REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT BOIGNY

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année: 2012 - 2013

THESE

N°1568/13

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Mile YEHE DESIREE MARIETTE
Interne des hôpitaux d'Abidjan

Evaluation de l'utilisation des automates de biochimie : Cas du Cobas intégra 400 plus

Soutenue publiquement le 01 /08/2013

Composition du jury

Président : Monsieur **ATINDEHOU EUGENE**, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Madame **AKE MICHELE,** Professeur Titulaire

Co-Directeur : Monsieur **INWOLEY KOKOU ANDRE**, Maître de conférence agrégé

Assesseurs : Monsieur AHIBOH HUGUES, Maître de conférence agrégé

Monsieur GBASSI Komenan Gildas, Maître-Assistant

INTRODUCTION

Ces dernières années, les analyses biologiques ont connu un essor considérable en raison de leur importance dans le diagnostic et le suivi des malades [8]. Pour réaliser aisément en grand nombre l'ensemble des paramètres à doser, il a fallu faire appel à l'automatisation des systèmes d'analyses [7], d'où le développement des appareils automatisés appelés communément automates. Ces automates sont capables de réaliser différents types d'analyses [36]. Ils constituent l'un des segments les plus dynamiques du marché du matériel biomédical et ont l'avantage de modifier la pratique de la biologie médicale. L'automatisation correspond, en effet, à un ensemble de procédés qui facilitent l'exécution d'une tâche automatique, avec une intervention minimale de Elle améliore 1'organisation l'homme [11]. générale du laboratoire l'amélioration de l'organisation générale du laboratoire [35] et corrige ainsi un certain nombre de problèmes comme :

- les risques de contamination biologique ;
- les erreurs de manipulations (erreurs de pipetage, erreurs de précision du volume réactionnel) ;
- la faible productivité (nombre de test par heure).

Toutefois, ces automates peuvent présenter certaines difficultés et contraintes liées à leur utilisation (coût de l'automate, coût des analyses, coût du Service Après Vente).

En Côte d'Ivoire, plusieurs automates sont présents dans les laboratoires d'analyses médicales dont le *Cobas intégra 400 plus* (Comprehensive Biological Analytical System). C'est un analyseur qui fonctionne conformément à l'évolution actuelle des automates de biochimie [19,26].

Il nous a donc paru opportun de nous interroger sur les motifs de l'utilisation de cet automate.

C'est dans le but de répondre à cette interrogation que nous avons entrepris de mener ce travail dont l'objectif général est d'évaluer les aspects opérationnels et analytiques du *Cobas intégra 400 plus*.

Les objectifs spécifiques étaient:

- Identifier les critères de choix du *Cobas intégra 400 plus* par les utilisateurs ;
- Répertorier les défaillances techniques générées par le *Cobas intégra 400* plus lors de son utilisation en pratique courante ;
- Décrire la maintenance du Cobas intégra 400 plus.

Notre étude comprend deux grandes parties :

- Une première partie qui porte sur la revue de la littérature ;
- Une deuxième partie qui présente la méthodologie, les résultats, la discussion.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I:

LES ANALYSES DE BIOCHIMIE

Une analyse biochimique est une analyse effectuée à partir d'un élément biologique (sang, urines, liquides biologiques divers : LCR, liquide pleural, liquide d'ascite etc ...) [11].

C'est un examen paraclinique qui se réalise dans des laboratoires d'analyses médicales dans le but de déterminer le diagnostic d'une pathologie, d'assurer le suivi du patient (évolution de la pathologie) et d'établir le pronostic [3].

I. DIFFERENTES ETAPES D'UNE ANALYSE BIOCHIMIQUE

Le circuit d'un échantillon biologique comprend 3 phases :

- La phase pré-analytique
- La phase analytique
- La phase post-analytique

I-1. Phase pré-analytique

Cette phase part de la question clinique posée par le clinicien (pour établir le diagnostic) à l'analyse de l'échantillon au laboratoire. Le clinicien remplit un formulaire de demande d'analyses biochimiques pour le patient et donne quelques indications cliniques pour le biologiste. L'échantillon est ensuite transporté dans un laboratoire où, après avoir été réceptionné, il est identifié [21].

I-1-1. Formulaire de demande des analyses

La formulation de la demande doit comporter les renseignements suivants :

- l'identité du patient (Nom et prénoms, Sexe, Age) ;
- le service demandeur :
- le cachet et la signature du prescripteur ;
- les renseignements cliniques du patient ;

- les examens biochimiques demandés ;
- la nature du prélèvement ;
- l'heure du prélèvement (fonction de l'analyse biochimique demandée);
- le traitement médicamenteux (en cours ou achevé) [21].

I-1-2. Recueil des échantillons biologiques

Différents types d'échantillons biologiques sont utilisés. L'échantillon biologique peut être de différentes natures : sang, urine, salive, liquides divers (céphalorachidien, bronchoalvéolaire, d'ascite, de kystes, de ponction ganglionnaire etc...). Différents tubes sont utilisés pour les prélèvements sanguins. Des pots à urines sont utilisés pour les prélèvements urinaires. Tous ces prélèvements doivent être réalisés dans des conditions optimales et le choix du tube de prélèvement doit être adapté aux paramètres à doser. Le non-respect des conditions de prélèvement est une non-conformité, car susceptible de modifier le résultat du dosage [21].

I-2. Phase analytique

C'est l'étape de l'analyse qui débute sur tout ou une partie de l'échantillon biologique (aliquote), en comprenant une préparation éventuelle du spécimen (pré-traitement : centrifugation, réaction chimique, incubation), jusqu'à obtention d'un résultat d'analyse (mesure, identification, lecture, ...), généralement à l'aide d'un analyseur. Afin d'assurer la qualité des résultats, il faut voir si l'analyseur est bien paramétré. Pour cela, des contrôles et des calibrateurs sont utilisés [10].

I-3. Phase post-analytique

Cette phase comprend toutes les étapes qui suivent l'obtention du résultat de l'analyse : le transfert des données, la revue systématique, l'expression et l'interprétation, la validation, le compte - rendu, la transmission des résultats et le stockage des échantillons biologiques examinés [11].

I-3-1. Expression et interprétation des résultats d'analyse biochimique

La plupart des résultats biochimiques sont exprimés de façon quantitative, les concentrations en µmol/L, mmol/L et g/L, les enzymes en UI /L, les gaz en kPa ou mm de Hg. Certaines analyses biochimiques sont exprimées de façon qualitative, comme le cas de l'analyse des urines de mictions qui se fait à l'aide de bandelettes urinaires. Ces bandelettes indiquent la présence ou non de protéines, ou de leucocytes par lecture d'un code couleur présent sur le coffret du réactif (exemple: le code vert indique une absence de protéinurie et le code rose indique une leucocyturie donc une infection urinaire). Lorsque l'on détecte la présence de protéines dans les urines, celles-ci sont dosées sur l'automate et font ainsi l'objet d'une analyse semi-quantitative [11].

Ces résultats peuvent varier en fonction de plusieurs facteurs :

- La performance analytique de l'appareillage (précision, sensibilité, spécificité de la méthode analytique et assurance qualité);
- Les facteurs biologiques des patients (âge, sexe, grossesse, stress et anxiété, cycle menstruel, prise de médicaments)[11].

I-3-2. Validation des résultats d'analyses biochimiques

La validation est l'opération qui permet de s'assurer qu'un résultat a été obtenu dans des conditions techniques satisfaisantes et qu'il est compatible avec le dossier biologique du patient. Cette validation est à la fois analytique et biologique.

La validation analytique comporte la vérification de la conformité des conditions d'exécution aux procédures et tient compte aussi des résultats obtenus avec les échantillons de contrôle. Elle ne doit être effectuée qu'après avoir vérifié les indicateurs de bon fonctionnement des instruments et pris connaissance du contrôle de qualité interne. Elle peut être réalisée par le personnel d'exécution

sous la responsabilité du biologiste et ce, à la différence de la validation biologique qui relève de la compétence exclusive du biologiste [11].

I-3-3. Comptes- rendu et signature

Les comptes-rendu sont réalisés sur des papiers à en-tête du laboratoire comportant les mentions fixées réglementairement et signés par le biologiste. Toute signature télématique doit être confirmée par un document comportant les résultats d'analyses certifiés par une signature manuscrite [11].

I-3-4. Transmission des résultats

Les résultats d'analyses sont remis au patient ou au médecin prescripteur (confidentialité). S'il met en jeu le pronostic vital, le biologiste doit tout mettre en œuvre pour joindre et avertir le médecin dans les plus brefs délais [11].

II. METHODES D'ANALYSES BIOCHIMIQUES

Les méthodes d'analyses biochimiques se scindent en deux principales catégories :

- Les méthodes d'analyses biochimiques de type quantitatif;
- Les méthodes d'analyses biochimiques de type semi-quantitatif.

II-1. Les méthodes quantitatives

Ces méthodes regroupent :

- Les méthodes optiques ;
- Les méthodes électrochimiques ;
- Les méthodes enzymatiques ;
- Les méthodes immunochimiques ;
- Les méthodes chromatographiques.

II-1-1. Les méthodes optiques

Dans ce groupe de méthodes, se distinguent :

- Les méthodes spectrophotométriques ;
- Les méthodes fluorimétriques ;
- Les méthodes néphélémétriques et turbidimétriques;
- Les méthodes réfractométriques.

II-1-1. Les méthodes spectrophotométriques d'absorption

Les méthodes spectrophotométriques sont des méthodes d'analyses quantitatives qui consistent à mesurer l'absorbance (A) d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert [7]: $\mathbf{A} = \mathbf{C} \times \mathbf{d} \times \mathbf{\epsilon}$

A= Absorbance

C= Concentration en mol.l⁻¹

d= Trajet optique (encore appelé épaisseur) en cm

ε= Coefficient d'extinction molaire en l.mol⁻¹.cm⁻¹

L'absorbance (A) est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier. Il existe des spectrophotomètres UV (200- 400nm), visibles (400- 800nm) ou UV-visible (200- 800nm) [30].

Le principe de la mesure par spectrophotométrie d'absorbance est par exemple appliqué au dosage du glucose et au dosage du lactate.

II-1-1-2. Les méthodes fluorimétriques

Ces méthodes reposent sur la fluorescence qui est un phénomène de luminescence. Au cours de la fluorescence, des molécules sont capables d'émettre un rayonnement suite à leur excitation après réception de l'énergie d'une radiation incidente. Ce type de mesure s'effectue à partir de spectrofluorimètres. Elle s'applique généralement à l'analyse des composés cycliques aromatiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, adénine, catécholamines) [22].

II-1-1-3. Les méthodes néphélémétriques et turbidimétriques

La néphélémétrie est considérée depuis longtemps comme la méthode de référence du dosage des protéines spécifiques dans la gamme des concentrations de l'ordre du mg/L. Elle permet d'éliminer certaines interférences spectrales mais nécessite des appareils dédiés à cette fonction [37]. La turbidimétrie est le principe couramment utilisé pour le dosage des protéines spécifiques sur la plupart des automates commercialisés de nos jours [37]. Ces méthodes sont basées sur le principe selon lequel la lumière, passant par un milieu trouble ou contenant des particules dispersées, diminue en intensité du fait d'un phénomène de dispersion. Elles sont déterminées grâce à un système optique, en général, un spectrophotomètre classique.

Par turbidimétrie l'on mesure la lumière transmise et par néphélémétrie l'on apprécie la lumière diffusée [37].

II-1-1-4. Les méthodes réfractométriques

Ces méthodes consistent à mesurer l'indice de réfraction d'une solution à l'aide d'un réfractomètre, sachant que l'indice de la solution dépend de la concentration en sucre. Elles sont appliquées au dosage des oses (exemple : glucose, saccharose) [22].

II-1-2. Les méthodes électrochimiques

Elles sont fondées sur la mesure d'un potentiel électrochimique d'une solution en l'absence de courant électrique. La concentration en ions est alors obtenue en fonction du potentiel mesuré à une électrode à membrane spécifique

à chaque ion [2]. L'équipement nécessaire à la mise en place de ces méthodes est simple et requiert une électrode de référence, une électrode de mesure et un système de mesure des potentiels électrochimiques (ampèremètre et voltmètre). Le potentiel de l'électrode de référence doit être connu et ne doit pas dépendre de la composition de la solution. Il doit aussi rester constant. Les électrodes de référence les plus utilisées sont les électrodes au mercure ou au chlorure d'argent. Les électrodes de mesure utilisées sont, entre autres, les électrodes métalliques, les électrodes à membrane de verre, à membrane liquide, les électrodes enzymatiques.

Le principe des méthodes électrochimiques est appliqué au dosage des électrolytes (Sodium, Potassium, Chlore, Lithium).

II-1-3. Les méthodes enzymatiques

Ces méthodes permettent de mesurer la concentration des substrats et d'estimer l'activité des enzymes. En pratique, ce sont essentiellement des mesures spectophotométriques [24].

II-1-3-1. Les méthodes de dosages des substrats

En ajoutant à l'échantillon une quantité fixe et connue de l'enzyme spécifique d'un substrat, la concentration de ce substrat peut être déterminée soit par une méthode "en point terminal" soit par une méthode cinétique.

Les méthodes "en point terminal"

Elles nécessitent que la réaction enzymatique soit totalement terminée : la mesure au niveau du plateau donne la valeur de la concentration en substrat par comparaison avec une droite d'étalonnage. Ces méthodes conviennent bien aux enzymes irréversibles dont l'équilibre est spontanément très en faveur des produits de la réaction et non des substrats. Mais beaucoup de réactions

enzymatiques sont réversibles et aboutissent en fait à un état d'équilibre où substrats et produits sont dans un rapport de concentration caractéristique de l'enzyme, appelée constante d'équilibre [24].

Les méthodes cinétiques

Ces méthodes sont réalisables par approximation sur l'équation de Michaëlis [1] qui est la suivante :

$$v=(Vm/K_M)$$
. [S]

Où: v: vitesse de la réaction;

Vm: vitesse maximale;

K_M: constante de Michaëlis;

[S] : concentration de substrat.

Vm et K_M sont des constantes caractéristiques de l'enzyme ajoutée, la vitesse ne dépend que de la concentration en substrat.

La vitesse de la réaction obtenue pour l'échantillon (substrat) est alors comparée à celle obtenue pour un étalon de concentration connue et traité dans les mêmes conditions. Cela se traduit par la relation ci-dessous :

$$[S]_{\text{\'e}chantillon} = (V_{\text{\'e}chantillon} \times [S]_{\text{\'e}talon}) / V_{\text{\'e}talon}$$

II-1-3-2. Les méthodes de dosages des enzymes

Plusieurs solutions sont possibles:

- Les méthodes cinétiques ;
- Les **méthodes** "en deux points" : ces méthodes consistent généralement en un arrêt brutal de la réaction enzymatique au bout d'un temps fixé soit

par action de la chaleur, soit par un changement du pH et en la mesure de la concentration du substrat ou du produit formé dans le milieu réactionnel avec ou sans extraction préalable [24].

II-1-4. Les méthodes immunochimiques

Ces méthodes sont basées sur les réactions Antigène (Ag) - Anticorps(Ac). [13,34]. L'on distingue :

- Les méthodes immuno-enzymatiques (Enzyme Like ImmunoSorbent Assay) :
 - Les méthodes ELISA en sandwich ;
 - Les méthodes ELISA par compétition.
- Les méthodes radioimmunoactives (RadioImmunoAssay)
- Les méthodes fluorescentes (Fluorescence Polarisation ImmunoAssay

 Ces méthodes sont appliquées au dosage des substances de faible poids

 moléculaire (hormones stéroïdiennes, médicaments).

II-1-5. Les méthodes chromatographiques

Ce sont des méthodes de séparation basées sur les différences de distribution de solutés entre deux phases non miscibles, l'une étant mobile (un gaz ou un liquide) et l'autre stationnaire (un solide ou un liquide). L'on définit ainsi le coefficient de distribution (ou de partage) K du soluté entre la phase stationnaire et la phase mobile [22].

$$K = C_S / C_M$$

C_S: Concentration du soluté dans la phase stationnaire ;

C_M: Concentration du soluté dans la phase mobile.

Les méthodes chromatographiques peuvent se scinder en deux principaux groupes en fonction de la nature de la phase stationnaire et mobile. Ce sont :

- La chromatographie liquide, dont la plus connue aujourd'hui est la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et ses diverses modalités;
- La chromatographie en phase gazeuse (CPG).

Ces méthodes sont utilisées pour l'identification et le dosage des matières organiques.

II-2. Les méthodes semi-quantitatives

II-2-1. Les méthodes électrophorétiques

Les méthodes électrophorétiques ont pour but de séparer des molécules chargées au travers d'un support sous l'effet d'un champ électrique. Elles comportent plusieurs étapes : dépôt, coloration, migration et lecture des bandes de migration. Plusieurs supports peuvent être utilisés dont les gels de polyacrylmide et d'agarose [22].

Actuellement, il existe des développements récents d'électrophorèse qui sont des méthodes automatisées : l'isoélectrofocalisation, l'isotachophorèse et l'électrophorèse capillaire.

II-2-2. Les méthodes colorimétriques (visuelles)

Ces méthodes mettent en jeu des réactions colorées dont l'intensité de la couleur obtenue est évaluée au moyen de comparateurs possédant des disques, plaquettes ou bandes colorées qui servent d'étalons. Elles permettent d'obtenir des résultats qualitatifs et la rapidité du résultat (1 à 2 minutes) permet d'orienter la suite de l'analyse [22].

Le principe de la méthode colorimétrique est appliqué au dosage des protéines (à l'aide de bandelettes urinaires) et à la détection de l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) dans les urines par exemple.

Chapitre II: DESCRIPTION DES AUTOMATES DE BIOCHIMIE

L'automatisation des laboratoires de biochimie est une longue histoire commencée en 1955 [14].

Depuis lors, les analyseurs de biochimie n'ont cessé d'évoluer et de se perfectionner. Actuellement, les systèmes disponibles se classent en analyseurs spécialisés, analyseurs de biochimie multiparamétriques simultanés, systèmes d'immunodosages, systèmes intégrés et plates-formes robotisées [15].

Dans cette courte revue générale, nous examinerons les caractéristiques principales de ces systèmes analytiques en envisageant les différentes composantes : caractéristiques informatiques, 'identification des spécimens, gestion du milieu réactionnel, système de mesures, système d'exploitation des informations et système de la connexion. Ces différents éléments peuvent être déterminés en utilisant les descriptifs standardisés élaborés sous les auspices de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) [32].

La description standard de ces automates peut être réalisée en trois parties [18]:

- analytique;
- robotique;
- et informatique.

I. PARTIE ANALYTIQUE

La partie analytique regroupe le système de mesures et le système d'exploitation des informations [18].

I-1. Le système de mesures

Les analyseurs de biochimie font appel principalement aux mesures spectrophotométriques, néphélémétriques, turbidimétriques, réfractométriques, potentiométriques, enzymatiques, immuno-enzymatiques, fluorescentes.

Certains analyseurs basent leur système analytique sur la réflectométrie. Au niveau du module électrolytique, les deux types de potentiométrie, directe et indirecte, sont proposés par les industriels.

I-2. Le système d'exploitation des informations

Ce système donne les informations nécessaires à la validation analytique (calibrage, contrôle de qualité, alarmes analytiques) des résultats.

I-2-1. La courbe de calibration

La fréquence de calibration est manuelle ou programmable. Grâce à l'évolution des logiciels, le traitement manuel des données est désormais remplacé par un traitement informatisé. Au niveau des automates, la modélisation des courbes est pour la plupart du temps, de réalisation industrielle. Il importe cependant d'avoir connaissance des différents algorithmes disponibles sur l'automate en vue de la validation de la calibration [4].

I-2-2. Le contrôle de qualité

La gestion des contrôles de qualité est réalisée par l'automate ou le logiciel intégré au micro-ordinateur. Le nombre de contrôles gérés, au total et par analyte, progresse. Pour la majorité des contrôles, une exploitation cumulative est exprimée sous la représentation graphique de Levey-Jennings. L'exploitation en temps réel utilise des calculs et des tests logiques qui génèrent, en cas de problèmes, des alarmes au niveau du résultat [18].

I-2-3. Les alarmes analytiques

En cas d'anomalies, diverses alarmes sont déclenchées, mais le plus souvent non décisionnelles sur le comportement de l'analyseur.

La dilution automatique est exécutée par tous les appareils selon l'alarme analytique rencontrée, par variation de la prise d'essai du spécimen ou dilution vraie. La ré-analyse automatique est effectuée en gardant des conditions opératoires identiques (même volume réactionnel et même volume de spécimen), mais tous les automates ne la réalisent pas. Il faut noter aussi qu'en cas de dilutions manuelles, la saisie du facteur de dilution n'est pas envisageable sur tous les automates. En résumé, il semble que la tendance aille toujours vers des appareils proposant des dilutions et ré-analyses automatiques paramétrables test par test, avec la possibilité d'entrer un facteur en cas de dilution manuelle [25].

II. PARTIE ROBOTIQUE

Dans cette partie sont regroupés le système d'identification des spécimens et le système de gestion du milieu réactionnel [15].

II-1. Le système d'identification des spécimens

II-1-1. La présentation et le chargement des spécimens sur l'automate

En biochimie, les spécimens sont présentés sur l'automate dans des contenants. Les différents contenants des spécimens sont : tube, godet, cupule etc....Les supports des spécimens dans l'analyseur sont de type «portoir», «rack», «couronne», «carrousel» et «segment». Leur nombre mémorisable, en ligne et leur capacité en spécimens optimisent l'organisation d'un poste automatisé en fonction de la charge de travail [15].

II-1-2. L'identification et le positionnement des spécimens sur l'automate

Pratiquement tous les appareils sont maintenant équipés d'un lecteur codes à barres intégré qui permet un positionnement aléatoire des spécimens sur l'automate. Ces lecteurs identifient un nombre conséquent de types de codes à barres et génèrent des alarmes en cas de problèmes. [15].

II-1-3. Les modalités et le contrôle des prélèvements

Les prélèvements sont le plus souvent possible avec ou sans adaptateur sur tout type de tube primaire. Le prélèvement à travers le bouchon, pour préserver l'intégrité de l'échantillon et éviter la contamination, est proposé.

Le contrôle des prélèvements est assuré par différents types de détecteurs de niveau et/ou de qualité qui, en cas d'anomalies, peuvent générer des alarmes. Toutefois, il faut dire que tous les analyseurs possèdent maintenant un détecteur de qualité.

II-1-4. La protection contre la contamination inter-spécimens

La protection des échantillons (échantillons sanguins surtout, les tubes de sérums, liquide pleural) contribue à préserver la qualité des prélèvements, des contrôles et des calibrateurs. Cette protection est souvent limitée à la présence d'un couvercle. Mais certains spécimens sont conservés en enceinte close, thermostattée. Cette protection est fondamentale surtout dans un contexte d'automatisation de fréquence de passage des calibrages et des contrôles de qualité. La protection contre la contamination inter-spécimens est assurée, pour la plupart des automates, par des rinçages internes et externes, et éventuellement par des séquences de décontamination des sondes de prélèvement selon des procédés assez évolués et programmables [28].

II-2. Le système de gestion du milieu réactionnel

II-2-1. Le support du milieu réactionnel

Certains automates utilisent des supports du milieu réactionnel à usage unique, ce qui ne nécessite pas de système de lavage. Ceux qui disposent de supports à usage multiple (plusieurs possibilités de dosage par support), utilisent des systèmes de lavage performants [17].

II-2-2. La gestion du milieu réactionnel

Le stockage et la stabilité de ces réactifs sur l'automate, leur identification par code à barres, leur gestion en termes de quantité et de surveillance de la date de péremption sont des critères qui permettent d'optimiser le poste de travail. Il en est de même pour la prévention de la rupture de stock grâce à l'incidence des alarmes. Ces moyens de gestion apportent une contribution importante à l'environnement de production. Le nombre maximum de réactifs utilisables par dosage (de 1 à 8) renseigne sur les possibilités d'adaptations à diverses méthodologies [17].

III- PARTIE INFORMATIQUE

Cette partie aborde les caractéristiques informatiques en termes de logiciels et de traitement de la connexion. Elle s'applique aux automates des différents domaines de la biologie [16].

Actuellement, la plupart des automates sont multitâches (saisie des demandes, validation des dossiers, communication avec le système informatique du laboratoire (SIL), impression des résultats et consultation de certains fichiers etc.). Pour une meilleure exploitation du système, l'existence d'une version française du logiciel peut être adaptée.

La plupart des nouveaux automates sur le marché bénéficie de grandes capacités de stockage dûes à l'évolution des disques durs du marché informatique mondial. Un micro-ordinateur est parfois associé de manière optionnelle pour exploiter la charge de travail de l'appareil, les contrôles de qualité, les validations [16].

L'existence de logiciels externes aux analyseurs permet de gérer simultanément la connexion, le pilotage et la gestion de plusieurs automates de biochimie et de superviser de manière centralisée la validation des paramètres réalisés par les appareils reliés. Ce procédé participe ainsi à une forme de consolidation par le biais de système informatique [16].

Chapitre III : DESCRIPTION DE

L'ANALYSEUR: COBAS INTEGRA

400 PLUS

Cette description est réalisée selon le descriptif standardisé des analyseurs de biologie clinique version automate de biochimie [17].

I. PRESENTATION DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

Le *Cobas Intégra 400 plus* [30] est un analyseur sélectif, à accès aléatoire ou continu, chimique, informatisé et entièrement automatisé de biochimie clinique. Il comprend différents modules (modules ISE, analytique, robotique et informatique).

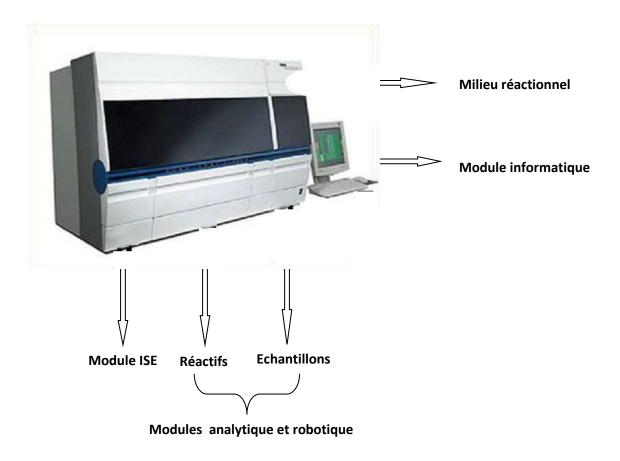


Figure 1 : Le Cobas Intégra 400 plus [30]

II. FONCTIONNEMENT DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

II-1. Module analytique

II-1-1. Le système de mesures

Le *Cobas Intégra 400 plus* utilise l'association de quatre (4) technologies [30] que sont :

- la spectrophotométrie d'absorption ;
- la turbidimétrie;
- le module de polarisation de fluorescence ;
- la potentiométrie directe ou indirecte.

II-1-1.Spectrophotométrie d'absorption

Sur le Cobas intégra 400 plus :

- la source lumineuse du spectrophotomètre est une lampe halogène de 100W qui fournit un spectre dans le visible et dans le proche UV;
- le dispositif monochromateur est un monochromateur à barrettes de diodes;
- la cuve est en plastique acrylique à usage unique avec comme principal avantage, d'éviter la contamination entre les dosages ;
- Les détecteurs de l'intensité lumineuse sont des barrettes de diodes. Une barrette de diodes contient plusieurs centaines de diodes et chacune reçoit un rayonnement contenu dans un domaine spectral étroit ou limité.

II-1-1-2. Potentiométrie

Sur le *Cobas Intégra 400 plus*, se trouve également un module ISE qui permet des mesures par potentiométrie [9,30] avec l'installation d'électrodes sélectives (Na+, K+, Cl-,Mg+,Ca+,P) et d'une électrode de référence (électrode au mercure) [20].

Le potentiel d'une chaîne d'électrodes est enregistré par un voltmètre. Puis, la concentration de l'échantillon est déterminée à partir de ce potentiel grâce à l'étalonnage effectué par l'appareil.

II-1-1-3. Turbidimétrie

Le *Cobas Intégra 400 plus* utilise les méthodes turbidimétriques pour le dosage des protéines spécifiques.

Pour le dosage spécifique de certaines protéines, l'automate réalise un contrôle de l'excès d'Ag par ajout d'Ac (microalbumine, Immunoglobulines A, G et M) [30].

II-1-1-4.Polarisation de fluorescence (technique FPIA)

Le *Cobas intégra 400 plus* utilise la méthode de polarisation de fluorescence pour le dosage des médicaments et des protéines sériques. Cette méthode est rapide et elle est utilisable en urgence (surdosage et toxicité). Cependant elle n'est pas assez spécifique (risque de doser un ou des métabolites sans activité, ni toxicité). Le photomètre de polarisation de fluorescence utilise une longueur d'onde d'excitation de 485 nm et une longueur d'onde d'émission de 515 nm [30].

II-1-2. Le système d'exploitation des informations

Les calibrateurs sont imposés par le fabricant. Quatre modes différents de calibrations sont utilisés : régression linéaire, Logit/Log 4, Logit/Log 5 et calibration exponentiel5. La fréquence de est, pour les tests spectrophotométriques, supérieure à un mois à l'exception du calcium (deux semaines) et de l'urée (un calibrage par cassette de 500 tests) [29]. En ce qui concerne le module ISE, l'automate effectue un calibrage principal toutes les 5 heures et réalise par ailleurs un recalage en un point après chaque spécimen. L'appareil mémorise, pour chaque analyte, les dix derniers calibrages. Cependant, il n'est pas possible de calibrer par avance une cassette de réactifs en réserve, la calibration se faisant à chaque nouveau lot de réactifs ouvert et prêt à être utilisé. Les valeurs brutes d'absorbance ou de différences de potentiels ainsi que les courbes sont accessibles.

La gestion du contrôle de qualité est assurée en temps réel et trois niveaux de contrôle (contrôles bas, moyen et élevé) peuvent être définis par analyte. Chacun peut être défini comme un contrôle d'exactitude ou comme un contrôle de précision: dans ce cas, il est possible de définir des règles de Westgard. Le *Cobas intégra 400 pus* offre la possibilité de définir des pré-contrôles, fonction particulièrement intéressante au cours de la période probatoire, lors d'un changement de lot.

Les messages et les alarmes analytiques, codes, apparaissent à côté du résultat. Les alarmes de contrôle de fonctionnement peuvent être consultées et imprimées. S'il s'agit d'un problème affectant l'analyseur, une icône rouge clignote à l'écran ainsi qu'un voyant sur la carrosserie de l'analyseur et une alarme sonore retentit.

L'association d'une imprimante laser à la station informatique permet d'éditer des comptes- rendu de bonne qualité.

II-2. Module robotique

II-2-1. Le système d'identification des spécimens

L'analyseur accepte différents types de spécimens : plasmas, sérums, urines (non diluées), LCR, liquides de ponction divers (liquide d'ascite, liquide pleural, liquide péricardique). Les supports de spécimens sont des portoirs ou racks linéaires à 15 positions (tubes primaires débouchés de 5 ml et 10 ml ou godets, microgodets ou cupules ouverts). Le volume mort est de 1 ml sur tube primaire et de100 µl sur godet. La capacité maximale de chargement est de 90 spécim.ens, soit six(6) racks de 15 échantillons dont un (1) rack réfrigéré (2-

4°C) pour les contrôles. L'identification des portoirs se fait à l'aide d'un code binaire lu par une barrière lumineuse et un lecteur code-barres interne permet l'identification (par scanner-laser) positive des spécimens.

Le prélèvement des spécimens se fait par deux bras de transfert, possédant chacun une aiguille. Ils travaillent en alternance, lorsqu'une aiguille pipette l'autre est décontaminée, permettant un prélèvement toutes les 6 secondes. Les aiguilles sont munies d'une détection de niveau de type capacitif et le volume de spécimen prélevé est compris entre 2 et 10 µl par test en général.

Pour les résultats en dehors du domaine de mesure, la post-concentration (dosage de certaines protéines) ou la post-dilution est automatique selon un facteur prédéfini pour chaque test. Concernant la post-dilution, il s'agit d'une "vraie dilution" dans une cuvette alors que la post-concentration correspond à une augmentation du volume de prise d'essai [28].

II-2-2. Le système de gestion du milieu réactionnel

La réaction se fait dans une cuvette en plastique acrylique à usage unique de 5 mm de trajet optique. L'utilisation de cuvettes à usage unique éclaire la nécessité d'un mécanisme de nettoyage et réduit le besoin de solutions de nettoyages spéciaux. Le rotor réactionnel peut contenir jusqu'à 71 cuvettes et il est thermostatté, par bain d'air, à ± 37 °C. Les cuvettes contenant le mélange réactionnel sont éliminées, avec les effluents liquides du module ISE, dans un sac autoclavable et incinérable d'une capacité de 1000 cuvettes. Le volume réactionnel est compris entre 120 et 240 µl.

Les réactifs sont captifs et se présentent sous forme de cassettes uniques brevetées qui ne nécessitent pas de préparation par l'opérateur. Au total 32 cassettes (chaque réactif ayant sa cassette propre) de réactifs (soit 8 positions de racks de cassettes de 4 réactifs chacun) peuvent être utilisées avec une température de stockage de ± 10 à ± 15°C. Cette réfrigération permet une longue

stabilité (jusqu'à 6 mois) de la calibration. Les réactifs peuvent effectuer 50 à 800 tests par cassette en fonction du test. Ils sont sous forme liquide, granulée ou lyophilisée, et si une reconstitution est nécessaire, elle est faite automatiquement par l'automate.

Une même cassette peut cependant servir à plusieurs applications (sang, urines et LCR pour le glucose par exemple).

Les réactifs sont distribués par deux bras de transfert possédant chacun deux aiguilles (une pour les réactifs R1 ou R2, l'autre pour le réactif de démarrage : SR). Les cassettes sont identifiées par leurs codes-barres lors de leur introduction dans le rail de chargement automatique, chaque cassette étant codée de manière unique. Elles sont gérées en quantité (par décompte) et en péremption [28].

II-3. Module informatique

Le logiciel, en anglais par défaut et en d'autres langues (Français, allemand, italien, Japonais, polonais, portugais, espagnol) par option, est multitâche et possède une aide en ligne. A chaque instant, il est possible d'accéder à toutes les fonctions du logiciel et l'écran graphique de 15 pouces est divisé verticalement en deux zones de travail avec le menu en haut. Le système d'exploitation utilisé est Windows NT40. L'épuration des résultats est effectuée par l'opérateur ; tous les résultats peuvent être archivés sur un support électrique puis exploités par des logiciels de bureautique (Word, Excel) [33]. La connexion au système informatique de laboratoire (SIL) se fait en mode mono ou bidirectionnel et de façon directe ou indirecte. Les types de codes-barres lus sont: Codabar 2 parmi 7, Code 2 parmi 5 entrelace et Code 39 [33].

III. GAMME DE PARAMETRES ANALYSES

Différents types de paramètres sont dosés sur le *Cobas intégra 400 plus* [30]. Ce sont :

> Des paramètres généraux

Ces paramètres sont regroupés en fonction des matrices biologiques à analyser :

- Les substrats sanguins: urée, glucose, créatinine, cholestérol total, HDL,
 LDL, acide urique, lactates, triglycérides, biliribuine totale, conjuguée,
 albumine, protéines totales, hémoglobine glyquée, Apolipoprotéines A1et B,
 électrolytes (calcium, sodium, potassium, chlorures, phosphore, magnésium);
- Les substrats urinaires : glucose, protéines, sels biliaires, acide urique, microalbumine, urée, créatinine; électrolytes (calcium, sodium, potassium, chlorures, phosphore);
- Les substrats dosés dans divers autres liquides biologiques (LCR, liquide d'ascite, liquides pleurale, synoviale, péricardique): protéines, glucose, chlorures;
- Les enzymes : alpha amylase, Créatine phosphokinase (CPK), CK-MB, vGT, phosphatases acide et alcaline, Lactate déshydrogénase (LDH), transaminases (TGO et TGP);
- Les hormones: FSH, LH, oestradiol, progestérone, testostérone, prolactine,
 β- HCG, TSH, hormones thyroidiennes (T3 totale, T3 libre, T4 totale, T4 libre);

Des paramètres spécifiques

Ce sont:

• Les marqueurs spécifiques : PSA, ACE, Hémoglobine glyquée,

 $\alpha\text{-FP};$ médicaments et toxines sériques;

• Les autres paramètres : Fer sérique, CTF, ferritine, transferrine, CRP, haptoglobine, orosomucoide.

IV. Maintenance du Cobas intégra 400 plus

La maintenance biomédicale est l'ensemble des actions visant à maintenir en bon état de fonctionnement le parc des dispositifs médicaux (DM), afin d'assurer la disponibilité de ces équipements pour les services de soins et médicotechniques.

Il en existe deux types pour le *Cobas intégra 400 plus*:

- la maintenance préventive par les utilisateurs et par le SAV;
- la maintenance curative ou corrective par le SAV.

IV-1. Maintenance préventive

C'est une action qui est effectuée dans le but de réduire la probabilité de défaillance d'un dispositif médical en contrôlant ses paramètres de fonctionnement. Elle peut être systématique lorsqu'elle est réalisée par les utilisateurs ou conditionnelle lorsqu'elle nécessite l'intervention du SAV.

IV-1-1. Maintenance préventive par les utilisateurs

Tout au long de son utilisation, le *Cobas Intégra 400 plus* devra subir des maintenances régulières (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) par le personnel qualifié du laboratoire, communément appelés les technologistes médicaux, technologues ou techniciens de laboratoire. La maintenance quotidienne du *Cobas Intégra 400 plus* est entièrement automatisée et nécessite 30à 45 minutes [29]. Elle s'effectue à horaire programmé sans pour autant être prioritaire par rapport à une analyse en cours. Lors de sa maintenance quotidienne automatique, l'analyseur reconstitue les cassettes en réserve pour la

réalisation de sa journée de travail et ceci en fonction des statistiques de consommation journalière réalisées sur les huit semaines précédentes [29]. Cependant, l'opérateur garde la possibilité d'éjecter une cassette à tout moment. La maintenance hebdomadaire exige de plus une intervention manuelle pour le nettoyage des aiguilles et la vérification des flux. Les résultats de ces automates doivent être validés avec des contrôles de qualité (externes ou internes).

IV-1-2. Maintenance préventive par le SAV

Les performances du *Cobas intégra 400 plus* (dans la limite des spécifications du fournisseur) dépendent du respect et de l'efficacité de la maintenance préventive assurée par le personnel fournisseur ou qualifié par celui-ci dans le cadre d'un contrat de maintenance.

La liste des opérations de maintenance des automates et leurs périodicités sont disponibles auprès du fournisseur. Concernant le *Cobas intégra 400 plus*, les périodicités de maintenance sont en général trimestrielles et semestrielles [35].

IV-2. Maintenance curative par le SAV

Elle est assurée, en cas de pannes, par le fournisseur. Elle peut se réaliser de deux manières :

- soit par une équipe technique recommandée par le fournisseur au laboratoire pour effectuer le dépannage;
- soit par télémaintenance.

La télémaintenance est la maintenance d'une unité fonctionnelle, assurée par télécommunication directe entre cette unité et un centre spécialisé (centre d'appel). C'est un service à distance d'aide au diagnostic et à la réparation. Par exemple, en cas d'incident, l'utilisateur se connecte à l'équipement par câble ou par modem au centre de télémaintenance qui établit un diagnostic. D'autre part, le serveur du centre conserve les états de fonctionnement et réglages effectués. Il tient un véritable journal utile à l'entreprise mais pas toujours communiqué à

l'hôpital. La télémaintenance garantit également une disponibilité maximale des dispositifs médicaux dans le but d'assurer la continuité des soins et la sécurité des patients. Elle est inclue automatiquement dans les contrats de maintenance des automates de laboratoires afin de permettre au personnel de laboratoire de réaliser, dans de bonnes conditions ses analyses biologiques [5].

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre I:

MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

I-1. Cadre, Type et durée de l'étude

L'étude a été réalisée dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale de la ville d'Abidjan. Il s'agit d'une enquête de type transversale qui s'est déroulée sur une période de trois (03) mois (de Janvier à Mars 2013). Elle a été initiée par les laboratoires de Chimie Analytique et d'Immuno-Hématologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan-Cocody).

I-2. Population de l'étude

L'enquête a été menée auprès des utilisateurs du *Cobas intégra 400 plus* (chefs de laboratoire, techniciens et ingénieurs de laboratoire).

La liste des laboratoires d'analyses de biologie médicale enquêtés nous a été donnée par Nouvelles perspectives qui est le représentant local de Roches, fournisseur du *Cobas intégra 400 plus*.

I-3. Outils de collecte des données de l'étude

L'enquête a nécessité un certain nombre d'outils :

- Fiche d'enquête (rapportée en annexe);
- Notice d'appareillage, guide d'utilisation du *Cobas intégra 400 plus*, fiche de maintenance et fiche de vie du *Cobas intégra 400 plus*;

II. METHODES

II-1. Procédure de l'enquête

L'enquête s'est déroulée en plusieurs étapes :

- 1^{ère} étape : interroger les utilisateurs sur les critères de choix du *Cobas* intégra 400 plus;
- 2^{ème} étape : interroger les utilisateurs sur les défaillances techniques les plus fréquemment générées par le *Cobas intégra 400 plus* ;
- 3^{ème} étape : interroger les utilisateurs sur la maintenance du *Cobas* intégra 400 plus.

II-2. Variables étudiées

Il s'agit de variables qualitatives de type nominal et ordinal.

Les variables qualitatives de type nominal étudiées étaient :

- Les raisons de choix du *Cobas intégra 400 plus* par les utilisateurs;
- Les défaillances techniques observées au cours de l'utilisation du *Cobas* intégra 400 plus.

Les variables qualitatives de type ordinal étudiées étaient les modalités du SAV à savoir :

- La disponibilité du SAV;
- Le niveau de satisfaction du SAV par les utilisateurs;
- Les différents types de maintenances effectuées sur le *Cobas intégra 400* plus.

II-3. Analyse des données

Pour l'analyse des données, nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Excel 2007. Les résultats ont été exprimés en effectif et en pourcentage.

Chapitre II:

RESULTATS

I. POPULATION DE L'ETUDE

La figure 2 représente le flux de la population de l'étude.

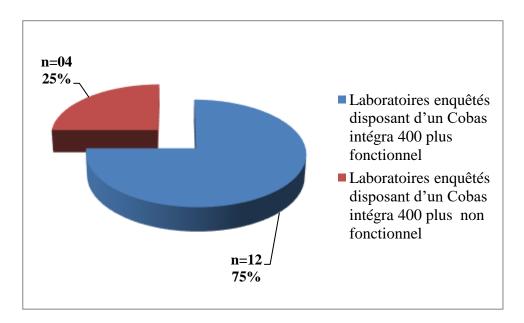


Figure 2: Flux de la population de l'étude.

Dans l'étude, 16 laboratoires ont été enquêtés. Parmi ces 16, 12 avaient un *Cobas intégra 400 plus* fonctionnel.

II. MOTIFS DU CHOIX DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

Les motifs qui ont guidé les utilisateurs dans le choix du *Cobas intégra* 400 plus sont rapportés dans le tableau I :

Tableau I : Motifs du choix du Cobas intégra 400 plus

Raisons	Effectif	Pourcentage
		(%)
1- Bonne performance analytique (Rapidité d'exécution	10	62,5
des analyses)		
2- Fiabilité des résultats obtenus	10	62,5
3-Facilité de manipulation de l'automate	09	56,2
4-Large gamme de paramètres à doser	04	25,0
5- Autres (Don de l'état, Bonne qualité du SAV, Stabilité des	04	25,0
dosages effectués, Système de détection des niveaux des		
réactifs et échantillons)		
6- Solidité de l'appareil	01	06,2

Les raisons les plus évoquées par les utilisateurs pour le choix du *Cobas intégra* 400 plus ont été la bonne performance analytique et la fiabilité des résultats obtenus avec des taux égaux de 62,5%, mais aussi la facilité de manipulation de l'automate avec un taux de 56,2%.

III. DEFAILLANCES TECHNIQUES OBSERVEES SUR LE COBAS INTEGRA 400 PLUS

Lors de l'utilisation du *Cobas intégra 400 plus* (au cours des douze derniers mois), la majorité des utilisateurs (93,8%) a observé des défaillances techniques comme le montre la figure 3:

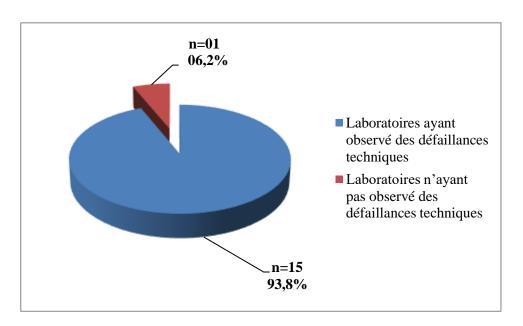


Figure 3 : Défaillances techniques observées par les laboratoires au cours des douze derniers mois

III-1. Répartition des défaillances techniques en fonction de l'ancienneté de l'automate

A l'issue de l'enquête, les défaillances techniques ont été réparties en fonction de l'ancienneté de l'automate dans les laboratoires. Les résultats obtenus ont été rapportés dans le tableau II :

Tableau II : <u>Répartition des défaillances techniques en fonction de l'ancienneté</u> de l'automate dans les laboratoires

Durée d'utilisation du	Nombre de défaillances	Nombre de
Cobas intégra 400 plus	techniques	laboratoires
<1an	[1-3[09
2-9 ans	[3-7[05
>9 ans	[7-15]	01

Les laboratoires (n=09) ayant présenté moins de 03 défaillances techniques utilisaient leur *Cobas intégra 400 plus* depuis moins d'un an. Un laboratoire a utilisé le *Cobas* pendant 03 mois et n'a présenté aucune défaillance technique au cours de cette période.

Nous avons noté au total 23 défaillances techniques dont 07 ne nécessitaient pas l'intervention du SAV.

III-2. Défaillances techniques ne nécessitant pas l'intervention du SAV

Les défaillances techniques ne nécessitant pas l'intervention du SAV étaient au nombre de sept (07) et de trois (03) natures. Aussi, les erreurs de calibration constituaient-elle la plupart des défaillances observées pour un taux de 20%, comme l'illustre la figure 4 :

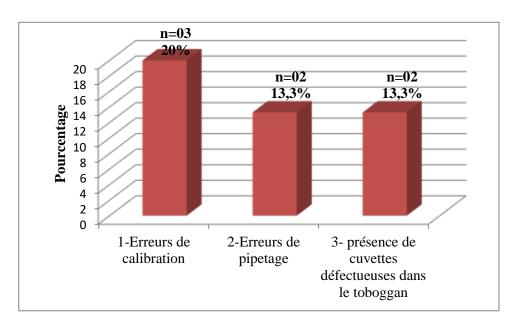


Figure 4: Nature des défaillances techniques ne nécessitant pas l'intervention du SAV

III-3. Défaillances techniques nécessitant l'intervention du SAV

Les défaillances techniques qui nécessitaient l'intervention du SAV étaient au nombre de seize (16) et également de trois (03) natures. Cependant, les défaillances inhérentes au blocage du carroussel de l'automate constituaient la majorité des défaillances observées avec un taux de 40%, comme le montre la figure 5 :

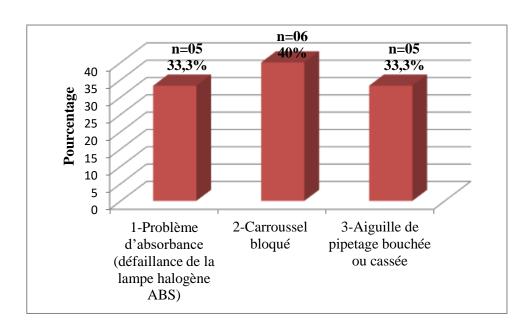


Figure 5 : Nature des défaillances techniques nécessitant l'intervention du SAV

IV. MAINTENANCE DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

Tous les 16 laboratoires enquêtés disposaient d'un contrat de maintenance (SAV) auprès du fournisseur.

IV-1. Niveau de satisfaction du SAV par les utilisateurs

Les laboratoires enquêtés ont considéré le SAV comme "acceptable" dans une proportion de 81,2%, comme l'illustre la figure 6 :

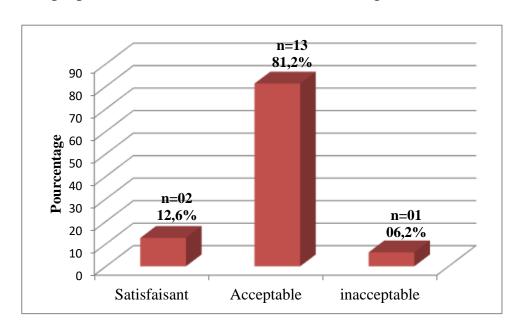


Figure 6 : Niveau de satisfaction du SAV par les utilisateurs

IV-2. Fréquence de maintenance préventive du *Cobas intégra 400 plus* par les utilisateurs

Tous les 16 laboratoires enquêtés effectuaient une maintenance préventive *journalière* de leurs automates.

IV-3. Fréquences de maintenance préventive du *Cobas intégra 400 plus* par le SAV

Après enquête, nous avons observé que plus de la moitié des laboratoires enquêtés (68,8%) bénéficiaient d'une maintenance préventive *semestrielle* du *Cobas intégra 400 plus* par le SAV.

Ces résultats sont indiqués sur la figure 7:

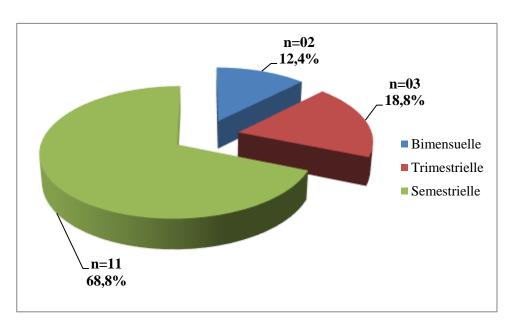


Figure 7 : Fréquences de maintenance préventive par le SAV

Chapitre III:

DISCUSSION

L'automatisation des systèmes d'analyses permet de réaliser aisément en grand nombre l'ensemble des paramètres biologiques à doser, d'où le développement des appareils automatisés appelés communément automates [7]. Ces automates ont pour avantage de modifier la pratique de la biologie médicale et rendent plus facile l'exécution d'une tâche automatique, avec une intervention minimale de l'homme, surtout lorsqu'il s'agit de grandes séries d'échantillons à analyser.

En Côte d'Ivoire, plusieurs automates sont présents dans les laboratoires d'analyses médicales dont le *Cobas intégra 400 plus* qui représente une évolution dans la gamme des analyseurs de biochimie.

Nous nous sommes proposé de déterminer les raisons de l'utilisation de cet automate en étudiant ses aspects opérationnels et analytiques dans 16 laboratoires d'analyses de biologie médicale de la ville d'Abidjan.

I. MOTIFS DU CHOIX DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

A l'issue de l'enquête, la plupart des laboratoires (62,5%) ont opté respectivement pour la bonne performance analytique et la fiabilité des résultats obtenus, mais aussi pour la facilité de manipulation (56,2%), comme principaux motifs de choix du *Cobas intégra 400 plus*.

La bonne performance analytique (rapidité d'exécution des analyses) du *Cobas intégra 400 plus* pourrait s'expliquer, pour les utilisateurs, par les quatre (04) différentes technologies (la spectrophotométrie d'absorption, la turbidimétrie, le module de polarisation de fluorescence, la potentiométrie directe ou indirecte) qu'utilise l'automate. Ce qui lui permet d'analyser plusieurs paramètres sur un ou plusieurs prélèvements. Aussi cette bonne performance analytique du *Cobas intégra 400 plus* se justifierait-elle par la capacité élevée de chargement de spécimens (90spécimens) et la cadence de l'automate (400tests /heure).

Pour CAPOLAGHI et TRUCHAUD, ces critères sont déterminants et doivent en effet être adaptés à la description de l'automate afin de faciliter son choix par les utilisateurs [8].

Aussi, pour CAPOLAGHI et GRAFMEYER d'autres critères peuvent entrer en ligne de compte dans le choix d'un automate, notamment ceux relatifs à la qualité du SAV [7]; ce que démontre avec les résultats de l'enquête vu que nous avons identifié la bonne qualité du SAV comme une autre raison du choix du *Cobas Intégra 400 plus* dans certains laboratoires.

II. DEFAILLANCES TECHNIQUES SUR LE COBAS INTEGRA 400PLUS

L'enquête a montré que la majorité des laboratoires (93,8%) a observé des défaillances techniques au cours de la manipulation sur le *Cobas intégra 400 plus* par les utilisateurs ; pourtant une proportion de 06,2% des laboratoires n'en a pas observé.

Ce taux élevé trouve son explication par la longue durée d'utilisation de l'automate dans ces laboratoires.

En effet, les laboratoires dont le *Cobas intégra 400 plus* générait entre 01 et 03 défaillances techniques par an sont ceux qui s'en sont dotés récemment (moins d'une année précédant notre enquête). Tandis que le seul laboratoire dont le *Cobas intégra 400 plus* a généré entre 07 et 15 défaillances par an, avait plus de 09 années d'utilisation.

En revanche, le seul laboratoire dont le *Cobas intégra 400 plus* n'a généré aucune défaillance technique annuelle, a reçu son *Cobas* de l'Etat dans le cadre d'un concours de recrutement pour des examens biochimiques de masse. Cette activité a duré 03 mois et à l'issue de cette période, l'automate n'a plus été utilisé jusqu'à ce jour (par d'achat de réactifs).

Les défaillances techniques observées, ne nécessitant pas l'intervention du SAV, étaient fréquemment des erreurs de calibration. La fréquence de ces erreurs

s'expliquerait par le fait que les utilisateurs de l'automate ne respectent pas scrupuleusement les conditions de calibration prescrites pour les coffrets de calibrateur et de réactifs de chaque paramètre à doser (exemple : valeurs de calibration mal rentrées, passage de calibrateur ou de réactif expiré)[30].

Les défaillances techniques observées, nécessitant l'intervention du SAV, étaient de différentes natures. Les défaillances au niveau de l'aiguille de pipetage (aiguille souvent bouchée ou cassée) s'expliquent par le fait que les conditions de prélèvement peuvent altérer la qualité de l'échantillon, et partant la qualité du dosage. Selon BEAUDONNET, un échantillon hyperlipidémique modifie les conditions de pipetage par augmentation de la viscosité de l'échantillon et un sérum ictérique perturbe les lectures des absorbances [5].

Il est donc important de respecter toutes les modalités de prélèvement et de centrifugation de l'échantillon.

Le blocage du carroussel de l'automate est dû au fait que l'identification des portoirs (des réactifs) ne s'effectue pas normalement au niveau de la barrière lumineuse. En effet, cela s'explique par la mauvaise conservation des coffrets des réactifs (au réfrigérateur); Ce qui entraine la mauvaise lecture de leurs codes binaires par la barrière lumineuse de l'automate [30].

III. MAINTENANCE DU COBAS INTEGRA 400 PLUS

Tous les laboratoires enquêtés avaient un contrat de maintenance. La majorité des laboratoires (81,2%) a estimé que le SAV était acceptable. Cette notion se traduit, pour les utilisateurs, par le respect des clauses du contrat de maintenance.

Tous les laboratoires enquêtés effectuaient une maintenance préventive *journalière* de leurs *Cobas intégra 400 plus*. Plus de la moitié (68,8%) bénéficiaient d'une maintenance préventive *semestrielle* du *Cobas intégra 400*

plus par le SAV. Cependant, nous avons noté d'autres types de maintenances préventives (*bimensuelle* et *trimestrielle*).

La périodicité de la maintenance de l'automate est définie dans les clauses du contrat de maintenance de l'appareil. Ainsi elle est laissée au libre choix de l'utilisateur en fonction de ses exigences techniques et de ses moyens économiques.

IV-LIMITES DE L'ETUDE

Au cours de l'étude, nous n'avons pas pu collecter un certain nombre de données relatives à la cadence de l'automate et aux contrats de maintenance (coût de l'automate, coût du SAV) dans les différents laboratoires enquêtés.

De plus, nous n'avons pas pu vérifier certaines informations concernant les fiches de vie et de maintenance des automates.

CONCLUSION

Les analyses de biochimie médicale sont presqu'indispensables de nos jours, dans l'établissement du diagnostic d'une pathologie, mais aussi dans le choix et le suivi thérapeutique des patients. La réalisation de ces analyses implique alors la mise en place de systèmes d'automatisations performants. Ce qui est rendu possible grâce à une diversité d'analyseurs biochimiques disponibles et qui ne cessent d'évoluer en se perfectionnant.

Cependant, devant la diversité de ces équipements, il est nécessaire de faire un choix convenable qui doit répondre au mieux aux exigences du laboratoire.

Le *Cobas Intégra 400 plus* apparaît ainsi comme un automate de choix en Côte d'Ivoire car il a les caractéristiques suivantes:

- une rapidité dans l'exécution des analyses et une fiabilité des résultats obtenus (62,5% des cas) ;
- une manipulation facile (56,25% des cas)
- un SAV acceptable (dans 81,25% des cas);

Il peut néanmoins présenter certaines défaillances techniques le plus souvent réduites à 03 pannes par an et nécessiter comme tout automate une bonne maintenance préventive par les utilisateurs et le SAV.

La majorité des laboratoires qui utilisent le *Cobas intégra 400 plus* est satisfaite de ses performances et des prestations du SAV de son représentant local. La réduction du nombre de défaillances techniques observées et par conséquent l'augmentation de la durée de vie de l'automate relèvent ainsi du respect des conditions de travail de tout le personnel du laboratoire.

RECOMMANDATIONS

• Aux chefs de services des laboratoires

- Améliorer et renforcer la formation continue du personnel du laboratoire sur le *Cobas intégra 400 plus*;
- Comparer les caractéristiques analytiques et opérationnelles de différents automates afin d'optimiser leur choix.

• Au personnel technique

- Respecter scrupuleusement les consignes et recommandations du fabricant pour une utilisation optimale du *Cobas intégra 400 plus*.

• Aux fabricants d'équipements biomédicaux

- Renforcer les recherches technologiques actuelles en vue de proposer aux utilisateurs des équipements plus adaptés à leurs besoins.

REFERENCES

1. **AFNOR. Paris**

NF ISO 15 189 : Laboratoires d'analyse de Biologie médicale.exigences particulières concernant la qualité et la compétence. 2º éd.

Paris: AFNOR. 2007. P48.

2. Aymon J.

Comparaison de méthodes pour le dosage sérique du sodium, potassium, chlore, glucose et lactate sur le Cobas intégra 400 plus et le Gazomètre ABL700. P8-9.

Th. Pharm: Monthey, 2008.

3. Bangert S., Marshall W.

Biochimie médicale, physiopathologie et diagnostic.

5e éd. Paris: Elsevier, 2005.P 404.

4. Baud M.

Traitement informatique des courbes d'étalonnage en immunoanalyse.

Erreurs associées aux étapes de calcul.

Trait- d'Union. 1988; 3:31-37.

5. Bawin C., Sandron P.

Télémaintenance sur Cobas intégra 400 plus. Journal d'Information Biomédical. 2003;63:10-15. (REF 24)

6. Beaudonnet A., Cohen R.

Pièges et problèmes en immunoanalyse.

Cah. Form. Biol. Med. 1995; 2:16-25.

7. Capolaghi B., Grafmeyer D.

Critères de choix pour automatiser l'immunoanalyse.

Spectra Biol. 1990; 6: 41-46.

8. Capolaghi B., Truchaud A.

Les différents concepts d'automatisation en immunoanalyse.

Immunoanal.Biol.Spéc. 1992; 4: 60-66.

9. Carl P.

Méthodes électrochimiques et automatiques : principe de la potentiométrie. 2004, p1-7. (Page consultée le 21/03/13 à 09h12). http://cyber.collegesha winigan.qc.ca//Document Chimie http://cyber.collegesha winigan.qc.ca//Document Chimie http://cyber.collegesha winigan.qc.ca//Document Chimie <a href="http://cyber.collegesha.college

10.COFRAC: Paris.

Guide technique d'accréditation en biologie médicale : validation des méthodes en biologie médicale.Doc. SH GTA 01.rév fév 2011. (Consulté le 04/02/13 à 17h30).

http://www.cofrac.fr

11.Garnier J.P.

Guide de Bonne Exécution des Analyses, GBEA I-2.15 GBEA III-3 : Du résultat à la validation. Spectra Biol. 1994; 4(11): 30.

12. Gaw A., Cowan R.

Biochimie clinique. 2^e éd: Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. P165.

13. Goldsby R.A., Kindt T., Osborne BA.

Immunology.5^{ème} éd. San-Francisco: W.H. Freeman.2003.P 148-150.

14. Grafmeyer D.

Automatisation en biochimie. 2e éd. Paris: Elsevier, 2004. P198.

15.Grafmeyer D.

Présentation des analyseurs sélectifs multiparamétriques. Inf. Scient. Biol. 1988;14: 34-47.

16.Gruson A.

Descriptif standardisé des analyseurs de biochimie. Revue Française des Laboratoires. 1995; 275:193-199.

17. Gruson A., Clavel J.P., Gourmelin A.

Descriptif standardisé des analyseurs de biologie clinique. Analytique et informatique, version : analyseurs de biochimie.

Ann.Bio.Clin.1995; (Suppl Option- Bio 135):49-50.

18. Gruson A., Douchet D., Huddlestone P.

Analyseurs de biochimie. Spectra Biol. 2006; 155 : 54-55.

19. Gruson A., Verchain S., Urbain M.

Analyseurs de biochimie. Spectra Biol. 1997;16(89): 21-40.

20.Lafond J-L.

Electrodes sélectives pour la mesure du sodium et du potassium, 2003, (Consulté le 15/03/13 à 09h46).

http://www2.ujf-grenoble.fr.7

21.Larousse C.

Traitement de non conformités en pratique quotidienne.

Ann.Biol.Clin. 2007; 63: 99-105.

22. Laverdière F., Holstein A., Thiebaut L. et al.

Les principales méthodes d'analyses.1999;1:45-51.

23.Ledue T.B., Collins M.F., Ritchie R.F.

Développement de tests immunoturbidimétriques sur quatorze sérums humains sur l'Hitachi 912. Clin Chem Lab Med .2002; 40: 8-520.

24.Martin A.

Introduction au laboratoire de biochimie médicale : principes des méthodes de dosage quantitatif. Clin Chem Lab Med. 2006 :29-32.

25.Masseyeff R., Ferrua B.

Les erreurs par défaut en grand excès d'antigène : phénomènes de prozone et de "hook effect".

Trait-d'Union.1987; 2: 23-26.

26.Mauriat F.

Cobas intégra : une nouvelle définition de l'efficacité en biologie clinique. Option-Bio. 1998;163 : 4-8.

27. Naudin C., Vassault A., Truchaud A.

Protocole d'étude de la contamination dans les analyseurs biochimiques, in Instrumentation en biochimie clinique.

Paris: Expansion Scientifique Française. 1989. P172-173.

28. Palmer S., Kaufman R.A.

Cobas intégra: Instrument de laboratoire clinique avec capacités d'accès continu et aléatoire. Clin. Chem. 1995; 41: 1751-1780.

29. Renard C., Chapuis C.

Évaluation des performances analytiques de l'analyseur Cobas Intégra 700 plus.

Revue Française des Laboratoires, Juin 1999(314): 54.

30. Roche. Bale

Guide du Cobas intégra 400 plus : version 2.0-2.2.

Paris: Roche, 2004. 284p.

31. Schall R., Tenoso H.

Alternatives aux tests radio-immunologiques et les méthodes.

Clin.chem.1981; 27:1157-1164.

32. Société Française de Biologie Clinique. Paris.

Descriptif standardisé des analyseurs de biologie clinique.

Inf .Scient .Biol. 1991;17(4):258-281.

33. Société Française de Biologie Clinique. Paris.

La connectique des analyseurs multiparamétriques de biologie clinique : synthèse pratique. Inft Scient Biol. 1990; 16 : 2.

34. Steijns L.S., Bouw J.

Evaluation of tests for measuring fluorescence polarization of valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital in serum.

Monit Ther Drug. Juin2002; 24(3):5-432.

35. Truchaud. A, Garcera Y.

Automates en immunoanalyse : nouvelles tendances.

Spectra Biol. 1989; 89(6): 41-43.

36. Van Regenmortel M.H.

Mimotopes, paratopes continus et complémentarité hydropathique: nouvelles approximations dans la description de la spécificité immunochimique.

Dispersion des Sciences et de la Technologie.1998; 19: 1199-1219.

37. Whicher J.T., Price C.P., Spencer K.

Dosages immunonéphélémétriques et immunoturbidimétriques des protéines. Crit Rev Clin Lab Sci. 1983 ; 18 : 60-213.

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

Date:
Numéro :
I- <u>Identification</u>
1- Nom du centre d'accueil : //
2- Nom du laboratoire d'analyse:
3- Marque du <i>Cobas</i> utilisé //
II- Questionnaire 1- Donner les raisons qui vous ont guidées dans le choix de votre automate ? /
2- Quels sont les défaillances techniques les plus fréquemment générés par l'automate en pratique courante ? /

3-	Quel est en moyenne le nombre de défaillances techniques par an ?
4-	Quelles sont les fréquences de maintenance et d'entretien de l'automate?
	/_/ Mensuelle /_/ Semestrielle /_/ Annuelle /_/ Uniquement en cas de
	panne
5-	La traçabilité des dates d'entretien de votre automate existe-t-elle?
	//Oui //Non
6-	Bénéficiez-vous d'un SAV?
	//Oui //Non
7-	Comment décrirez-vous la qualité du service après vente (SAV) ?
	Satisfaisant// Acceptable// Inacceptable //
	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·