiquer les causes de la contamination qui sont en général multiples comme l'hygiène du poste de travail, l'hygiène du travailleur.

Si la plombémie est supérieure à 750 µg/L, un traitement chélateur par l'EDTANa<sub>2</sub>Ca ou l'acide dimercaptosuccinique est instauré. Pour des doses inférieures, une épreuve de plomburie provoquée permet de décider de la prise en charge thérapeutique.

#### 3.2.4 Indemnisation

Le saturnisme professionnel est la première maladie professionnelle indemnisée en France. Elle concerne environ 135000 salariés pour 255000 tonnes de plomb manipulé.

Certaines manifestations de l'intoxication saturnine professionnelle sont indemnisables au titre du premier tableau des maladies professionnelles du régime de la sécurité sociale (*Annexe 1*) et du 18<sup>ème</sup> tableau du régime agricole (*Annexe 3*)

## 4. DE L'AGREMENT A L'ACCREDITATION

L'intoxication au plomb est un problème de santé publique majeur en France. Les autorités, pour surveiller l'exposition au plomb, ont tout d'abord exigé que les laboratoires qui contrôlent la concentration en plomb dans l'air et ceux qui effectuent les mesures de la plombémie soient agréés respectivement dès 1988 et dès 1990. Puis, pour garantir davantage la qualité des résultats, les autorités compétentes ont exigé que ces organismes soient accrédités, depuis 2010 pour les laboratoires qui contrôlent la concentration en plomb dans l'air et au 1<sup>er</sup> janvier 2012 pour les LBM.

### 4.1 L'agrément

Un agrément est la reconnaissance officielle qui émane d'une autorité reconnue, qu'une personne possède la formation et les qualités nécessaires pour recevoir un titre professionnel et qu'elle répond aux critères spécifiques de compétences associés à la pratique dans son domaine d'expertise [52].

En droit administratif, au niveau des autorisations, l'agrément est une autorisation administrative d'exercer une profession ou une activité dans un domaine déterminé. Cette autorisation administrative est nécessaire lorsqu'elle concerne un domaine où la qualité doit être garantie.

En ce qui concerne les analyses de plombémie, l'agrément est nécessaire pour les laboratoires qui les pratiquent dans le cadre de la lutte contre l'intoxication par le plomb en milieu professionnel depuis 1990 (arrêté du 14 novembre 1990 modifiant et complétant l'arrêté du 11 avril 1988 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs au plomb métallique et à ses composés). Cet agrément est délivré par le ministre chargé du Travail, sur la base d'un dossier rapportant les résultats de contrôles de qualité externes effectués au niveau national ou international.

## 4.2 Contrôle de l'exposition atmosphérique au plomb [53]

### 4.2.1 Calendrier d'application des principales obligations pour les entreprises

C'est le décret 88-120 du 1<sup>er</sup> février 1988 relatif à la protection des salariés exposés au plomb métallique et à ses composés qui impose pour la première fois aux entreprises employant des salariés exposés au plomb, de faire contrôler sa concentration dans l'air par un laboratoire agréé.

Deux textes parus en décembre 2009 ainsi qu'une circulaire de la Direction Générale du Travail, modifient le régime des contrôles d'exposition aux agents chimiques dangereux. L'objectif est de rationaliser le régime des contrôles techniques par une politique de recours à l'accréditation réglementaire, ce qui est déjà le cas pour les vibrations depuis 2005, le bruit depuis 2006 et l'amiante depuis 2007.

Depuis janvier 2010, les entreprises doivent donc faire procéder à des contrôles annuels par un organisme accrédité par le Cofrac pour les agents chimiques CMR avec VLEP (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle) réglementaire contraignante et pour les agents chimiques non CMR avec VLEP réglementaire contraignante, lorsque l'évaluation des risques a montré un risque non négligeable.

L'organisme accrédité doit établir la stratégie de prélèvement en consultation avec l'employeur, le médecin du travail et le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) ou des délégués du personnel.

Les contrôles d'exposition doivent être effectués selon les modalités des annexes 1 et 2 de l'arrêté du 15 décembre 2009. Ils doivent donc être effectués sur la base de plusieurs mesures et d'une interprétation des résultats afin de décider du respect ou non de la VLEP.

### 4.2.2 Comparaison de l'ancien et du nouveau dispositif

#### 4.2.2.1 Le champ d'application

Le champ d'application avec l'agrément était restreint. Seules cinq VLEP étaient concernées : quatre pour des agents CMR (benzène, chlorure de vinyle, plomb et poussières de bois) et une pour la silice cristalline. Les obligations des employeurs étaient limitées à un contrôle

annuel pour les quatre agents CMR avec VLEP contraignante et un contrôle régulier pour les agents chimiques non CMR en cas de risque avéré.

Avec l'accréditation, le champ d'application est plus étendu. 61 VLEP contraignantes (R. 4412-149 du Code du Travail) sont concernées dont six pour des agents CMR : les fibres céramiques réfractaires et la N,N-diméthylacétamide sont ajoutées et 43 VLEP indicatives sont concernées à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2012. L'obligation des employeurs est un contrôle annuel pour les agents CMR avec VLEP réglementaire et pour les agents non CMR avec VLEP réglementaire en cas de risque avéré.

#### 4.2.2.2 L'encadrement des organismes de contrôle

Avec l'agrément, cet encadrement ne couvrait que les étapes de prélèvement et d'analyse.

L'accréditation renforce l'encadrement par les organismes de contrôle. L'organisme accrédité est responsable des quatre étapes du contrôle d'exposition : la stratégie de prélèvement, les prélèvements, l'analyse (avec possibilité de sous-traitance) et le diagnostic de dépassement ou non de la VLEP. Les organismes de contrôle doivent être indépendants des entreprises qu'ils contrôlent et les dispositifs d'autocontrôle sur demande sont supprimés.

#### 4.2.2.3 Résultats des contrôles d'exposition

Avec l'agrément, les données d'expositions étaient peu exploitables par les pouvoirs publics. Les organismes de contrôle transmettaient un rapport annuel difficilement exploitable par l'Administration. La base de données SCOLA, mise en place en 2007, n'était alimentée que sur la base du volontariat pour les cinq agents chimiques CMR.

L'accréditation permet une généralisation des résultats de contrôle d'exposition dans la base de données SCOLA. Les organismes de contrôle ont l'obligation de transmettre les résultats des contrôles réglementaires. Les résultats exploités dans le respect de l'anonymat serviront aux pouvoirs publics à orienter les politiques de prévention.

### 4.3 Mesure de la plombémie des travailleurs exposés

Le diagnostic biologique de l'intoxication saturnine est principalement réalisé grâce au dosage de la plombémie. La technique de prélèvement doit être rigoureuse afin d'éviter la contamination par le plomb de l'environnement et la mesure de la plombémie est délicate et difficile à mettre en œuvre. Ce diagnostic nécessite donc un cadrage réglementaire pour garantir des résultats de qualité.

C'est en 1990 par l'article 8 de l'arrêté du 14 novembre 1990 modifiant et complétant l'arrêté du 11 avril 1988 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs au plomb métallique et à ses composés que les laboratoires d'analyses de biologie médicale qui souhaitaient procéder à des dosages de plombémie dans le cadre de la médecine du travail devaient solliciter un agrément.

Pour ce faire, le LABM devait « adresser au ministère chargé du Travail un dossier comportant :

- la raison sociale du laboratoire et son adresse ;
- les noms, prénoms et qualité de la personne qui présente la demande ;
- le matériel nécessaire dont il dispose pour effectuer les contrôles ;
- les tarifs pratiqués et l'engagement à ne pas modifier ces tarifs sans en informer le ministre chargé du Travail ;
- tout élément propre à attester de son expérience ou de sa compétence en matière de plombémie ;
- l'engagement à suivre les méthodes d'analyses figurant en annexe II du présent arrêté et à se soumettre à tout contrôle qui pourra lui être notifié, notamment aux évaluations externes de qualité. » (C'est à dire aux contrôles qualité organisés, entre autres, par l'Afssaps)

L'agrément est alors accordé par arrêté du ministre chargé du Travail et de l'Agriculture.

Actuellement, l'intoxication par le plomb est toujours un problème majeur de santé publique. Deux actions prioritaires du Plan National Santé-Environnement de 2004 [54] visent à réduire les cas de saturnisme infantile et professionnel :

- L'Action 23 : « Réduire les expositions professionnelles aux agents cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) »

- L'Action 25 : « Améliorer la prévention du saturnisme infantile, le dépistage et la prise en charge des enfants intoxiqués »

Dans ce contexte, il est indispensable de pouvoir s'appuyer sur des laboratoires susceptibles de réaliser des dosages de plombémie dans des conditions permettant de garantir la qualité des résultats obtenus. Or actuellement, le seul dispositif visant à assurer la qualité des analyses de plombémie repose sur l'agrément des laboratoires qui les pratiquent dans le cadre de la lutte contre l'intoxication par le plomb en milieu de travail.

La DGT a ainsi envisagé la suppression à terme des agréments, délivrés par le ministère chargé du Travail pour effectuer les mesures de la plombémie prévues par la réglementation sur la prévention du risque cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction, au profit d'un autre système permettant d'optimiser la qualité des plombémies pratiquées.

La DGT et la DGS ont donc décidé de s'orienter vers un système commun d'accréditation des laboratoires réalisant les plombémies, dans le but que seuls des laboratoires accrédités puissent, alors, pratiquer les plombémies.

A cet effet, en 2007, le Cofrac a été sollicité, afin de mettre en place un programme spécifique d'accréditation des laboratoires réalisant des plombémies. Ce programme d'accréditation « plombémie » a été élaboré au sein d'un groupe de travail piloté par le Cofrac et composé de la DGT, de la GDS, de l'Afssaps, de la Société Française de Toxicologie Analytique et de laboratoires publics et privés. L'objectif était de rendre l'ensemble de cette procédure obligatoire sur le plan réglementaire.

Ce programme a vu le jour avec l'arrêté du 15 décembre 2009, relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés et aux conditions d'accréditation des laboratoires chargés des analyses.

Cet arrêté abroge l'article 8 de l'arrêté du 14 novembre 1990 et exige que « les laboratoires effectuant les analyses destinées à vérifier le respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail » doivent être « accrédités sur la base du respect d'un référentiel d'accréditation comportant la norme NF EN ISO 15189 « Laboratoire d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. – Août 2007 » ».

Il précise en annexe les modalités à mettre en œuvre pour le contrôle du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail. (*Annexe 4*) Ces modalités concernent le prélèvement, la transmission et réception des échantillons, la validation de la méthode d'analyse, l'estimation des incertitudes sur les résultats des analyses, la participation à des comparaisons inter-laboratoires, l'analyse et le rapport d'analyse.

Ce texte entrera en vigueur à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012. Tous les agréments seront donc caducs dès le 31 décembre 2011.

# MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DU PLOMB SANGUIN AU SEIN DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES, SELON LA NORME ISO 15189

## 1. SITUATION

### 1.1 Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance est l'un des huit laboratoires du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges (*Annexe 5*).

Ce service comprend sept unités fonctionnelles dont quatre concernent l'activité biologique (en gras ci-après) :

- **Pharmacologie biologique et pharmacocinétique**
- **Toxicologie biologique et médico-légale**
- **Toxicologie analytique environnementale et santé au travail**
- **Centre de prélèvement et de collecte**
- Recherche clinique en pharmacologie et toxicologie
- Antenne médicale de prévention du dopage
- Centre régionale de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments

Cette activité biologique est divisée en six secteurs analytiques : (*Annexe 6*)

- Analyses Atomiques (AA)
- Chromatographie liquide (CL)
- Chromatographie gazeuse (CG)

- Masse liquide (ML)
- Toxicologie Agro-alimentaire (TO)
- Urgence réception (UR)

C'est au sein du secteur Analyses Atomiques que s'effectue le dosage de la plombémie par ICP-MS.

L'organisation du Système de Management de la Qualité du service (SMQ) est construite comme suit :

- un Responsable Assurance Qualité (RAQ) qui assure la responsabilité globale de la mise en place et du contrôle de l'application du système d'assurance qualité du service. Il a en charge :
  - o la coordination de la mise en place et la gestion du système d'assurance de la qualité,
  - o la programmation, l'organisation et l'exploitation des évaluations internes du service et des évaluations externes de ses fournisseurs,
  - o l'organisation de la revue de direction,
  - o l'organisation de la formation et de l'information du personnel,
  - o la coordination du traitement des non-conformités, anomalies et dérogations,
- un Délégué Qualité qui assure la mise en conformité du Système Qualité du service avec les référentiels en vigueur, la gestion documentaire et la veille réglementaire et normative,
- un Animateur Qualité qui gère la gestion du personnel et la gestion des produits et matériaux pour l'ensemble du laboratoire.
- des Correspondants Qualité au sein des six secteurs d'analyse, secteur « prélèvement » et secteur « secrétariat » qui assurent l'organisation et la gestion du SMQ dans chaque secteur et, plus particulièrement, l'établissement de documents spécifiques.

Le laboratoire a mis en place des outils du système de management de la qualité que sont des politiques, définies dans le Manuel Qualité du service, des procédures, des systèmes, des programmes et des instructions gérés à l'aide d'un logiciel de gestion documentaire (QUALIMS'DOC®). Il assure une amélioration continue du SMQ grâce, entre autres, à l'identification et à la gestion des travaux non-conformes, non-conformités et réclamations, grâce à la mise en place d'audits internes, d'indicateurs qualité qui sont explorés au cours de revues de direction annuelles.

Actuellement, de nombreux examens sont déjà accrédités par le Cofrac selon la norme ISO 17025, ce qui est le cas du dosage du plomb sanguin par ICP-MS. Le laboratoire a obtenu l'agrément pour réaliser ce dosage dans le cadre de l'exposition professionnelle.

Suite aux nouvelles réglementations qui s'imposent, afin de pouvoir continuer à effectuer des analyses de plombémie chez les travailleurs, le laboratoire se doit d'être accrédité selon la norme ISO 15189 avant le 1<sup>er</sup> janvier 2012. Cette démarche spécifique pour cette analyse entre dans le cadre d'une démarche d'accréditation globale au sein du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges. Le dosage du plomb dans le sang sera la première portée d'accréditation pour le Pôle mais celui-ci s'engage à élargir cette portée rapidement en intégrant des analyses de tous les laboratoires d'ici novembre 2012.

## 1.2 Historique de la démarche qualité du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance

La sensibilisation à la démarche qualité au sein du laboratoire a commencé dès 1993 : le service a élaboré un projet « BPL » (Bonnes pratiques de Laboratoire) portant sur l'organisation des études et sur les conditions dans lesquelles elles sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, rapportées, archivées et diffusées.

Ensuite, comme tous les LABM, le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance s'est réellement engagé dans l'assurance qualité lors de la parution du GBEA en 1994. Pour satisfaire à ces premières exigences réglementaires, il a tout d'abord établi un état des lieux puis a analysé tout ce qui était fait, mais non formalisé, tout ce qui n'était pas encore complètement maîtrisé et tout ce qui devait être fait. Il s'est ensuite mis en conformité progressivement.

C'est en 1997 que le service a initié la démarche d'accréditation volontaire au sein du secteur « Toxicologie agro-alimentaire » (TO). Cet engagement a été décidé dans l'objectif d'obtenir une reconnaissance extérieure en termes de compétence et de qualité, notamment à la demande de certains clients. Grâce au rôle moteur du chef de service et à la motivation du personnel, la première demande d'évaluation Cofrac s'est effectuée en octobre 1999 selon la norme NF EN ISO 17025. Après une phase d'expertise, un audit initial et un audit de contrôle (lié à un écart critique concernant la métrologie), le laboratoire a été accrédité le 1<sup>er</sup> avril 2003 pour le secteur TO selon la norme ISO 17025 (accréditation n° 1-1376).

Au cours des années 2004, 2005 et 2006, des audits de surveillance ont été réalisés avec une demande de portée d'accréditation flexible pour certaines analyses.

En 2007, le laboratoire est audité pour le premier renouvellement d'accréditation quinquennal dans le secteur TO avec une demande d'extension à l'Activité Médico-Légale (AML). Cet audit aboutit au renouvellement de l'accréditation pour le secteur TO avec l'extension au secteur AML en 2008 et jusqu'en décembre 2012. Il s'en est suivi un audit de surveillance avec une extension de l'accréditation à la toxicologie clinique en 2009.

En 2010, le Cofrac crée la section « Santé Humaine ». Suite à l'audit de surveillance, le laboratoire a alors été accrédité, pour la toxicologie clinique et la biologie médico-légale, sous un autre numéro d'accréditation : n° 8-2512, les prestations accréditées en toxicologie agro-alimentaire restant sous l'égide de la section « Laboratoire ».

Actuellement, le prochain audit de surveillance pour la section « Laboratoire » aura lieu en juillet 2011, il s'agira d'un renouvellement d'accréditation selon la norme ISO 17025 pour le secteur TO. En ce qui concerne la section « Santé Humaine », l'évaluation est prévue en septembre 2011 avec une extension de l'accréditation selon la norme ISO 17025 pour l'AML et la toxicologie clinique et une demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie.

### 1.3 Démarche qualité du Pôle Biologie-Hygiène

Le Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges fut créé en 2008. Cette création correspond à une volonté de mutualisation et d'optimisation des moyens à l'aide d'une équipe gestionnaire dont la composition et le fonctionnement sont définis par l'ordonnance n° 2005-406 du 2 mai 2005 et le décret n° 2005-1656 du 26 décembre 2005.

Ce Pôle comprend le Laboratoire de Pathologie, la Bactériologie-Virologie-Hygiène, la Biochimie et génétique moléculaire, le Laboratoire d'Hématologie, l'Immunologie et Immunogénétique, la Parasitologie-Mycologie et la Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance.

Début octobre 2008, l'équipe gestionnaire du Pôle a mis en place une organisation qualité, suite à la parution du rapport Ballereau en septembre 2008, dans le but de grouper les initiatives et les actions qualité, de suivre les plans d'action, de réaliser des bilans en vue d'une démarche de demande d'accréditation ultérieure. Ceci avait pour objectif de permettre aux laboratoires d'atteindre progressivement un niveau « qualité » homogène avec des méthodes et des procédures communes sans négliger les pratiques spécifiques de chaque laboratoire.

Il s'agit d'une Cellule Qualité Biologie (CQB) composée par la direction du Pôle (le responsable du Pôle, le cadre supérieur de santé du Pôle et le directeur référent) et les coordinateurs (coordinateur médical, coordinateurs paramédicaux et ingénieur qualité) et d'une Structure Qualité Biologie (SQB) composée des mêmes coordinateurs et par laboratoire, d'un référent médical et d'un référent non-médical (*Annexe 7*).

Suite à de nombreuses réunions de la CQB (mensuelles) et de la SQB (trimestrielles), de nombreux projets ont vu le jour :

- Au cours de l'année 2009 :
  - o mise en place d'une gestion documentaire commune avec une codification des documents qualité unique, d'une cartouche de rédaction des procédures uniforme pour l'ensemble du Pôle et d'une cartographie des processus,
  - o conduite d'un audit interne Centre de Ressources Biologiques Toxoplasmose,
  - o rédaction de documents transversaux : procédure d'habilitation du personnel, procédure de validation de méthode, contrat avec les services supports,
  - o création d'un groupe de travail « métrologie » puis de plusieurs groupes de travail : « gestion et élimination des déchets », « analyses transmises à des laboratoires sous-traitants », « manuel de prélèvement », « admission de l'échantillon primaire au laboratoire » et « compte-rendu des résultats, revue et évaluation des résultats »,
  - o formation des différents acteurs (sur la gestion documentaire institutionnelle pour tous les référents médicaux et paramédicaux, sur la norme ISO 15189 lors d'une conférence à l'ensemble du personnel des laboratoires et lors d'une journée pour quatre référents médicaux et paramédicaux),
  - o travail sur l'analyse, les actions correctives et préventives concernant les déclarations d'évènements indésirables et sur la compilation et l'analyse des non-conformités du Pôle.
- Au cours de l'année 2010 :
  - o conduite d'un audit interne sur le SMQ en Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance,
  - o poursuite des travaux au sein des différents groupes de travail,
  - o poursuite des travaux sur l'analyse, les actions correctives et préventives concernant les déclarations d'évènements indésirables et sur la compilation et l'analyse des non-conformités du Pôle,
  - o formation des différents acteurs (DU Assurance Qualité pour un coordinateur technicien de la CQB, sensibilisation de tout le personnel des laboratoires à la

- norme ISO 15189 sur une journée, formation institutionnelle des référents médicaux et non médicaux de la SQB sur la norme ISO 15189 sur 3 jours),
- rédaction de procédures transversales : maintenance des congélateurs à -80°C, gestion des demandes provenant de laboratoires extérieurs, sous-traitance d'une analyse biologique, évaluation des laboratoires sous-traitants.
- Prévisions pour l'année 2011 :
- rédaction de l'organigramme qualité de chaque service avec une évaluation du temps consacré à la qualité,
  - présentation des portées d'accréditation qui seront demandées par chaque service en vue de la demande d'accréditation partielle selon la norme ISO 15189 en novembre 2013 (demande à effectuer en novembre 2012),
  - accompagnement méthodologique des laboratoires du Pôle dans la démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189 dès mars 2011 (état des lieux en avril 2011) et pour une durée de 18 mois, par AFNOR Compétence,
  - achat d'un logiciel de management de la qualité pour la gestion documentaire, gestion des stocks, gestion des équipements, contrôles qualité et gestion des travaux d'assurance qualité,
  - formation des différents acteurs à l'audit interne sur 3 jours pour le personnel volontaire, à la métrologie sur 3 jours pour tous les référents métrologie.

Dès le mois de juin 2011, toutes les actions qui seront menées pour structurer le SMQ du Pôle, seront basées sur le plan d'actions élaboré par la société d'accompagnement (AFNOR Compétence). Cette structuration se fera jusqu'à juin 2012 puis un audit à blanc aura lieu en septembre 2012 selon le périmètre d'accréditation choisi par chaque laboratoire.

## 2. ETAT DES LIEUX

### 2.1 Audit interne de la plombémie

Dans le cadre de la démarche d'accréditation du dosage de la plombémie selon la norme ISO 15189 un audit interne a été réalisé le 16 octobre 2010 sur la plombémie, par la Responsable Assurance Qualité et la Délégué Qualité du service. L'évaluation, qui a duré une demi-journée, a porté sur l'étude de traçabilité d'un dossier d'analyse.

De nombreux points positifs ont été remarqués, notamment le rangement et l'accessibilité des documents demandés, la compétence des techniciennes réalisant cette analyse.

Les écarts relevés sur les points traités concernent :

- l'absence de l'analyse « plombémie » sur le catalogue général des examens du site Intranet *Hermès*,
- l'absence de signature du prescripteur sur l'ordonnance médicale, aucune fiche de non-conformité n'a été ouverte,
- l'absence de la date et de l'heure de réception du prélèvement par le laboratoire sur le compte-rendu d'analyse, ces renseignements ne sont pas non plus enregistrés,
- la diffusion de la procédure générale de réception des demandes d'analyse et de gestion des échantillons n'est pas totale : deux personnes faisant partie de la liste de diffusion, attestant de la prise de connaissance, ne l'ont pas signé.

Ces différents points ont fait l'objet d'une fiche d'écart afin que chacun soit traité, suivi puis soldé par l'assurance qualité du laboratoire, une fois l'action corrective menée.

### 2.2 Audit interne de management de la qualité

Une évaluation du management de la qualité du laboratoire a également permis de faire un état des lieux courant janvier 2011.

Cet audit a été réalisé par un responsable d'évaluation et deux évaluateurs faisant partie de la Cellule Qualité du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges et étant externes au service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance.

Cet audit s'est opéré dans le cadre de la politique d'amélioration continue de la qualité du service. Le laboratoire a tout d'abord transmis aux évaluateurs les documents nécessaires à l'évaluation : Manuel Qualité, compte-rendu de la revue de direction du 9 décembre 2009, rapport de la dernière évaluation Cofrac et fiches d'écart de la dernière évaluation interne portant sur le management de la qualité avec actions correctives. L'équipe d'évaluation a alors transmis le plan d'évaluation aux responsables qualité du service le 14 décembre 2010 (*Annexe 8*).

L'évaluation a eu lieu le 14 janvier 2011, de 9h00 à 17h00, les auditeurs ont vérifié que les fiches d'écart ouvertes lors de la précédente évaluation ont été soldées. L'évaluation s'est poursuivie à partir de deux comptes-rendus de dosage de plombémie en vérifiant :

- la nomination d'un responsable de secteur ainsi que d'un suppléant,
- l'enregistrement de l'envoi des comptes-rendus (CR) aux prescripteurs,
- la présence de la fiche Cerfa n° 12378\*01 jointe à la prescription en cas de patient mineur (*Annexe 4*),
- les non-conformités : le fait que le prélèvement est non-conforme doit figurer sur le CR et une fiche de non-conformité est associée au CR,
- que toutes les procédures consultées au cours de l'audit sont en cours de validité,
- les fiches de suivi de prise de connaissance des procédures,
- les fiches d'habilitation des biologistes et la procédure d'habilitation,
- le bon de prescription,
- le tableau de bord de la revue de direction,
- le processus de communication interne du management de la qualité (dans le Manuel Qualité),
- la gestion des réclamations notamment celles concernant les délais de rendu de résultats,
- les travaux non conformes : procédure, comptes-rendus,
- la relation et les échanges avec les prescripteurs,
- l'enregistrement des contrôles des réactifs à réception,
- l'enregistrement des évaluations de retour de formation,
- le stockage et la destruction des archives,
- les CQI de la plombémie,
- le suivi des lots des réactifs utilisés pour le dosage du plomb,
- la maintenance de l'appareil Perkin-Elmer ICP-MS ELAN 6100 DRC utilisé pour le dosage du plomb.

L'évaluation a permis de dégager plusieurs points forts. Le laboratoire est réellement engagé dans la démarche d'amélioration de la qualité avec du personnel dédié à la qualité, un logiciel de gestion documentaire et des équipements. Le système de management de la qualité est performant, il est clairement décrit dans le manuel qualité qui est mis à jour annuellement, des revues de direction ont lieu tous les ans, des outils de management de la qualité sont développés tel la base de données Access® pour gérer les non-conformités. De plus, tout le personnel du service est impliqué dans la démarche qualité (biologistes, ingénieurs, techniciens, secrétaires, etc.).

Bien que le management de la qualité du service soit performant, des axes d'amélioration peuvent être apportés. Ces axes ont fait l'objet de 10 fiches d'écarts (*Annexe 9*) :

- la diffusion des documents n'est pas totalement maîtrisée (la liste de diffusion de certaines procédures n'est pas signée par l'ensemble du personnel concerné),
- le laboratoire ne dispose pas d'une procédure décrivant les actions à mettre en œuvre en cas de diffusion de résultats issus de travaux non-conformes,
- en dehors de certaines analyses réalisées pour certains laboratoires extérieurs (Biomnis et Cerba), les délais de rendu de résultats ne sont pas portés à la connaissance des clients,
- les réclamations clients sont enregistrées mais leur classification en « réclamations vraies » et « réclamations résultats faxés » ne permet pas de déterminer clairement la cause de la réclamation,
- l'organisation d'enquêtes de satisfaction était un des objectifs prévus pour 2010 en revue de direction du 9 décembre 2009 et n'a pas été mise en œuvre en 2010,
- la procédure « habilitation du personnel » n'est pas appliquée aux biologistes,
- dans la procédure « sous-traitance », le laboratoire décrit la politique mise en œuvre pour l'envoi d'analyses à des laboratoires sous-traitants mais aussi celle lorsque le service est sous-traitant d'autres laboratoires. Ce deuxième aspect devrait être traité en termes de contrat de prestation de service,
- la procédure « gestion des réactifs, substances et solutions de référence » ne précise pas les critères de contrôle des consommables à leur réception,
- il existe une discordance entre la feuille de prescription et le CR d'une analyse de plombémie provenant soit d'une erreur de saisie en pré-analytique, soit d'un échange d'informations téléphoniques entre le laboratoire et le service prescripteur. On ne peut connaître la source d'erreur puisqu'il n'y a aucun enregistrement des échanges téléphoniques,
- les enregistrements de l'exploitation statistique des contrôles qualité internes de l'appareil Perkin-Elmer ICP-MS ELAN 6100 DRC ne sont pas conservés.

Pour chaque écart relevé, les responsables qualité du laboratoire ont proposé un plan d'action à l'équipe d'évaluation dans un délai d'un mois après la diffusion du rapport d'évaluation. Les évaluateurs ont jugé pertinent les plans d'actions proposés. Le laboratoire doit donc, dans le délai convenu, mettre en œuvre les actions pour maîtriser les situations constatées. Ceci permettra d'améliorer le management de la qualité au sein du laboratoire, pour mieux se conformer aux exigences de la norme ISO 15189.

### 2.3 Lecture détaillée de la norme ISO 15189

Fin janvier, nous avons repris points par points tous les items de la norme ISO 15189 [5], en parallèle des documents de référence du Cofrac : SH Ref 02 [55] et SH Ref 20 [56]. Nous avons alors listé tous les éléments à développer ou à améliorer au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance.

Ces points concernent principalement les phases pré-analytiques et post-analytiques (*Annexe 10*). Cette action est venue compléter les conclusions des audits internes précédemment effectués, en permettant ainsi de cadrer précisément l'ensemble du travail qu'il reste à effectuer par le service avant l'évaluation par le Cofrac.

### 2.4 Dossier de demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie

Le dernier état des lieux a été réalisé lors de l'envoi au Cofrac du dossier de demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie.

Ce dossier doit comprendre :

- Le document SH FORM 05 qui est un questionnaire de renseignements concernant principalement l'organisme demandeur, ses activités, son statut, le laboratoire pour lequel l'accréditation est demandée, la portée d'accréditation demandée, le système de management de la qualité applicable au laboratoire. Le laboratoire doit également fournir plusieurs documents :
  - o une lettre de demande à l'en-tête de l'organisme demandeur,
  - o les preuves de reconnaissance par les instances réglementaires : pour le dosage de la plombémie, le service de Pharmacologie, Toxicologie et

Pharmacovigilance du CHU de Limoges est agréé selon l'arrêté du 19 décembre 2008. Celui-ci définit les modalités d'agrément d'organismes habilités à procéder au contrôle des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail pour les travailleurs exposés au plomb (dosages de plombémie),

- les documents internes au laboratoire expliquant sa structure et son organisation :
    - un organigramme nominatif et fonctionnel du laboratoire présentant la structure hiérarchique et la répartition des responsabilités,
    - un organigramme fonctionnel de l'organisme demandeur, positionnant le laboratoire par rapport aux autres services, départements ou divisions voire d'autres laboratoires de l'organisme,
    - un organigramme présentant les liaisons entre le laboratoire, l'organisme dont il dépend et ses partenaires et clients,
  - les documents concernant la portée d'accréditation avec le descriptif des activités, la portée d'accréditation demandée sous forme de tableau et la liste détaillée en vigueur des analyses du laboratoire correspondant à la portée d'accréditation,
  - l'identité des responsables techniques par domaine,
  - concernant les méthodes, la procédure de gestion de la portée flexible, la procédure de validation de méthode, les modes opératoires et dossiers de validation de méthodes et les derniers résultats d'EEQ concernant la portée demandée,
  - la documentation associée au système de management de la qualité avec le descriptif de la structure documentaire (procédure de gestion de la documentation assurance qualité) et la liste des documents du SMQ couvrant les activités pour lesquelles l'accréditation est demandée, en vigueur au jour de la demande d'accréditation,
  - un spécimen de compte-rendu des résultats tel que susceptible d'être émis dans le cadre de l'accréditation,
- le document SH FORM 03 qui est un questionnaire d'auto-évaluation. Il permet au Cofrac de constater si le laboratoire a pris en compte les exigences essentielles de la norme NF EN ISO 15189 et si l'évaluation sur site peut être programmée. Il est également utile au laboratoire puisqu'il permet de voir quels sont les points éventuellement oubliés et qu'il faut mettre en conformité avant l'audit par le Cofrac.

Pour le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges, l'envoi de cette demande d'accréditation a été effectué fin janvier 2010. La constitution de ce dossier de demande et les réponses au questionnaire d'auto-évaluation ont ainsi permis d'établir, notamment, la liste des procédures à créer ou à réviser (*Annexe 11*).

## 3. MISE EN CONFORMITE

### 3.1 Mise à jour des procédures déjà existantes

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges gère tous ses documents à l'aide d'un logiciel de gestion documentaire QUALIMS'DOC®. Ce logiciel permet de suivre la validité de chaque procédure. Le laboratoire a établi une durée de validité des documents à 4 ans. Le logiciel indique pour chaque procédure si elle est en cours de validité ou si elle nécessite d'être révisée (dès 3 ans ½ après la date de mise en application).

Suite à l'envoi du dossier de candidature au Cofrac en vue de l'accréditation du dosage de la plombémie selon la norme ISO 15189, la liste de toutes les procédures référencées dans les documents a été établie. Parmi ces procédures, déjà existantes au sein du laboratoire, certaines doivent être revues car elles ne sont plus en cours de validité selon QUALIMS'DOC. D'autres doivent être mises en conformité par rapport aux exigences de la norme ISO 15189.

L'une des principales tâches à effectuer pour la mise en conformité avec la norme ISO 15189 est de mettre à jour toutes ces procédures. Nous avons alors établi un délai de révision et les personnes responsables de cette action.

Il faut également relire toutes les procédures, pouvant être liées au dosage de la plombémie qui sont toujours actives, afin de vérifier leur pertinence par rapport à l'activité décrite au sein du laboratoire et par rapport aux exigences de la norme ISO 15189. Le cas échéant, nous allons compléter ou modifier les paragraphes le nécessitant.

### 3.2 Phase pré-analytique

Plusieurs réunions ont été organisées afin de mettre en conformité, par rapport à la norme ISO 15189, toute la phase pré-analytique concernant le dosage de la plombémie.

Une première réunion a été planifiée le 21 février 2011 regroupant les membres de l'Assurance Qualité du laboratoire (biologiste, ingénieur et interne) ainsi que le responsable du secteur Analyse Atomique (où se réalise le dosage de la plombémie). Cette réunion a permis de faire le point sur toutes les exigences de la norme et des documents SH Ref 20 [56] et

SH Ref 02 [55] et d'établir le travail qu'il reste à effectuer en ce qui concerne la feuille de prescription, la fiche de prélèvement et le catalogue général des examens.

Une nouvelle réunion a été organisée, le 15 mars 2011 avec le personnel du laboratoire concerné par la réception : secrétaire, technicien, biologiste, informaticien et membres de l'Assurance Qualité. Le but était de leur communiquer le travail déjà effectué pour la réception du plomb, prendre en compte leurs remarques et expliquer leur mission pour être en conformité avec la norme.

Le 15 mars 2011, il a aussi été établi une petite mise au point concernant le manuel de prélèvement avec le personnel du centre de prélèvement.

### 3.2.1 Feuille de prescription et Fiche de prélèvement

La feuille de prescription actuelle (*Annexe 12*) utilisée par les services internes à l'établissement ne permet pas d'indiquer tous les éléments exigés par la norme ISO 15189 (paragraphe 5.4.1). Il manque un espace dédié à la réception des échantillons au laboratoire : date, heure et responsable ainsi que le nom du préleveur.

De plus, en ce qui concerne le dosage de la plombémie, des exigences spécifiques sont demandées dans le document SH Ref 20 :

- le type de prélèvement (veineux, capillaire, sang de cordon),
- l'indication que le prélèvement a été réalisé suivant les recommandations de prélèvement, en particulier en limitant la contamination,
- les renseignements cliniques pertinents.

L'essentiel de ces obligations ne concerne que la demande de dosage de plomb dans le sang, nous avons donc décidé, lors de la réunion du 21 février 2011 de créer une nouvelle ordonnance médicale spécifique à la plombémie (*Annexe 13*).

De plus, dans le cadre d'une exposition professionnelle au plomb, il est nécessaire d'obtenir d'autres informations telles que le service demandeur, le destinataire des résultats, l'adresse de facturation, l'entreprise du salarié. Pour ne pas surcharger l'ordonnance médicale, nous décidons d'établir une fiche de prélèvement qui devra être associée à l'ordonnance médicale en cas de demande de plombémie dans le cadre d'une exposition professionnelle (*Annexe 14*).

### 3.2.1.1 Information aux prescripteurs

La principale difficulté est la diffusion de cette ordonnance aux prescripteurs de plombémie. Nous allons, à l'aide du catalogue général des examens qui est en ligne sur le site Internet du CHU, créer un lien permettant d'imprimer cette feuille de prescription et cette fiche de prélèvement.

Il faut informer tous les prescripteurs, qu'il s'agisse des services cliniques internes à l'établissement ou des prescripteurs externes, de l'existence de cette nouvelle ordonnance et de cette nouvelle fiche de prélèvement. Pour ce faire, nous avons listé, à l'aide du logiciel *Glims* (logiciel de gestion des examens de laboratoire utilisé par le service), tous les prescripteurs de plombémie depuis avril 2010 : date de mise en service de la dernière version du logiciel au sein du laboratoire.

En ce qui concerne les services de l'établissement, nous allons leur envoyer une note d'information qui indique la nécessité d'utiliser cette nouvelle ordonnance (*Annexe 15*). Il faudra enregistrer la prise de connaissance de cette note d'information pour être en conformité avec la norme ISO 15189. Pour ce faire, la note d'information sera envoyée par courriel à tous les cadres de santé des services concernés avec accusé de réception. Nous archiverons alors ces accusés de réception.

Les autres prescripteurs, peu nombreux, se renseignent généralement par contact téléphonique avec le laboratoire avant de prescrire une telle demande. Le personnel du laboratoire leur indiquera alors comment se procurer cette ordonnance sur le site Internet du CHU.

### 3.2.1.2 Instruction pour la réception d'une demande de dosage de plombémie

Afin que tout le personnel du laboratoire, susceptible de répondre au téléphone, puisse expliquer correctement les modalités de prescription d'une plombémie, une instruction pour la réception d'une demande de dosage de plombémie a été rédigée (*Annexe 16*). Cette instruction reprend tous les points essentiels à connaître pour gérer la réception d'une demande de plombémie : les différents contextes cliniques avec les fiches correspondantes qui doivent accompagner la demande, la vérification de la prescription et de la conformité des tubes, l'enregistrement dans le logiciel *Glims*, la conservation pré-analytique, ce qu'il faut faire en cas de non-conformité et comment obtenir les documents nécessaires à la prescription.

Cette instruction se trouve en annexe de la « procédure générale de réception des demandes d'analyse et de gestion des échantillons correspondants ». Cette procédure révisée fera l'objet d'une diffusion avec suivi de prise de connaissance par tout le personnel concerné.

Lors de la réunion « réception » du 15 mars 2011, la fiche de prescription dans le cadre d'une exposition professionnelle au plomb a été validée. Pour l'ordonnance médicale, quelques modifications ont dû être apportées. Il en est de même avec l'instruction pour le dosage du plomb dans le sang. Une fois les modifications apportées, les deux documents ont été validés et approuvés avant l'intégration à la procédure et la mise en place du lien sur le site Intranet *Hermès*.

### 3.2.2 Le manuel de prélèvement

Le manuel de prélèvement a été rédigé par la structure qualité du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges qui a mis en place un groupe de travail. Une première ébauche a été diffusée le 17 février 2011 à l'ensemble des laboratoires pour remarques et ajouts.

Suite à la mise au point, interne au laboratoire, effectuée le 15 mars 2011 ainsi qu'aux remarques des autres laboratoires, certains points ont été modifiés pour respecter tous les items mentionnés dans la norme ISO 15189 ainsi que pour énoncer correctement ce qui est demandé aux préleveurs et ce qui est fait dans tous les laboratoires. Actuellement, ce manuel est en fin de rédaction avant approbation puis diffusion.

Le suivi de la prise de connaissance du manuel de prélèvement par le personnel préleveur externe au Pôle, il est nécessaire d'en assurer la preuve. Les membres de la CQB et de la SQB mènent la réflexion pour définir les dispositions les plus efficacement applicables. Ce point fera partie des éléments d'étude par l'équipe d'accompagnement du Pôle (AFNOR Compétence) dans la démarche d'accréditation afin d'établir la procédure pour l'enregistrement de ce suivi.

La liste des personnes qui doivent être habilitées à effectuer les prélèvements est détaillée dans le manuel de prélèvement. Par contre, la rédaction de la procédure d'habilitation se fera au cours de l'année 2011 selon le plan d'action établi par l'équipe d'accompagnement du Pôle.

### 3.2.3 Le catalogue général des examens

Un catalogue général des examens de laboratoire est en ligne sur le site Intranet du CHU (*Hermès*). Il doit reprendre tous les examens réalisés au sein du LBM du CHU. Chaque fiche d'examen comprend les items suivants :

- Titre examen
- Mots-clés
- Laboratoire prestataire
- Description particulière
- Description acheminement
- Cotation
- Code NABM
- Prix
- Délai de réalisation
- Délai de conservation
- Mise en sérothèque (Oui ou Non)
- Examen pouvant être réalisé en urgence (Oui ou Non)
- Tube(s) ou récipient(s) correspondant

Lors de l'audit interne sur la plombémie du 16 octobre 2010, il a été constaté que la fiche de l'examen « Plomb dans le sang total » n'existait pas, celle-ci a alors été créée par le référent informatique du laboratoire (*Annexe 17*). Elle décrit, pour le prescripteur et pour le préleveur, toutes les modalités nécessaires au bon déroulement de la phase pré-analytique, non réalisée par le laboratoire.

La fiche devrait aussi avoir des liens permettant aux prescripteurs d'obtenir l'ordonnance médicale spécifique au plomb, la fiche de prélèvement dans le cadre d'une exposition professionnelle et la fiche Cerfa n°12378\*01 en cas de saturnisme infantile. Pour mettre en place ces liens, une étude de faisabilité est nécessaire quant aux capacités du logiciel de gestion du catalogue.

Une procédure de gestion de ce catalogue est active mais doit être révisée pour mise en conformité avec la norme ISO 15189 et plus particulièrement, selon les exigences des paragraphes 5.4.9 et 5.4.10. A chaque révision du catalogue, le laboratoire revoit, si nécessaire, ses exigences en matière de volume d'échantillons. Les personnes habilitées seront enregistrées.

### 3.2.4 Enregistrement d'une demande de plombémie à l'aide du logiciel *Glims*

La réunion « réception » du 15 mars 2011 a permis d'analyser, avec le technicien référent informatique du laboratoire, la mise en conformité du logiciel *Glims* selon les exigences de la norme et du document SH Ref 20, pour la réception d'une demande de dosage de plombémie.

Nous décidons de procéder à un nouveau paramétrage pour les enregistrements de plombémie. A chaque enregistrement, le logiciel demandera systématiquement, de manière dynamique, les renseignements suivants :

- la date et l'heure de réception,
- l'identité du responsable de la réception,
- le nombre de spécimens reçus,
- la demande sera renseignée automatiquement « conforme » si aucune non-conformité n'est constatée et saisie.

### 3.2.5 Les tubes de prélèvement

Selon le document SH Ref 20, le paragraphe « Exigences spécifiques » précise : « le recueil se fait sur des tubes sans trace de plomb ».

Jusqu'à présent, les tubes de prélèvement acceptés au laboratoire pour doser le plomb dans le sang étaient :

- des tubes *Vacutainer*<sup>®</sup> avec héparinate de sodium (NH, Becton-Dickinson, ref : 367 876)
- des tubes *Vacutainer*<sup>®</sup> avec EDTA dipotassique (K2E, Becton-Dickinson, ref : 367864)
- des tubes *Vacutainer*<sup>®</sup> avec EDTA tripotassique (K3E, Becton-Dickinson, ref : 368860)
- des tubes *Vacutainer*<sup>®</sup> éléments trace avec EDTA dipotassique (Trace élément K2E, Becton-Dickinson, ref : 368381)

Seuls ces derniers tubes ont été testés par le laboratoire Becton-Dickinson comme étant exempts de plomb (*Annexe 18*). Ces tubes ne sont pas disponibles à la pharmacie à usage intérieur du CHU de Limoges, c'est le laboratoire qui les distribue à la demande des prescripteurs. Cependant, très peu de prélèvements sont effectués sur ces tubes *Vacutainer*<sup>®</sup>, les prescripteurs utilisent plus volontiers les tubes disponibles directement dans leurs services.

Les tubes K3E de BD ne doivent pas être utilisés pour le dosage de la plombémie puisque l'anticoagulant présent dans le tube y est sous forme liquide, ce qui entraîne une dilution du sang total présent dans le tube et fausse donc les résultats de plombémie. Dans ce cas d'utilisation, la plombémie ne sera pas effectuée par le laboratoire et elle fera l'objet d'une non-conformité.

Afin de ne pas refuser de traiter la plupart des demandes de dosage de plombémie, nous avons décidé de tester le relargage du plomb par les tubes NH et K2E de BD.

Pour cela, nous avons commandé des *Vacutainer*<sup>®</sup> éléments trace avec EDTA dipotassique (exempt de plomb selon le laboratoire BD) pour tester le relargage du plomb par les tubes héparinate de sodium et EDTA dipotassique. Nous avons établi, mi-mars 2011, un protocole pour évaluer ces tubes et les comparer avec les tubes de référence éléments trace avec EDTA dipotassique. Simultanément, nous avons testé la stabilité des spécifications de ces tubes, afin de définir la durée de conservation optimale de l'échantillon, dans le cas éventuel d'un retard d'acheminement ou d'une nécessité de redosage pour vérification (*Annexe 19*).

Les résultats, après exploitation statistique, indiquent que les mesures sur les trois types de tubes (EDTA K2 Trace élément, NH et EDTA K2) sont identiques et que les mesures dans le temps sur ces trois tubes sont également identiques. Nous en avons conclu que, lors de la réception, ces trois types de tubes seront jugés conformes en vue du dosage de plombémie et que nous pourrons effectuer le dosage de l'échantillon jusqu'à un mois suivant le prélèvement, si nécessaire, sous réserve de conservation du tube à +4°C environ.

### 3.2.6 Procédure générale de réception des demandes d'analyse et de gestion des échantillons correspondants

La procédure générale de réception des demandes d'analyse et de gestion des échantillons correspondants a été complétée pour répondre aux exigences de la norme ISO 15189.

Tout d'abord, la norme (paragraphe 5.4.5) exige que les échantillons primaires non correctement identifiés ne soient pas traités par le laboratoire, mais elle tolère l'existence de cas particuliers : en cas de doute, en cas d'instabilité des analytes ou d'échantillon primaire irremplaçable ou critique.

Dans ce cas, il est nécessaire que la personne responsable du prélèvement ou le médecin prescripteur assume la responsabilité de l'identification et qu'il fournisse les informations nécessaires.

Pour ce faire, nous avons indiqué au sein de cette procédure, comment gérer cette non-conformité : si l'analyse est effectuée, la non-conformité constatée doit être signalée au prescripteur, celui-ci (ou à défaut le préleveur), doit confirmer qu'il assume la responsabilité de l'identification en venant au laboratoire signer la feuille de prescription et apporter l'étiquette du patient. Cette étiquette sera, ensuite, collée sur le tube de prélèvement correspondant, en plus de l'étiquette interne au laboratoire comportant la mention « NON CONFORME ». Une photocopie de la feuille de prescription comportant la signature du responsable de l'identification sera archivée dans le classeur correspondant. Le biologiste pourra, alors, accorder une dérogation pour autoriser l'analyse de l'échantillon.

Ensuite, nous avons rédigé une disposition supplémentaire concernant les prescriptions formulées oralement. C'est le cas d'un prescripteur qui demande, par téléphone, une analyse complémentaire à réaliser sur un échantillon déjà enregistré au laboratoire. La personne ayant reçu l'appel doit vérifier que l'analyse demandée est réalisable par le laboratoire (en fonction du délai entre l'heure de prélèvement et l'heure d'appel, du mode d'acheminement, du type d'échantillon primaire reçu, de la quantité restante, etc.). Enfin, le prescripteur devra formaliser cette demande par écrit (fax, coursier, courriel).

La norme indique que le manque de renseignements cliniques pertinents est une non-conformité et que le biologiste doit s'attacher à les obtenir. Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance répond à cette exigence mais ceci n'est pas formalisé. La personne responsable de la saisie informatique des demandes d'examens prend le soin d'appeler dans les services prescripteurs lorsqu'il manque des renseignements sur la feuille de prescription mais cet appel n'est pas tracé.

Nous avons donc inséré, dans le chapitre « non-conformité d'une demande d'analyse », les modalités pour tracer ce manque de données. Dès qu'une personne du laboratoire téléphone dans un service pour obtenir des renseignements manquant sur la feuille de prescription, ces renseignements doivent être notés sur la feuille de prescription au stylo rouge, accompagnés du visa de la personne les ayant recueillis.

Enfin, à cette procédure, nous avons relié l'« instruction pour la réception d'une demande de dosage de plombémie » qui reprend point par point les cas particuliers spécifiques au dosage de la plombémie. Notamment, les exigences du document Cofrac SH Ref 20 qui demandent d'enregistrer les revues des critères d'acceptation de chaque spécimen et aussi d'enregistrer le nombre de spécimens reçus (*Annexe 16*).

### 3.3 Phase analytique

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges est déjà accrédité selon la norme ISO 17025 pour l'analyse du plomb dans le sang. Concernant cette partie, les normes ISO 17025 et ISO 15189 sont très voisines. Il n'y a donc pas d'action majeure à entreprendre. En effet, la méthode est déjà validée, les techniciens sont habilités, la maintenance de l'appareil est paramétrée, la métrologie est contrôlée, c'est à dire que l'analyse en elle-même et son environnement de réalisation sont maîtrisés car déjà soumis à l'évaluation du Cofrac selon la norme ISO 17025.

En revanche, suite à l'audit interne du 14 janvier 2011 concernant le Système de Management de la Qualité, certains points ont été revus et améliorés pour satisfaire aux exigences du document SH Ref 20 ainsi que pour mieux structurer le fonctionnement du laboratoire.

#### 3.3.1 Les contrôles de qualité internes

Les CQI sont reçus lyophilisés et sont reconstitués au fur et à mesure des besoins. Jusqu'à maintenant, la seule traçabilité de leur reconstitution et de leur péremption est une étiquette collée sur le flacon indiquant le nom du contrôle, la date de préparation, la date de péremption et les initiales de l'opérateur. Il nous a semblé utile d'établir une « fiche de suivi de reconstitution des lots » pour ces CQI. Celle-ci reprend le nom du contrôle, le numéro de lot, la date de mise en place de ce lot, la date de péremption du lot, le lieu de conservation du contrôle avant reconstitution et après reconstitution ainsi que la durée de péremption du flacon, une fois la solution reconstituée. Ces items sont accompagnés d'un tableau que l'opérateur remplit à chaque reconstitution en apposant la date de l'opération et ses initiales (*Annexe 20*).

Une fiche d'écart a été établie lors de l'audit du SMQ constatant que les enregistrements de l'exploitation statistique des contrôles qualité de l'appareil ICP-MS ne sont pas conservés. Suite à cet écart, une technicienne en poste dans le secteur Analyse Atomique a établi, sur fichier *Excel*<sup>®</sup>, un suivi des CQI : le tableau reprend la date de l'analyse, l'opérateur, le numéro de lot, le résultat, la valeur cible, le pourcentage de variation, la limite inférieure et la limite supérieure. Ces données sont retranscrites sous forme de graphique indiquant le pourcentage de variation des résultats en fonction de la valeur cible (*Annexe 21*). Ces données ont été reprises pour l'année 2010 et seront dorénavant rentrées à chaque nouveau dosage afin de suivre l'évolution de ces CQI et corriger d'éventuelles déviations.

### 3.3.2 La procédure « Recherche et dosage du plomb dans le sang »

Nous avons également revu la procédure spécifique du dosage de la plombémie pour la mise en conformité avec les nouvelles exigences normatives.

La norme ISO 15189 demande, dans le paragraphe « Procédures analytiques », que la documentation comprenne un certain nombre de données comme l'objet de l'analyse, le principe de la méthode utilisée, les spécifications des performances, le type d'échantillon primaire.

Afin de satisfaire à ces exigences, il est décidé, au cours de la réunion du 28 mars 2011, d'insérer en début des procédures analytiques une page intitulée « Documents nécessaires à l'analyse ». Il y sera repris tous les documents nécessaires au personnel du laboratoire concerné par cet examen, facilitant ainsi l'accès à la documentation.

Cette réorganisation sera effective lors de la mise en application de la procédure « Recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS ». Au début de la procédure, toutes les dispositions spécifiques à l'examen seront référencées, et ce pour le pré-analytique, l'analytique et le post-analytique (*Annexe 22*).

La structure de toutes les procédures analytiques sera ainsi modifiée, au fur et à mesure des révisions à venir. Cette décision implique la révision de la procédure « Rédaction d'une procédure d'analyse » afin d'y intégrer cette nouvelle organisation.

Suite à l'exigence du document SH Ref 20 concernant l'utilisation de tubes de prélèvement exempts de plomb, nous avons modifié la liste des *Vacutainer*<sup>®</sup> utilisables, comme décrit précédemment.

Concernant les contrôles de qualité internes, un paragraphe supplémentaire décrit les nouvelles pratiques.

Le document SH Ref 20 recommande que « chaque série analytique comprenne un contrôle en cohérence avec le seuil de déclaration du saturnisme infantile et au moins un deuxième contrôle en cohérence avec les valeurs limites biologiques dans le cadre de l'exposition professionnelle ». Cette recommandation sera maintenant appliquée pour le dosage du plomb dans le sang et figure au sein de cette procédure spécifique.

Un paragraphe concernant les résultats critiques a également été rédigé.

## 3.4 Phase post-analytique

Nous avons organisé une réunion le 28 mars 2010 sur le thème de la phase post-analytique afin de définir les actions à mener. Les intervenants étaient le biologiste responsable du secteur Analyses Atomiques (où est réalisée l'analyse de plombémie), le biologiste responsable de la validation biologique, le technicien référent informatique et les membres de l'assurance qualité.

### 3.4.1 Compte-rendu des résultats

Le compte-rendu de résultat d'une plombémie, en vigueur actuellement, ne répond pas complètement aux exigences de la norme ISO 15189 et du document SH Ref 20 (*Annexe 23*). Les points essentiels à préciser sont la date et l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire, l'incertitude de mesure ainsi que le logotype du Cofrac ou une référence textuelle à l'accréditation.

#### 3.4.1.1 Date et heure de réception de l'échantillon au laboratoire

Pour ce qui est de la date et l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire, l'enregistrement s'effectuera tout d'abord sur la feuille de prescription, dès réception d'une demande de plombémie par la personne responsable de la réception puis, lors de la saisie du dossier dans le logiciel *Glims*. La transcription de ces données supplémentaires sur le compte-rendu nécessite un nouveau paramétrage de ce logiciel.

#### 3.4.1.2 L'incertitude de mesure

L'incertitude de mesure doit apparaître dans le compte-rendu mais elle varie en fonction de la valeur de la plombémie. Il est décidé, lors de la réunion du 28 mars 2011, que les incertitudes seront notées dans le CR comme un résultat d'analyse et qu'elles seront rendues par niveau de concentration en plombémie : < 100 µg/L, entre 100 et 250 µg/L et > 250 µg/L.

L'incertitude de mesure est calculée en appliquant la formule prescrite dans le document Cofrac LAB GTA 14 [57] :  $\mu = \sqrt{(\mu^2_{(CQI)} + \mu^2_{(CQE)})}$ . Il a donc été nécessaire de calculer les incertitudes de mesure relative aux CQI et celles relatives aux CQE (*Annexe 24*). Une fois toutes ces incertitudes calculées, nous les avons classées, respectivement, en trois groupes (en fonction du

niveau de concentration en plombémie) puis nous avons utilisé l'incertitude maximale de chaque groupe pour calculer l'incertitude composée et élargie.

Un paramétrage du logiciel *Glims* permettra de faire apparaître sur le CR, l'incertitude de mesure correspondant à la concentration en plombémie dosée, en réponse aux exigences normatives.

### 3.4.1.3 Le logotype du Cofrac

Le rapport doit également comporter le logotype de l'organisme d'accréditation, en France, le Cofrac ou tout autre moyen équivalent comme une référence textuelle à l'accréditation. Le logiciel *Glims* utilisé par le laboratoire ne permet d'intégrer des logotypes, nous décidons d'utiliser une référence textuelle qui sera paramétrée spécifiquement pour l'analyse : « Dosage de PLOMB sanguin ». Ainsi, cette référence textuelle n'apparaîtra que pour cette analyse si le CR mentionne d'autres résultats d'analyses non accrédités. Cette référence textuelle sera : « Cette analyse est couverte par l'accréditation Cofrac (accréditation n°8-2512, portée disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)) ».

Le nouveau CR après modifications est présenté en *Annexe 25*.

### 3.4.2 Cas de résultat d'analyse qui se situe dans les intervalles « d'alerte » ou « critiques » établis.

La norme ISO 15189 exige que le laboratoire dispose d'une procédure permettant d'avertir immédiatement un médecin lorsque les résultats des analyses effectuées se situent dans les intervalles d'alerte ou critique établis.

Pour ce faire, nous avons, au sein du laboratoire, déterminé les limites critiques et leurs seuils d'alerte pour le plomb dans le sang en fonction du contexte clinique :

- pour les enfants de moins de 18 ans, le seuil critique est de 100 µg/L,
- dans le cadre d'exposition professionnelle, il est de 400 µg/L pour l'homme et 300 µg/L pour la femme,
- pour la population générale, il est de 90 µg/L chez les hommes et 70 µg/L chez les femmes.

Ces seuils d'alerte seront définis dans la procédure « Recherche et dosage du plomb dans le sang ». Toutes les procédures analytiques devront désormais, au fil des revues, intégrer un paragraphe indiquant les valeurs critiques du paramètre concerné. De fait, lors de la révision de la

procédure « Rédaction d'une procédure d'analyse » nous avons ajouté un paragraphe « valeurs critiques ».

Nous allons également, afin de faciliter la validation, paramétrer le logiciel *Glims* : dès lors qu'une valeur critique sera intégrée dans le logiciel, elle apparaîtra en rouge. Ceci permettra au personnel d'être alerté immédiatement et donc de mettre en place les mesures adéquates.

Ces modalités d'alerte seront notées dans un chapitre spécifique de la procédure « Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique ». Nous avons établi un mode opératoire, mais avant de paramétrer le logiciel *Glims*, celui-ci doit être validé au sein de la CQB et de la SQB pour que chaque laboratoire adopte la même manière de procéder (en vue de l'accréditation commune à tout le Pôle) (*Annexe 26*). Ce paramétrage est donc actuellement en attente de validation.

### 3.4.3 Résultats provisoires

La possibilité de transmettre des résultats provisoires d'examen a été ouverte par la norme ISO 15189 mais supprimée par la législation française. Un résultat d'examen ne peut donc être diffusé qu'après avoir été validé par un biologiste. Afin de répondre à ce point législatif, les résultats de plombémie ne seront accessibles sur le serveur de résultats biologiques interne au CHU (Cyberlab) qu'après avoir été validés biologiquement. Il s'agit d'un nouveau paramétrage effectué par le technicien référent informatique du laboratoire.

### 3.4.4 Modification des comptes-rendus

Le laboratoire doit, selon la norme ISO 15189, disposer de politiques et procédures écrites concernant la modification des comptes-rendus.

En terme de politique, un paragraphe y est dédié dans la nouvelle version du Manuel Qualité. Un paragraphe y sera aussi consacré dans la nouvelle version de la procédure « Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique ».

Quel que soit le motif, lorsqu'un compte-rendu doit être modifié, les données initiales doivent rester lisibles et les enregistrements électroniques d'origine doivent être conservés. Un mode opératoire a été établi par le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance et nous attendons la validation de la CQB et de la SQB avant de paramétrer le logiciel *Glims* (*Annexe 26*). Il est en effet nécessaire d'harmoniser la gestion de cette non-conformité à tous les laboratoires du Pôle.

### 3.4.5 Enregistrement des résultats communiqués oralement

Comme l'indique la norme au paragraphe 5.8.14, le laboratoire doit enregistrer les résultats transmis par téléphone. Une instruction concernant ce point est déjà établie au sein du service mais elle ne répond pas parfaitement aux exigences de la norme puisque seuls les résultats transmis par du personnel non médical sont enregistrés. Cet enregistrement doit exister quelle que soit la raison et quelle que soit la personne qui transmet le résultat.

Pour ce faire, nous avons modifié cette procédure en indiquant que chaque résultat transmis par téléphone doit être enregistré sous format papier, à l'aide d'un tableau complété au fur et à mesure des appels, à disposition en pièce de garde. Dès que le paramétrage de *Glims* sera effectué, cet enregistrement se fera à l'aide du logiciel *Glims*. Nous avons établi un mode opératoire qui doit aussi être validé au sein de la CQB et de la SQB pour que chaque laboratoire adopte la même manière de procéder (en vue de l'accréditation commune à tout le Pôle). Ce paramétrage est donc actuellement en attente de validation pour harmoniser la procédure à tous les laboratoires du Pôle (*Annexe 26*).

### 3.4.6 Procédure Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique

Cette procédure sera révisée afin d'y ajouter des paragraphes nécessaires pour se conformer aux exigences de la norme et concernant :

- la modification d'un résultat déjà validé,
- le rendu des incertitudes de mesure,
- les mesures à prendre en cas de résultat critique,
- l'information des prescripteurs en cas de retard des analyses dans le cas où ce retard peut compromettre les soins prodigués au patient.

Nous allons modifier le paragraphe « transmission des résultats » pour se mettre en conformité avec le paragraphe 5.8.13 de la norme ISO 15189 : la diffusion des résultats est clairement indiquée mais il manque la désignation des personnes autorisées à diffuser les résultats, ainsi que la diffusion directe des résultats aux patients.

### 3.4.7 Documentation des commentaires et interprétations des résultats

Les valeurs usuelles ainsi que les bases documentaires sur lesquelles elles reposent sont notifiées au sein de la procédure « Recherche et dosage de plomb dans le sang total par ICP-MS ». Les interprétations, émises systématiquement de manière informatisée sur le compte-rendu ont été élaborées à partir de ces mêmes bases documentaires.

## 3.5 Le Manuel Qualité

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges dispose d'un Manuel Qualité depuis 1997. Il a déjà été révisé à huit reprises par le Responsable Assurance Qualité, le Délégué Qualité ou l'Animateur Qualité, c'est-à-dire environ tous les ans.

Jusqu'alors basé sur les exigences de la norme ISO 17025, la dernière révision a pris en compte les spécificités de la norme ISO 15189, notamment les items recommandés au paragraphe 4.2.4 de cette norme.

La plupart des points était déjà définie, seule la terminologie a été revue.

Quelques paragraphes ont été ajoutés, concernant :

- la communication et autres relations avec les laboratoires sous-traitants et les fournisseurs,
- l'hygiène et la sécurité,
- l'acheminement des échantillons,
- les protocoles de prescription, prélèvement des échantillons primaires, recueil et traitement des échantillons de laboratoire,
- le compte-rendu des résultats de biologie médicale,
- la recherche et le développement,
- l'éthique.

## 4. BILAN

Lors de l'état des lieux, nous avons établi l'ensemble des objectifs à atteindre pour la mise en conformité du dosage de la plombémie, par rapport à la norme ISO 15189 d'ici septembre 2011, date prévue d'évaluation sur site par le Cofrac.

Bien que nous ayons répondu à la plupart des exigences de la norme ISO 15189, il reste encore des actions en cours de finalisation ou à mener.

### 4.1 Les mesures restant à entreprendre

#### 4.1.1 Révisions des procédures

Lors de l'état des lieux, nous avons établi un plan d'action pour la révision de certaines procédures. Tout d'abord, certains délais d'action ne sont pas encore arrivés à échéance, les procédures concernées ne sont donc pas encore totalement révisées, cela concerne, entre autres, la procédure de stockage et de conservation des archives, celle de sauvegarde informatique des données, la procédure de sélection des fournisseurs de matériel. Cette révision sera succincte puisqu'il n'y a pas de mise en conformité à effectuer, mais simplement une mise à jour, le service respectant déjà les exigences de la norme ISO 17025.

Ensuite, nous avons pris un peu de retard, par rapport aux délais d'actions initialement proposés, concernant d'autres procédures, pour exemple :

- la procédure de gestion des examens de laboratoire et saisie informatique puisque nous voulons y intégrer plusieurs paragraphes concernant des points qui nécessitent l'approbation par la structure qualité du Pôle Biologie-Hygiène avant d'aboutir.
- le Manuel Qualité qui est un document « pivot » à réviser, certaines exigences sont spécifiques de la norme ISO 15189 et il s'agit d'un document nécessitant la participation et l'approbation de l'ensemble de la direction du service.

#### 4.1.2 Actions à mener suite à l'audit interne du SMQ

Certaines actions n'ont pas encore été entreprises à l'heure actuelle, les délais d'action n'étant pas encore arrivés à échéance :

La formation à la prise de connaissance des documents de façon informatique se fera lors de « réunions du jeudi » courant juin. Il s'agit de réunions organisées par le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, qui impliquent l'ensemble du personnel et qui concernent des formations dont le sujet est très variable comme la recherche, la mise en place de techniques nouvelles ou autres sujets d'intérêt général.

L'amélioration de l'exploitation des réclamations, la réalisation d'enquêtes de satisfaction feront l'objet de prochaines missions confiées aux internes en poste en Assurance Qualité, en liaison avec le Pôle.

#### 4.1.3 Tubes de prélèvement

Les tests effectués sur les tubes de prélèvement ne sont pas complets. Il manque la vérification du relargage du plomb avec les tubes héparinate de sodium et EDTA K2 lorsque la teneur en plomb est élevée, ainsi que la stabilité au cours du temps de la teneur en plomb dans les mêmes conditions.

Ce manque de données est lié au manque d'approvisionnement en sang total ayant une teneur en plomb élevée, recueilli au sein des trois tubes (EDTA K2 Trace élément, NH et EDTA K2). Ce test sera donc finalisé dès que cela sera possible.

Pour le moment, les tests réalisés concluent à l'absence de relargage de plomb par ces tubes et à la stabilité de la teneur en plomb sur une période de 1 mois pour de faibles teneurs en plomb. Cette conclusion est suffisante pour l'instant puisque les résultats rendus par le laboratoire font état de faibles valeurs en plomb. Dès lors qu'un résultat sera élevé, le prélèvement correspondant sera utilisé pour le test.

#### 4.1.4 Catalogue général des examens

Concernant ce point, nous voulions mettre en place des liens permettant d'obtenir l'ordonnance médicale, la fiche de prélèvement dans le cadre d'une exposition professionnelle au plomb et la fiche Cerfa n° 12378\*01 directement à partir de ce catalogue. Ceci est en attente

puisque nous devons savoir au préalable si cela est possible et comment procéder par rapport au logiciel gérant ce catalogue.

#### 4.1.5 Note d'information aux prescripteurs

Nous avons rédigé une note d'information destinée aux prescripteurs de dosage de plombémie, présentant les documents nécessaires à faire parvenir au laboratoire en même temps que le prélèvement. Cette note sera diffusée lorsque les liens pour obtenir ces documents seront mis en place sur le catalogue général des examens.

#### 4.1.6 Calcul de l'incertitude de mesure

Le calcul des incertitudes de mesure par rapport aux niveaux de concentration en plombémie a été réalisé, il reste à effectuer le paramétrage du logiciel *Glims*.

#### 4.1.7 Résultats critiques, résultats rendus par téléphone et modification d'un compte-rendu

Avant d'effectuer le paramétrage du logiciel *Glims* et de rédiger les procédures correspondantes, nous attendons la validation, voire les modifications apportées par le Pôle Biologie-Hygiène. Ceci permettra d'harmoniser ces procédures et les paramétrages au sein de tous les laboratoires en même temps.

#### 4.1.8 Habilitation du personnel autorisant la diffusion des résultats

Selon le paragraphe 5.7.1 de la norme ISO 15189, une personne habilitée doit procéder à la revue des résultats d'analyses, à leur évaluation et autoriser leur diffusion.

Cette habilitation est réalisée pour les internes qui valident sous la responsabilité des biologistes, mais il faut formaliser l'habilitation des biologistes seniors et des biologistes nouvellement recrutés ou à recruter.

## 4.2 L'intégration au sein du Pôle Biologie-Hygiène

Comme nous l'avons abordé précédemment, le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance fait partie du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges. Actuellement seul ce service est accrédité selon la norme ISO 17025. Pour la mise en conformité de l'ensemble du Pôle Biologie-Hygiène selon la norme ISO 15189, tous les laboratoires ne sont pas au même niveau d'avancement. Le service doit s'intégrer au système de management du Pôle. Cette intégration est déjà initiée, soit en adaptant les procédures du service à la mutualisation des processus transversaux du Pôle, soit *a contrario*, en mettant à disposition du Pôle les actions déjà menées et validées dans le cadre de l'accréditation selon la norme ISO 17025 du service.

Le dosage de la plombémie sera le premier paramètre évalué pour l'accréditation selon la norme ISO 15189 au niveau du Pôle. Le laboratoire a du adapter ses procédures sur un certain nombre de points pour répondre aux nouvelles exigences. Certains paramètres sont spécifiques de la plombémie, d'autres concernent l'ensemble des examens de biologie médicale. Ces derniers sont donc soumis à validation par le Pôle avant leur mise en application.

Il faut également noter la perspective d'un regroupement physique des laboratoires du Pôle Biologie-Hygiène au sein d'un nouveau bâtiment. Ce projet, qui devrait voir le jour fin 2013, entraînera des modifications dans la manière de travailler, principalement liées aux futures conditions environnementales.

Toutes ses perspectives de restructuration, dans un avenir proche, couplées à l'objectif d'amélioration continue de la qualité entraîneront sans aucun doute de nouvelles révisions concernant l'organisation, la gestion et le management de la qualité.

## CONCLUSION

Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges a choisi, dès 1997, de s'engager vers une démarche volontaire d'accréditation selon la norme NF EN ISO 17025. Cette demande d'accréditation a permis d'évoluer vers un système de management de la qualité et d'établir une démarche qualité pérenne en passant par la mise en place d'une politique qualité, d'un système d'amélioration continue et d'une gestion documentaire. Actuellement, ce service s'engage dans une démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 comme l'exige la réglementation. Tous les LBM devront être accrédités selon cette norme avant novembre 2016 pour l'ensemble de leurs paramètres.

Pour le dosage de la plombémie, l'arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés, spécifie que les laboratoires effectuant cette analyse doivent être accrédités à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012. Cette réglementation concernant le plomb constitue la première échéance à respecter.

C'est dans cet objectif que nous avons mené notre travail au sein du secteur Analyse Atomique du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges. L'accréditation initiale selon la norme ISO 17025, la compétence du personnel ainsi que l'organisation qualité du service ont permis une mise en conformité relativement rapide du dosage de la plombémie selon la norme ISO 15189. Nous avons essayé de répondre au mieux aux exigences techniques et organisationnelles en fonction des ressources existantes du service et du Pôle Biologie-Hygiène.

Pendant ces quelques mois, nous avons mis en place de nombreuses mesures, concernant le pré-analytique, le post-analytique et l'analyse elle-même afin d'atteindre les objectifs fixés. Toutes ces mesures sont l'aboutissement d'un travail en collaboration de tout le personnel concerné comme les biologistes, les membres de l'assurance qualité, les techniciennes réalisant l'analyse, le technicien référent informatique et le cadre de santé.

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans la participation de toutes ces personnes. En effet, il ne peut y avoir un système qualité sans motivation et sans implication active de tout le personnel d'un laboratoire. Au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance déjà accrédité, chacun connaît la satisfaction personnelle et collective qu'apporte l'obtention de l'accréditation.

Celle-ci est une reconnaissance internationale des compétences du laboratoire et de son personnel, elle apporte la confiance de la direction et favorise l'amélioration du fonctionnement interne.

Cette première démarche de demande d'accréditation pour le Pôle selon la norme ISO 15189 a démontré l'importance de l'implication et de la motivation de l'ensemble des équipes. Elle montre parfaitement la nécessité de la mobilisation de tous en vue de l'accréditation du LBM du CHU. Pour ce faire, l'engagement de la direction du Pôle, de la direction de l'établissement hospitalier ainsi que de tout le personnel des laboratoires (biologistes, techniciens, aides de laboratoire, secrétaires, internes, etc.) sont nécessaires.

Cette première demande d'accréditation a permis également de révéler à quel point il est impératif que le management de la qualité soit commun à l'ensemble du Pôle. La mise en place d'un SMQ unique sera la clé pour obtenir l'accréditation de tous les paramètres d'ici novembre 2016. Ce système sera probablement, en partie, basé sur ce qui est déjà mis en place au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance ainsi que sur les expériences déjà actées au sein des autres entités du Pôle.

# ANNEXES

ANNEXE 1 : TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°1 DU REGIME GENERAL .....	120
ANNEXE 2 : FICHE CERFA N° 12378*01 .....	122
ANNEXE 3 : TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°18 DU REGIME AGRICOLE ...	123
ANNEXE 4 : ANNEXE DE L'ARRETE DU 15 DECEMBRE 2009 RELATIF AUX CONTROLES DU RESPECT DES VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES FIXEES A L'ARTICLE R. 4412-152 DU CODE DU TRAVAIL POUR LES TRAVAILLEURS EXPOSES AU PLOMB ET A SES COMPOSES ET AUX CONDITIONS D'ACCREDITATION DES LABORATOIRES CHARGES DES ANALYSES.....	124
ANNEXE 5 : SITUATION DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE AU SEIN DU CHU DE LIMOGES ET DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE.....	126
ANNEXE 6 : ORGANIGRAMME DES SECTEURS ANALYTIQUES, INFORMATIQUE ET ADMINISTRATIF DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES.....	127
ANNEXE 7 : ORGANIGRAMME DE LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE DU CHU DE LIMOGES.....	128
ANNEXE 8 : PLAN D'EVALUATION DE L'AUDIT INTERNE DU MANAGEMENT DE LA QUALITE DU 14 JANVIER 2011 .....	129
ANNEXE 9 : EXEMPLE DE FICHE D'ECART SUITE A L'EVALUATION INTERNE DU SMQ DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE LE 14/01/2011 .....	131
ANNEXE 10 : COMPTE-RENDU DES MESURES A ENTREPRENDRE EN VUE DE LA MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES LECTURE DE LA NORME ISO 15189 .....	133
ANNEXE 11 : LISTE DES PROCEDURES CITEES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE D'ACCREDITATION SELON LA NORME ISO 15189 POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE	135
ANNEXE 12 : FEUILLE DE PRESCRIPTION AVANT LA MISE EN CONFORMITE PAR RAPPORT A LA NORME ISO 15189.....	136
ANNEXE 13 : ORDONNANCE MEDICALE SPECIFIQUE AU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE.....	138
ANNEXE 14 : FICHE DE PRELEVEMENT POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE DANS LE CADRE D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE .....	139
ANNEXE 15 : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PRESCRIPTEURS DE PLOMBEMIE.....	140
ANNEXE 16 : INSTRUCTIONS POUR LA RECEPTION D'UNE DEMANDE DE DOSAGE DE PLOMBEMIE.....	141
ANNEXE 17 : FICHE DE L'EXAMEN « PLOMB DANS LE SANG TOTAL » DU CATALOGUE GENERAL DES EXAMENS DE LABORATOIRE.....	142
ANNEXE 18 : FICHE TECHNIQUE DES LABORATOIRES BECTON-DICKINSON CONCERNANT LES TUBES <i>VACUTAINER</i> <sup>®</sup> ELEMENTS TRACE AVEC EDTA DIPOTASSIQUE (TRACE ELEMENT K2E, BECTON-DICKINSON, REF : 368381).....	143
ANNEXE 19 : PROTOCOLE POUR EVALUER LE RELARGAGE DE PLOMB ET SA STABILITE AU SEIN DE DIFFERENTS TUBES DE PRELEVEMENT .....	145
ANNEXE 20 : EXEMPLE DE FICHE DE SUIVI DE RECONSTITUTION DES LOTS POUR LES CQI	150
ANNEXE 21 : FICHIERS <i>EXCEL</i> <sup>®</sup> DE SUIVI DES CQI POUR L'ANNEE 2010, CONCERNANT LES TROIS NIVEAUX DE CONTROLE .....	151
ANNEXE 22 : « DOCUMENTS NECESSAIRES A L'ANALYSE » (EXEMPLE POUR LA PROCEDURE « RECHERCHE ET DOSAGE DU PLOMB DANS LE SANG TOTAL PAR ICP-MS »).....	154

ANNEXE 23 : COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE AVANT MODIFICATIONS .....	155
ANNEXE 24 : CALCUL DE L'INCERTITUDE DE MESURE PAR NIVEAU DE CONCENTRATION EN PLOMBEMIE.....	156
ANNEXE 25 : COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES MODIFICATIONS .....	157
ANNEXE 26 : PROPOSITIONS POUR L'AMENAGEMENT DE <i>GLIMS</i> A LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE .....	158

## Annexe 1 : Tableau des maladies professionnelles n°1 du régime général

(Disponible sur : <http://inrsmp.konosphere.com/cgi-bin/mppage.pl> Consulté le 09 mai 2011)

### Régime général Tableau 1

Affections dues au plomb et à ses composés

Date de création : Loi du 25 octobre 1919

Dernière mise à jour :  
décret du 9 octobre 2008

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Anémie (hémoglobine sanguine inférieure à 13 g/100 ml chez l'homme et 12 g/100 ml chez la femme) avec une ferritinémie normale ou élevée et une plombémie supérieure ou égale à 800 µg/L, confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou par une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 40 µg/g d'hémoglobine.	3 mois	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du plomb, de ses minerais, de ses alliages, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant.
B. Syndrome douloureux abdominal apyrétique avec constipation, avec plombémie égale ou supérieure à 500 µg/L et confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg/g d'hémoglobine.	30 jours	Récupération du vieux plomb. Grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères.
C. 1. Néphropathie tubulaire, caractérisée par au moins 2 marqueurs biologiques urinaires concordants témoignant d'une atteinte tubulaire proximale (protéinurie de faible poids moléculaire : <i>retinol binding protein</i> (RBP), alpha-1-micro-globulinurie, bêta-2-microglobulinurie...), et associée à une plombémie égale ou supérieure à 400 µg/L, confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg/g d'hémoglobine.	1 an	
C. 2. Néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle confirmée par une albuminurie supérieure à 200 mg/l et associée à deux plombémies antérieures égales ou supérieures à 600 µg/l [après exclusion des affections acquises susceptibles d'entraîner une macro albuminurie (complications d'un diabète)]*.	10 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)	
D. 1. Encéphalopathie aiguë associant au moins deux des signes suivants : - hallucinations ; - déficit moteur ou sensitif d'origine centrale ; - amaurose ; - coma ; - convulsions, avec une plombémie égale ou supérieure à 2 000 µg/L.	30 jours	

D. 2. Encéphalopathie chronique caractérisée par des altérations des fonctions cognitives constituées par au moins trois des cinq anomalies suivantes :

- ralentissement psychomoteur ;
- altération de la dextérité ;
- déficit de la mémoire épisodique ;
- troubles des fonctions exécutives ;
- diminution de l'attention

et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque.

Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi, [après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique]\*, par des tests psychométriques et sera confirmé par la répétition de ces tests au moins 6 mois plus tard et après au moins 6 mois sans exposition au risque. Cette encéphalopathie s'accompagne d'au moins deux plombémies égales ou supérieures à 400 µg/L au cours des années antérieures.

D. 3. Neuropathie périphérique confirmée par un ralentissement de la conduction nerveuse à l'examen électrophysiologique et ne s'aggravant pas après arrêt de l'exposition au risque.

L'absence d'aggravation est établie par un deuxième examen électrophysiologique pratiqué au moins 6 mois après le premier et après au moins 6 mois sans exposition au risque.

La neuropathie périphérique s'accompagne d'une plombémie égale ou supérieure à 700 µg/L confirmée par une deuxième plombémie du même niveau ou une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 30 µg/g d'hémoglobine.

E. Syndrome biologique, caractérisé par une plombémie égale ou supérieure à 500 µg/L associée à une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg/g d'hémoglobine. Ce syndrome doit être confirmé par la répétition des deux examens dans un délai maximal de 2 mois.

Les dosages de la plombémie doivent être pratiqués par un organisme habilité conformément à l'article R. 4724-15 du code du travail.

\* La décision du Conseil d'Etat n°322824 du 10 mars 2010 annule ces dispositions

1 an

1 an

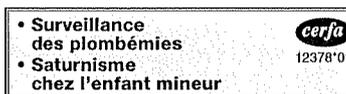
30 jours

# Annexe 2 : Fiche Cerfa n° 12378\*01

(Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/fiche\\_do\\_saturnisme.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/fiche_do_saturnisme.pdf))

Consulté le 9 mai 2011)

<b>Médecin prescripteur (signature et tampon)</b>	<b>Laboratoire (signature et tampon)</b>
Nom :	Nom :
Institution/service :	Institution/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télécopie :	Télécopie :
Signature	Signature



Les plombémies réalisées chez les enfants mineurs font l'objet d'un système national de surveillance (arrêté du 05/02/2004). Chaque fois qu'un médecin prescrit une plombémie chez un enfant mineur, il joint à sa prescription la présente fiche. Celui qui réalise le prélèvement renseigne la date et le mode de prélèvement sur la fiche et la transmet au biologiste du laboratoire d'analyse de la plombémie. Celui-ci complète la fiche, la renvoie au prescripteur et en envoie également une copie au médecin du centre antipoison.

Le saturnisme chez les enfants mineurs est une maladie à déclaration obligatoire justifiant d'une intervention urgente (articles L1334-1, L3113-1, R3113-2 à R3113-5, D3113-6 et D3113-7 du code de la santé publique). Dans tous les cas où la plombémie de l'enfant est supérieure ou égale à 100 µg/L (soit 0,48 µmol/L), le médecin prescripteur devra adresser dans les meilleurs délais, et après avoir prévenu l'autorité parentale, une copie de la fiche complétée par le laboratoire au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS, ou le cas échéant au médecin désigné par le Préfet (pour la première plombémie qui atteint 100 µg/L). Cette transmission sera faite sous pli confidentiel.

**A remplir par le médecin prescripteur**

Nom de l'enfant : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
 N° / Rue : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Bât. : \_\_\_\_\_ Étage : \_\_\_\_\_ Porte : \_\_\_\_\_

**A remplir par la DDASS**

Code d'anonymat : \_\_\_\_\_ Date déclaration : \_\_\_\_\_  
 Code d'anonymat : \_\_\_\_\_ Date déclaration : \_\_\_\_\_

**A remplir par le médecin prescripteur**

Code postal : \_\_\_\_\_ Commune : \_\_\_\_\_  
 Sexe :  M  F Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Il s'agit d'une plombémie :  de primo dépistage  de suivi d'une situation à risque  
 de suivi d'une intoxication connue Le cas échéant, date du précédent dosage : \_\_\_\_\_  
**Facteurs de risque actuels :**  
 Symptomatologie clinique actuelle :  Oui  Non Si oui, préciser : \_\_\_\_\_  
 Anémie :  Oui  Non  Non recherchée Carence martiale :  Oui  Non  Non recherchée  
 Habitat antérieur à 1949  Oui  Non  NSP Présence de peintures au plomb dans l'habitat  Oui  Non  NSP  
 Habitat dégradé  Oui  Non  NSP Travaux récents dans l'habitat  Oui  Non  NSP  
 Autres enfants intoxiqués dans l'entourage  Oui  Non  NSP Loisirs à risque  Oui  Non  NSP  
 Lieu de garde ou de scolarisation à risque  Oui  Non  NSP Risque hydrique  Oui  Non  NSP  
 Profession des parents à risque  Oui  Non  NSP Pollution industrielle  Oui  Non  NSP  
 Comportement de pica  Oui  Non  NSP  
 Autres facteurs de risque : \_\_\_\_\_  
 Type d'habitat :  habitat individuel  immeuble collectif  NSP  
 Densité d'occupation du logement : Nombre de pièces principales : \_\_\_\_\_ Nombre d'occupants : \_\_\_\_\_ dont moins de 6 ans : \_\_\_\_\_  
**S'il s'agit d'un primo dépistage :**  
 Contexte de la prescription :  
 Suspicion de saturnisme lors d'une consultation ou d'une hospitalisation  
 Dépistage chez les enfants d'un immeuble, dans le cadre de la procédure prévue par l'article L 1334-2 du code de la santé publique  
 Campagne de dépistage ou enquête de prévalence limitée dans le temps et dans l'espace. Intitulé : \_\_\_\_\_  
 Action de dépistage dans le cadre d'une stratégie définie au long cours  
 Pays de naissance de la mère : \_\_\_\_\_  
**S'il s'agit du suivi d'une intoxication connue, traitements et interventions réalisés depuis le précédent dosage :**  
 Chélation :  Oui  Non  NSP  
 Si oui : Produit : \_\_\_\_\_ Date de début : \_\_\_\_\_ Date de fin : \_\_\_\_\_  
 Fer :  Oui  Non  NSP Si oui : Date de début : \_\_\_\_\_ Date de fin : \_\_\_\_\_  
 Intervention sur l'environnement :  Oui  Non  NSP Si oui :  
 Travaux de réhabilitation définitive  Mesures palliatives dans le logement  Mesures palliatives dans les parties communes  
 Relogement ou changement de domicile habituel  Intervention sur la qualité de l'eau  
 Autres : \_\_\_\_\_

**Informations données par le laboratoire :**

Date du prélèvement sanguin : _____	Mode de prélèvement : <input type="checkbox"/> Sang veineux <input type="checkbox"/> Sang capillaire <input type="checkbox"/> Cordon	Résultats des dosages : Plombémie : _____ µmol/L <input type="checkbox"/> µg/L Hémoglobine : _____ mmol/L <input type="checkbox"/> g/dL
-------------------------------------	---	---

<b>Médecin prescripteur (signature et tampon)</b>	<b>Laboratoire (signature et tampon)</b>
Nom :	Nom :
Institution/service :	Institution/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :

Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant à la DDASS et au centre antipoison (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations anonymes à l'Institut de Veille Sanitaire

## Annexe 3 : Tableau des maladies professionnelles n°18 du régime agricole

(Disponible sur : <http://inrsmp.konosphere.com/cgi-bin/mppage.pl> Consulté le 09 mai 2011)

### Régime agricole Tableau 18

Maladies causées par le plomb et ses composés

Date de création : 17 juin 1955

Dernière mise à jour : 21 août 1993

(décret du 19 août 1993)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A - Manifestations aiguës et subaiguës :</p> <p>Anémie (hémoglobine sanguine inférieure à 13 grammes par 100 millilitres chez l'homme et 12 grammes par 100 millilitres chez la femme).</p> <p>Syndrome douloureux abdominal paroxystique apyrétique avec état subocclusif (coliques de plomb) habituellement accompagné d'une crise hypertensive.</p> <p>Encéphalopathie aiguë.</p> <p>Pour toutes les manifestations aiguës et subaiguës, l'exposition au plomb doit être caractérisée par une plombémie supérieure à 40 microgrammes par 100 millilitres de sang et les signes cliniques associés à un taux d'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 15 milligrammes par gramme de créatinine ou à un taux de protoporphyrine érythrocytaire sanguine supérieur à 20 microgrammes par gramme d'hémoglobine et pour l'anémie à un taux de ferritine normal ou élevé.</p>	<p>3 mois</p> <p>30 jours</p> <p>30 jours</p>	<p>Travaux comportant l'emploi, la manipulation du plomb ou de tout autre produit en renfermant, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soudure et étamage à l'aide d'alliage de plomb ;</li> <li>- préparation et application de peintures, vernis, laques, mastics, enduits à base de composés du plomb ;</li> <li>- grattage, brûlage et découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères.</li> </ul>
<p>B - Manifestations chroniques :</p> <p>Neuropathies périphériques et/ou syndrome de sclérose latérale amyotrophique ne s'aggravant pas après l'arrêt de l'exposition.</p> <p>Troubles neurologiques organiques à type d'altération des fonctions cognitives, dont l'organicité est confirmée, après exclusion des manifestations chroniques de la maladie alcoolique, par des méthodes objectives.</p> <p>Insuffisance rénale chronique.</p> <p>Pour toutes les manifestations chroniques, l'exposition au plomb doit être caractérisée par une plombémie antérieure supérieure à 80 microgrammes par 100 millilitres ou, à défaut, par des perturbations biologiques spécifiques d'une exposition antérieure au plomb.</p>	<p>3 ans</p> <p>1 an</p> <p>10 ans</p>	
<p>C - Syndrome biologique associant deux anomalies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une part, atteinte biologique comprenant soit un taux d'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 15 milligrammes par gramme de créatinine urinaire, soit un taux de protoporphyrine érythrocytaire supérieur à 20 microgrammes par gramme d'hémoglobine ;</li> <li>- d'autre part, plombémie supérieure à 80 microgrammes par 100 millilitres de sang.</li> </ul> <p>Le syndrome biologique doit être confirmé par la répétition des deux examens retenus, pratiqués dans un intervalle rapproché par un laboratoire agréé dans les conditions prévues à l'article 4 du décret n° 88-120 du 1er février 1988 relatif à la protection des travailleurs exposés au plomb métallique et à ses composés.</p>	<p>30 jours</p>	

## **Annexe 4 : Annexe de l'arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du Travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés et aux conditions d'accréditation des laboratoires chargés des analyses**

(Disponible sur :

[http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=8ACED84D61F4CA1E0DA77F734D888AD9.tpdjio13v\\_3?idArticle=LEGIARTI000021488264&cidTexte=LEGITEXT000021488261&dateTexte=20120101](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=8ACED84D61F4CA1E0DA77F734D888AD9.tpdjio13v_3?idArticle=LEGIARTI000021488264&cidTexte=LEGITEXT000021488261&dateTexte=20120101) Consulté le 09 mai 2011)

### MODALITÉS POUR LE CONTRÔLE DU RESPECT DES VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES FIXÉES À L'ARTICLE R. 4412-152 DU CODE DU TRAVAIL

#### 1. Prélèvement.

Les prélèvements sont réalisés dans des conditions permettant d'éviter la contamination.

Ils sont notamment effectués en dehors des locaux de travail sur des travailleurs ne portant pas leurs vêtements de travail. Ils sont réalisés par ponction veineuse au pli du coude sur peau nettoyée et après désinfection. Le recueil est réalisé dans des tubes exempts de plomb.

Le prélèvement est accompagné d'une fiche de prélèvement mentionnant a minima :

- nom, prénom, date de naissance et sexe du travailleur concerné ;
- nom et qualification du prescripteur ; — nature de la demande d'analyse (plombémie) ;
- nom du préleveur ;
- date et type de prélèvement.

La fiche indique que le prélèvement a été réalisé conformément aux prescriptions permettant de limiter la contamination.

#### 2. Transmission et réception du spécimen.

Si un organisme non accrédité effectue lui-même le prélèvement ou reçoit un spécimen d'un préleveur, il transmet le spécimen accompagné de la fiche de prélèvement aux fins d'analyse à un laboratoire accrédité mentionné à l'article 1er.

Lorsque le prélèvement n'est pas effectué par le laboratoire accrédité, celui-ci transmet au préleveur ses critères d'acceptation du spécimen concernant a minima :

- les quantités ;
- les modalités de recueil et conservation ;
- les informations liées à la demande ;
- les délais d'acheminement.

A réception des spécimens, le laboratoire accrédité vérifie pour chaque spécimen que les critères ont été remplis.

#### 3. Validation de la méthode d'analyse.

Lors de la validation de la méthode d'analyse utilisée pour la mesure de la plombémie, le laboratoire accrédité vérifie les critères de performance suivants :

- la limite de quantification est inférieure ou égale à 20 microgrammes de plomb par litre de sang, avec un coefficient de variation % (ou pour cent) (écart type divisé par moyenne multiplié par 100) de reproductibilité intra-laboratoire de 20 % ;
- le coefficient de variation de reproductibilité intra-laboratoire est inférieur à 20 % sur une gamme de mesure allant jusqu'à 50 microgrammes de plomb par litre de sang ;
- le coefficient de variation de reproductibilité intra-laboratoire est inférieur à 15 % sur une gamme de mesure allant de 50 à 200 microgrammes de plomb par litre de sang ;
- le coefficient de variation de reproductibilité intra-laboratoire est inférieur à 10 % sur une gamme de mesure au-dessus de 200 microgrammes de plomb par litre de sang.

#### 4. Estimation des incertitudes sur les résultats des analyses.

Le laboratoire accrédité vérifie que les incertitudes élargies pour un risque de 5 % des résultats analytiques respectent les critères de performance suivants :

- l'incertitude des analyses est inférieure à 40 % sur une gamme de mesure allant jusqu'à 50 microgrammes de plomb par litre de sang ;
- l'incertitude des analyses est inférieure à 30 % sur une gamme de mesure allant de 50 à 200 microgrammes de plomb par litre de sang ;
- l'incertitude des analyses doit être inférieure à 20 % sur une gamme de mesure au-dessus de 200 microgrammes de plomb par litre de sang.

#### 5. Participation à des comparaisons inter-laboratoires.

Le laboratoire accrédité participe à au moins un circuit de comparaisons inter-laboratoires tous les deux mois, ce circuit portant au moins sur trois matériaux de contrôle sanguins distincts.

Les résultats des laboratoires à ces comparaisons sont pris en compte par l'organisme d'accréditation mentionné à l'[article R. 4724-1 du code du travail](#) pour la délivrance, la suspension ou le retrait de l'accréditation.

#### 6. Analyse.

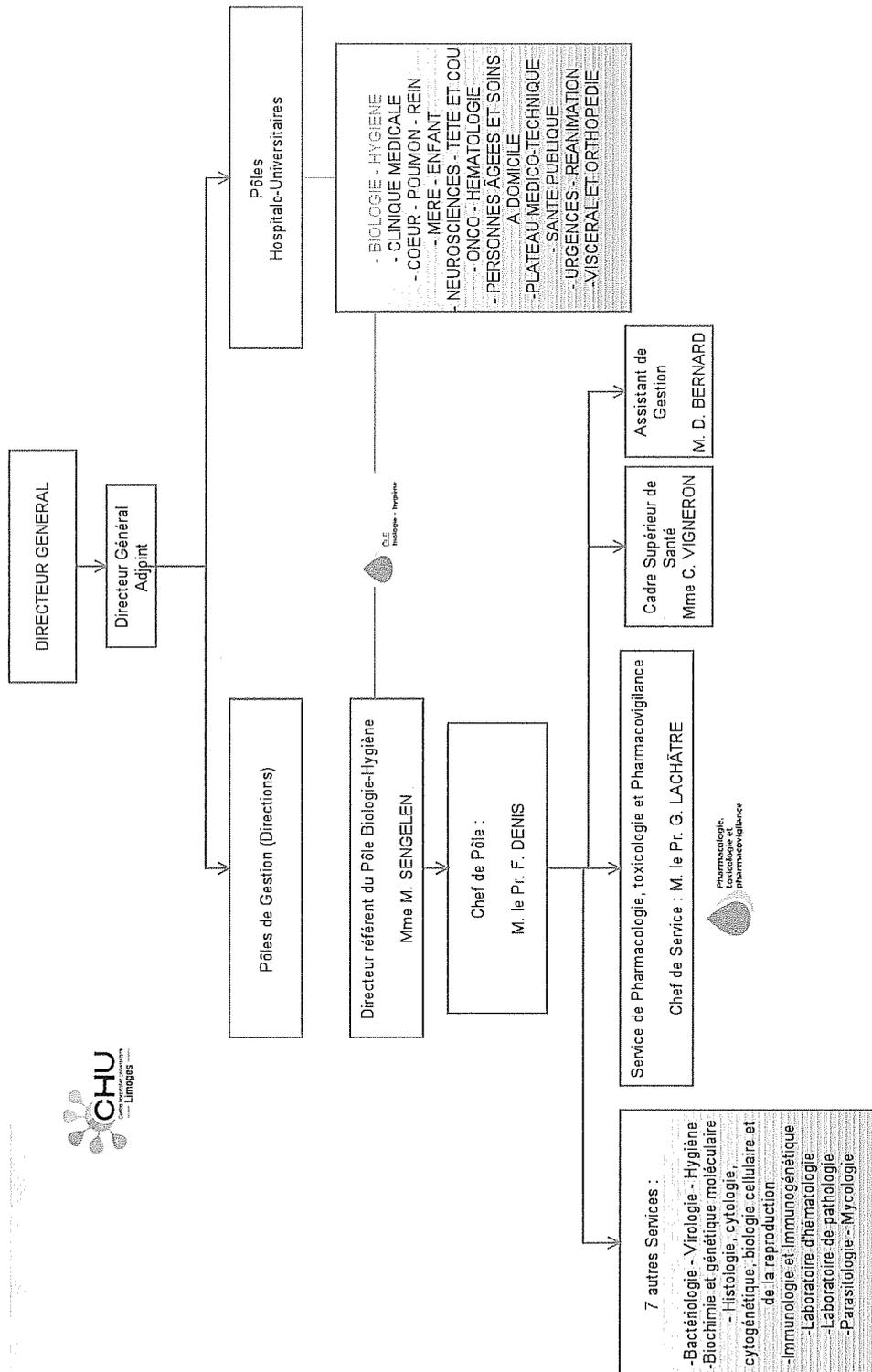
Les prestations d'analyse sont réalisées par le laboratoire accrédité dans les conditions de l'accréditation.

#### 7. Rapport d'analyse.

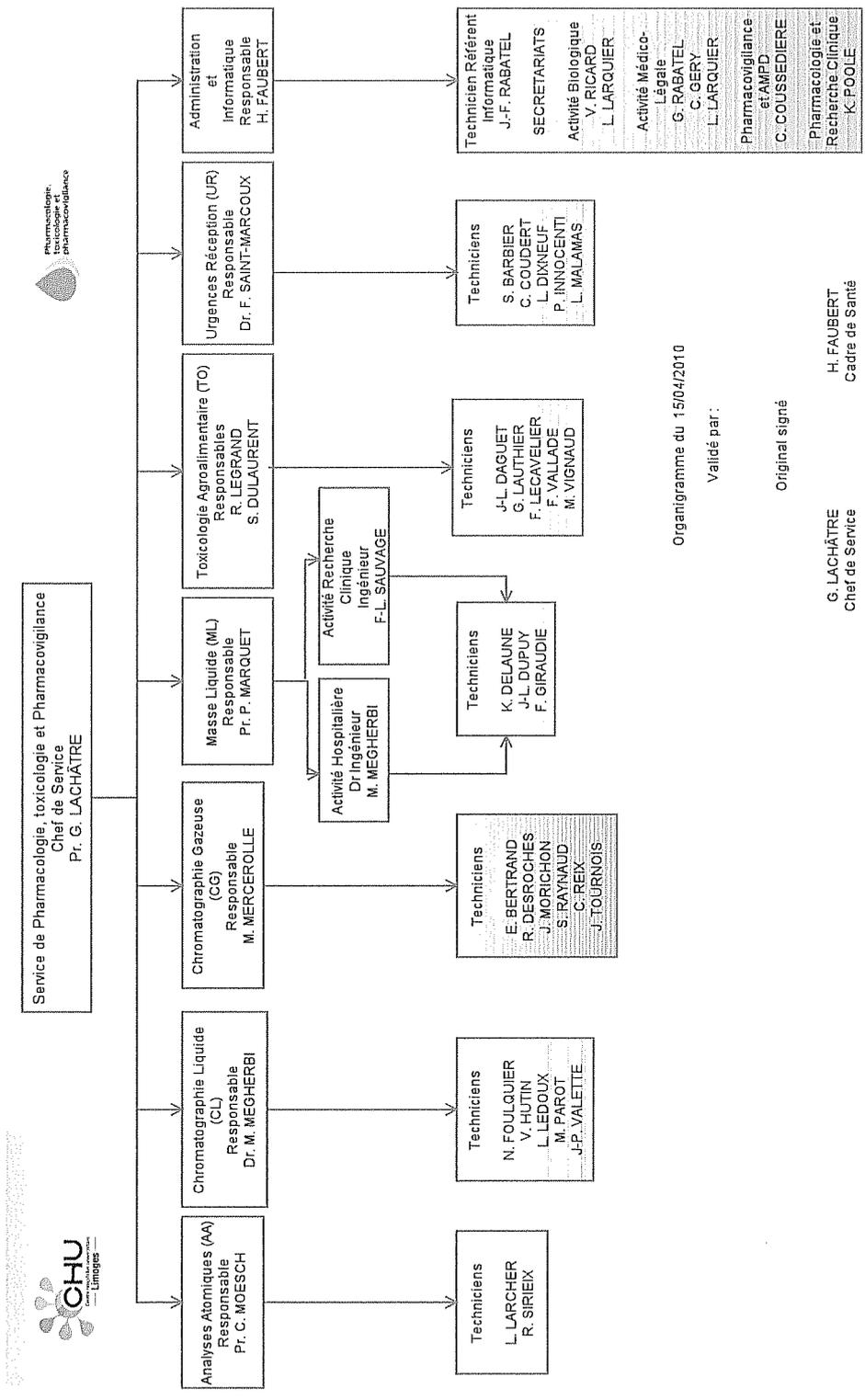
Le rapport d'analyse est élaboré par le laboratoire accrédité qui a pris en charge la demande d'analyses. Le résultat de l'analyse est exprimé en microgrammes de plomb par litre de sang et en unité du système international. Le rapport mentionne également l'incertitude de mesure du résultat de l'analyse dans la même unité que le résultat de la mesure.

Pour le rendu d'un résultat non mesurable, le rapport indique que le résultat est inférieur à la limite de quantification et précise la valeur de la limite de quantification.

# Annexe 5 : Situation du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance au sein du CHU de Limoges et du Pôle Biologie-Hygiène



# Annexe 6 : Organigramme des secteurs analytiques, informatique et administratif du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges



Organigramme du 15/04/2010

Validé par :

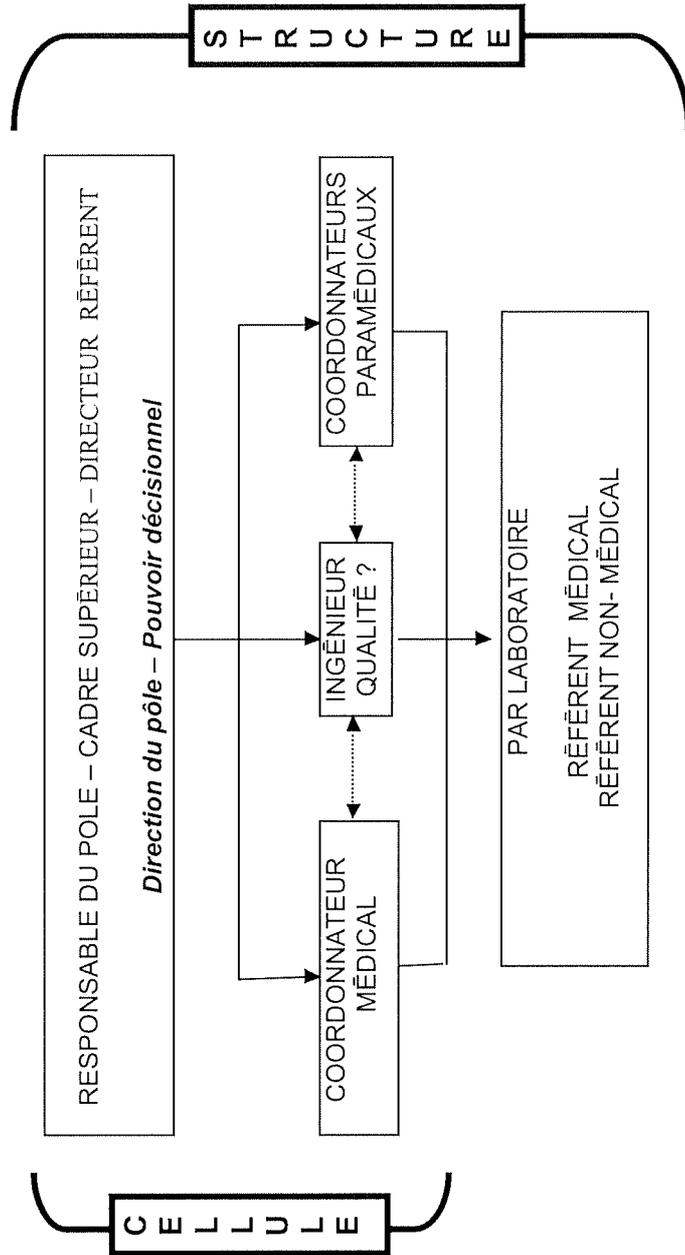
Original signé

G. LACHÂTRE  
Chef de Service

H. FAUBERT  
Cadre de Santé

# Annexe 7 : Organigramme de la structure qualité du Pôle Biologie-Hygiène du CHU de Limoges

	<b>Organigramme</b> <b>Structure Qualité du pôle de Biologie Hygiène</b>		PBH E1 PORG 002 B Date d'application : 09/03/2011 Page 1 sur 1
	<b>REDACTEURS</b> OSIOW Sylviane / DUPUY Sophie Coordonnatrices paramédicales CQB Pôle de Biologie Hygiène		
	<b>VERIFICATEUR (S)</b> VIGNERON Christiane Cadre Supérieur de Santé Pôle de Biologie Hygiène		
<b>APPROBATEUR</b> Pr François DENIS Responsable Pôle de Biologie Hygiène			
Nom			
Fonction			
Date			
Signature			



## Annexe 8 : Plan d'évaluation de l'audit interne du management de la qualité du 14 janvier 2011



### Plan d'évaluation

**Nom de l'organisme :** Laboratoire de PHARMACOLOGIE

**Site :** CHU Limoges

**Durée d'évaluation :** 1 journée

**Référentiel :** Norme NF EN ISO 15189 V2007

**Objectif de l'évaluation :** évaluer la mise en conformité du système de management selon la norme ISO 15189

**Date(s) de l'évaluation :** 14 janvier 2011

**Equipe d'évaluation :**

Responsable d'évaluation :

Dr Françoise ESCLAIRE

Evaluateurs :

Sylviane OSIOW - Sophie DUPUY

**Représentant du laboratoire :** Pr. G.LACHÂTRE

## PLAN D'EVALUATION

Date	Horaire	Référentiel NF EN ISO 15189	Objet	Personnes concernées
14/01/11	9h00 - 9h15		Réunion d'ouverture	Ensemble des personnels concernés et disponibles
	9h15 - 9h30		Présentation du service	
	9h30 - 11h30	4.	<u>Exigences relatives au management</u>	Pr. G. LACHÂTRE Dr MF.DREYFUSS Mme P. RAFFAILLAC Mme H. FAUBERT
		4.1	Organisation et management	
	4.2	Système de management de la qualité		
	4.3	Maîtrise des documents		
	4.4	Revue de contrats		
4.5	Analyses transmises à des laboratoires sous-traitants			
4.6	Services externes et approvisionnement			
13h30-15h30	4.7	Prestations de conseils		
	4.8	Traitement des réclamations		
	4.9	Identification et maîtrise des non- conformités		
	4.10	Actions correctives		
	4.11	Actions préventives		
13h30-15h30	4.12	Amélioration continue		
	4.13	Enregistrements qualité et enregistrements techniques		
	4.14	Audits internes		
	4.15	Revue de direction		
15h30 -16h		Synthèse	Evaluateurs	
16h - 16h30		Réunion de clôture	Ensemble des personnels concernés et disponibles	

**Annexe 9 : Exemple de fiche d'écart suite à l'évaluation interne du SMQ du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance le 14/01/2011**

 <b>Cellule Qualité</b> ÔLE biologie - hygiène <b>CHU de Limoges</b>	<b>Evaluation Interne</b>  <b>Rapport d'évaluation</b>	<i>Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance</i>
---	--	---

<b>E V A L U A T E U R S</b>	<b>FICHE D'ECART N° 2</b>		Critique <input type="checkbox"/>	Non-critique <input checked="" type="checkbox"/>
	Domaine(s) évalué(s) : QUALITE			
	Ecart aux dispositions de : ISO 15189 ISO 17025		Paragraphe du référentiel : 4.9 4.9	
	Concerne : les dispositions <input type="checkbox"/> l'application <input checked="" type="checkbox"/>			
	<b>Constat :</b> Le laboratoire ne dispose pas d'une procédure à mettre en œuvre en cas de diffusion de résultats issus de travaux non conformes.			
	<b>Conséquence avérée :</b> Non respect des exigences des normes ISO 15189/ISO 17025			
	<b>Risque induit :</b> Risque de non maîtrise de la diffusion d'un compte-rendu erroné.			
	Accord du laboratoire obtenu en réunion de clôture : Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaires éventuels :			
Evalueur(s) : F. ESCLAIRE		Signature(s) :  Original signé	Date : 15/02/2011	

<b>L A B O R A T O I R E</b>	<b>PLAN D'ACTIONS DECIDE</b>		
	Analyse de l'étendue de l'écart : - ensemble des analyses biologiques.		
	Analyse des causes : - mise en conformité par rapport à la norme ISO 15189 non encore finalisée.		
	Actions décidées pour maîtriser la situation constatée : - révision de la procédure PG-LA-CQ-02 : « Système de management de la qualité : suivi des travaux non-conformes ».		
	Délai(s) de mise en œuvre : - fin avril 2011		
	Représentant(s) du laboratoire :  MF DREYFUSS		Signature(s)  Original signé

<b>Cellule Qualité</b>  <b>CHU de Limoges</b>	<b>Evaluation Interne</b>  <b>Rapport d'évaluation</b>	<i>Service de Pharmacologie,  Toxicologie et Pharmacovigilance</i>
--	--	--

<b>FICHE D'ECART N° 2</b>	suite
---------------------------	-------

<b>E V A L U A T E U R S</b>	<b>APPRECIATION DE LA PERTINENCE DU PLAN D' ACTIONS</b>		
	Pertinence de l'analyse de l'écart et de l'analyse des causes :    oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
	Commentaires éventuels :		
	Pertinence des actions décidées pour maîtriser la situation constatée : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
	Commentaires éventuels :		
	Evaluateur(s) :	Signature(s) :	Date :

<b>E V A L U A T E U R S</b>	<b>VERIFICATION DE L'EFFICACITE DES ACTIONS ET SOLDE DE LA FICHE D'ECART</b>		
	Respect du plan d'action : contenu et délai                      oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
	Eléments de preuve considérés :		
	Commentaires éventuels :		
	Efficacité des actions mises en œuvre :                      oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
	Commentaires éventuels:		
Evaluateur(s) :	Signature(s) :	Date :	

## Annexe 10 : Compte-rendu des mesures à entreprendre en vue de la mise en conformité du dosage de la plombémie après lecture de la norme ISO 15189

### A faire pour le pré-analytique :

- Feuille de prescription :
  - o Ajouter date et heure de réception (Norme 5.4.1 g))
  - o Ajouter l'identité du préleveur (Norme 5.4.3 8 + SH Ref 20, 7.2 p 14)
  - o Pour le plomb : indiquer que le prélèvement a été réalisé suivant les recommandations en limitant la contamination (SH Ref 20, 7.2 p14)  
→ *Faire une feuille de prescription spécifique pour la plombémie*
- Fiche de prélèvement spécifique plombémie :  
→ *Se baser sur la fiche de prélèvement en cas d'exposition professionnelle générale et la compléter avec :*
  - o *sexe, date de naissance du salarié,*
  - o *le type de prélèvement (veineux, capillaire, sang de cordon)*
  - o *« Le prélèvement doit être effectué en dehors du lieu de travail et le salarié ne doit pas porter ses vêtements de travail » et*
  - o *« Le prélèvement doit être effectué suivant les recommandations de prélèvement et en limitant la contamination (se reporter au manuel de prélèvement du CHU et au catalogue général des analyses du CHU disponibles sur le site internet : [http://www.chu-limoges.fr/catalogue\\_examens\\_labos/](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/)) ».*
- Procédure et enregistrement de la prise de connaissance du manuel de prélèvement par le personnel externe qui prélève (SH Ref 02 p28)
- Liste des personnes habilitées pour effectuer les prélèvements (Sh Ref 02 p28)  
→ *Liste dans le manuel de prélèvement*  
→ *Procédure à faire pour l'habilitation de ces personnes*
- Manuel de prélèvement :
  - o Ajouter un paragraphe sur les analyses complémentaires éventuellement ajoutées à l'initiative du laboratoire (Norme 5.4.3 d)3))
  - o Dans « prescription orale », ajouter : le laboratoire s'assure que l'analyse complémentaire est possible en fonction du délai entre l'heure de prélèvement et l'heure de demande d'ajout mais aussi en fonction du type de tube reçu et la quantité suffisante de prélèvement (Norme 5.4.3 d)2) et 3))
  - o Norme 5.4.3 d)4)  
→ *Voir avec la cellule qualité du pôle*
- Catalogue général des examens : Ajouter le lien pour obtenir la fiche Cerfa pour le saturnisme infantile ((Norme 5.4.3 a)2)) et aussi pour l'ordonnance médicale et la feuille de prescription
- Modifier la procédure des dérogations pour les non-conformités : la personne responsable du prélèvement doit assumer la responsabilité de l'identification  
+ Enregistrement de la signature du responsable du prélèvement qui assume cette responsabilité avec la demande ou bien du nom de cette personne  
+ Identification spécifique pour les échantillons stockés (Norme 5.4.5)
- Enregistrement dans Glims de la date et heure de réception et de l'identité du responsable de la réception (Norme 5.4.7)
- Dans procédure pour la révision du catalogue des analyses, mettre qu'il faut revoir pour chaque analyse, le volume d'échantillon exigé (Norme 5.4.9)  
+ Pour revoir chaque prescription et échantillon et décider quelles analyses doivent être effectuées et quelles méthodes utiliser  
+ Habilitation des personnes pour cette revue (Norme 5.4.10)
- Procédure pour les prescriptions formulées oralement (Norme 5.4.13)  
→ *A mettre dans la procédure générale de réception et gestion des échantillons*
- Modifier la procédure sur les non-conformités : le manque de renseignements cliniques pertinents est une non-conformité et le biologiste médical doit s'attacher à les obtenir (SH Ref 02 p28)
- Enregistrement des revues des critères d'acceptation de chaque spécimen. La vérification de ces critères doit être prouvée (SH Ref 20 p15)  
→ *A mettre dans la procédure générale de réception et gestion des échantillons (faire une instruction spécifique au plomb)*  
+ Enregistrement du nombre de spécimen reçu

## A faire pour le post-analytique

- Habilitation des personnes qui valident (Norme 5.7.1)
- Compte rendu :
  - o Ajouter la date et l'heure de réception (Norme 5.8.3 e))
  - o Si résultats corrigés il faut sur le compte rendu, les résultats initiaux en plus des résultats corrigés. (Norme 5.8.3 m))
  - o Ajouter l'incertitude de mesure (SH Ref 20 p16)
  - o Ajouter le logotype du COFRAC ou une référence textuelle à l'accréditation (SH Ref 20 p16)
- Procédure pour avertir immédiatement un médecin si résultat critique (Norme 5.8.7)  
+ Définir les seuils d'alerte avec les cliniciens (Norme 5.8.8)  
+ Enregistrement des mesures prises avec date, heure, nom de la personne responsable, nom de la personne prévenue, résultat (Norme 5.8.10)
- ATTENTION : pas de résultats provisoires !!! il ne faut pas que les résultats soient envoyés dans les services tant qu'ils n'ont pas été validés biologiquement (Norme 5.8.9 + SH Ref 02 p37)
- Procédure pour la diffusion des résultats (Norme 5.8.13)
- Politique + Procédure pour le rendu des résultats par téléphone  
+ Enregistrement de ces transmissions (Norme 5.8.14)
- Politique + Procédure pour la modification des comptes rendus  
+ Enregistrement sur le compte rendu de la date, l'heure et le nom du responsable  
+ Enregistrement du compte rendu initial (Norme 5.8.15) avec identification comme ayant été modifié ((Norme 5.8.16)  
(Si pas possible, utiliser un registre)
- Procédure pour les commentaires et interprétation (SH Ref 20 p28)

## A faire pour l'analytique

- Déterminer les incertitudes des résultats (Norme 5.6.2)
- Surveiller les résultats des contrôles qualité (Norme 5.6.4)

## Annexe 11 : Liste des procédures citées dans le dossier de demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie

	Procédure	Application	Inactivation	Statut
PG-LA-AN-01	Rédaction d'une procédure d'analyse	15/11/96	27/08/04	A réviser
PG-TS-AN-01	Procédure de stockage et conservation des archives	05/07/01	05/01/05	A réviser
PG-TS-AN-14	Procédure de sauvegarde informatique des données du laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie par la D.S.I.T	19/03/03	19/09/06	A réviser
PG-TS-AN-03	Procédure générale de gestion de la liste des analyses réalisées dans le Service	09/07/03	09/01/07	A réviser
PG-TS-MA-02	Procédure de sélection des fournisseurs de matériel pour le laboratoire de pharmacologie et toxicologie	04/09/03	04/03/07	A réviser
PS-UR-CQ-01	Procédure d'organisation et de gestion des CQI en secteur UR	24/10/03	24/04/07	A réviser
PG-LA-MA-01	Nettoyage du matériel d'analyse et élimination du matériel souillé	19/05/04	19/11/07	A réviser
PG-TS-PE-01	Procédure d'accès et de manipulation dans les locaux de Pharmacologie et Toxicologie	23/08/04	23/02/08	A réviser
PS-ML-CQ-01	Gestion des CQI en secteur Masse Liquide	12/01/05	en cours	A réviser
PG-TS-PE-02	Procédure opératoire générale d'organisation du service (Hors secteurs "pharmacovigilance" et "antenne médicale de prévention du dopage")	20/09/07	en cours	A réviser
PG-LA-CQ-01	Procédure générale d'organisation et de gestion des Contrôles de Qualité Externe (CQE) au sein du laboratoire	17/12/07	17/06/11	Active
PS-CG-CQ-01	Gestion des CQI en secteur Chromatographie Gazeuse	20/02/08	20/08/11	Active
PG-TS-AN-13	Procédure de sous-traitance	01/03/08	01/09/11	Active
PG-TS-EC-01	Prise en charge et suivi des analyses de toxicologie médico-légale et gestion des échantillons correspondants	30/06/08	en cours	Active
PS-AA-(AML)-AN-01	Recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS	14/11/08	30/04/12	A réviser
PS-CL-CQ-01	Procédure des CQI en secteur Chromatographie en phase liquide (CL)	27/02/09	27/08/12	Active
PG-LA-CQ-02	Système de management de la qualité: suivi des travaux non conformes	07/05/09	07/11/12	Active
PG-TS-AQ-02	Revue de direction	20/10/09	20/04/13	Active
PS-UR-EC-01	Procédure générale de réception des demandes d'analyses et de gestion des échantillons correspondants	02/11/09	02/05/13	Active
PS-LA-MA-03	Procédure de vérification des balances	30/12/09	30/06/13	Active
PS-AA-MA-06	Procédure d'utilisation et de maintenance de l'ICP-MS 6100 DRC	22/03/10	22/09/13	Active
PS-AA-CQ-01	Procédure de gestion des Contrôle de Qualité Interne (CQI) dans secteur analyses atomiques	21/05/10	21/11/13	Active
PS-LA-MA-01	Procédure de vérification des micropipettes	30/06/10	30/12/13	Active
PG-TS-AN-18	Procédure de gestion de la portée flexible	02/07/10	02/01/14	Active
PG-TS-DO-01	Procédure de gestion de la documentation assurance qualité	12/07/10	12/01/14	Active
PG-TS-CQ-02	Procédure générale d'organisation et de gestion des audits internes	13/07/10	13/01/14	Active
PG-TS-PE-04	Habilitation du personnel	15/07/10	15/01/14	Active
PS-AA-CQ-03	Procédure de validation des méthodes analytiques des techniques ICP-AES et ICP-MS dans le secteur AA et méthodologie d'estimation de l'incertitude de mesure	15/07/10	15/01/14	Active
PG-TS-(AML)-CQ-01	Procédure de validation des méthodes analytiques appliquée aux analyses de toxicologie médico-légale et méthodologie d'estimation de l'incertitude de mesure	15/07/10	15/01/14	Active
PG-TS-AN-02	Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique	30/07/10	30/01/14	Active
PG-LA-CM-01	Gestion des réactifs, substances et solutions de référence	30/09/10	30/03/14	Active
PG-LA-MA-03	Métrologie des températures	30/11/10	30/05/14	Active
	Manuel qualité			Active

# Annexe 12 : Feuille de prescription avant la mise en conformité par rapport à la norme ISO 15189



## ORDONNANCE MÉDICALE

**SERVICE DE PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE**  
Professeur G. LACHÂTRE - Professeur P. MARQUET  
Docteur J.-M. GAULIER - Docteur F. SAINT-MARCOUX - Professeur C. MOESCH  
**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**  
Professeur L. MERLE

Renseignements obligatoires pour prise en compte de la demande \*

Etiquette patient * N° d'entrée : _____ Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____	Service demandeur * _____ _____ _____	Prélèvement * Date : ____ / ____ / ____ Heure : ____ h ____	Réservé laboratoire
--	--	---	---------------------

GAZOMETRIE SANGUINE		
Gaz du sang artériel		4
Gaz du sang veineux		4
Gaz du sang capillaire		5
pH - bicarbonates		4
Carboxyhémoglobine		4
Méthémoglobine		4
Dialyse :	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>

ELEMENTS COURANTS SANGUINS		
Calcium ionisé		1
Cuivre sérique		1
Fer + capacité		1
Magnésium		1
Sélénium		1
Zinc		1

Légende	
1 -	Tube sec sans gel réparateur
2 -	Tube héparinate de sodium
3 -	Tube EDTA
4 -	Seringue héparinée
5 -	Tube capillaire hépariné

DOSAGE SANGUIN DES MEDICAMENTS - Suivi Thérapeutique Pharmacologique			
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>	<b>NEUROLEPTIQUES</b>	<b>ANTIDEPRESSEURS</b>	<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>
AMIODARONE 1	ACEPROMAZINE 1	AMINEPTINE 1	AC. MYCOPHENOLIQUE 3
CIBENZOLINE 1	ACEPROMETAZINE 1	AMITRYPTILINE 1	CICLOSPORINE I) T0 I) T2 3
DISOPYRAMIDE 1	ALIMEMAZINE 1	AMOXAPEM 1	EVEROLIMUS 3
FLECAINIDE 1	AMISULPRIDE 1	CITALOPRAM 1	SIROLIMUS 3
HYDROQUINIDINE 1	CARPIPRAMINE 1	CLOMIPRAMINE 1	TACROLIMUS 3
QUINIDINE 1	CHLORPROMAZINE 1	DESIPRAMINE 1	<b>ANTIFONGIQUES</b>
<b>ANTIBIOTIQUES</b>	CLOZAPINE 1	DOSULEPINE 1	AMPHOTERICINE B 1
AMIKACINE <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> TR 1	CYAMEMAZINE 1	DOXEPINE 1	FLUCONAZOLE 1
GENTAMICINE <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> TR 1	DROPERIDOL 1	FLUOXETINE 1	FLUCYTOSINE 1
TEICOPLANINE <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> TR 1	FLUANISONE 1	FLUVOXAMINE 1	KETOCONAZOLE 1
TOBRAMYCINE <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> TR 1	FLUPENTIXOL 1	IMIPRAMINE 1	ITRACONAZOLE 1
VANCOMYCINE <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> TR 1	HALOPERIDOL 1	MAPROTILINE 1	POSACONAZOLE 1
<b>ANTIPILEPTIQUES</b>	LEVOMEPRAMAZINE 1	MIANSERINE 1	VORICONAZOLE 1
AC. VALPROIQUE 1	LOXAPINE 1	MIRTAZAPINE 1	<b>MEDICAMENTS DIVERS</b>
CLOBAZAM 1	PIMOZIDE 1	NORTRYPTILINE 1	CAFEINE 1
CLONAZEPAM 1	PIPAMPERONE 1	PAROXETINE 1	COLCHICINE 1
DIAZEPAM 1	PIPOTIAZINE 1	QUINUPRAMINE 1	DIGOXINE 1
ETHOSUXIMIDE 1	PROCHLORPROMAZINE 1	SERTRALINE 1	ISONIAZIDE 1
FELBAMATE 1	PROMETHAZINE 1	TIANEPTINE 1	PARACETAMOL 1
GABAPENTINE 1	PROPERICIAZINE 1	TRAZODONE 1	THEOPHYLLINE 1
LAMOTRIGINE 1	RISPERIDONE 1	TRIMIPRAMINE 1	LITHIUM 2
LEVETIRACETAM 1	SULPIRIDE 1	VENLAFAXINE 1	<b>AUTRES</b>
OXCARBAZEPINE 1	SULTOPRIDE 1	VILOXAZINE 1	
PHENOBARBITAL 1	THIOPROPERAZINE 1	<b>ANTICANCEREUX</b>	
PHENYTOINE 1	THIORIDAZINE 1	DERIVES DU PLATINE 2	
PRIMIDONE 1	TIAPRIDE 1	METHOTREXATE 1	
TOPIRAMATE 1	TRIFLUOPERAZINE 1		
VIGABATRIN 1			

<b>Renseignements concernant les médicaments à doser</b> SPECIALITE à doser : _____ POSOLOGIE : _____ ADMINISTRATION : <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Continu DATE DE DEBUT DE TRAITEMENT : ____ / ____ / ____ DERNIERE ADMINISTRATION Date : ____ / ____ / ____ Heure : ____ h ____	<b>Contexte de la demande :</b> ADAPTATION DE POSOLOGIE <input type="checkbox"/> INEFFICACITE <input type="checkbox"/> EFFETS INDESIRABLES <input type="checkbox"/> SIGNES DE SURDOSAGE <input type="checkbox"/> AUTRE : _____
---	---

Secrétariat : poste 56140  
Salle de garde : poste 51089

Prescripteur :	Signature :
----------------	-------------

S	LG	U	RECHERCHE et/ou DOSAGE DE TOXIQUES // INTOXICATION	S	LG	U
			SCREENING (recherche large de xénobiotiques)	1	7	10
<b>MEDICAMENTS</b>						
			ANTICOAGULANTS ORAUX	1	7	10
			ANTIDEPRESSEURS	1	7	10
			ANTIÉPILEPTIQUES	1	7	10
			BARBITURIQUES (autres que phénobarbital)	1	7	10
			BENZODIAZEPINES	1	7	10
			BETA BLOQUANTS	1	7	
			DIURETIQUES	1	7	10
			MEPROBAMATE	1	7	10
			NEUROLEPTIQUES	1	7	
			PARACETAMOL	1	7	10
			SALICYLES	1	7	10
			ZOLPIDEM	1	7	10
			ZOPICLONE	1	7	10
			AUTRES		*	
<b>DROGUES ET PRODUITS DE SUBSTITUTION</b>						
			AMPHETAMINES	1	7	10
			CANNABIS	1	7	10
			COCAÏNE	1	7	10
			OPIACÉS	1	7	10
			BUPRENORPHINE	2		10
			METHADONE et EDDP	2		10
			LSD	1		10
			AUTRES			
<b>TOXIQUES</b>						
			ANTICOAGULANTS (raticides, rodenticides)	1	7	
			CYANURES	2		
			ETHANOL	5	7	10
			ETHYLGLUCURONIDE			10
			ETHYLENE GLYCOL	1	7	10
			METHANOL	1	7	10
			PRODUITS VOLATILS	2	7	10
			STRYCHNINE	2	7	10
			THIOCYANATES			10
			AUTRES		*	
<b>PESTICIDES et/ou métabolites</b>						
			CARBAMATES		*	
			CHLORALOSE	2	7	10
			GLYPHOSATE		*	
			ORGANOPHOSPHORES et/ou métabolites		*	
			PARAQUAT	2	7	10
			PYRETHRINOÏDES		*	
			AUTRES		*	

NEUROMÉDIATEURS / ENZYMES	
<b>SANG</b>	
CATECHOLAMINES LIBRES	6
DÉRIVÉS METHOXYLES TOTAUX	6
SEROTONINE	6
CHOLINÉSTÉRASES	2
<b>URINES</b>	
Diurèse :	ml/24 h
CATECHOLAMINES LIBRES	9
DÉRIVÉS METHOXYLES TOTAUX	9
VMA	9
HVA	9
5 HIA A	9
<b>LIQUIDE AMNIOTIQUE</b>	
CHOLINÉSTÉRASES	

PSYCHOTROPES DANS LES CHEVEUX		
CH	AMPHETAMINES	*
CH	BENZODIAZEPINES	*
CH	CANNABINOÏDES	*
CH	COCAÏNE ET MÉTABOLITES	*
CH	OPIOÏDES	*
	AUTRES	*

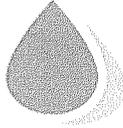
<p><b>Renseignements concernant l'intoxication :</b></p> <p>Nom commercial ou nom chimique du produit : _____</p> <p>Dose probable ingérée : _____</p> <p>Date et heure probable de l'intoxication : ____ / ____ / ____</p>	<p><b>Signes cliniques et/ou biologiques :</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
---	---

S	LG	U	ELEMENTS	S	LG	U
			ALUMINIUM	6		10
			ARSENIC	2/4		10
			BROME			10
			CADMIUM	2/4		10
			CHROME	2/4		10
			COBALT	2/4		10
			FLUORURES	1		10
			IODE	2/4		10
			LITHIUM	2/4		10
			MANGANÈSE	2/4		10
			MERCURE	2/4		8/10
			PLATINE	2/4		
			PLOMB	2/4		8/10
			SCREENING METAUX	2/4		
			AUTRES	*		*
<b>ELEMENTS DANS LES CHEVEUX</b>						
CH			ARSENIC		*	
CH			MERCURE		*	

Légende	
1	- Tube sec sans gel séparateur
2	- Tube héparinate de sodium
3	- Tube EDTA
4	- Tube EDTA éléments traces
5	- Tube fluorure de sodium
6	- Tubes délivrés au laboratoire
7	- Echantillon de liquide gastrique
8	- Echantillon des urines de 24 h
9	- Urines de 24 h (bocal)
10	- Echantillon d'urine (miction)
* Nous contacter au préalable	
CH	: cheveux
LG	: liquide gastrique
S	: sang
U	: urine

# Annexe 13 : Ordonnance médicale spécifique au dosage de la plombémie

## ORDONNANCE MEDICALE



Pharmacologie,  
toxicologie et  
pharmacovigilance  
☎ 05 55 05 61 40



OLE  
biologie - hygiène

### DOSAGE DE LA PLOMBÉMIE

Etiquette patient \*

N° d'entrée :  
NOM :  
Prénom :  
Date de Naissance :  
Sexe :

Service demandeur \*

Prélèvement \*

Date : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
Heure : \_\_\_ h \_\_\_  
NOM DU PRELEVEUR  
assurant l'identification  
du prélèvement :  
Qualité :

Contexte \* :

- Exposition professionnelle
- Saturnisme infantile
- Autre(s)
- Renseignement(s) clinique(s) :

- Joindre la fiche de prélèvement correspondante
- Joindre la fiche *Cerfa* 12378\*01
- Compléter la case « renseignements cliniques »

Prélèvement \* :

- Veineux
- Capillaire
- Sang de cordon

3 mL de sang sont nécessaires, prélevés dans **1 tube à bouchon bleu roi, EDTA K<sub>2</sub>, éléments trace** (à demander au laboratoire), **ou 1 tube à bouchon vert foncé, héparinate de sodium.**

Le prélèvement a été réalisé suivant les recommandations de prélèvement, en limitant la contamination. \*

(Se reporter au catalogue général des examens de laboratoire (Hermès) et au manuel de prélèvement)

Réception au laboratoire

DATE : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
HEURE : \_\_\_ h \_\_\_  
VISA DU RESPONSABLE  
DE LA RÉCEPTION :

Prescripteur \*

Tampon ou nom lisible :                      Signature :

\* : Renseignements obligatoires

## Annexe 14 : Fiche de prélèvement pour le dosage de la plombémie dans le cadre d'une exposition professionnelle



Pharmacologie,  
toxicologie et  
pharmacovigilance

Tél : 05 55 05 61 40

Fax : 05 55 05 61 62

E-mail : Toxico.Med-Leg@chu-limoges.fr

### FICHE DE PRELEVEMENT POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBÉMIE DANS LE CADRE D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Demandeur : .....

Adresse postale : .....

Téléphone : .....

E-mail : .....

Destinataire des résultats : .....

Adresse postale : .....

Téléphone : .....

E-mail : .....

Facturation à :

Nom : .....

Adresse : .....

Nom de l'Entreprise : .....

Identification du salarié :

Nom/Prénom : .....

Date de naissance : .....

Sexe : .....

Poste de travail : .....

Date d'envoi : .....

Secteur d'activité : .....

Date d'analyse : .....

Type de prélèvement (sang total):

Veineux

Capillaire

Sang de cordon

Moment de prélèvement :

Début de prise de poste (préconisé) : date : .....heure : .....

Autre : .....

**Le prélèvement doit être effectué en dehors du lieu de travail, suivant les recommandations de prélèvement et en limitant la contamination (le salarié ne doit pas porter ses vêtements de travail).**

**Se reporter au manuel de prélèvement du CHU et au catalogue général des analyses du CHU disponibles sur le site internet : [http://www.chu-limoges.fr/catalogue\\_examens\\_labos/](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/)**

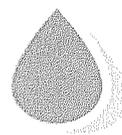
Description de l'activité (description sommaire : produits utilisés, quantité...) :

.....

Protection collective (type de protection (ex : ventilation)) : .....

Protection individuelle (port de masque, de gant,...) : .....

Tabagisme : Oui / Non



# Note d'information Plombémie

**A compter du ..., les ordonnances de prescription de plombémie sont spécifiques (ne plus utiliser les feuilles de prescription bleues).**

Un lien est disponible pour imprimer cette ordonnance dans Hermès, Applications, au niveau du catalogue général des examens, à l'examen « plomb dans le sang total » :  
[http://www.chu-limoges.fr/catalogue\\_examens\\_labos/](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/)

**ATTENTION** : tous les items doivent être dûment complétés.

Rappels :

- En cas d'exposition professionnelle, joindre à l'ordonnance médicale, la fiche de prélèvement correspondante.
- En cas de patient mineur, joindre à l'ordonnance médicale, la fiche CERFA 12378\*01 : surveillance des plombémies, saturnisme chez l'enfant mineur.

Un lien pour imprimer ces fiches est disponible sur cette même page internet.

- Les tubes de prélèvement EDTA éléments trace sont à votre disposition au laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance.

## Annexe 16 : Instructions pour la réception d'une demande de dosage de plombémie

### Instructions pour la réception d'une demande de dosage de plombémie

- Le dosage de la plombémie peut être demandé dans différents contextes :
  - Dans le cas d'un **patient mineur**, la demande doit être accompagnée d'une **fiche Cerfa 12378\*01** (le saturnisme infantile fait l'objet d'un système national de surveillance et est une maladie à déclaration obligatoire). La partie dédiée au prescripteur doit être renseignée.
  - Dans le cadre d'une **exposition professionnelle**, la demande doit être accompagnée de la **fiche de prélèvement** correspondante.
  - Dans tout autre cas, les renseignements cliniques doivent être notés sur l'ordonnance médicale.
- Vérification de la prescription :

Pour une demande de dosage de plomb dans le sang, vérifier que chaque spécimen est accompagné de l'**ordonnance médicale « dosage de la plombémie »** dûment complétée par le prescripteur :

  - Etiquette patient ou Nom, prénom, date de naissance, sexe du patient
  - Nom et qualité du prescripteur
  - Identification du préleveur
  - Date et heure de prélèvement
  - Type de prélèvement
  - Case cochée : « le prélèvement a été réalisé suivant les recommandations de prélèvement, en particulier limitant la contamination »
  - Renseignements cliniques pertinents si contexte « autre »
- Dès réception du prélèvement, noter sur l'ordonnance :
  - la date et l'heure de réception de l'échantillon
  - les initiales du responsable de la réception.
- Vérifier la conformité des tubes : tube à bouchon vert (héparinate de sodium) ou tube à bouchon bleu roi « trace élément K2 EDTA ».
- Enregistrement dans Glms : renseigner, en plus des items classiques :
  - La date et l'heure de réception
  - L'identité du responsable de la réception
  - Le nombre de spécimens reçus
- Conservation pré-analytique : après identification, les prélèvements en attente d'analyse sont conservés en chambre froide (B 036) à +4°C environ, dans le bac prévu à cet effet et identifié « Métaux ».

#### Remarques :

- Un lien pour obtenir l'ordonnance médicale « dosage de la plombémie », la fiche *Cerfa* 12378\*01 et la fiche de prélèvement dans le cadre d'une exposition professionnelle est disponible dans le catalogue des examens de laboratoire (Hermès).
- Les tubes à bouchon bleu roi « trace élément K2 EDTA » sont stockés en pièce de garde au laboratoire et sont à distribuer aux services à leur demande.

#### En cas de non-conformité, la personne au poste de réception :

- **Téléphone** systématiquement au prescripteur ou au préleveur pour obtenir les renseignements manquants.
- **Appose le tampon « non conformité »** sur l'ordonnance médicale

# Annexe 17: Fiche de l'examen « plomb dans le sang total » du catalogue général des examens de laboratoire



## Catalogue des examens de laboratoire

Retour

Fiche de l'examen :

Titre examen : Plomb dans le sang total  
Médicif : 17712010

Mots-clés :

plomb, plombémie, saturnisme

Laboratoire prestataire :

Description particulière :

Pharmacovigilance et toxicologie - Pharmacovigilance | Infos sur le laboratoire  
3 ml de sang total au minimum sont nécessaires pour réaliser cette analyse. Le tube de prélèvement "Trace Élément (2 EDTA) (6 ml)" est à retourner au laboratoire. Dans le cadre d'une exposition professionnelle jointe l'ordonnance médicale spécifique et la fiche de prélèvement spécifique. Dans le cadre du saturnisme infantile, jointe l'ordonnance médicale spécifique et la bordereau Certi n° 12378/01 intitulé "Surveillance des plombémies-Saturnisme chez l'enfant mineur". Dans tous les autres cas jointe l'ordonnance médicale spécifique.

Description acheminement :

Acheminement normal

Cotation :

R60

Code NAFM :

0606

Phx :

16.2 €

Délai de réalisation :

De 1 à 7 jours

Délai de conservation :

1 semaine

Mise en séroneuse (état illimité) :

Non

Examen pouvant être réalisé en urgence :

Non

Tube(s) ou réceptier(s) correspondant :

- SAS** AUTRE
- IMC**
-  Vial

Tube "Trace Élément (2 EDTA)" - délivré par le laboratoire OU

Héparine de sodium (NH) 13x100 6 ml

| Contacts |

CHU Limoges : 2, avenue Martin Luther King 87043, Limoges cedex - Tél. 05 55 05 56 56

Plan d'accès | Contact | L'avis d'avis | Plan d'avis | Horaires réguliers

Terminé

Internet

75%

# Annexe 18 : Fiche technique des laboratoires Becton-Dickinson concernant les tubes Vacutainer® éléments trace avec EDTA Dipotassique (Trace élément K2E, Becton-Dickinson, ref : 368381)

## Fiche Technique

### Tubes BD Vacutainer® avec bouchon sécurité BD Hemogard™ 368380 - 368381



Tubes à prélèvement de sang, en PET, sous vide, stériles, pour dosage des éléments traces.

#### Caractéristiques générales

- Matériaux**
- Tube : Polyéthylène terephthalate de grade médical
  - Bouchon : Bouchon BD Hemogard™ : Bouchon obturateur en élastomère de synthèse (bromobutyl), avec un traitement spécifique, recouvert d'un capuchon plastique (résine de polyéthylène de faible densité, Du Pont 20)
  - Niveau maximal d'éléments traces : Après extraction à l'eau ou à l'acide dans le tube bouché pendant 4h, les dosages sont réalisés par spectroscopie d'absorption atomique. Les résultats obtenus se situent en dessous des limites suivantes:

Limites supérieures							
Elément trace	µg / l	Elément trace	µg / l	Elément trace	µg / l	Elément trace	µg / l
Antimoine	-	Calcium	150*	Fer	25	Manganèse	1.5
Arsenic	0.2	Chrome	0.5	Plomb	0.3	Mercuré	3.0**
Cadmium	0.1	Cuivre	5.0	Magnésium	40*	Zinc	40.0*
Sélénium	0.6	*Absorption atomique de flamme		**Absorption atomique de vapeur froide			

Ne contient pas de latex

- Stérilité**
- Intérieur du tube stérile : 10<sup>-6</sup> SAL (SAL = Sterility Assurance Level = Niveau d'Assurance de Stérilité)
  - Mode de stérilisation: par irradiation (rayon Gamma) conforme à la directive de contrôle européenne EN 552 : 1994
- Normes**
- ISO 6710 & EN 14820
- Marquage CE**
- Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro – Classe : non Annexe II Directive européenne 98/79 /CEE en vigueur depuis le 07/06/2000 Auto-déclaration de conformité (disponible sur demande)
- Conservation**
- Durée de vie du produit : 12 mois
  - Conditions de conservation : Tenir à l'abri de la chaleur
- Conditionnement**
- Portoir (en polystyrène) filmé : 100 tubes
  - Unité de vente : carton de 10 x 100 tubes
- Précaution d'utilisation**
- Les tubes pour le dosage des éléments traces n'ont pas été validés pour l'aluminium du fait de la variabilité liée aux durées de conservation avant analyse et à la variabilité inter-laboratoires.



#### Caractéristiques spécifiques

Référence du produit	368380	368381
Site de Fabrication	BD Sumter (USA) Certification ISO 13485 par le NSAI n° MD 19.1714	BD Broken Bow (USA) Certification ISO 13485 par le NSAI n° MD 19.2017
Diamètre externe du tube	13 mm	13 mm
Hauteur du tube (sans le bouchon)	100 mm	100 mm
Vide nominal (volume de prélèvement)	6 ml	6 ml
Additif	Activateur de coagulation : micro-particules de silice (spray dry)	Anticoagulant : EDTA K2 (10.8 mg) (spray dry)
Couleur du bouchon	Bleu roi	
Etiquetage : Type d'étiquette unitaire	Papier (blanche)	
Etiquetage : Bande indicative du niveau de remplissage optimal pour une pression atmosphérique de 760 mmHg.	oui	

BD Diagnostics - Preanalytical Systems



## Fiche Technique (suite)

### Etiquetage

Etiquetage de type symbolique (norme EN 980)

	Etiquetage unitaire Etiquette papier	Portoir 100 tubes	Carton 10 x 100 tubes
Nom du fabricant, adresse, pays de fabrication	x	x	
Marque déposée Vacutainer et/ou marque déposée BD	x	x	x
Référence du produit - Vide nominal (volume de prélèvement)	x	x	x
Mention "STERILE" et mode de stérilisation	x	x	x
Nature de l'additif (code alphanumérique), concentration et volume (si applicable), rappel du code couleur	x	x	x
Marquage CE, Produit à usage unique	x	x	x
N° de lot, date de péremption	x	x	
Recommandations d'utilisation sous forme graphique		x	
Visualisation du tube et rappel du code couleur		x	x
Dimensions du tube (sans le bouchon)		x	x
Conditions de conservation		x	x
Nombre d'unités produit contenues dans l'emballage		x	x
Code à barre primaire (UCC/EAN 128): identification produit		x	x
Code à barre secondaire (UCC/EAN 128): quantité, date de péremption, lieu de fabrication, n° de lot			x

### Recommandations d'utilisation

Le délai maximum avant centrifugation et la durée de conservation mentionnés sont des indications générales.

- **Prélèvement**
  - Bras du patient incliné vers le bas et tube en dessous du point de ponction
  - Désinfecter le site de ponction
  - Ne pas excéder 1 min pour la durée de pose du garrot
  - Homogénéiser le tube par 6 retournements lents
- **Ordre de prélèvement** (basé sur les recommandations CLSI)
  - 1) Flacons pour hémoculture
  - 2) Tube sans additif
  - 3) Tube pour l'étude de la coagulation (citrate / CTAD)
  - 4) Tubes avec additif : Gel séparateur de sérum, Héparine, EDTA, Citrate pour VS, Fluorure/Oxalate, Iodoacétate, ACD, Aprotinine, et en dernière position le tube Thrombine.

		368380 (silice)	368381 (EDTA K2)
• <b>Traitement</b>	Délai min. avant centrifugation	60 min après le prélèvement	Néant
	Conditions de centrifugation	Conditions générales : ≤1300g – 10 minutes	

- **Conservation de l'échantillon**
  - Variable selon les paramètres.
  - Le tube doit être conservé en position verticale, bouchon vers le haut.

### Bibliographie non exhaustive

- Approved Guideline NCCLS C38-A Vol. 17 No. 13 « Control of Preanalytical Variation in Trace Element Determinations ».
- BD Vacutainer® Trace Element Plus Tube Technical Brief
- Poster Mr Poupon – Congrès du CNBH – Octobre 2007

TP22 / Tubes PET Trace Eléments / Juin 2008



## Annexe 19 : Protocole pour évaluer le relargage de plomb et sa stabilité au sein de différents tubes de prélèvement

### Protocole pour évaluer le relargage de plomb et sa stabilité dans le temps au sein de différents tubes de prélèvement

#### Objectifs :

- Vérifier que les tubes *Vacutainer*® avec héparinate de sodium (NH, Becton-Dickinson, ref: 367 876) et les tubes *Vacutainer*® avec EDTA Dipotassique (K2E, Becton-Dickinson, ref: 367864) peuvent être utilisés dans le cadre d'un dosage de plombémie ; c'est à dire s'assurer qu'ils sont exempts de plomb en comparaison avec les tubes *Vacutainer*® éléments trace avec EDTA Dipotassique (Trace élément K2E, Becton-Dickinson, ref: 368381).
- Vérifier la stabilité dans le temps de la concentration en plomb dans ces 3 types de tubes.

#### Protocole :

##### 1<sup>er</sup> test :

- Matrice : eau purifiée additionnée d'acide nitrique à 2%
- Tubes :
  - o EDTA K2 Trace élément
  - o EDTA K2
  - o NH
- Mesure : plomb
- Technique : ICP-MS
- Appareil : Perkin-Elmer ICP-MS ELAN 6100 DRC (secteur Analyses Atomiques)
- Mode opératoire : se référer à la procédure interne PS-AA-(AML)-AN-01 : recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS
- Dosage à J+24h, J+4 jours et J+8 jours

##### 2<sup>ème</sup> test :

- Matrice : sang de patient avec faible teneur en plomb
- Tubes :
  - o EDTA K2 Trace élément
  - o EDTA K2
  - o NH
- Mesure : plomb
- Technique : ICP-MS
- Appareil : Perkin-Elmer ICP-MS ELAN 6100 DRC (secteur Analyses Atomiques)
- Mode opératoire : se référer à la procédure interne PS-AA-(AML)-AN-01 : recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS
- Dosage à J0, J+8 jours, J+15 jours et J+30 jours

##### 3<sup>ème</sup> test :

- Matrice : sang de patient avec forte teneur en plomb
- Tubes :
  - o EDTA K2 Trace élément
  - o EDTA K2
  - o NH
- Mesure : plomb

- Technique : ICP-MS
- Appareil : Perkin-Elmer ICP-MS ELAN 6100 DRC (secteur Analyses Atomiques)
- Mode opératoire : se référer à la procédure interne PS-AA-(AML)-AN-01 : recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS
- Dosage à J0, J+8 jours, J+15 jours et J+30 jours

Pour tous les tests, les tubes en attente d'être dosés sont stockés en chambre froide à 4°C environ.

## Résultats :

<b>1<sup>er</sup> test</b> (matrice : eau purifiée 2% HNO <sub>3</sub> )	<b>Concentration en Pb (µg/L)</b>		
	<b>J0</b>	<b>J+4 jours</b>	<b>J+8 jours</b>
<b>Date</b>	<b>04/04/2011</b>	<b>07/04/2011</b>	<b>11/04/2011</b>
<b>EDTA K2 Trace élément</b>	0,28	0,89	0,26
<b>NH</b>	0,34	0,69	0,23
<b>EDTA K2</b>	0,35	0,69	0,44

<b>2<sup>ème</sup> test</b> (matrice : sang avec faible teneur en plomb)	<b>Concentration en Pb (µg/L)</b>			
	<b>J0</b>	<b>J+8 jours</b>	<b>J+15 jours</b>	<b>J+30 jours</b>
<b>Date</b>	<b>28/03/2011</b>	<b>04/04/2011</b>	<b>11/04/2011</b>	<b>25/04/2011</b>
<b>EDTA K2 Trace élément</b>	11,0	10,4	11,1	10,5
<b>NH</b>	10,9	10,4	10,7	10,6
<b>EDTA K2</b>	10,8	10,4	10,8	10,7

<b>3<sup>ème</sup> test</b> (matrice : sang avec forte teneur en plomb)	<b>Concentration en Pb (µg/L)</b>			
	<b>J0</b>	<b>J+8 jours</b>	<b>J+15 jours</b>	<b>J+30 jours</b>
<b>Date</b>	<b>07/04/2011</b>	<b>14/04/2011</b>	<b>21/04/2011</b>	<b>05/05/2011</b>
<b>EDTA K2 Trace élément</b>	82,6	82,1	83,1	83,1
<b>NH</b>				
<b>EDTA K2</b>				

## Exploitation des résultats :

### 1<sup>er</sup> test (matrice : eau purifiée 2% HNO<sub>3</sub>)

#### Repeated measures Anova

Number of subjects	3
--------------------	---

#### Sphericity

Method	Epsilon
Greenhouse-Geisser	0,702
Huynh-Feldt	1,000

#### Test of Within-Subjects Effects

Source of variation		Sum of Squares	DF	Mean Square	F	P
Factor	Sphericity assumed	0,387	2	0,194	16,68	0,011
	Greenhouse-Geisser	0,387	1,405	0,276	16,68	0,029
	Huynh-Feldt	0,387	2,000	0,194	16,68	0,011
Residual	Sphericity assumed	0,0465	4	0,0116		
	Greenhouse-Geisser	0,0465	2,809	0,0165		
	Huynh-Feldt	0,0465	4,000	0,0116		

#### Trend analysis

Trend	t	DF	Significance
Linear	-0,2306	2	P = 0,8391
Quadratic	-4,6103	2	P = 0,0440

#### Within-subjects factors

Factor	Mean	Std. Error	95% CI
J0	0,3233	0,02186	0,2293 to 0,4174
J4	0,7567	0,06667	0,4698 to 1,0435
J8	0,3100	0,06657	0,02786 to 0,5921

#### Pairwise comparisons

Factors	Mean Difference	Std. Error	P <sup>a</sup>	95% CI <sup>a</sup>
J0 - J4	-0,433	0,0884	0,1175	-1,109 to 0,243
J0 - J8	0,0133	0,0578	1,0000	-0,429 to 0,456
J4 - J8	0,433	0,0884	0,1175	-0,243 to 1,109
J4 - J0	0,447	0,110	0,1666	-0,394 to 1,287
J8 - J0	-0,0133	0,0578	1,0000	-0,456 to 0,429
J8 - J4	-0,447	0,110	0,1666	-1,287 to 0,394

<sup>a</sup> Bonferroni corrected

#### Plot means

D'après le 1<sup>er</sup> test, pour tous les résultats, la probabilité qu'il y a une différence entre les valeurs comparées est significative ( $p > 0,05$ ) donc on peut conclure que les résultats sont significativement identiques entre eux.

## 2<sup>ème</sup> test (matrice : sang avec faible teneur en plomb)

### Repeated measures Anova

Number of subjects	3
--------------------	---

#### Sphericity

Method	Epsilon
Greenhouse-Geisser	0,431
Huynh-Feldt	0,887

#### Test of Within-Subjects Effects

Source of variation		Sum of Squares	DF	Mean Square	F	P
Factor	Sphericity assumed	0,503	3	0,168	9,57	0,011
	Greenhouse-Geisser	0,503	1,293	0,389	9,57	0,065
	Huynh-Feldt	0,503	2,660	0,189	9,57	0,015
Residual	Sphericity assumed	0,105	6	0,0175		
	Greenhouse-Geisser	0,105	2,587	0,0406		
	Huynh-Feldt	0,105	5,320	0,0197		

#### Trend analysis

Trend	t	DF	Significance
Linear	-1,5882	2	P = 0,2532
Quadratic	1,9415	2	P = 0,1917
Cubic	-3,7700	2	P = 0,0637

#### Within-subjects factors

Factor	Mean	Std. Error	95% CI
J0	10,9000	0,05774	10,6516 to 11,1484
J8	10,4000	0,0000	10,4000 to 10,4000
J15	10,8667	0,1202	10,3496 to 11,3838
J30	10,6000	0,05774	10,3516 to 10,8484

#### Pairwise comparisons

Factors		Mean Difference	Std. Error	P <sup>a</sup>	95% CI <sup>a</sup>
J0	- J8	0,500	0,0577	0,0784	-0,128 to 1,128
	- J15	0,0333	0,0882	1,0000	-0,927 to 0,993
	- J30	0,300	0,115	0,7301	-0,957 to 1,557
J8	- J0	-0,500	0,0577	0,0784	-1,128 to 0,128
	- J15	-0,467	0,120	0,3623	-1,775 to 0,842
	- J30	-0,200	0,0577	0,4451	-0,828 to 0,428
J15	- J0	-0,0333	0,0882	1,0000	-0,993 to 0,927
	- J8	0,467	0,120	0,3623	-0,842 to 1,775
	- J30	0,267	0,167	1,0000	-1,548 to 2,081
J30	- J0	-0,300	0,115	0,7301	-1,557 to 0,957
	- J8	0,200	0,0577	0,4451	-0,428 to 0,828
	- J15	-0,267	0,167	1,0000	-2,081 to 1,548

<sup>a</sup> Bonferroni corrected

Plot means

D'après le 2<sup>ème</sup> test, pour tous les résultats, la probabilité qu'il y a une différence entre les valeurs comparées est significative ( $p > 0,05$ ) donc on peut conclure que les résultats sont significativement identiques entre eux.

### **3<sup>ème</sup> test (matrice : sang avec forte teneur en plomb)**

Exploitation statistique non réalisée car il manque des données

#### **Conclusion :**

Les résultats ont été exploités à l'aide du logiciel MedCalc<sup>®</sup>, grâce au test statistique Anova, Repeated measures analysis of variance.

Ces tests ont permis de montrer que les valeurs de plomb mesurées avec les tubes EDTA K2 Trace élément, NH et EDTA K2 sont significativement identiques entre elles lorsque la concentration en plomb est faible. On peut donc conclure que les tubes NH et EDTA K2 ne relarguent pas de plomb comparativement au tube EDTA K2 Trace élément. Ces trois tubes peuvent être utilisés pour le prélèvement de sang total en vue d'une analyse de plombémie.

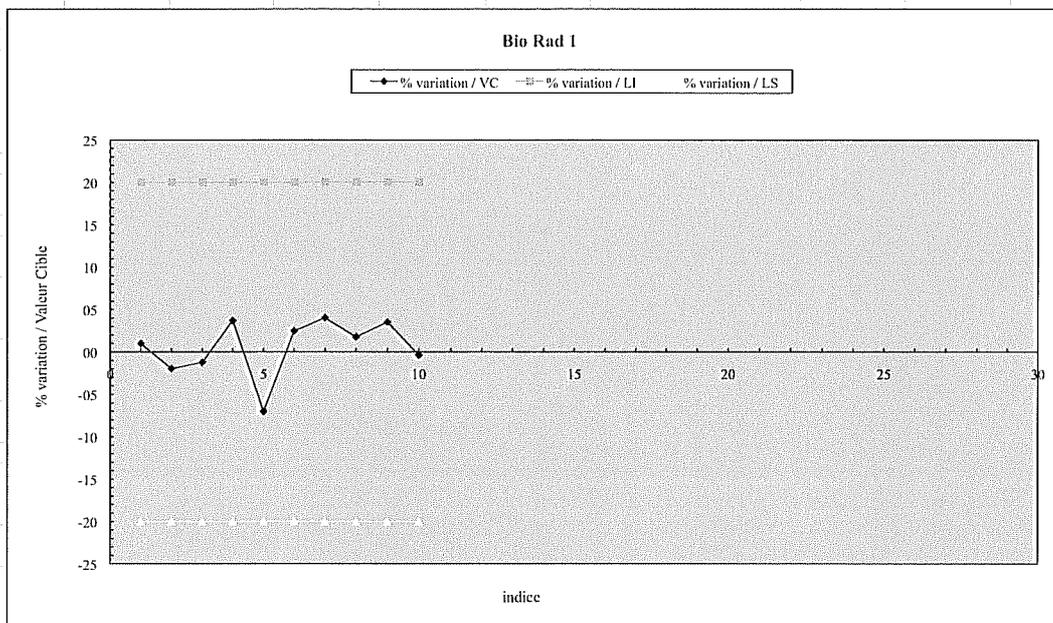
Ces tests ont également permis de montrer que les valeurs de plomb mesurées au cours du temps (jusqu'à 1 mois) sont significativement identiques entre elles lorsque la concentration en plomb est faible. On peut donc conclure que la concentration en plomb dans ces tubes est stable au cours du temps (jusqu'à 1 mois).



## Annexe 21 : Fichiers Excel® de suivi des CQI pour l'année 2010, concernant les trois niveaux de contrôle

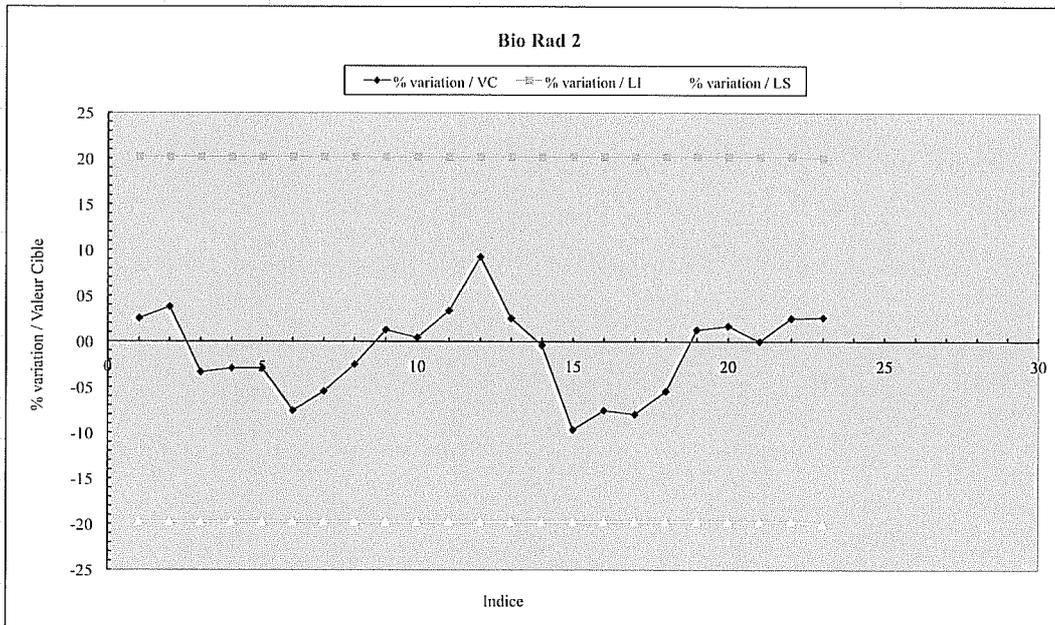
Contrôle de niveau 1

Indice	Date	Opérateur	N° lot	Résultat	Valeur cible	% variation par rapport à la valeur cible	Limite inférieure	% variation par rapport à la limite inférieure	Limite supérieure	% variation par rapport à la limite supérieure
1	04/01/10	LA	73161	80,2	81,0	1,0		20,0		-20,0
2	05/01/10	LA	73161	82,6	81,0	-2,0		20,0		-20,0
3	11/01/10	LA	73161	82,0	81,0	-1,2		20,0		-20,0
4	12/01/10	LA	73161	78,0	81,0	3,7		20,0		-20,0
5	15/01/10	LA	73161	86,7	81,0	-7,0		20,0		-20,0
6	05/02/10	LA	73161	79,0	81,0	2,5		20,0		-20,0
7	05/10/10	LA	73181	76,2	79,4	4,0	63,5	20,0	95,3	-20,0
8	22/10/10	LA	73181	78,0	79,4	1,8	63,5	20,0	95,3	-20,0
9	18/11/10	LA	73181	76,6	79,4	3,5	63,5	20,0	95,3	-20,0
10	27/12/10	LA	73181	79,7	79,4	-0,4	63,5	20,0	95,3	-20,0
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										



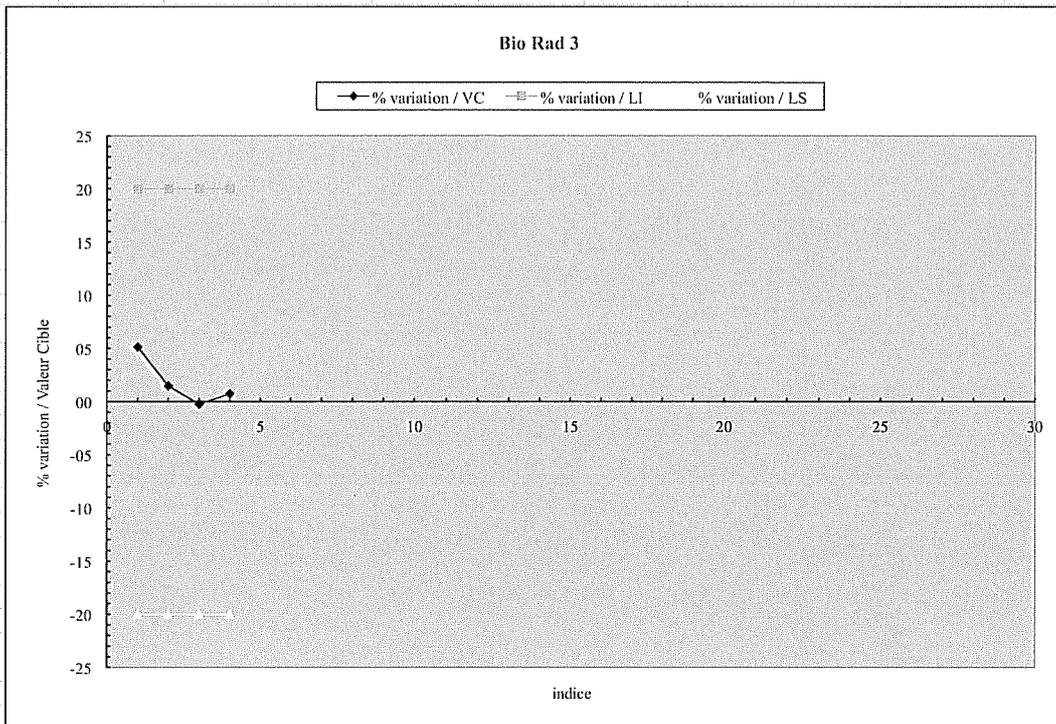
**Contrôle de niveau 2**

Indice	Date	Opérateur	N° lot	Résultat	Valeur cible	% variation par rapport à la valeur cible	Limite inférieure	% variation par rapport à la limite inférieure	Limite supérieure	% variation par rapport à la limite supérieure
1	17/02/10	RS	73172	232	238	2,5	190	20,2	285	-19,7
2	04/03/10	LA	73172	229	238	3,8	190	20,2	285	-19,7
3	17/03/10	LA	73172	246	238	-3,4	190	20,2	285	-19,7
4	25/03/10	LA	73172	245	238	-2,9	190	20,2	285	-19,7
5	30/03/10	LA	73172	245	238	-2,9	190	20,2	285	-19,7
6	02/04/10	RS	73172	256	238	-7,6	190	20,2	285	-19,7
7	06/05/10	LA	73172	251	238	-5,5	190	20,2	285	-19,7
8	12/05/10	LA	73172	244	238	-2,5	190	20,2	285	-19,7
9	01/07/10	LA	73172	235	238	1,3	190	20,2	285	-19,7
10	08/07/10	LA	73172	237	238	0,4	190	20,2	285	-19,7
11	19/07/10	RS	73172	230	238	3,4	190	20,2	285	-19,7
12	04/08/10	RS	73172	216	238	9,2	190	20,2	285	-19,7
13	06/08/10	RS	73172	232	238	2,5	190	20,2	285	-19,7
14	11/08/10	RS	73172	239	238	-0,4	190	20,2	285	-19,7
15	24/08/10	LA	73172	261	238	-9,7	190	20,2	285	-19,7
16	26/08/10	RS	73172	256	238	-7,6	190	20,2	285	-19,7
17	01/09/10	LA	73172	257	238	-8,0	190	20,2	285	-19,7
18	07/09/10	LA	73172	251	238	-5,5	190	20,2	285	-19,7
19	13/09/10	LA	73172	235	238	1,3	190	20,2	285	-19,7
20	17/09/10	LA	73172	234	238	1,7	190	20,2	285	-19,7
21	21/09/10	LA	73172	238	238	0,0	190	20,2	285	-19,7
22	05/10/10	LA	73172	232	238	2,5	190	20,2	285	-19,7
23	18/11/10	LA	73192	224	230	2,6	184	20,0	276	-20,0
24										
25										



### Contrôle de niveau 3

Indice	Date	Opérateur	N° lot	Résultat	Valeur cible	% variation par rapport à la valeur cible	Limite inférieure	% variation par rapport à la limite inférieure	Limite supérieure	% variation par rapport à la limite supérieure
1	12/05/10	LA	73153	389	410	5,1	328	20,0	492	-20,0
2	04/06/10	LA	73153	404	410	1,5	328	20,0	492	-20,0
3	15/06/10	LA	73153	411	410	-0,2	328	20,0	492	-20,0
4	01/07/10	LA	73153	407	410	0,7	328	20,0	492	-20,0
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										



## **Annexe 22 : « Documents nécessaires à l'analyse » (exemple pour la procédure « Recherche et dosage du plomb dans le sang total par ICP-MS »)**

### **Documents nécessaires à l'analyse du plomb dans le sang**

#### **Phase pré-analytique**

Se reporter :

- Au manuel de prélèvement et à la procédure DS I O1 SP 013 A : « Prélèvement sanguin veineux » (disponibles sur Hermès)
- Au catalogue général des examens de laboratoire (disponible sur Hermès) ou au catalogue d'analyses spécifiques du service (disponible sur Hermès)
- A la procédure PS-UR-EC-01 : « Procédure générale de réception des demandes d'analyses et de gestion des échantillons correspondants »
- A l'instruction pour la réception d'une demande de dosage de plombémie (en Annexe de la procédure précédente)
- A la procédure PG-TS-AN-02 « Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique »
- A la présente procédure, paragraphes II.1, V.8

#### **Phase analytique :**

Se reporter :

- A la présente procédure, paragraphes : I, II, III, IV.1 et IV.2, V.1, V.3, V.4, V.7
- A la procédure PG-LA-EQ-01 : « Procédure opératoire générale d'organisation et de gestion des CQE en sein du laboratoire »
- A la procédure PS-AA-MA-06 : « Procédure d'utilisation et de maintenance de l'ICP-MS »
- A la procédure PS-AA-CQ-01 : « Procédure de gestion des CQI dans le secteur analyses atomiques »
- A la procédure PG-TS-DO-01 : « Gestion de la documentation assurance qualité »
- A la procédure PG-TS-(AML)-CQ-01 : « Procédure de validation des méthodes analytiques appliquée aux analyses de biologie médicale et médico-légale, et procédure d'estimation de l'incertitude de mesure »

#### **Phase post-analytique**

Se reporter :

- A la présente procédure, paragraphes : IV.2, IV.3, V.5, V.6, V.8
- A la procédure PG-TS-AN-02 « Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique »
- A la procédure PS-UR-EC-01 : « Procédure générale de réception des demandes d'analyses et de gestion des échantillons correspondants », paragraphes XIV et XV



## Annexe 24 : Calcul de l'incertitude de mesure par niveau de concentration en plombémie

### CQE

	Valeur (en µg/L)	Ej	$\mu_{(CQE)}$
Cible	174,9	-7,7	4,445597073
mesure	167,2		
Cible	31,8	-1,5	0,866025404
mesure	30,3		
Cible	302,7	-17,6	10,16136474
mesure	285,1		
Cible	87,5	0,2	0,115470054
mesure	87,7		
Cible	46,6	0	0
mesure	46,6		
Cible	154,2	1,6	0,923760431
mesure	155,8		
Cible	123,6	0,3	0,173205081
mesure	123,9		
Cible	298,3	-10,5	6,062177826
mesure	287,8		
Cible	32,6	-1,3	0,75055535
mesure	31,3		

### Récapitulatif

Cible (en µg/L)	$\mu_{(CQE)}$
31,8	0,866025404
32,6	0,75055535
87,5	0,115470054
123,6	0,173205081
154,2	0,923760431
174,9	4,445597073
298,3	6,062177826
302,7	10,16136474

$E_j = \text{Valeur cible} - \text{Valeur mesurée}$

$\mu_{(CQE)} = E_j / \sqrt{3}$

### CQI

BIORAD 1		
Mesure	Cible	Ecartype (S <sup>2</sup> )
80,5	79,4	
80,6	79,4	
78,5	79,4	
78,7	79,4	
80,6	79,4	
84,2	79,4	
81,2	79,4	
81,2	79,4	
76,9	79,4	
78,8	79,4	
78,5	79,4	
77,1	79,4	
76,2	79,4	
79,7	79,4	
76,6	79,4	
78	79,4	
76,2	79,4	2,1745013
80,2	81	
82,6	81	
82	81	
78	81	
86,7	81	
79	81	3,11924136

BIORAD 2		
Mesure	Cible	Ecartype (S <sup>2</sup> )
232	238	
229	238	
246	238	
245	238	
245	238	
256	238	
251	238	
244	238	
235	238	
237	238	
230	238	
216	238	
232	238	
239	238	
261	238	
256	238	
257	238	
251	238	
235	238	
234	238	
238	238	
232	238	11,24394979
224	230	
223	230	
228	230	
224	230	
231	230	
226	230	
219	230	
224	230	
226	230	
226	230	
224	230	3,033150178

BIORAD 3		
Mesure	Cible	Ecartype (S <sup>2</sup> )
389	410	
404	410	
411	410	
407	410	9,60468636
366,8	382	
377	382	
371,4	382	
373,2	382	
363	382	5,47832091

### calcul de l'incertitude composée et élargie

Pour le calcul de l'incertitude, nous avons repris les incertitudes maximales des CQE et des CQI calculées au sein de chaque fourchette

Incertitude (µ)	< 100 µg/L	100 à 250 µg/L	>250 µg/L
	3,237231327	12,0908949	13,98225065

$$\mu = \sqrt{(\mu_{(CQI)}^2 + \mu_{(CQE)}^2)}$$

$$\mu_{(CQI)}^2 = S^2$$

## Annexe 25 : Compte-rendu de résultat de dosage de la plombémie après modifications

### C.H.U. LIMOGES - Pôle Biologie-Hygiène

2, Avenue Martin Luther King - 87042 LIMOGES

Patient : ( ) né le	Prescripteur : <b>1010</b> HEMATO CLINIQUE HDJ Dr. PRESCRIPTEUR NON MENTIONNE
Dossier : <b>110142891</b>	Prélèvement du <b>02/05/2011 à 14h47</b> Enregistré le: 02/05/2011 à 14h49

**Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance** (Pr. LACHATRE G.)

#### Dosage du PLOMB sanguin dans le cadre d'une exposition professionnelle

Cette analyse est couverte par l'accréditation Cofrac (accréditation n°8-2512, portée disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr))

Plomb	10.0 µg/L
Soit	0.05 µmol/L
Incertitude de mesure	15 µg/L
Soit	0.10 µmol/L
Date de réception du prélèvement	01/05/11
Heure de réception du prélèvement	12h00

- Valeurs usuelles :
  - homme : < 90 µg/L soit < 0.43 µmol/L
  - femme : < 70 µg/L soit < 0.34 µmol/L
- Médecine du travail :
  - surveillance médicale particulière :
    - homme : > 200 µg/L soit > 0.96 µmol/L
    - femme : > 100 µg/L soit > 0.48 µmol/L
  - valeurs limites biologiques à ne pas dépasser :
    - homme : 400 µg/L soit 1.93 µmol/L
    - femme : 300 µg/L soit 1.45 µmol/L
- Concentrations toxiques :
  - homme et femme : > 400 µg/L soit > 1.93 µmol/L
  - enfant : > 100 µg/L saturnisme infantile avec déclaration obligatoire.

Technique utilisée : plasma induit haute fréquence/spectrométrie de masse (ICP-MS)

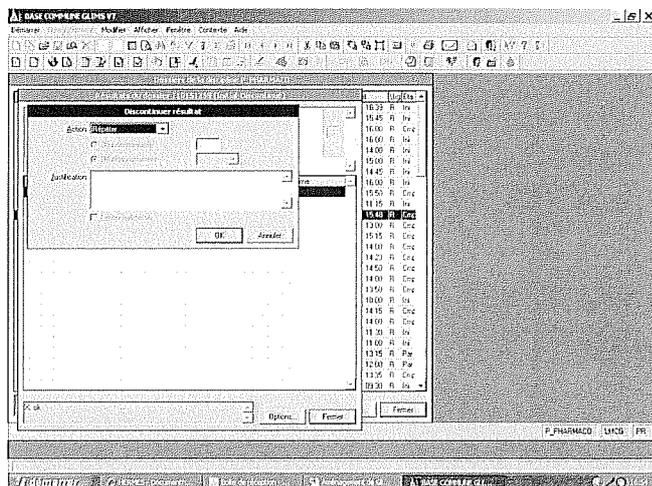
# Annexe 26 : Propositions pour l'aménagement de *Glims* à la Structure Qualité du Pôle Biologie-Hygiène

## Aménagements de *Glims* pour gestion du post-analytique selon la norme ISO 15189

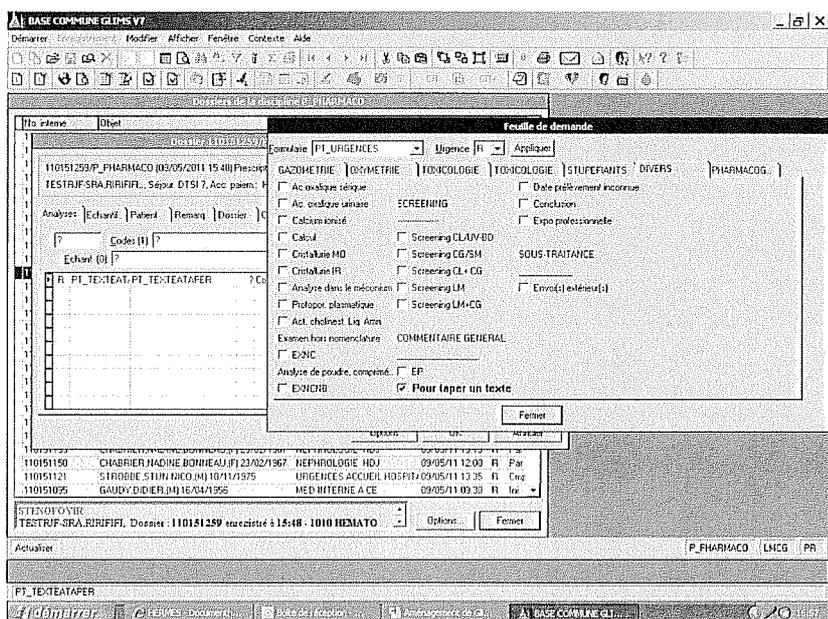
### 1- MODIFICATION D'UN COMPTE RENDU DÉJÀ VALIDÉ :

Un résultat validé ne peut être modifié que par un biologiste (ou par un interne placé sous la responsabilité du biologiste). Pour cela, celui-ci doit :

1. Revenir sur le dossier de demande.
2. Aller sur le résultat en question ; cliquer sur « Discontinuer », « Répéter », puis remplir le champ « justification » (cf. copie d'écran ci-dessous) :



3. Nous proposons de créer une nouvelle analyse avec texte libre, comme dans l'exemple donné dans la copie d'écran ci-dessous :



Ce « texte libre » pourrait cependant être « pré-paramétré » : par exemple « annule et remplace le résultat initial du (date/heure)... »

Pour le cas d'une sous-traitance, le compte rendu étant scanné et se présentant sous forme d'image, nous proposons de créer une analyse spécifique à cocher qui pourrait se nommer « correctif d'image ».

Prévoir le paramétrage en conséquence pour l'édition du compte rendu (doivent figurer sur le compte rendu l'heure, la date et le nom de la personne responsable de la modification → cf. § 5.8.15 ISO 15189).

- Toute difficulté rencontrée doit être enregistrée dans l'analyse à la rubrique « commentaires internes ».

## **2- MESURES À PRENDRE EN CAS DE RÉSULTAT CRITIQUE (cf. § 5.8.7, 5.8.10 et 5.8.16 ISO 15189) :**

Lorsque le résultat d'une analyse effectuée se situe dans les intervalles critiques établis, il faut avertir immédiatement un médecin.

Les seuils d'alerte ou critiques sont définis dans chaque procédure analytique. Ils sont également affichés en rouge dans le logiciel *Glims*.

Dès qu'un résultat critique est validé techniquement, le technicien responsable de cette validation technique en fait part au biologiste responsable (ou à un interne placé sous sa responsabilité) puis celui-ci doit :

- Appeler immédiatement le médecin prescripteur ou, le cas échéant, un autre médecin du service pour l'avertir de ce résultat.
- Enregistrer ensuite cette mesure dans le logiciel *Glims* en créant l'analyse « Résultats transmis par téléphone » et en renseignant les items (en dynamique): date et heure d'appel, nom de la personne responsable dans le laboratoire, le nom de la personne prévenue, le résultat transmis, le nom de la personne ayant appelé et le motif (ici : résultat critique).
- Toute difficulté rencontrée doit être enregistrée dans l'analyse « Résultats transmis par téléphone », à la rubrique « commentaires internes » (exemples : résultat transmis à une infirmière car pas de médecin dans le service, transmission du résultat critique au médecin différée car....., transmission du résultat par un technicien car.....).
- **Discuté le 05/05/2011 en CQB : voir les diverses possibilités d'utilisation de l'icône « téléphone » dans *Glims*.**

### 3- INFORMATION DES PRESCRIPTEURS EN CAS DE RETARD DE RENDU DES ANALYSES (cf. § 5.8.11 ISO 15189) :

Dans le cas où le retard de rendu de résultat peut compromettre les soins prodigués aux patients (*à définir*), le biologiste responsable de l'analyse (ou un interne placé sous sa responsabilité) doit :

- Appeler le médecin prescripteur ou, le cas échéant, un autre médecin du service pour le prévenir du retard et du délai prévisionnel du rendu de l'analyse.
- Enregistrer cet appel dans le logiciel *Glims*, en créant, dans le dossier patient correspondant, une analyse « Résultats transmis par téléphone » et en renseignant les items (en dynamique): date et heure d'appel, nom de la personne responsable dans le laboratoire, le nom de la personne prévenue, le résultat transmis (ici, « nouveau délai : ... »), le nom de la personne ayant appelé et le motif (ici : retard délai).
- Toute difficulté rencontrée doit être enregistrée dans l'analyse « Résultats transmis par téléphone », à la rubrique « commentaires internes ».

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Lalande, I. Yeni, C. Laconde. *La biologie médicale libérale en France : bilan et perspectives* - IGAS, 2006. Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000445/index.shtml> > (consulté le 2 mai 2011)
- [2] *Loi n°75-626 du 11 juillet 1975 relative aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et à leurs directeurs et directeurs adjoints*. Disponible sur : < [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=B421F34F457081EAE8610165C806A166.tpdjo02v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000000522105&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=B421F34F457081EAE8610165C806A166.tpdjo02v_3?cidTexte=JORFTEXT000000522105&categorieLien=id) > (consulté le 5 février 2011)
- [3] La Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. *Lettre de mission à Monsieur Michel BALLEREAU, Conseiller général des établissements de santé*. Le 9 janvier 2008.
- [4] M. Ballereau (Conseiller général des établissements de santé). *Rapport sur un projet de réforme de la biologie médicale*. Septembre 2008.
- [5] Afnor. *NF EN ISO 15189 - Laboratoires d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence*. Août 2007.
- [6] Afnor. *NF EN ISO 22870 - Analyses de biologie délocalisées (ADBBD) - Exigences concernant la qualité et la compétence*. Mai 2006.
- [7] *Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale*. Disponible sur : < [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=14000989CAC90807F0453FAA09340DBD.tpdjo12v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000021683301&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=14000989CAC90807F0453FAA09340DBD.tpdjo12v_3?cidTexte=JORFTEXT000021683301&categorieLien=id) > (consulté le 4 avril 2011)
- [8] *Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. Disponible sur : < <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id> > (consulté le 3 mai 2011)
- [9] *Définir le métier de biologiste*. LNP. 3 avril 2008, n°357.
- [10] H. El Amri, J.-P. Moisan. *La qualité, un concept vieux comme le monde*. *Actualité. Biologie & Santé*. 2007, Vol. 7, n°1. Disponible sur : < <http://www.biologie-sante.com/editorial.html> > (consulté le 3 mai 2011)
- [11] R. Déry. *Le management - De la tradition à l'hypermodernité*. *Gestion*. 2007, Vol. 32, n°3, p. 76-87. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3917/riges.323.0076> > (consulté le 8 mai 2011)
- [12] *Arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale - JO 1994: 17193-17201*.

[13] Décret n°94-1049 du 2 décembre 1994 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L. 761-14 du code de la santé publique. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005617136&dateTexte=20110508> > (consulté le 8 mai 2011)

[14] Anaes, Direction de l'accréditation. *Manuel d'accréditation des établissements de santé*. février 1999.

[15] Afnor. *NF EN ISO 9001 - Système de management de la qualité, exigences*. 2000.

[16] Afnor. *NF EN ISO/CEI 17025 - Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais*. 2005.

[17] Groupe de travail de la SFBC. *Réflexion et recommandation sur l'accréditation des laboratoires de biologie médicale hospitaliers et privés*. *Annales de Biologie Clinique*. Août 1998. Vol. 56, n°4, p. 504-507.

[18] Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000580061&dateTexte=> > (consulté le 8 mai 2011)

[19] Règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil. Paru au *Journal officiel de l'Union européenne* du 13 août 2008. Disponible sur : < [http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/free\\_movement\\_goods\\_general\\_framework/133248\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/free_movement_goods_general_framework/133248_fr.htm) > (consulté le 8 mai 2011)

[20] Décret n° 2008-1401 du 19 décembre 2008 relatif à l'accréditation et à l'évaluation de conformité pris en application de l'article 137 de la loi n° 2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019992087> > (consulté le 8 mai 2011)

[21] Conférence-débat du SFRL. *Industrie du DIV et biologie médicale : accompagnement à la démarche d'accréditation*. *Revue Francophone des Laboratoires*. n°422, p. 22-23.

[22] Arrêté du 14 décembre 2010 définissant les conditions justificatives de l'entrée effective d'un laboratoire de biologie médicale dans une démarche d'accréditation. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456274&dateTexte=&categorieLien=id> > (consulté le 8 mai 2011)

[23] Cofrac. *SH INF 20 - Modalités de candidature à l'accréditation par la Section Santé Humaine du Cofrac (Révision 00)*. Octobre 2010. Disponible sur : < [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=62](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=62) > (consulté le 8 mai 2011)

[24] Cofrac. *SH FORM 05 - Demande d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 - Questionnaire de renseignements (Révision 00)*. Avril 2010. Disponible sur : < [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=64](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=64) > (consulté le 8 mai 2011)

- [25] Cofrac. *SH FORM 03 - Questionnaire d'auto-évaluation - Préparation de l'évaluation sur site selon la norme NF EN ISO 15189 (Révision 00)*. Avril 2010. Disponible sur : < [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=64](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=64) > (consulté le 8 mai 2011)
- [26] Cofrac. *SH REF 08 - Expression et évaluation des portées d'accréditation (Révision 00)*. Juin 2010. Disponible sur : < [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=60](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=60) > (consulté le 8 mai 2011)
- [27] N. Bonnard, M. Falcy, A. Hesbert, D. Jargot, F. Pillière, O. Schneider, P. Serre. *Plomb et composés minéraux. Fiche toxicologique FT 59, INRS*. 2006. Disponible sur : < [http://www.inrs.fr/htm/plomb\\_et\\_composes\\_mineraux.html](http://www.inrs.fr/htm/plomb_et_composes_mineraux.html) > (consulté le 26 avril 2011)
- [28] I. Momas, J.-F. Caillard, B. Lesaffre. *Rapport de la Commission d'Orientation du Plan National Santé Environnement. Afsse*. 2004. Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000068/index.shtml> > (consulté le 26 avril 2011)
- [29] R. Garnier. *Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC (Elsevier Masson SAS), Pathologie professionnelle et de l'environnement, 16-007-A-10*. 2005. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/30295> > (consulté le 26 avril 2011)
- [30] International Lead Association. *Evolution of an Element. Lead Action 21*. Disponible sur : < <http://www.ila-lead.org/publications> > (consulté le 26 avril 2011)
- [31] InVS. *Saturnisme chez l'enfant mineur > Questions-réponses*. Disponible sur : < [http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/questions\\_reponses.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/questions_reponses.htm) > (consulté le 26 avril 2011)
- [32] UVMT. *Intoxication par le plomb d'origine professionnelle*. 2001. Disponible sur : < <http://www.uvmt.org/article.php?sid=52> > (consulté le 26 avril 2011)
- [33] L. Labat, M. Lhermitte. *Sources, exploration et prise en charge de l'intoxication par le plomb. Revue Francophone des Laboratoires*. Mars 2007. Vol. 2007, n°390, p. 45-49. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80181-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80181-X) > (consulté le 26 avril 2011)
- [34] Inserm. *Expertise collective: Plomb dans l'environnement: quels risques pour la santé ?*. 13 janvier 1999. Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000679/index.shtml> > (consulté le 26 avril 2011)
- [35] IARC. *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-100*. 22 octobre 2010. Disponible sur : < <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> > (consulté le 26 avril 2011)
- [36] INRS. *Plomb et composés. Biotox - substance*. 2009. Disponible sur : < [http://www.inrs.fr/htm/plombemie\\_-\\_plomb\\_sanguin.html](http://www.inrs.fr/htm/plombemie_-_plomb_sanguin.html) > (consulté le 26 avril 2011)
- [37] ARS Centre. *Guide pratique - Le saturnisme - Intoxication par le plomb*. Septembre 2009.
- [38] R. Fiancette. *La toxicité de l'habitat. 1ère partie. La réglementation*. 2009. Disponible sur : < <http://www.cnisam.fr/Premiere-partie-d-une-etude-de-l.html> > (consulté le 26 avril 2011)
- [39] INRS. *Le plomb, aide mémoire juridique TJI*. 1998. 25 p. ISBN : 9782855999951.

[40] C. Roustit. *Le saturnisme chez l'enfant: de l'épidémiologie à la santé publique. Lead poisoning in childhood. Archives de Pédiatrie*. Septembre 1995. Vol. 2, n°9, p. 886-890. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X\(96\)81269-3](http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X(96)81269-3) > (consulté le 26 avril 2011)

[41] O. Sinnaeve, M. Berthier, O. Guillard, M. C. Perault, D. Oriot. *Le saturnisme chronique chez l'enfant aujourd'hui. Une pathologie de la pauvreté et de l'exclusion. Archives de Pédiatrie*. Juin 1999. Vol. 6, n°7, p. 762-767. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(99\)80361-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80361-3) > (consulté le 26 avril 2011)

[42] M. Berthier, O. Kremp. *Saturnisme : le nouveau rôle du pédiatre. Archives de Pédiatrie*. Septembre 2000. Vol. 7, n°9, p. 919-923. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)90001-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(00)90001-0) > (consulté le 26 avril 2011)

[43] A.-C. Rousseau Giral, D. Tricard, G. Crepey. *Lutte contre le saturnisme infantile lié à l'habitat indigne : analyse du dispositif dans trois départements d'Ile-de-France. IGAS*. 2004. Disponible sur : < <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000235/index.shtml> > (consulté le 26 avril 2011)

[44] W. Dab (Directeur général de la santé). *Arrêté du 5 février 2004 relatif à la déclaration obligatoire du saturnisme de l'enfant mineur*. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000252212&dateTexte=> > (consulté le 26 avril 2011)

[45] A. Etchevers, C. Lecoffre, A. Le Tertre, Y. Le Strat, Groupe Investigateurs Saturn-Inf, C. De Launay, al. *Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009. BEHWeb*. 27 mai 2010. n°2. Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/02/index.htm> > (consulté le 26 avril 2011)

[46] C. Lecoffre, C. Provini, P. Bretin. *Dépistage du saturnisme chez l'enfant en France de 2005 à 2007. InVS*. 2010. Disponible sur : < [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage\\_saturnisme\\_enfant\\_2005\\_2007/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage_saturnisme_enfant_2005_2007/index.html) > (consulté le 26 avril 2011)

[47] InVS. *Saturnisme chez l'enfant mineur > Description du système de surveillance*. 2010. Disponible sur : < [http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/systeme\\_surveillance\\_plomb.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/systeme_surveillance_plomb.htm) > (consulté le 26 avril 2011)

[48] *Conférence de consensus. Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte - Prévention et prise en charge médico-sociale*. 5 novembre 2003. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272273/intoxication-par-le-plomb-de-lenfant-et-de-la-femme-enceinte-prevention-et-prise-en-charge-medico-sociale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272273/intoxication-par-le-plomb-de-lenfant-et-de-la-femme-enceinte-prevention-et-prise-en-charge-medico-sociale) > (consulté le 26 avril 2011)

[49] Centre Antipoisons, Belgique. *Intoxication au plomb - Traitement*. Disponible sur : < [http://www.poissoncentre.be/article.php?id\\_article=737](http://www.poissoncentre.be/article.php?id_article=737) > (consulté le 5 mai 2011)

[50] G. Falq, A. Zeghnoun, M. Pascal, M. Vernay, R. Garnier, K. Castetbon, D. Olichon, N. Fréry. *Exposition de la population adulte au plomb en France - Valeurs de référence (étude nationale nutrition santé, ENNS 2006-2007)*. Novembre 2008. Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm> > (consulté le 26 avril 2011)

- [51] INRS. *Plomb au travail*. 2009. Disponible sur :  
< [http://www.inrs.fr/htm/plomb\\_au\\_travail.html](http://www.inrs.fr/htm/plomb_au_travail.html) > (consulté le 26 avril 2011)
- [52] Wikipedia. *Agrément*. 2011. Disponible sur :  
< <http://fr.wikipedia.org/wiki/Agr%C3%A9ment> > (consulté le 26 avril 2011)
- [53] INRS. *La réglementation sur les contrôles d'exposition évolue*. 2010. Disponible sur :  
< [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Breve%20Reglementation%20Controles%20Exposition/\\$File/print.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Breve%20Reglementation%20Controles%20Exposition/$File/print.html) >  
(consulté le 26 avril 2011)
- [54] Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Ministère de l'Écologie et du Développement durable, Ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale, Ministère délégué à la Recherche. *Plan national santé environnement*. 2004. Disponible sur :  
< <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse,3480.html> > (consulté le 26 avril 2011)
- [55] Cofrac. *SH REF 02 - Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale (Révision 00)*. Septembre 2010. Disponible sur :  
< [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=60](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=60) > (consulté le 8 mai 2011)
- [56] Cofrac. *SH REF 20 - Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en plombémie (Révision 00)*. Juin 2010. Disponible sur :  
< [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=60](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=60) > (consulté le 8 mai 2011)
- [57] Cofrac. *LAB GTA 14 - Guide d'évaluation des incertitudes de mesures des analyses de biologie médicale (Révision 00)*. Novembre 2006. Disponible sur :  
< [http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=63](http://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=63) > (consulté le 8 mai 2011)

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	4
SOMMAIRE .....	6
ABREVIATIONS .....	9
INTRODUCTION.....	13
DEMARCHE QUALITE EN BIOLOGIE MEDICALE .....	15
1. CONTEXTE .....	15
1.1 Rapport de l'IGAS.....	15
1.2 Le « rapport Ballereau » .....	16
1.3 L'ordonnance relative à la biologie médicale.....	18
2. HISTORIQUE.....	19
2.1 La qualité : une notion dès la Préhistoire.....	19
2.2 La qualité depuis l'ère industrielle .....	20
2.3 La qualité en biologie médicale.....	22
3. EVOLUTION.....	25
3.1 Le GBEA .....	25
3.2 Le Manuel d'accréditation de l'ANAES .....	26
3.3 Démarches qualité complémentaires et volontaires .....	27
3.3.1 La norme NF EN ISO 9001 : « Système de management de la qualité, exigences ».....	27
3.3.2 La norme NF EN ISO/CEI 17025 : « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais » .....	27
3.4 La norme NF EN ISO 15189 : « Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence ».....	28
3.5 Comparaison de ces référentiels .....	28
4. L'ACCREDITATION .....	30
4.1 Définition.....	30
4.2 Le Cofrac (Comité Français d'Accréditation) .....	30
4.3 L'accréditation des laboratoires de biologie médicale .....	31
4.4 Processus d'accréditation.....	34
4.5 Les différents types de portée d'accréditation.....	36
5. DE LA NORME ISO 17025 A LA NORME ISO 15189.....	37
5.1 Méthodologie.....	37
5.2 Résultats.....	37
5.3 Discussion.....	40
5.3.1 « Exigences relatives au management » .....	40
5.3.2 « Exigences techniques ».....	40
5.4 Conclusion .....	42

CADRE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE SUR LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU PLOMB.....	43
1. LE PLOMB .....	43
1.1 Historique .....	43
1.1.1 L'utilisation du plomb .....	43
1.1.2 Le saturnisme.....	44
1.2 Sources d'exposition.....	45
1.2.1 Sources naturelles .....	45
1.2.2 Extraction et métallurgie du plomb .....	45
1.2.3 Utilisation du plomb .....	45
1.3 Expositions .....	46
1.3.1 Expositions professionnelles.....	46
1.3.2 L'air .....	46
1.3.3 L'eau .....	46
1.3.4 Les aliments .....	47
1.3.5 Les sols et poussières.....	47
1.3.6 Autres sources.....	47
1.4 Toxicocinétique .....	48
1.4.1 Les dérivés organiques.....	48
1.4.2 Les dérivés inorganiques .....	48
1.4.2.1 Absorption.....	48
1.4.2.2 Distribution.....	48
1.4.2.3 Elimination .....	49
1.5 Toxicité.....	49
1.5.1 Toxicité aiguë .....	49
1.5.1.1 Dérivés organiques.....	49
1.5.1.2 Dérivés inorganiques.....	50
1.5.2 Toxicité à long terme .....	50
1.5.2.1 Les effets neurologiques.....	50
1.5.2.2 Les troubles digestifs.....	51
1.5.2.3 Les effets rénaux .....	51
1.5.2.4 Les effets cardiovasculaires .....	52
1.5.2.5 Les effets hépatiques .....	52
1.5.2.6 Les effets métaboliques et endocriniens.....	52
1.5.2.7 Les effets hématologiques .....	52
1.5.2.8 Cancérogénicité.....	54
1.5.2.9 Effets sur la reproduction .....	55
1.5.2.10 Autres effets .....	55
1.5.2.11 Les signes d'imprégnation saturnine.....	55
1.5.3 Synthèse de la toxicité du plomb .....	55
1.6 Surveillance biologique de l'exposition au plomb .....	57
1.6.1 La plombémie .....	57
1.6.1.1 Généralités.....	57
1.6.1.2 Technique de dosage .....	57

1.6.2	Autres examens disponibles.....	58
1.6.2.1	Plomburie spontanée .....	58
1.6.2.2	Plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique .....	58
1.6.2.3	Mesure du plomb dans d'autres milieux .....	59
1.6.2.4	Indicateurs biologiques d'effets précoces .....	59
1.6.2.4.1	Déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD).....	59
1.6.2.4.2	Acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAU) .....	60
1.6.2.4.3	Protoporphyrine-zinc (PPZ).....	60
2.	HISTORIQUE DU CADRE REGLEMENTAIRE ET LEGISLATIF DE L'EXPOSITION AU PLOMB ..	61
2.1	Protection de la population générale.....	61
2.2	Protection des travailleurs.....	62
2.3	Protection des enfants .....	64
3.	PRISE EN CHARGE DU SATURNISME .....	69
3.1	Le saturnisme infantile .....	69
3.1.1	Enfants concernés par le dépistage .....	70
3.1.2	Organisation du dépistage.....	71
3.1.3	Traitement .....	72
3.1.4	Suivi du saturnisme infantile .....	73
3.2	L'exposition professionnelle au plomb .....	74
3.2.1	Surveillance médicale .....	74
3.2.2	Prévention du risque .....	76
3.2.2.1	Prévention légale .....	76
3.2.2.2	Prévention technique .....	77
3.2.2.3	Prévention individuelle .....	77
3.2.3	Traitement .....	77
3.2.4	Indemnisation.....	78
4.	DE L'AGREMENT A L'ACCREDITATION .....	79
4.1	L'agrément.....	79
4.2	Contrôle de l'exposition atmosphérique au plomb .....	80
4.2.1	Calendrier d'application des principales obligations pour les entreprises. 80	80
4.2.2	Comparaison de l'ancien et du nouveau dispositif .....	80
4.2.2.1	Le champ d'application .....	80
4.2.2.2	L'encadrement des organismes de contrôle .....	81
4.2.2.3	Résultats des contrôles d'exposition .....	81
4.3	Mesure de la plombémie des travailleurs exposés.....	82
MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DU PLOMB SANGUIN AU SEIN DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES, SELON LA NORME ISO 15189 .....		
85		
1.	SITUATION .....	85
1.1	Le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance .....	85
1.2	Historique de la démarche qualité du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance.....	87
1.3	Démarche qualité du Pôle Biologie-Hygiène .....	88

2. ETAT DES LIEUX.....	91
2.1 Audit interne de la plombémie .....	91
2.2 Audit interne de management de la qualité .....	91
2.3 Lecture détaillée de la norme ISO 15189 .....	94
2.4 Dossier de demande d'accréditation selon la norme ISO 15189 pour le dosage de la plombémie .....	94
3. MISE EN CONFORMITE.....	97
3.1 Mise à jour des procédures déjà existantes.....	97
3.2 Phase pré-analytique.....	97
3.2.1 Feuille de prescription et Fiche de prélèvement .....	98
3.2.1.1 Information aux prescripteurs .....	99
3.2.1.2 Instruction pour la réception d'une demande de dosage de plombémie.....	99
3.2.2 Le manuel de prélèvement.....	100
3.2.3 Le catalogue général des examens.....	101
3.2.4 Enregistrement d'une demande de plombémie à l'aide du logiciel <i>Glims</i> .....	102
3.2.5 Les tubes de prélèvement.....	102
3.2.6 Procédure générale de réception des demandes d'analyse et de gestion des échantillons correspondants.....	103
3.3 Phase analytique .....	105
3.3.1 Les contrôles de qualité internes.....	105
3.3.2 La procédure « Recherche et dosage du plomb dans le sang ».....	106
3.4 Phase post-analytique .....	107
3.4.1 Compte-rendu des résultats.....	107
3.4.1.1 Date et heure de réception de l'échantillon au laboratoire.....	107
3.4.1.2 L'incertitude de mesure.....	107
3.4.1.3 Le logotype du Cofrac.....	108
3.4.2 Cas de résultat d'analyse qui se situe dans les intervalles « d'alerte » ou « critiques » établis. ....	108
3.4.3 Résultats provisoires .....	109
3.4.4 Modification des comptes-rendus.....	109
3.4.5 Enregistrement des résultats communiqués oralement.....	110
3.4.6 Procédure Gestion des examens de laboratoire et saisie informatique....	110
3.4.7 Documentation des commentaires et interprétations des résultats .....	111
3.5 Le Manuel Qualité.....	111
4. BILAN .....	112
4.1 Les mesures restant à entreprendre.....	112
4.1.1 Révisions des procédures.....	112
4.1.2 Actions à mener suite à l'audit interne du SMQ.....	113
4.1.3 Tubes de prélèvement .....	113
4.1.4 Catalogue général des examens .....	113
4.1.5 Note d'information aux prescripteurs .....	114
4.1.6 Calcul de l'incertitude de mesure .....	114
4.1.7 Résultats critiques, résultats rendus par téléphone et modification d'un compte-rendu .....	114

4.1.8	Habilitation du personnel autorisant la diffusion des résultats .....	114
4.2	L'intégration au sein du Pôle Biologie-Hygiène .....	115
CONCLUSION .....		116
ANNEXES .....		118
ANNEXE 1 :	TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°1 DU REGIME GENERAL .....	120
ANNEXE 2 :	FICHE CERFA N° 12378*01 .....	122
ANNEXE 3 :	TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES N°18 DU REGIME AGRICOLE ...	123
ANNEXE 4 :	ANNEXE DE L'ARRETE DU 15 DECEMBRE 2009 RELATIF AUX CONTROLES DU RESPECT DES VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES FIXEES A L'ARTICLE R. 4412-152 DU CODE DU TRAVAIL POUR LES TRAVAILLEURS EXPOSES AU PLOMB ET A SES COMPOSES ET AUX CONDITIONS D'ACCREDITATION DES LABORATOIRES CHARGES DES ANALYSES.....	124
ANNEXE 5 :	SITUATION DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE AU SEIN DU CHU DE LIMOGES ET DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE.....	126
ANNEXE 6 :	ORGANIGRAMME DES SECTEURS ANALYTIQUES, INFORMATIQUE ET ADMINISTRATIF DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE DU CHU DE LIMOGES.....	127
ANNEXE 7 :	ORGANIGRAMME DE LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE DU CHU DE LIMOGES.....	128
ANNEXE 8 :	PLAN D'EVALUATION DE L'AUDIT INTERNE DU MANAGEMENT DE LA QUALITE DU 14 JANVIER 2011 .....	129
ANNEXE 9 :	EXEMPLE DE FICHE D'ECART SUITE A L'EVALUATION INTERNE DU SMQ DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE LE 14/01/2011 .....	131
ANNEXE 10 :	COMPTE-RENDU DES MESURES A ENTREPRENDRE EN VUE DE LA MISE EN CONFORMITE DU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES LECTURE DE LA NORME ISO 15189.....	133
ANNEXE 11 :	LISTE DES PROCEDURES CITEES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE D'ACCREDITATION SELON LA NORME ISO 15189 POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE	135
ANNEXE 12 :	FEUILLE DE PRESCRIPTION AVANT LA MISE EN CONFORMITE PAR RAPPORT A LA NORME ISO 15189.....	136
ANNEXE 13 :	ORDONNANCE MEDICALE SPECIFIQUE AU DOSAGE DE LA PLOMBEMIE.....	138
ANNEXE 14 :	FICHE DE PRELEVEMENT POUR LE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE DANS LE CADRE D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE .....	139
ANNEXE 15 :	NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PRESCRIPTEURS DE PLOMBEMIE.....	140
ANNEXE 16 :	INSTRUCTIONS POUR LA RECEPTION D'UNE DEMANDE DE DOSAGE DE PLOMBEMIE.....	141
ANNEXE 17 :	FICHE DE L'EXAMEN « PLOMB DANS LE SANG TOTAL » DU CATALOGUE GENERAL DES EXAMENS DE LABORATOIRE.....	142
ANNEXE 18 :	FICHE TECHNIQUE DES LABORATOIRES BECTON-DICKINSON CONCERNANT LES TUBES <i>VACUTAINER</i> <sup>®</sup> ELEMENTS TRACE AVEC EDTA DIPOTASSIQUE (TRACE ELEMENT K2E, BECTON-DICKINSON, REF : 368381).....	143
ANNEXE 19 :	PROTOCOLE POUR EVALUER LE RELARGAGE DE PLOMB ET SA STABILITE AU SEIN DE DIFFERENTS TUBES DE PRELEVEMENT .....	145
ANNEXE 20 :	EXEMPLE DE FICHE DE SUIVI DE RECONSTITUTION DES LOTS POUR LES CQI 150	
ANNEXE 21 :	FICHIERS <i>EXCEL</i> <sup>®</sup> DE SUIVI DES CQI POUR L'ANNEE 2010, CONCERNANT LES TROIS NIVEAUX DE CONTROLE .....	151
ANNEXE 22 :	« DOCUMENTS NECESSAIRES A L'ANALYSE » (EXEMPLE POUR LA PROCEDURE « RECHERCHE ET DOSAGE DU PLOMB DANS LE SANG TOTAL PAR ICP-MS »).....	154
ANNEXE 23 :	COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE AVANT MODIFICATIONS .....	155

ANNEXE 24 : CALCUL DE L'INCERTITUDE DE MESURE PAR NIVEAU DE CONCENTRATION EN PLOMBEMIE.....	156
ANNEXE 25 : COMPTE-RENDU DE RESULTAT DE DOSAGE DE LA PLOMBEMIE APRES MODIFICATIONS .....	157
ANNEXE 26 : PROPOSITIONS POUR L'AMENAGEMENT DE <i>GLIMS</i> A LA STRUCTURE QUALITE DU POLE BIOLOGIE-HYGIENE .....	158
BIBLIOGRAPHIE .....	161
TABLE DES MATIERES .....	166
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	172
TABLE DES TABLEAUX.....	173

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Illustration 1 : Cycle d'accréditation (d'après le diaporama de H. Mehay, Responsable de la Section Santé Humaine du Cofrac. L'accréditation des laboratoires de biologie médicale en France. Journée FHF – Ile-de-France – AP-HP, le 7 avril 2011).....35
- Illustration 2: Schéma de l'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine par le plomb (d'après le cours du Pr G. Lachâtre – Toxicologie du plomb – destiné aux étudiants en pharmacie de la faculté de Limoges).....53
- Illustration 3: Effets du plomb inorganique chez les enfants et les adultes en fonction de la plombémie (d'après Agency for toxic substance and disease registry, 1990) .....56

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau I: Comparaison des exigences spécifiées des normes NF EN ISO 15189 et 17025 .....	38
Tableau II : Recommandations selon la conférence de consensus de novembre 2003 à Lille : « Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte – Prévention et prise en charge médico-sociale ». Anaes, Société Française de Pédiatrie, Société Française de Santé Publique. ....	73
Tableau III: Surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb .....	75

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

TITRE : Démarche qualité en biologie médicale : évolution des référentiels vers l'accréditation réglementaire Cofrac selon la norme NF EN ISO 15189. Application au dosage de la plombémie.

RÉSUMÉ : La démarche qualité dans les LBM a été formalisée en France par l'obligation d'instauration du GBEA en 1994. Certains laboratoires ont ensuite choisi une démarche qualité complémentaire et volontaire basée sur la norme NF EN ISO 17025, comme le service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges. Aujourd'hui, la norme NF EN ISO 15189, spécifique de métier, devient obligatoire pour tous. Elle est plus directive que la norme NF EN ISO 17025 et définit des exigences beaucoup plus précises.

L'intoxication au plomb est un problème de santé publique majeur en France. Afin de surveiller le saturnisme infantile et l'exposition professionnelle au plomb, les autorités compétentes ont exigé que les laboratoires qui effectuent les mesures de la plombémie soient agréés, dès 1990. Puis, pour garantir davantage la qualité des résultats, un arrêté datant du 15 décembre 2009 exige que ces laboratoires soient accrédités à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012.

C'est dans cet objectif que nous avons mené notre travail au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges. Nous avons principalement progressé vis-à-vis des exigences concernant la phase pré-analytique et la phase post-analytique qui ne sont que partiellement abordées par la norme NF EN ISO 17025. La création de nouveaux documents, la révision de documents relatifs au dosage de la plombémie, le paramétrage du logiciel de gestion des examens de laboratoire, l'évaluation des tubes de prélèvement relative à la pollution et la stabilité, le calcul de l'incertitude de mesure représentent les actions majeures de cette amélioration du système.

MOTS-CLÉS : accréditation, biologie médicale, exposition professionnelle, norme, 15189, 17025, plombémie, plomb, qualité, saturnisme, toxicologie

DISCIPLINE : Biologie médicale

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DUPUYTREN  
2, avenue Martin Luther King 87000 LIMOGES

DIRECTEUR DE THÈSE : Mme le Docteur Marie-Françoise DREYFUSS, MCU-PH