

MEMOIRE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME UNIVERSITAIRE
« ASSURANCE QUALITE
AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE »

**Amélioration du processus pré-analytique
du dosage des cytokines IL-10 et IL-6 dans des
liquides intra-oculaires et céphalo-rachidiens
par cytométrie en flux**

Martine BRISSARD

2017-2018

Note au lecteur

« Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné. »

Auteur

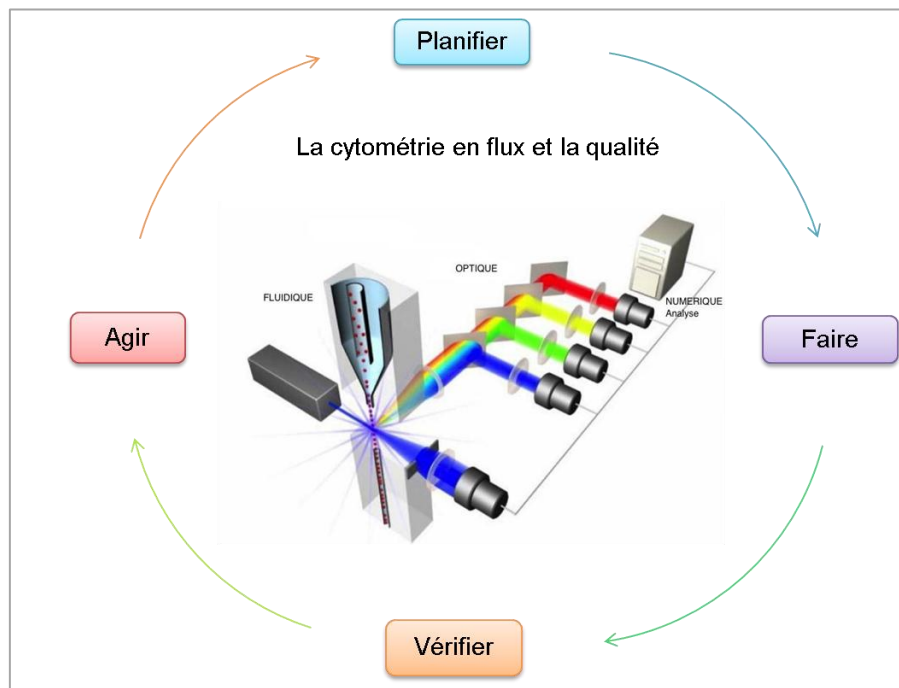
Martine BRISSARD

Technicienne de laboratoire - référente qualité
UF « Phénotypage des Hémopathies »

Service d'Hématologie Biologique

Pôle de Biologie Médicale et Pathologie

Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris



Remerciements

Je remercie les responsables du pôle de Biologie Médicale et Pathologie des hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix de m'avoir permis d'intégrer cette formation.

Je remercie le Pr M. VAUBOURDOLLE et le Dr P. PERNET de m'avoir accueillie dans ce DU, et tous les intervenants du DU Assurance Qualité au Laboratoire de Biologie Médicale pour la qualité de leurs enseignements.

Je remercie le Dr Magali LE-GARFF-TAVERNIER, biologiste responsable de l'unité fonctionnelle (UF) « Phénotypage des Hémopathies », pour m'avoir soutenue dans ce projet et le Dr Myrto COSTOPOULOS, biologiste référente qualité de l'UF, pour son encadrement et son aide.

Je remercie tous mes collègues de l'UF, Claire QUINEY, ingénieure en recherche clinique, Stéphanie PEUVION, technicienne de laboratoire pour leur aide.

Je remercie en particulier Patrick BONNEMYE, technicien de laboratoire référent informatique de l'UF, pour son aide précieuse au recueil d'informations relatives aux non conformités pré-analytiques.

Un grand merci à Tessy MANCIC, ingénieure en qualité du pôle de Biologie Médicale et Pathologie pour ses précieux conseils et la relecture de ce travail.

Un grand merci à Christophe PARIZOT, ingénieur biologie médical, RAQ adjoint dans le département d'immunologie, pour la relecture de ce mémoire.

Toute ma gratitude au Pr H. MERLE-BERAL, pour m'avoir permis, en 2003, d'intégrer le secteur « Phénotypage des Hémopathies », pour m'avoir confié le développement de nouvelles techniques, me permettant ainsi de révéler des compétences et d'acquérir de nouvelles connaissances.

Un merci à ma famille, pour son amour et son soutien.

Table des matières

Glossaire	1
Introduction	2
1. Présentation des Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix	3
1.1 Historique	3
1.2 Présentation du pôle Biologie Médicale et Pathologie	3
1.3 Présentation de l'UF « Phénotypage des Hémopathies »	4
2. L'accréditation	5
2.1 Historique	5
2.2 Du GBEA vers la norme NF EN ISO 15189	5
2.3 L'accréditation du HU PSL-CFX	6
2.4 L'accréditation des examens de l'UF « Phénotypage des Hémopathies »	6
3. Le dosage de l'IL-10 et l'IL-6 : aide au diagnostic des LIO et LCP	7
3.1 Les lymphomes cérébraux et intra-oculaires	7
3.1.1 Les lymphomes cérébraux	8
3.1.2 Les lymphomes intra-oculaires	8
3.1.3 Les différents examens biologiques pour diagnostiquer ces lymphomes	9
3.2 Le dosage des cytokines IL-10 et IL-6 par CBA	11
3.2.1 Historique du dosage	11
3.2.2 La technique CBA	11
3.2.3 L'importance de la congélation	12
4. Amélioration du processus pré-analytique	13
4.1 Présentation du processus	13
4.1.1 Problème de réception	14
4.1.2 Absence d'information sur le délai de congélation	15
4.2 Méthodologie : la roue de Deming	16
4.2.1 Planifier	16
4.2.2 Faire	17
4.2.2.1 Action pour l'heure de prélèvement sur les services de l'HU PSL-CFX	19
4.2.2.2 Action pour la date et l'heure de congélation sur les hôpitaux extérieurs	20
4.2.2.3 Action pour la date et heure de réception au niveau du LBM	21
4.2.3 Vérifier et ajuster	24
4.2.3.1 Utilisation des nouvelles feuilles de demande	25
4.2.3.2 Heure de prélèvement	25
4.2.3.3 Heure de congélation	26

4.2.3.4 La réception	27
5. Conclusions et perspectives	28
Bibliographie	30
Tables des annexes	32
Annexes	33

Glossaire

BHN : actes de Biologie Hors Nomenclature
BMP : Biologie Médicale et Pathologie
CBA : Cytometric Beads Arrays
CMF : Cytométrie en Flux
CNRS : Centre Nationale de la Recherche Scientifique
COFRAC : Comité Français d'Accréditation
CV : Coefficient de Variation
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay
GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses
HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HU PSL-CFX : Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière - Charles Foix
ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IL : InterLeukine
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
LBMR : Laboratoire de Biologie Médical Référent
LCP : Lymphome Cérébral Primitif
LCR : Liquide CéphaloRachidien
LIO : Lymphome Intra-Oculaire
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LOC : Lymphome Oculo-Cérébral
MRD : « Minimum Residual Disease »)
NF EN ISO : Norme Française European Norme ISO
PCA : Ponction de la Chambre Antérieure
PCR : Polymerase Chain Reaction
PE : PhycoErythrine
PVRL : Lymphome Vitréo-Rétinien Primitif
RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
RPE : Epithélium Pigmentaire Rétinien
SH REF : Santé Humaine document de REFérence
SIL : Système Informatique de Laboratoire
SNC : Système Nerveux Central
UF : Unité Fonctionnelle
UPMC : Université Pierre et Marie Curie

Introduction

A la suite du rapport BALLEREAU, l'ordonnance du 13 Janvier 2010 adoptée par le parlement et ratifiée par la loi de Mai 2013 rend obligatoire l'accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) de France, selon une norme NF EN ISO 15189, pour l'ensemble de leurs activités, à l'horizon 2020. Le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) a été désigné pour cette mission.

Selon l'ordonnance, un examen de biologie médicale est « un acte médical qui concourt à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques, à la décision et à la prise en charge thérapeutiques, à la détermination ou au suivi de l'état physiologique ou physiopathologique de l'être humain ».

Il se déroule en trois phases : la phase pré-analytique (comprenant la prescription, le prélèvement d'un échantillon biologique, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'au LBM), la phase analytique (processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique) et la phase post-analytique (comprenant la validation, l'interprétation contextuelle du résultat et sa transmission au prescripteur).

L'Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière - Charles Foix (HU PSL-CFX) est entré dans cette démarche d'accréditation avec une première obtention en 2014, en biochimie pour l'examen « dosage des transaminases ASAT et ALAT » et en hémostase pour l'examen « dosage de la protéine C ».

L'Unité Fonctionnelle (UF) « Phénotypage des Hémopathies », a été accréditée en 2016 pour l'examen « Phénotypage des hémopathies par cytométrie en flux », et poursuit sa démarche pour le « dosage des cytokines IL-10 et IL-6 dans les liquides intra-oculaires et céphalo-rachidiens ». Cette UF rencontre des difficultés sur la maîtrise de la phase pré-analytique, qui est un processus très complexe, car il met en jeu de nombreux acteurs (prescripteurs, préleveurs, coursiers, agents de réception, techniciens de laboratoire). Cette maîtrise est d'autant plus difficile qu'il existe un éloignement géographique de l'UF par rapport au centre de tri de l'HU PSL-CFX et une multitude de LBM prescripteurs nationaux et internationaux.

L'objectif de ce travail est donc d'identifier les non conformités pré-analytiques dans le cadre de cet examen et de mettre en place une stratégie pour son amélioration et sa maîtrise.

Pour une meilleure compréhension de l'importance de ce processus et de la difficulté de le maîtriser, nous présenterons la structure de l'HU PSL-CFX, de son laboratoire et plus particulièrement de l'UF « Phénotypage des Hémopathies », et son état d'avancement en assurance qualité.

Nous aborderons ensuite les lymphomes oculaires et cérébraux, avec l'intérêt du dosage des cytokines IL-10 et IL-6, et la technique utilisée.

Enfin nous analyserons le processus pré-analytique au regard de la méthode utilisée par un état des lieux de ce dernier. Puis nous développerons les méthodes et stratégies utilisées pour son amélioration et sa maîtrise.

1. Présentation des Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

1.1 Historique

Créée en 1544, la Salpêtrière fût longtemps un hospice. En 1656, le roi Louis XIV signe l'Edit de création de l'Hôpital général, pour le renfermement des pauvres de Paris qui dispose de plusieurs maisons, la Pitié pour les enfants, Bicêtre pour les hommes et la Salpêtrière pour les femmes et les jeunes filles.

Au XXème siècle, la Salpêtrière devient un hôpital à part entière et fusionne avec la Pitié en 1964, géographiquement côte à côte, pour devenir le groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. En 1966, est créée la faculté de médecine. De 1966 à 2010, de nombreux investissements immobiliers vont se succéder, reflétant une politique de rénovation et d'innovation, dont en 2010 la création l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM).

En janvier 2011, le groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et l'hôpital Charles Foix, centre hospitalo-universitaire gériatrique situé à Ivry sur Seine, fusionnent pour donner naissance aux hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix (HU PSL-CFX). Ce groupe hospitalier propose un large éventail d'activités qui couvre l'essentiel des disciplines médicales et chirurgicales et possède un important plateau médicotechnique de pointe. Il est également associé dans le domaine de la recherche avec 2 centres de recherche UPMC/INSERM ou CNRS et contient 25 centres de référence pour les maladies rares.

Le groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière est le plus grand d'Europe avec une superficie de 33 hectares, 2229 lits, 1626 médecins, 465 internes et 7880 paramédicaux en 2016. Il prend en charge près de 1.2 millions de patients par an ^[1].

1.2 Présentation du pôle Biologie Médicale et Pathologie :

L'HU PSL-CFX comprend 11 pôles cliniques et médicotechniques répartis sur les 2 sites, dont le pôle 6 « Biologie Médicale et Pathologie » (BMP) dirigé par le Pr Jean-Marc LACORTE, responsable du Laboratoire de Biologie Médicale (LBM).

Le LBM réalise des examens de biologie médicale des familles :

- **Biochimie-génétique** : Biochimie Générale et Spécialisée, Pharmacologie-Toxicologie, Génétique Constitutionnelle, Génétique Somatique
- **Immunologie-Hématologie** : Hématocytologie dont l'UF « **Phénotypage des Hémopathies** », Hémostase, Allergie, Auto-immunité, Immunologie Cellulaire Spécialisée et Histocompatibilité
- **Microbiologie** : Bactériologie, Parasitologie-Mycoologie, Sérologie Infectieuse, Virologie

Le pôle BMP inclut également un service d'Anatomie et Cytologie Pathologique et une activité d'Hygiène.

Le LBM de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière assure une activité de biologie médicale 24h/24 et 7J/7. Le LBM de Charles Foix réalise des examens de microbiologie et d'hygiène sur des plages horaires définies.

En 2017 le LBM a réalisé 6 960 574 actes de biologie médicale soit environ 335 millions de B+BHN ^[2].

La prise en charge des échantillons par le pôle est assurée par un centre de tri via un pneumatique sur le site de la Pitié-Salpêtrière et par une réception commune sur le site de Charles Foix.

Actuellement les unités de Bactériologie, de Biochimie et d'Hématologie sont dans un même bâtiment « La Pharmacie », alors que les unités de Génétique, d'Hématologie Moléculaire, de Phénotypage des Hémopathies, de Virologie et de Parasitologie, d'Immunologie Cellulaire et d'Immunochimie sont situées dans des bâtiments différents (annexe I). Dans le bâtiment « La Pharmacie », une plateforme Biochimie-Cytologie-Hémostase vient d'être mise en place (mars 2018) intégrant le laboratoire des urgences. Il est prévu que les unités de Génétique, d'Hématologie Moléculaire et de Phénotypage des Hémopathies intègrent le bâtiment « La Pharmacie » avant la fin de l'année 2018.

1.3 Présentation de l'UF « Phénotypage des Hémopathies » :

L'UF « Phénotypage des Hémopathies » rattachée au service d'Hématologie Biologique (annexe II) est composée de 3 techniciens (2,8 équivalent temps plein), d'un ingénieur de recherche clinique et de 2 biologistes. Elle est équipée de 3 cytomètres en flux : 2 FACSCantoII™ (BD Biosciences) dédiés à la routine hospitalière et 1 Navios™ (Beckman Coulter) dédié à la recherche clinique. En 2017, elle a traité 4659 dossiers et réalisé 4 018 390 B+RIHN. Elle utilise le système informatique de laboratoire (SIL) GLIMS.

Son activité se divise en deux catégories :

- Les examens de « routine hospitalière » :
 - o **le phénotypage**, pour la caractérisation des hémopathies (lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), leucémies aiguës, myélomes) et pour leur suivi, dans des échantillons sanguins, médullaires ou tout autre liquide de ponction tels que les liquides céphalorachidiens, liquides d'ascite, liquides pleuraux (représentant 63 % de l'activité « routine » en nombre de dossiers),
 - o **la recherche et suivi de clone HPN** (hémoglobininurie paroxystique nocturne) dans des échantillons sanguins (représentant 5 % de l'activité « routine » en nombre de dossiers),
 - o **le dosage des cytokines IL-10 et IL-6** (interleukine) : dans des échantillons intra- oculaires et céphalorachidiens, pour le diagnostic et le suivi des lymphomes oculo-cérébraux (LOC) à savoir les lymphomes intra-oculaires (LIO) et les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) (représentant 31 % de l'activité « routine » en nombre de dossiers).

- Les examens de « recherche clinique » :
 - o suivi de la MRD (« *minimum residual disease* ») LLC dans des protocoles cliniques,
 - o étude de la fonction de la protéine p53 dans la LLC,
 - o recherche de nouveaux marqueurs pronostiques dans les lymphomes oculo-cérébraux (LOC).

L'UF est un secteur très spécialisé qui travaille en étroite collaboration avec certains prescripteurs comme les services d'Hématologie Clinique, de Neuro-oncologie, d'Ophtalmologie.

Il souhaite devenir Laboratoire de Biologie Médicale de Référence (LBMR) pour la LLC, l'HPN et notamment pour le dosage des cytokines IL-10 et IL-6 dans les LOC, les services d'Ophtalmologie et de Neuro-oncologie étant déjà centres de référence nationaux pour les LOC.

2. L'accréditation :

2.1 Historique :

Dès 1994, le Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), rédigé par des biologistes, a imposé aux laboratoires de biologie médicale la mise en place d'une réflexion et d'une formalisation des pratiques dans un cadre obligatoire et réglementaire ^[3].

En 2008, à la suite d'un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), le ministère de la santé missionne Michel BALLEREAU pour proposer une réforme de la biologie médicale. Dans ce rapport, M. BALLEREAU souligne « *l'importance de considérer la biologie médicale non pas comme une discipline uniquement technique, mais comme une discipline médicale exercée par des médecins biologistes et des pharmaciens biologistes au bénéfice des patients et des cliniciens qui communiquent des éléments de contexte pertinents afin de rendre un résultat validé biologiquement et interprété en fonction des éléments cliniques.* »^[4].

Une ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 a suivi ce rapport et est ratifiée par la loi n° 2013-442 du 30 Mai 2013. Les LBM doivent alors répondre aux exigences de la norme européenne **NF EN ISO 15189**, pour être accrédités, sur la totalité des examens, à l'horizon 2020, par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC), désigné par décret comme l'organisme national unique d'accréditation ^[5-6].

Le **COFRAC** a créé une section « **Santé Humaine** » plus appropriée pour les LBM et utilise comme référentiel d'accréditation la **NF EN ISO 15189** et la **SH REF 02**.

2.2 Du GBEA vers la norme NF EN ISO 15189 :

La différence majeure entre le GBEA et la norme NF EN ISO 15189 concerne la démarche qualité, qui permet une harmonisation des pratiques, une plus grande rigueur dans les méthodes de travail et dans l'organisation. La norme reprend en partie les chapitres du GBEA traitant des

exigences techniques spécifiques en les rendant plus contraignantes, mais traite également le système de management de qualité non abordé dans le GBEA ^[3].

En effet dans le chapitre 4, la norme aborde le système de management qualité comprenant notamment les responsabilités en matière d'organisation et de management, le manuel de qualité avec la politique qualité, la maîtrise de la qualité et l'amélioration continue avec la mise en place d'indicateurs qualité, d'actions correctives et préventives ^[7].

Dans le chapitre 5, elle aborde les exigences techniques plus explicitement telles que la formation et l'habilitation initiales et continues du personnel, la présence d'un catalogue d'examens, d'un manuel de prélèvement, et la démonstration par le LBM que tout système analytique ou instrument est capable d'atteindre les performances requises et est conforme aux spécifications se rapportant aux analyses concernées lors de l'installation, mais également en continu, à l'aide de contrôles de qualité internes et externes (validation/vérification de méthode) ^[7].

L'accréditation permet la reconnaissance des compétences d'un LBM auprès des clients (prescripteurs et patients), et la reconnaissance européenne et internationale de son savoir faire et ce dans la qualité des résultats rendus pour le patient.

2.3 L'accréditation du LBM de l'HU PSL-CFX :

Le LBM est accrédité depuis 2014, actuellement à la hauteur de 52% de ses examens ^[2]. La conduite de la démarche qualité est pilotée par la cellule management de la qualité du pôle, composée du chef de pôle, le Pr J.M. LACORTE, de son adjoint, le Pr V.CALVEZ, de la cadre paramédicale de pôle, Mme C.DEGOUD, des responsables qualité du pôle et du directeur qualité du groupe hospitalier Pitié Salpêtrière (annexe III).

Une cellule opérationnelle qualité du pôle composée des responsables qualité du pôle et des référents qualité de service (médical et paramédical) est en place pour des transmissions d'informations, des échanges sur la démarche d'accréditation, la création et la mise en application des documents transversaux et le retour d'expériences sur la mise en place de la démarche dans les services. Elle prépare également la revue de direction.

Le LBM a déployé un management qualité en lien avec les processus, qu'il a définis et cartographiés (annexe IV) et une analyse des risques par processus est formalisée pour l'ensemble du LBM.

2.4 L'accréditation des examens de l'UF « Phénotypage des Hémopathies » :

L'UF « Phénotypage des Hémopathies » est **accréditée depuis novembre 2016** sur la ligne de portée HB6 du sous-domaine « Hématologie », sous-famille « Hématocytologie » ^[8], pour l'examen « **Détection d'antigènes des cellules hématopoïétiques en suspension cellulaire correspondant au phénotypage lymphocytaire T/B/NK, des blastes, des plasmocytes et le suivi de traitement par anticorps monoclonaux, HPN, MRD LLC** », en méthode de type quantitatif en portée B.

Elle souhaite maintenant être accréditée pour le dosage des cytokines IL-10 et IL-6, même s'il n'y a pas d'obligation, étant donné que cet examen est coté en RIHN. Cette demande s'intègre dans la réponse à l'appel d'offre des LBMR.

Cet examen est sur la ligne de portée IC6, du sous-domaine « Immunologie », sous-famille « Immunologie Cellulaire Spécialisée et Histocompatibilité »^[8]. Cette ligne n'étant pas encore ouverte, l'UF fera une **demande d'extension**. Il s'agit d'une méthode de type quantitatif en portée B.

Selon l'article L.6211-2 de l'ordonnance N° 2010-49 du 13 janvier 2010 :

« *Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :*

1o La phase pré-analytique, qui comprend le prélèvement d'un échantillon biologique sur un être humain, le recueil des éléments cliniques pertinents, la préparation, le transport et la conservation de l'échantillon Biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé ;

2o La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique ;

3o La phase post-analytique, qui comprend la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L.1111-2, au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art. »

Selon l'article L.6221.1, *l'accréditation porte sur ses 3 Phases.*

Selon le chapitre 4.9 « Identification et maîtrise des non-conformités » de la norme NF EN ISO 15189, « *le laboratoire doit mettre en place une procédure documentée permettant d'identifier et de gérer les non-conformités relatives au système de management de la qualité, y compris les processus pré-analytiques, analytiques ou post-analytiques* ».

Dans l'optique de s'assurer de la qualité et de la fiabilité du rendu de résultat pour le dosage des cytokines dans des échantillons intra-oculaires et céphalo-rachidiens, nous devons **maîtriser le processus pré-analytique** et prouver cette maîtrise par la **gestion des non-conformités**.

3 Le dosage des cytokines IL-10 et IL-6 : aide au diagnostic des LIO et LCP

3.1 Les lymphomes oculaires et cérébraux :

Les lymphomes sont des tumeurs malignes se développant à partir des lymphocytes qui prolifèrent de façon anormale. Il existe deux grands types histologiques de lymphomes : les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui se développent à partir de lymphocytes B dans 85% des cas et de lymphocytes T dans les 15% restants. Les LNH sont divisés en lymphomes à grandes cellules et lymphoproliférations à petites cellules.

Ils prennent naissance le plus souvent au niveau des ganglions lymphatiques mais peuvent également se retrouver au niveau d'autres tissus, dans le sang, et dans la moelle osseuse.

3.1.1 les lymphomes cérébraux :

Les lymphomes peuvent être localisés uniquement dans le système nerveux central (SNC). Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP), essentiellement des LNH B diffus à grandes cellules, sont des pathologies rares qui représentent 1 à 2% des LNH et 5% des tumeurs cérébrales, soit 250 nouveaux cas par an en France ^[9]. L'incidence ne cesse d'augmenter ^[10]. Des formes secondaires existent également suite à une localisation secondaire, cérébrale et/ou neuroméningée de lymphome B systémique.

Les symptômes variables, non-spécifiques du lymphome et pouvant être présents dans beaucoup d'autres pathologies, se développent généralement de façon rapidement progressive en quelques jours ou quelques semaines ^[9]. Le premier élément permettant le diagnostic est la présence de lésions non spécifiques à l'IRM, mais cela ne suffit pas. Le diagnostic histologique repose sur une biopsie stéréotaxique, acte chirurgical très invasif, difficile à réaliser, voire impossible dans certains cas selon la localisation de la tumeur. Un échantillon de liquide céphalorachidien (LCR) peut alors être prélevé pour confirmer le diagnostic par des examens biologiques. Vingt à 25% des patients présentent (avant, pendant ou après le diagnostic) une localisation vitréenne associée : on parle alors de lymphome oculo-cérébral (LOC).

3.1.2 Les lymphomes intraoculaires :

Les lymphomes peuvent également se développer au niveau de l'œil. C'est une maladie très rare représentant 4 à 6% des tumeurs intracrâniennes et 1 à 2% des LNH extra ganglionnaires. Initialement l'atteinte est unilatérale, mais elle devient bilatérale dans 50 à 80% des cas.

On distingue 2 types de lymphomes intraoculaires :

- **les lymphomes vitréo-rétiniens primitifs (PVRL)** qui font partie des lymphomes primaires du système nerveux central et, dans la majorité des cas, il s'agit de LNH diffus à grandes cellules B de haut grade de malignité ^[11].
- **les lymphomes oculaires secondaires** de meilleur pronostic^[12], résultant d'une métastase oculaire d'un lymphome systémique qui gagne l'œil via la circulation sanguine.

L'atteinte oculaire peut être concomitante à une atteinte cérébrale (lymphome oculo-cérébral : LOC), dans 50 à 80% des cas au diagnostic, au cours du suivi ou à la rechute. Cette atteinte cérébrale confère un très mauvais pronostic. La plupart des patients décèdent dans les 5 ans après le diagnostic.

Les symptômes sont le plus souvent une sensation de corps flottant dans l'œil (« mouches volantes »), une vision trouble, une baisse de l'acuité visuelle, mais dans 30% des cas il n'y a aucun symptôme. Le diagnostic est difficile et peut prendre 6 mois à 3 ans. Un examen du fond d'œil peut révéler une inflammation du corps vitré appelée uvéite. Cependant, il est difficile de différencier une

uvéïte d'un lymphome oculaire, en se basant uniquement sur un examen ophtalmologique et l'imagerie (angiographie à la fluorescéine). Seuls les examens biologiques permettront de confirmer le diagnostic. Trois types de prélèvements peuvent ainsi être effectués : la ponction de la chambre antérieure (ou humeur aqueuse), la vitrectomie (vitré) ou la biopsie directe de lésions suspectes du fond d'œil.

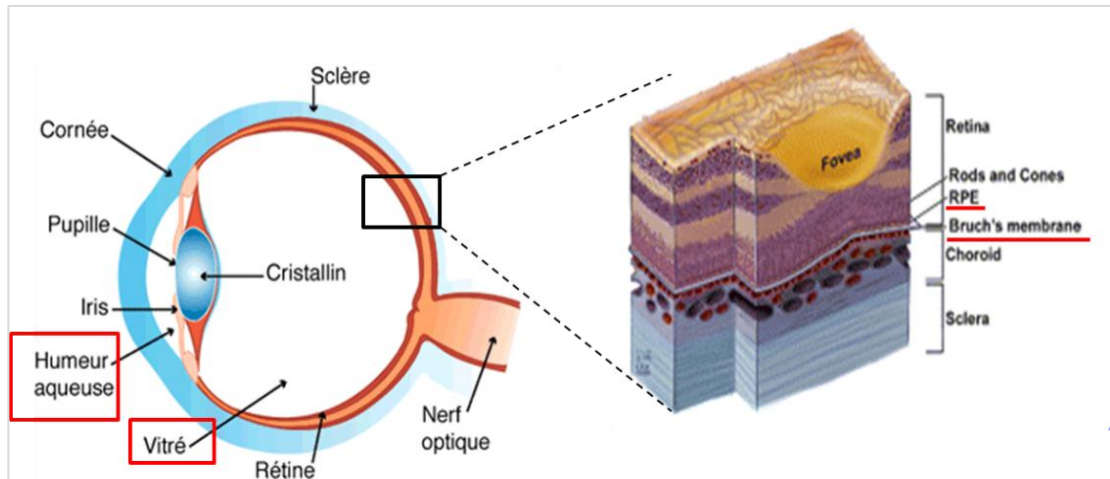


Figure 1 : Structure de l'œil

La **ponction de la chambre antérieure** (PCA) est préférentiellement utilisée lors des tests de dépistage pour orienter le diagnostic. En effet il s'agit d'un acte peu invasif, par introduction d'une aiguille et aspiration de l'humeur aqueuse. Le rendement est faible, le volume de l'échantillon est d'environ 100µL. Il peut être réalisé plusieurs fois car l'humeur aqueuse est un liquide continuellement renouvelé.

Une **vitrectomie** peut également être réalisée en cas de test de dépistage positif sur une PCA ou en cas de forte suspicion clinique. Cet acte chirurgical est beaucoup plus invasif et nécessite une anesthésie. Il vise à retirer partiellement ou totalement le corps vitré, liquide qui maintient en tension la sclère et déplie la rétine, et qui ne se renouvelle pas. Pour cela, le vitré est fragmenté grâce à un vitréotome placé à l'intérieur de l'œil, qui l'aspire et le remplace par un apport liquidien (solution saline hypertonique) pour éviter l'hypotonie oculaire. La première aspiration permet d'obtenir du vitré « pur », les aspirations suivantes du vitré « dilué ». Le vitré étant un liquide visqueux qui ne se renouvelle pas, la vitrectomie peut être réalisée deux fois en cas de vitrectomie partielle mais qu'une seule fois si vitrectomie totale.

Enfin, la **biopsie** est réalisée, lorsque la vitrectomie n'est pas contributive, par aspiration des cellules séquestrées sous l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) et la membrane de Bruch (figure 1).

3.1.3 Les différents examens biologiques pour diagnostiquer ces lymphomes

Les LCR, PCA et Vitrés sont des milieux particulièrement difficiles à étudier en raison de leur faible volume, de leur fréquente paucicellularité et d'une mortalité cellulaire souvent précoce.

Les examens biologiques confirmant le diagnostic de lymphome cérébral ou intra-oculaire sont :

- la **cytologie**, encore aujourd'hui la technique de référence (coloration au May-Grünwald Giemsa après cytocentrifugation sur lame). Dans 40 à 60% des cas les cellules lymphomateuses sont retrouvées (figure 2). Une étude immunocytochimique vient compléter le diagnostic (immunomarquage sur lame par un anti-CD20 et anti-CD3, marqueurs respectivement des lymphocytes B et des lymphocytes T).

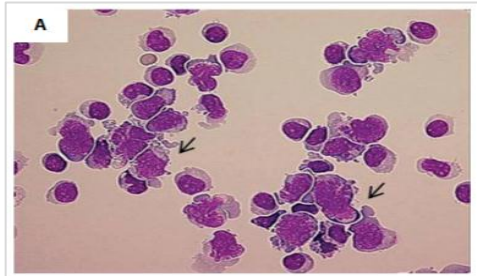


Figure 2^[13] : Etude cytologique au microscope (x100), lymphome cérébral primitif B à grandes cellules (flèches)

- le **phénotypage** des cellules lymphomateuses par CMF, analyse difficile à mettre en œuvre en raison de la faible quantité d'échantillon disponible et de la fragilité des cellules. Il faut un nombre minimal de cellules (20 cellules) pour former une population homogène significative et interprétable. Actuellement dans notre laboratoire le phénotypage n'est effectué que sur les LCR (au moins 1 ml de LCR recommandé) majoritairement prélevés sur des tubes « Transfix® », contenant un milieu de conservation pour prévenir la mortalité cellulaire (figure 3).

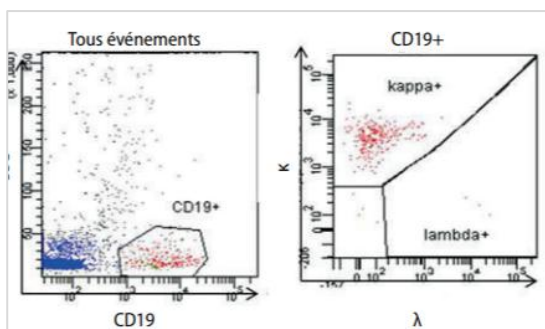


Figure 3^[13] : Détection de lymphocytes B (CD19+) monotypiques Kappa (en rouge)

- la **biologie moléculaire**, permettant dans les LCR et PCA la détection d'une population lymphoïde B ou T monoclonale par PCR (*polymerase chain reaction*) (figure 4),

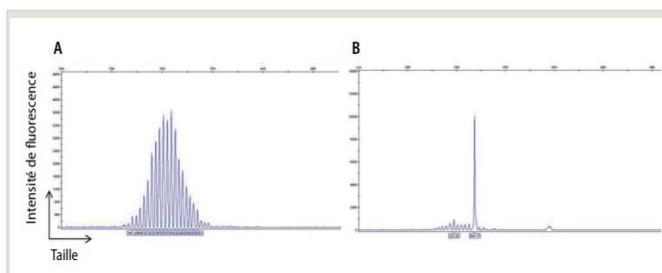


Figure 4^[13] : Détection de lymphocytes B monoclonaux (A : profil polyclonal, B : pic monoclonal)

- Le **dosage quantitatif des cytokines (molécules solubles) IL-10 et IL-6** par CMF, **outil diagnostique puissant, sensible et spécifique, notamment lorsque les liquides oculaires et cérébraux sont paucicellulaires voire acellulaires**. Les lymphocytes B tumoraux secrètent des taux relativement élevés d'IL-10 alors que les cellules inflammatoires réactionnelles produisent de l'IL-6.

3.2 Le dosage des cytokines IL-10 et IL-6 par Cytometric Beads Arrays :

3.2.1 Historique du dosage :

En 1997, le secteur de cytologie effectuait le dosage d'IL-10 par ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) avec le kit Quantikine® distribué par la société R&D System.

À la suite de plusieurs publications démontrant une plus grande spécificité du diagnostic du LIO grâce à l'utilisation d'un ratio IL-10/IL-6 dans les vitrés ou humeurs aqueuses ^[15], le Pr H. MERLE-BERAL, alors chef de service du Laboratoire d'Hématologie Biologique et responsable du secteur « Phénotypage des Hémopathies », m'a demandé, en 2009, de mettre au point le dosage de l'IL-10 et de l'IL-6 en CMF par la méthode de Cytometric Beads Arrays (CBA) ^[16]. Les résultats que nous avons obtenus ont été très contributifs dans la démarche diagnostique.

Cependant, le ratio IL-10/IL-6 ne permettait pas d'exclure formellement un LIO. Pour améliorer la spécificité du dosage, nous avons établi un score statistique, le **score ISOLD** (*Interleukin Score for intra-Ocular Lymphoma Diagnosis*), **dans le vitré ou l'humeur aqueuse** pour prédire la probabilité d'avoir un LIO ou non ^[17].

Pour les LCP, plusieurs études (Sasayama T, 2012 ^[18] ; Rubenstein JL 2013 ^[19] ; Sasagawa Y, 2015 ^[20]) montrent des seuils variables d'IL-10 allant de 3 pg/ml à 16.2 pg/ml. L'étude réalisée au sein de notre laboratoire en collaboration avec les services cliniques du Dr C. SOUSSAIN et du Pr K. HOANG place un seuil diagnostique à 4 pg/ml ^[21]. Cependant, une étude également effectuée dans notre laboratoire sur des patients atteints d'une localisation neuroméningée de lymphome B systémique à petites cellules (LLC, Maladie de Waldenström, ...) montre des taux d'IL-10 indétectables ^[22].

Nous effectuons actuellement ce dosage pour une quarantaine de laboratoires nationaux (privés et publics), **quelques centres internationaux** (Suisse, Italie, Maroc) **et 6 services cliniques de l'HU PSL-CFX** (Ophtalmologie, 2 Neurologies, Hématologie et 2 Médecine Interne), **au diagnostic** et pour **le suivi** des patients avec l'établissement d'une courbe de suivi (annexe V).

3.2.2 la technique CBA :

La technique CBA est une technique « sandwich » proche de la technique ELISA. L'avantage de cette technique est la possibilité de **quantifier simultanément les deux cytokines IL-10 et IL-6**

dans un volume très faible d'échantillon (50µL). Par comparaison la méthode ELISA nécessitait 100µL d'échantillon pour quantifier une cytokine, soit 200µL pour quantifier les deux cytokines.

Le CBA utilise comme support réactionnel des billes fluorescentes couplées à des anticorps primaires anti-cytokine appelées « billes de capture » et comme réactif de détection une solution d'anticorps secondaires anti-cytokine couplés à un fluorochrome la phycoérythrine (PE). Chaque bille ayant une intensité de fluorescence unique, il est possible de mélanger les billes spécifiques de l'IL-10 et celles de l'IL-6, dans un même tube, et donc de quantifier plusieurs cytokines pour un volume de 50 µL d'échantillon. La réalisation en parallèle d'une gamme étalon établie avec une cytokine recombinante permet la quantification des cytokines dans les échantillons de patients (figure 5).

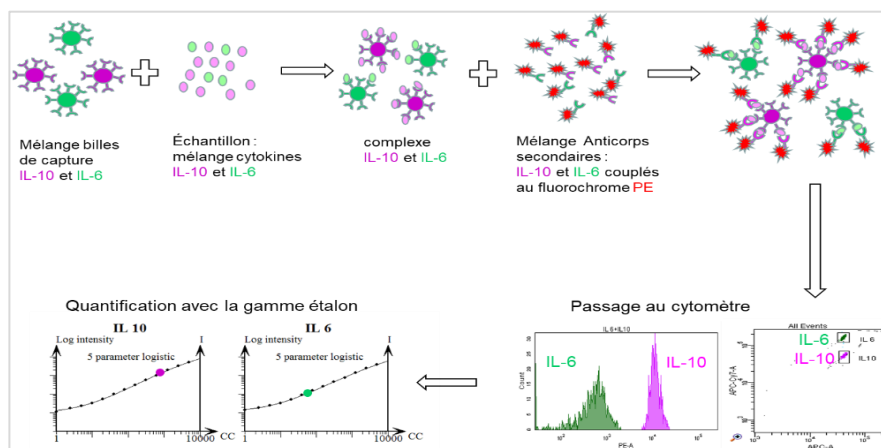


Figure 5 : Principe du dosage de cytokines par CBA

3.2.3 L'importance de la congélation :

Historiquement, les échantillons oculaires et cérébraux pour le dosage des cytokines devaient être congelés dans les 6 heures qui suivent le prélèvement.

Actuellement, il n'existe aucune publication sur une cinétique de congélation pour ce type de matrice, il nous est donc apparu important de réaliser cette cinétique sur 6h, voire 8h et 24h.

Cette cinétique a été très difficile à effectuer en raison du faible volume d'échantillon et de la faible incidence de lymphome. En effet, cette étude ne peut être effectuée que sur des échantillons frais, c'est-à-dire provenant de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, d'au moins 1ml, et positif en IL-10 et IL-6. Pendant 3 mois, j'ai pu congeler des LCR prélevés le matin mais tous se sont avérés négatifs en IL-10.

En septembre 2015, nous avons reçu, en début d'après-midi, un vitré frais et non conforme, car dilué. J'ai alors pu congeler un aliquot de 100µl toutes les heures, de 2 heures à 6 heures du prélèvement. Il s'est avéré lors d'un premier dosage qu'il était positif en IL-10 et IL-6. En mars 2016, j'ai réussi à congeler un vitré, faiblement positif en IL-10 et IL-6, à 1h du prélèvement et à 24h.

Nous avons constaté une bonne stabilité jusqu'à 6h avec un CV d'environ 3%, mais une diminution à 24h d'environ 30%, pouvant avoir un fort impact sur le rendu de résultat, aussi bien pour le diagnostic (risque de faux négatif) que pour le suivi (figure 6).

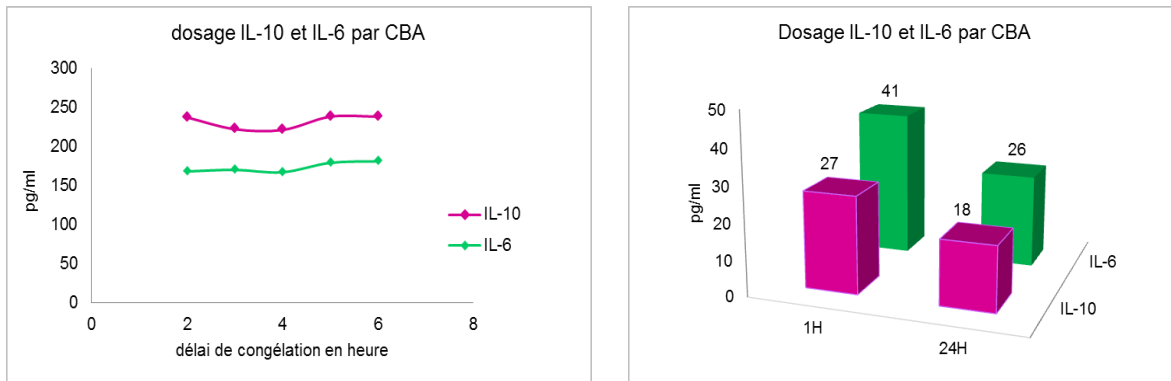


Figure 6 : Résultats des tests de cinétique de congélation

Nous avons donc décidé de conserver la recommandation d'une congélation des échantillons dans les 6 heures du prélèvement, et d'essayer de compléter nos tests sur d'autres échantillons oculaires mais aussi sur des LCR, pour faire une cinétique à 8h et plus, avec des niveaux de concentration différents.

L'effet congélation et décongélation a été vérifié et montre la bonne stabilité de l'échantillon à -80°C et donc aucun impact majeur sur le dosage des cytokines (figure 7).

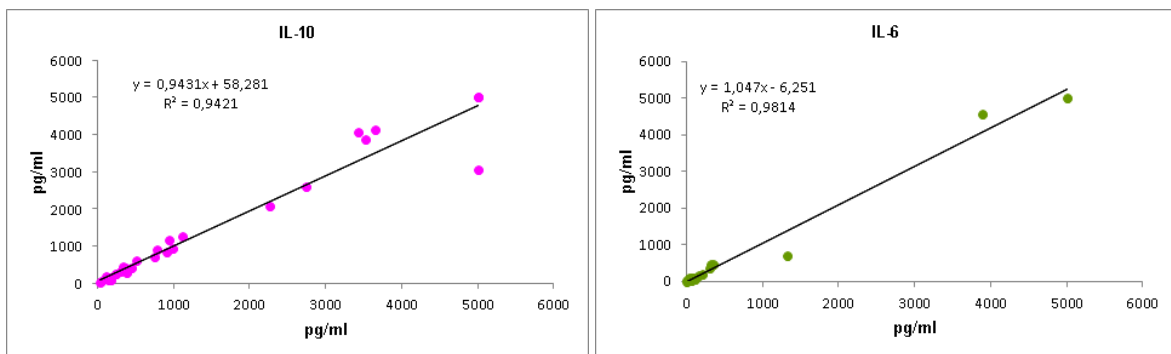


Figure 7 : Comparaison du dosage IL-10 et IL-6 sur des échantillons congelés et décongelés, conservés à -80°C .

Au vu des résultats de cette étude, nous devons donc nous assurer du respect du délai de congélation, pour rendre des résultats fiables.

4. Amélioration du processus pré-analytique pour le dosage de cytokine

4.1 Présentation du processus :

La notion d'encadrement du processus pré-analytique existe déjà dans le laboratoire grâce aux procédures de réception et d'enregistrement des examens, mais elle n'est pas totalement maîtrisée. C'est un processus complexe impliquant de nombreux acteurs, du préleveur jusqu'au personnel technique du laboratoire. Nous nous efforcerons d'approfondir chaque étape du processus. Ce projet demande du temps et la disponibilité de l'ensemble des acteurs.

L'objectif de ce projet est **d'améliorer le processus pré-analytique et de sensibiliser tous les acteurs concernés ainsi que l'équipe de l'UF sur l'importance de cette maîtrise.**

La norme NF EN ISO 15189, dans le chapitre 3.15, définit le processus pré-analytique comme : « *processus commençant chronologiquement par la prescription des examens par le clinicien, comprenant la demande d'examen, la préparation et l'identification du patient, le prélèvement de l'échantillon primaire, son acheminement jusqu'au laboratoire et au sein du laboratoire et finissant au début de l'analyse.* »

A partir de cette définition, il est possible de cartographier le processus avec les différents acteurs (figure 8) et de faire une analyse des risques par le diagramme d'Ishikawa et la méthode des 5M, formalisée ici par un tableau (annexe VI).

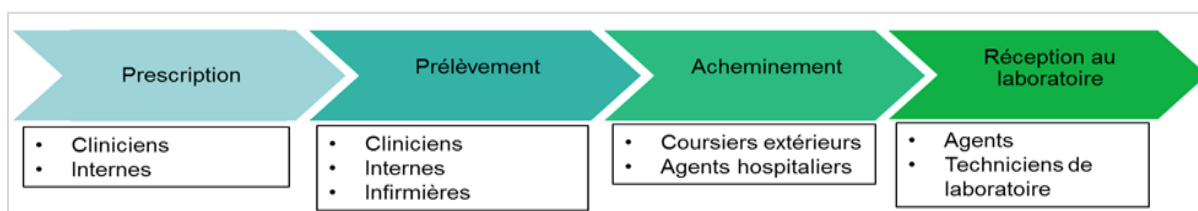


Figure 8 : Cartographie du processus pré-analytique

Pour répondre aux exigences du chapitre 5.4.5 « transport des échantillons » de la norme, nos modalités de transports sont définies sur nos feuilles de demande et dans le livret biologique (annexe VII) comme suit : « les échantillons frais doivent impérativement arriver moins de 6h après le prélèvement, les échantillons congelés doivent être envoyés dans de la carboglace ».

Pour répondre aux exigences du chapitre 5.4.6 « réception des échantillons » de la norme, les modes opératoires « réception des échantillons au LBM » et « saisie manuelle d'une demande phénotypage et dosage cytokines dans le SIL GLIMS », contenant les critères d'acceptabilité ou de rejet, ont été rédigés et sont gérés dans le logiciel qualité du LBM « Kalilab ».

Deux dysfonctionnements ont déjà été soulevés : un problème de réception et une absence d'information sur la congélation.

4.1.1 Problème de réception :

En 2015, nous avons mis en évidence un dysfonctionnement de réception pour cette analyse.

En effet, en raison de la localisation géographique de notre UF et de nos horaires d'ouvertures (9h-17h), les échantillons peuvent être réceptionnés en trois lieux différents (annexe I) : à notre UF située dans le bâtiment « Ecologie Cellulaire » (en rouge sur l'annexe I), au centre de tri ou au laboratoire d'Hématologie Biologique situés tous les deux dans le bâtiment « La Pharmacie » (en noir sur l'annexe I).

Les échantillons peuvent arriver dans notre UF pendant nos horaires d'ouverture soit par un coursier extérieur, soit par le centre de tri via le pneumatique pour les échantillons frais provenant des services de soins de l'UH PSL-CFX ou des hôpitaux extérieurs. Si les échantillons arrivent congelés au centre de tri et/ou dans les horaires de fermeture de notre UF, ils sont alors déposés par un agent

du centre de tri au laboratoire d'Hématologie Biologique, dans le secteur de cytologie spécialisée. Les échantillons sont alors pris en charge par les techniciens de ce secteur qui les conservent dans un congélateur à -20°C, et qui nous envoient via le pneumatique les feuilles de demandes correspondantes. Une fiche d'instruction a été rédigée pour informer les techniciens du secteur de cytologie sur la conduite à tenir lors de la réception de divers échantillons nous étant destinés (annexe VIII). Les échantillons pour le dosage des cytokines sont récupérés une fois par semaine par un technicien de l'UF, au moment de la réalisation de la technique.

Il a été constaté que la date et l'heure de réception, le nom de la personne qui a reçu l'échantillon et l'état de l'échantillon (frais, congelé et décongelé) n'étaient pas systématiquement notifiés sur les demandes.

Lors d'une réunion avec les cadres du secteur de cytologie et du centre de tri, pour soulever ce problème, il nous a été demandé de rappeler notre adresse, à nos prescripteurs, pour limiter les réceptions au secteur de cytologie spécialisé, les techniciens se trouvant en effectif réduit après 17h.

Un indicateur qualité sur « le pourcentage de réception des échantillons pour dosage de cytokines IL-10 et IL-6 directement au secteur phénotypage » a été mis en place et son suivi sur l'ensemble de l'année 2015, réalisé de manière manuelle, nous a permis de constater que ce pourcentage oscillait entre 75% et 95% avec une médiane à 83% (annexe IX).

Pour améliorer la réception des échantillons, le Dr Magali Le Garff-Tavernier, biologiste du secteur, a joint une lettre de rappel de l'adresse de réception du laboratoire (Bâtiment d'Ecologie Cellulaire) aux résultats de patients envoyés par courrier, sur une durée de 1 mois, pour cibler l'ensemble des centres prescripteurs extérieurs. Une analyse a également été créée fin septembre 2016 dans le SIL GLIMS, permettant d'indiquer dès l'enregistrement du dossier, la localisation de la réception (« phénotypage » correspondant au centre d'écologie cellulaire, ou « cytologie » correspondant au laboratoire central), pour une meilleure traçabilité.

Le suivi de l'indicateur qualité en 2016 et 2017 montre que nous avons atteint une valeur « plafonnée » à environ 75% d'échantillons reçus directement au secteur de phénotypage (annexe X). Après analyse de l'indicateur et enquête auprès des services concernés, cette stabilité est liée à l'obligation de certains centres de travailler avec un transporteur imposé qui livre uniquement au centre de tri et non dans les laboratoires individuels. Des actions alternatives, plus efficaces, sont donc à envisager.

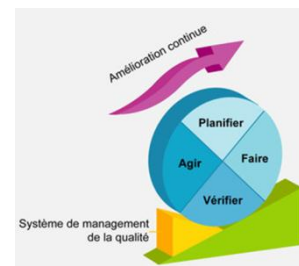
4.1.2. Absence d'information sur le délai de congélation :

En 2009, lorsque nous avons repris cette activité en CBA, nous avons créé une feuille de demande sur laquelle étaient stipulées les modalités de congélation et de transport, et qui a été diffusée à tous nos prescripteurs. Sur cette demande ne figurait ni la date et l'heure de congélation, ni l'heure de prélèvement. Nous ne pouvions donc pas nous assurer que cette étape du pré-analytique était bien respectée. En 2017, nous avons ajouté ces informations sur les feuilles de demande (annexe XI). La biologiste joignait ces nouvelles feuilles de demande au rendu de résultat pour les prescripteurs extérieurs.

Dans la continuation de notre démarche de maîtrise du processus pré-analytique, j'ai donc proposé à notre biologiste de travailler sur les non-conformités de ce processus.

4.2 Méthodologie : la roue de Deming

Pour assurer l'efficacité du fonctionnement et la maîtrise de ce processus nous avons choisi comme méthode de travail la roue de Deming qui nous a permis de planifier le travail à effectuer en fonction de l'évaluation préalable.



D'après le chapitre 5.4.3 « information de prescription » de la norme, la feuille de prescription doit indiquer, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Identification du patient
- Identification du prescripteur
- Le type d'échantillon primaire et, le cas échéant, le site anatomique d'origine
- La nature des examens prescrits
- Les informations cliniques pertinentes
- La date et le cas échéant l'heure de prélèvement de l'échantillon primaire
- La date et l'heure de réception de l'échantillon

A ces obligations réglementaires et normatives, dans le cadre des dosages de cytokines, nous devons également connaître la date et l'heure de congélation, et l'état de réception de l'échantillon (frais, congelé, décongelé), permettant de définir la bonne qualité de l'échantillon.

4.2.1 Planifier :

J'ai commencé par effectuer manuellement, à partir des feuilles de demande, un bilan de ces non conformités liées au prélèvement sur une période de trois mois (de septembre à novembre 2017), correspondant à 346 dossiers. J'ai présenté ce bilan lors d'une réunion de notre UF le 15 janvier 2018 dans le but d'établir des plans d'action (figure 9).

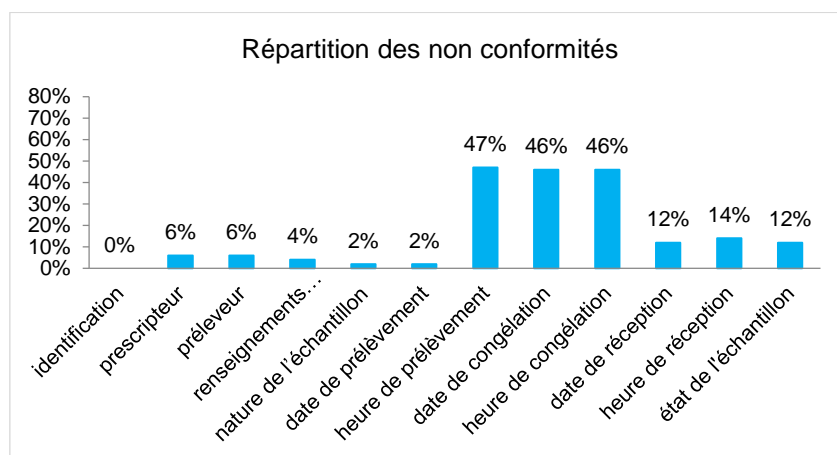


Figure 9 : Répartition des non conformités liées au prélèvement

Après l'analyse de ces résultats, Il a été décidé d'agir en priorité sur l'heure de prélèvement, la date et l'heure de congélation, la date et l'heure de réception et sur la notification de l'état de l'échantillon à réception (frais, congelé ou décongelé).

Il a été également signalé des dysfonctionnements concernant le centre de tri qui nous faisait parvenir par le pneumatique des échantillons frais de la veille, reçus après 17h (horodatage faisant foi), alors que ceux-ci auraient dû être déposés en cytologie pour être congelés rapidement.

Nous avons utilisé la **méthode QQQCCP** pour établir des plans d'action :

Quoi ?	Date et heure de prélèvement	Date et heure de congélation	Date et heure de réception
Qui ?	- Prescripteurs - Préleveurs	- Agents de réception des LBM - Techniciens du secteur de cytologie - Techniciens du secteur phénotypage	- Agents de réception des LBM - Techniciens du secteur de cytologie - Techniciens du secteur phénotypage
Où ?	- Différents services de soins - LBM expéditeurs	- LBM expéditeurs - Secteur cytologie - UF Phénotypage - Centre de tri de l'HU PSL-CFX - Centre de tri des hôpitaux extérieurs	- Secteur cytologie - UF Phénotypage - Centre de tri de l'HU PSL-CFX
Quand ?	Janvier à septembre		
Comment ?	- Diffusion nouvelle feuille de demande avec une lettre informative - Faire ajouter la nouvelle feuille dans manuel de prélèvement et dans le logiciel qualité Kalilab - Création dans le SIL GLIMS analyse date et heure de congélation. - Harmonisation de la saisie des non-conformités - Révision de la procédure de saisie dans le SIL GLIMS - Mise en place d'un suivi qualité		- Formation des techniciens de cytologie et du phénotypage - Mise en place d'un suivi qualité
Combien ?	Environ 40 prescripteurs Cible indicateur qualité (IQ)		Personnes du LBM
Pourquoi ?	- Pour s'assurer du délai de congélation (<6h) - Pour la fiabilité du rendu de résultat		- Pour répondre à la norme - Pour s'assurer de l'état de l'échantillon à la réception

4.2.2 Faire

Avant de commencer les actions, j'ai effectué un état des lieux, pour mieux cerner les dysfonctionnements et voir à quel niveau ils se situaient.

A partir des données recueillies manuellement pendant 3 mois (septembre à novembre 2017), j'ai analysé la répartition des prescripteurs, pour me concentrer en priorité sur nos plus gros prescripteurs. Il s'avère que **45 % des demandes proviennent de l'HU PSL-CFX et 55% des Hôpitaux extérieurs privés et publics.**

J'ai ensuite étudié la répartition des non-conformités d'une part pour l'HU PSL-CFX et d'autre part pour les hôpitaux extérieurs (figure 10).

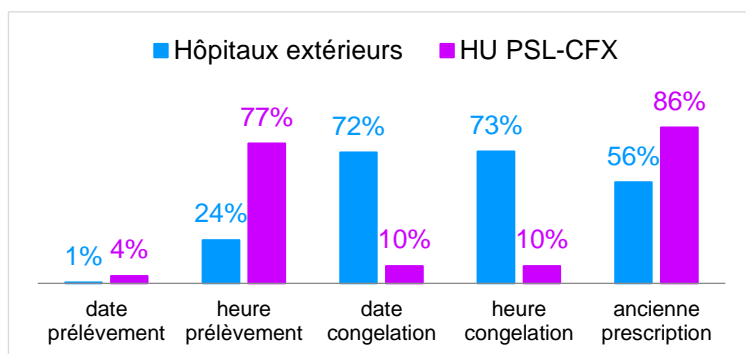


Figure 10 : Répartition des non conformités pour l'HU PSL-CFX et les hôpitaux extérieurs

Pour les prescripteurs extérieurs, selon la figure 10, la non-conformité la plus importante est **l'absence de date et heure de congélation (respectivement 72% et 73%)**, liée à l'utilisation de **l'ancienne feuille de demande (56%)**. La date et l'heure du prélèvement sont souvent indiquées sur le bon de commande (24% d'absence d'heure de prélèvement).

Pour les services de l'HU PSL-CFX, selon la figure 10, l'action porte plus sur **l'absence d'heure de prélèvement (77%)** liée à l'utilisation de **l'ancienne feuille de demande (86%)**, étant donné que la congélation s'effectue au niveau de notre LBM à réception.

La répartition des non-conformités liées au prélèvement (figure 9) a révélé que 12% des feuilles de demandes n'avaient pas la date, l'heure de réception et l'état de l'échantillon. J'ai analysé la répartition de ces réceptions non conformes selon l'arrivée au Phénotypage ou en Cytologie (figures : 11 et 12).

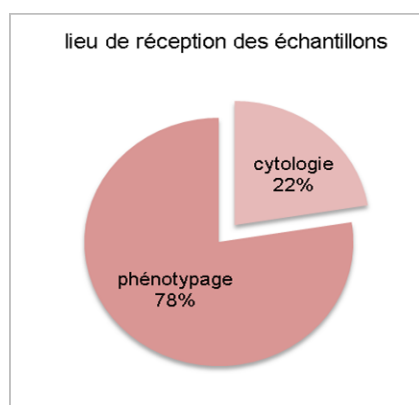


Figure 11 : Répartition lieu de réception

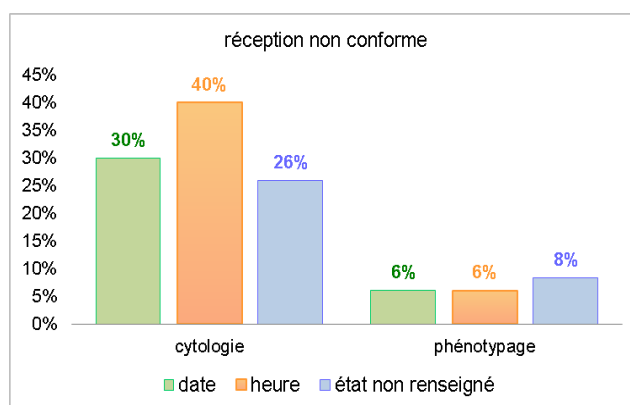


Figure 12 : Répartition des réceptions non conformes

Ainsi, 22% des échantillons sont réceptionnés dans le secteur de cytologie spécialisée, et pour 30 à 40% de ces échantillons, la date et l'heure de réception ne sont pas notifiées, contre seulement 6% des 78% des échantillons reçus à l'UF Phénotypage.

D'après cet état des lieux les actions vont porter sur :

- les services de l'HU PSL-CFX pour l'obtention de l'heure de prélèvement,
- Les LBM et hôpitaux extérieurs pour l'obtention de la date et heure de congélation
- 3 secteurs du LBM de l'HU PSL-CFX : le centre de tri, le secteur de cytologie et le secteur de phénotypage pour les problèmes de réception, avec notamment la modification de la procédure de réception et d'enregistrement.

4.2 2.1 Action pour l'heure de prélèvement sur les services de l'HU PSL-CFX :

Le diagramme de Pareto m'a permis de sélectionner en priorité les prescripteurs les plus importants qui utilisaient toujours les anciennes feuilles de demandes et qui ne notifiaient pas l'heure de prélèvement (correspondant au 20% responsable de 80% de ces 2 non conformités) (figures 13 et 14).

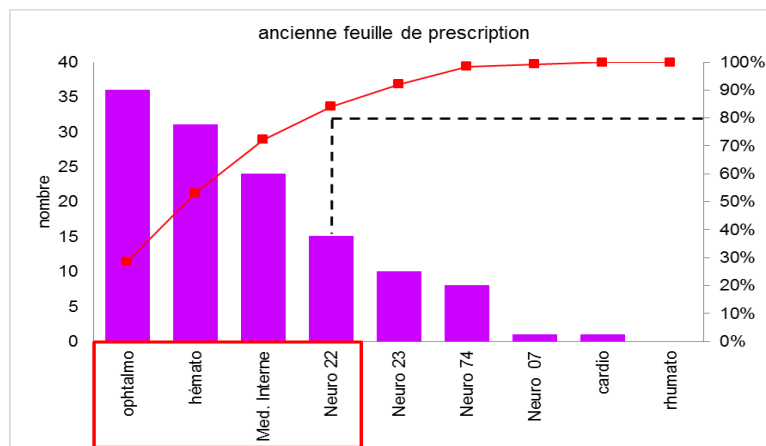


Figure 13 : Répartition des services de l'HU PSL-CFX utilisant les anciennes feuilles de prescription

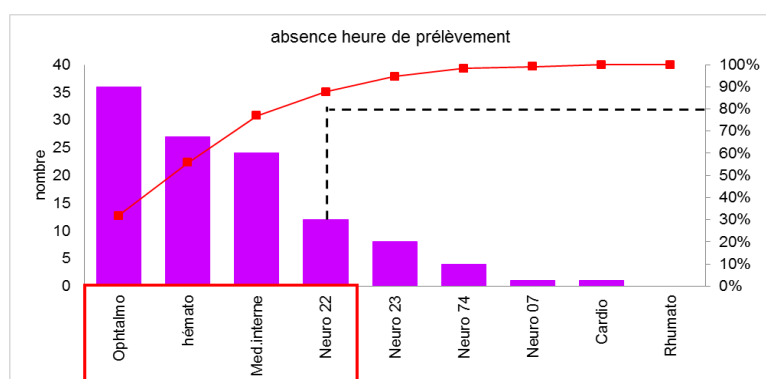


Figure 14 : Répartition des services de l'HU PSL-CFX, sans heure de prélèvement.

En mars, j'ai contacté les cadres supérieurs des services d'Ophtalmologie, de Neurologie, d'Hématologie et de Médecine Interne, les quatre services principaux ressortant sur les diagrammes de Pareto, pour les informer de l'existence de la nouvelle feuille de demande qui devait être commandée sur la plateforme. Les cadres d'Ophtalmologie et de Neurologie m'ont demandé de leur

envoyer par e-mail la nouvelle feuille de demande. Parallèlement, le Dr Magali Le Garff-Tavernier a envoyé par mail notre nouvelle feuille de demande au Dr S. CHOQUET, médecin dans le service d'Hématologie Clinique, afin qu'il la mette dans le serveur partagé du service.

4.2.2.2 Actions pour les date/heure de congélation sur les hôpitaux extérieurs :

A partir du diagramme de Pareto, j'ai sélectionné en priorité les prescripteurs extérieurs qui utilisaient l'ancienne feuille de demande et qui ne notifiaient pas la date et heure de congélation (correspondant au 20% responsable de 80% de ces 2 non conformités) (figures 15 et 16).

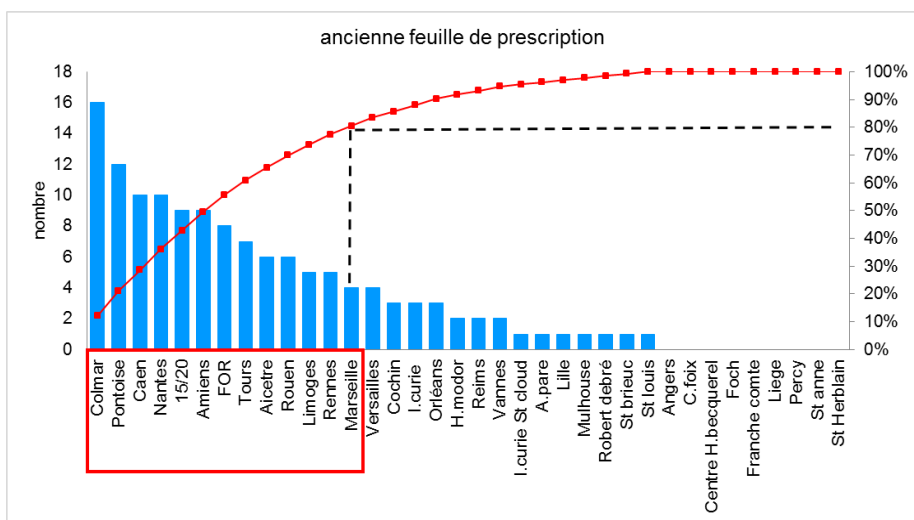


Figure 15 : Répartition des LBM extérieurs utilisant les anciennes feuilles de prescription

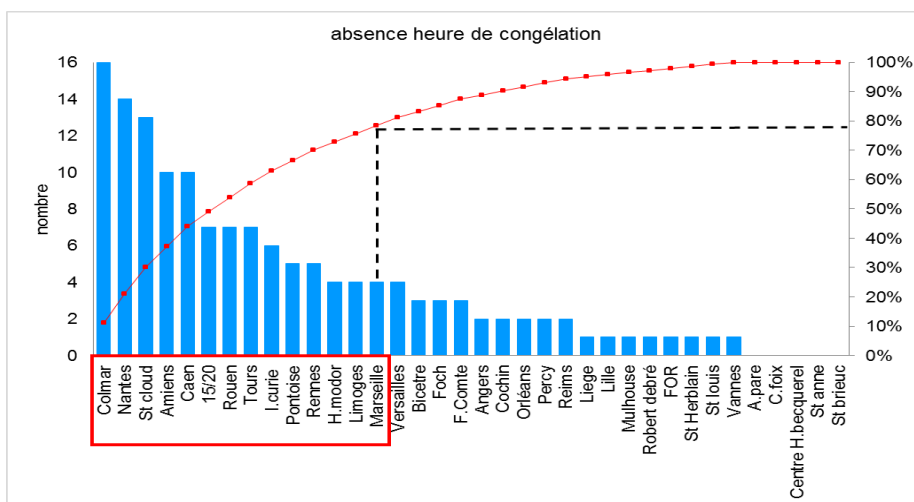


Figure 16 : Répartition des LBM extérieurs sans heure de congélation

Dès mi-janvier, j'ai établi une liste de tous nos prescripteurs extérieurs (annexe XII). Au vu des résultats des 2 diagrammes de Pareto, j'ai contacté en priorité les quatorze premiers prescripteurs par téléphone et leur ai envoyé la nouvelle feuille de prescription avec une lettre informative écrite par les

biologistes (annexe XIII) soit par courrier, soit par mail. Puis j'ai contacté dans un second temps les autres prescripteurs.

J'ai également demandé aux biologistes de joindre aux résultats, tous envoyés par courrier, la nouvelle feuille de prescription et la lettre informative, pour informer les prescripteurs, pendant 2 mois.

En février, de nouvelles feuilles de prescription ont été commandées auprès de la plateforme, mais seul un tiers de notre commande nous a été livré, ce qui a retardé nos actions.

Au cours de deux réunions nationales (le 26 janvier 2018 à la réunion nationale du réseau LOC, et le 01 février 2018 à la 3^{ème} journée d'hématologie de l'Association Française de Cytométrie/Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire), le Dr Magali Le Garff-Tavernier a présenté une diapositive sur l'importance de la phase pré-analytique pour le dosage de cytokines, et informé les participants de l'envoi d'une nouvelle feuille de demande de dosage de cytokines.

4.2.2.3 Action pour la date et l'heure de réception au niveau du LBM :

Action au centre de tri :

Mon projet a été présenté, en février, au cadre responsable du centre de tri et à la biologiste responsable de la réception commune qui sera fonctionnelle lors de la mise en route de la chaîne cytologie-hémostase-biochimie, en mars, pour les sensibiliser sur l'importance de la congélation.

A ma demande, la cadre du centre de tri m'a fait visiter, en février, le centre de tri pour mieux comprendre son fonctionnement et voir quelles actions il serait possible d'entreprendre pour améliorer l'acheminement des échantillons. Pour cela, j'ai utilisé la méthode des 5M.

Main d'œuvre :

Vingt-cinq personnes habilitées travaillent au centre de tri : un biologiste, deux cadres, vingt agents de secteur médico-technique dont trois de nuit (12h), un technicien de laboratoire (personne ressource pneumatique), une infirmière (personne ressource pour les examens sous-traités).

Matériel

Le pneumatique : un calendrier des maintenances est établi et toutes les pannes et interventions sont tracées.

Les cartouches utilisées dans le pneumatique sont pucées et attribuées par service de soins, ce qui permet une traçabilité en cas de litige avec le service de soins.

Matière

Tous les échantillons passent par le pneumatique à l'exception des échantillons trop volumineux, ou à risque hautement infectieux.

Méthode

Les échantillons prélevés dans les différents services sont mis dans des sachets de couleur, spécifiques à chaque unité du LBM. Les agents trient par couleur de sachet (figure 17).

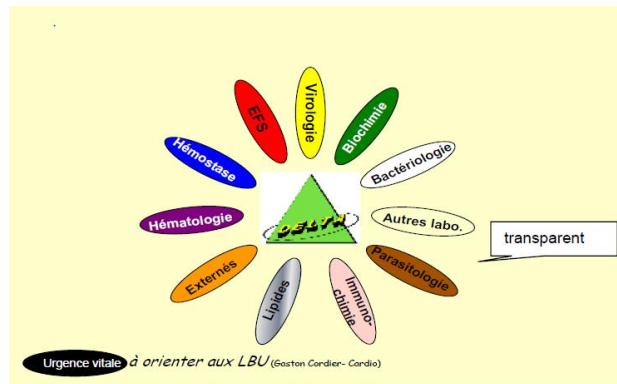


Figure 17 : Code couleur des sachets de transport des échantillons

Les échantillons très précieux, échantillons trop volumineux, échantillons à risque hautement infectieux, sont amenés au laboratoire concerné, soit par un agent du service de soins, soit par un agent du centre de tri lors du ramassage quotidien pour les échantillons ne pouvant transiter par le réseau pneumatique.

Un horodatage est effectué pour les échantillons externés et pour ceux arrivant après la fermeture des différentes unités.

6000 cartouches sont traitées par jour.

En cas de panne, une procédure dégradée est prévue, les services de soins et les laboratoires concernés sont informés, et un système de ramassage par navette est mis en place.

Pour notre secteur :

Les échantillons sont placés dans des sachets transparents comme pour la cytogénétique et la biologie moléculaire, ce qui peut entraîner des erreurs d'acheminement. Après discussion avec les agents du centre de tri, il ne leur est pas toujours facile de trier ces échantillons, n'ayant pas l'autorisation d'ouvrir les sachets. Ils m'ont confirmé qu'ils suivaient la procédure suivante :

- Les échantillons frais sont transmis par le pneumatique de 9h à 16h30, dans notre unité de Phénotypage.
- Les échantillons pour dosage de cytokines reçus congelés ou après 16h30 sont transmis en cytologie qui les prend alors en charge (mis au congélateur à -20°).

Action au niveau du secteur de cytologie :

Avec la succession de déménagements liés à la mise en place de la nouvelle plateforme Biochimie-Hémostase-Cytologie, une réunion en cytologie n'a pas pu être organisée. En mars, j'ai donc contacté une technicienne de cytologie pour lui rappeler les modalités de réception des échantillons, en lui demandant de les transmettre aux autres technicien(ne)s du secteur.

Action au niveau de l'UF « Phénotypage des Hémopathies » :

Lors de la réunion de secteur du 15 janvier 2018, une sensibilisation du personnel a été faite sur l'importance de noter la date et l'heure de réception et l'état de l'échantillon (frais, congelé ou décongelé) sur la feuille de demande.

Pour prouver le respect du délai de congélation, il a été décidé de saisir la date et heure de congélation dans le SIL GLIMS. Pour cela, mon collègue, technicien référent informatique, a demandé au service support informatique la **création des analyses « date de congélation » et « heure de congélation »**, qui ont été mises en place en février.

En cas d'absence de date et heure de congélation, nous devons saisir NC pour « non communiqué ».

Lors de la réunion de secteur de l'UF le 22 mai, j'ai proposé d'harmoniser l'enregistrement des non-conformités de la façon suivante :

- Si échantillon envoyé frais et reçu frais à plus de 6 heures du prélèvement : faire une non-conformité acheminement « délai d'acheminement dépassé »
- Si échantillon envoyé congelé et reçu décongelé : faire une non-conformité acheminement « condition de transport non respecté »
- Si absence de date et/ou heure de congélation : faire une non-conformité « échantillon autres NC » et mettre un commentaire « absence de date et/ou heure de congélation ».
- Si échantillon congelé à plus de 6 heures du prélèvement : faire une non-conformité « échantillon autre NC (Non Conforme) » et mettre un commentaire « congélation hors délai, congelé à ... heures du prélèvement »

Le technicien référent informatique a proposé de demander la création des non-conformités « heure de congélation » et « délai de congélation dépassé », pour faciliter l'enregistrement. Pour cela, une autorisation a été demandée au niveau de la cellule qualité, qui a accepté la création de ces 2 non-conformités, non discontinuantes, puisque nous sommes dans l'obligation d'effectuer le dosage sur ces échantillons précieux. Une non-conformité informative à réponse fixée « **heure de congélation absente** » et une non-conformité informative avec liste de choix « **délai de congélation dépassé** » ont été créées le 29 mai par le support informatique.

Au regard de ces modifications, il a été décidé de suivre la procédure suivante, qui a été ajoutée au mode opératoire « saisie manuelle d'une demande de phénotypage et de dosage de cytokines dans le SIL GLIMS » :

- Si **absence date et/ou heure de prélèvement** : cocher « date et/ou heure de prélèvement » (même si ancienne feuille, action déjà menée aux niveaux des différents centres)
- Si **absence date et/ou heure de congélation** : cocher « heure de congélation absente ».

ATTENTION si problème au niveau du secteur de Cytologie :

Pas de date et heure de réception, appeler pour s'assurer que l'échantillon est dans le congélateur et si possible obtenir la date et l'heure de réception et l'état de l'échantillon.

- Si **échantillon envoyé frais et reçu frais à plus de 6h** : faire une non-conformité d'acheminement « délai d'acheminement dépassé » et « délai de congélation dépassé » et mettre en commentaire « échantillon reçu frais à plus de 6h du prélèvement et donc congelé par le LBM à plus de 6h soit à..h »

ATTENTION si le problème se situe au niveau de notre centre de tri

Echantillon prélevé la veille, reçu le matin au secteur de Phénotypage par le pneumatique, faire une photocopie de la demande pour faire une fiche qualité (si demande horodatée, échantillon resté au centre de tri) et envoyé un mail à la cadre du centre de tri et la cadre de la plateforme

- Si **échantillon envoyé congelé et reçu décongelé** : faire une non-conformité acheminement « condition de transport non respecté » et mettre commentaire « échantillon reçu décongelé ».
- Si **échantillon reçu congelé mais congélation à plus de 6h**: faire une non-conformité «échantillon autre NC» et choisir dans la liste « délai de congélation dépassé » et mettre un commentaire « échantillon congelé à plus de 6h du prélèvement soit à ...h ».

Pour un résultat plus efficace, j'ai également proposé, lorsque la date et l'heure de congélation et/ou de prélèvement n'étaient pas notifiées de récupérer ces données, soit par l'envoi d'un fax aux différents LBM extérieurs, soit par téléphone aux services cliniques de l'HU PSL-CFX.

De plus, je leur ai demandé, pour les échantillons prélevés la veille et reçus frais au secteur de Phénotypage par le pneumatique, de déclarer dans le logiciel qualité Kalilab une non-conformité pré-analytique, de réception au LBM avec comme cause « plusieurs intervenants à la réception », et d'envoyer un mail à la cadre du centre de tri pour l'en informer, afin qu'elle puisse faire une action curative.

4.2.3 Vérifier et ajuster

Pour voir l'impact de toutes nos actions, un suivi mensuel des non-conformités portant sur l'utilisation de la nouvelle feuille de prescription, l'heure de prélèvement, l'heure de congélation, et la réception (date et heure de réception, état de l'échantillon à réception) a été effectué.

Une extraction mensuelle dans le SIL GLIMS a permis de lister tous les échantillons. Puis j'ai recueilli manuellement, à partir des feuilles de demandes et bons de commande, les données suivantes : utilisation ou non des nouvelles feuilles de demandes, notification ou non de l'heure de prélèvement, de la date et heure de congélation, de la date et heure de réception, notification de l'état de l'échantillon à réception (frais, congelé, décongelé) (annexe XIV).

Les résultats correspondent ainsi aux non-conformités réelles, c'est-à-dire pour lesquelles les informations manquantes n'ont pu être recueillies par téléphone ou par fax (en moyenne 10 fax par mois pour 150 dossiers, de mai à juillet, et 6 fax au mois d'août).

4.2.3.1 Utilisation des nouvelles feuilles :

Le suivi de l'utilisation des nouvelles feuilles de demandes de cytokines montre une forte implication des différents prescripteurs (figure 18). Certains LBM extérieurs ont pu instaurer très rapidement l'utilisation de ces nouvelles feuilles et les distribuer à leurs différents prescripteurs.

Par contre, cela a été plus délicat pour l'HU PSL-CFX sûrement en raison des difficultés rencontrées pour obtenir ces nouvelles feuilles au niveau de la plateforme logistique.

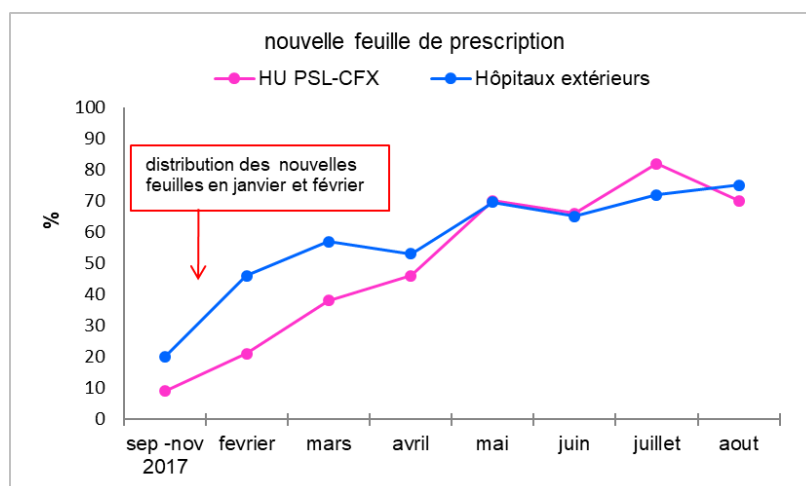


Figure 18 : Suivi de l'utilisation de la nouvelle feuille de prescription

4.2.3.2 Heure de prélèvement :

Le suivi de la non-conformité « absence d'heure de prélèvement » (figure 19) montre une très nette diminution de l'absence de celle-ci notamment pour les prescripteurs extérieurs dès le mois de mars (de 24% à 6%). Par contre pour l'HU PSL-CFX la diminution est plus lente (de 77% à 48% en mars).

Nous avons constaté que le service d'Ophtalmologie et certains secteurs du service d'Hématologie Clinique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière ne notifiaient toujours pas l'heure de prélèvement, en continuant d'utiliser les anciennes feuilles. Après avoir recontacté la cadre du bloc d'Ophtalmologie, je suis allée déposer au mois de juin des nouvelles feuilles de demandes directement au bloc. La biologiste de notre UF, Dr M. COSTOPOULOS, a déposé les nouvelles feuilles au service d'Hématologie Clinique lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Suite à ces actions auprès du service d'Ophtalmologie et d'Hématologie Clinique, nous observons une très nette diminution de cette non-conformité atteignant au mois de juillet et août respectivement 3% et 4%.

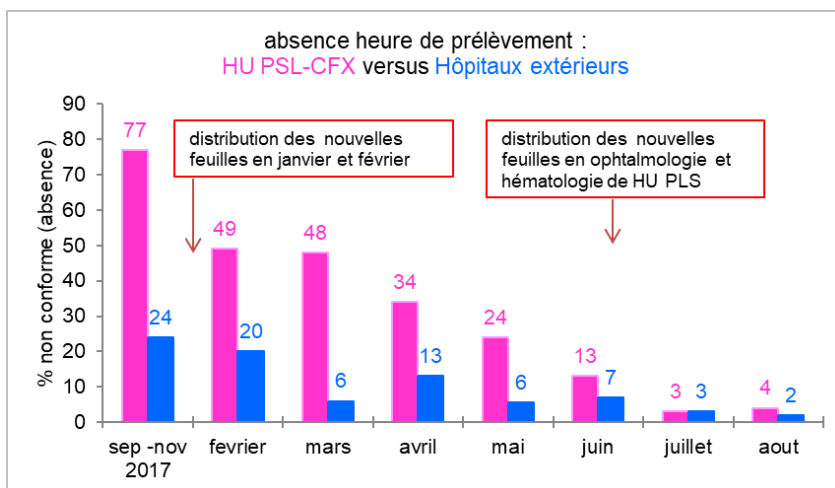


Figure 19 : Suivi de l'absence d'heure de prélèvement

4.2.3.3 Heure de congélation :

Concernant le suivi de la non-conformité « absence d'heure de congélation » (figure 20), nous pouvons observer une très nette diminution de celle-ci pour les hôpitaux extérieurs (de 73% au 4^{ème} trimestre 2017 à environ 3% au mois d'août), mais non corrélée à l'augmentation du pourcentage de nouvelles feuilles de demandes (figure 18). Ceci s'explique par le fait que certains LBM extérieurs n'ayant pas encore mis en place la nouvelle feuille notent à la main l'heure de prélèvement et l'heure de congélation. Certains ont même ajouté l'item « heure de congélation » sur leur bon de commande avec les initiales de la personne ayant fait la congélation.

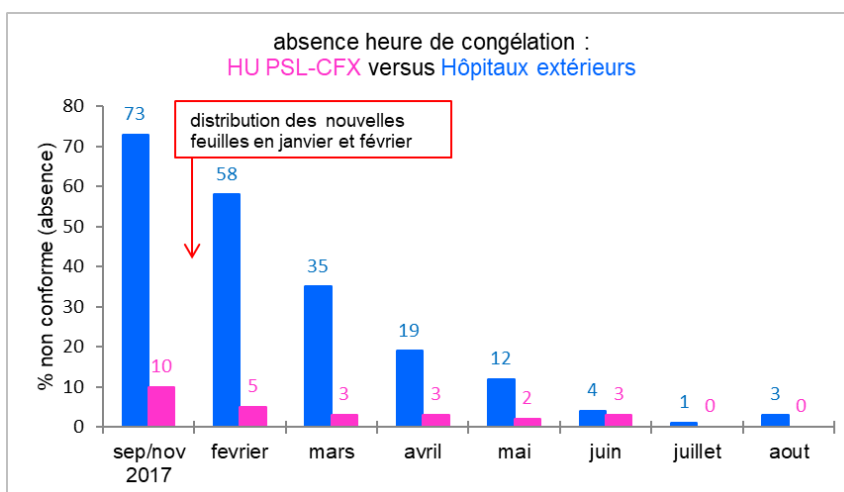


Figure 20 : suivi de l'absence d'heure de congélation

Une étude sur le délai de congélation montre que le nombre d'échantillons congelés à plus de 6 heures du prélèvement oscille entre 6 à 10 par mois de février à juillet. Au mois d'août un seul échantillon a été congelé à plus de 6h.

4.2.3.4 La réception :

Le suivi de la non-conformité de réception montre pour le secteur de phénotypage une très nette amélioration (figure 21).

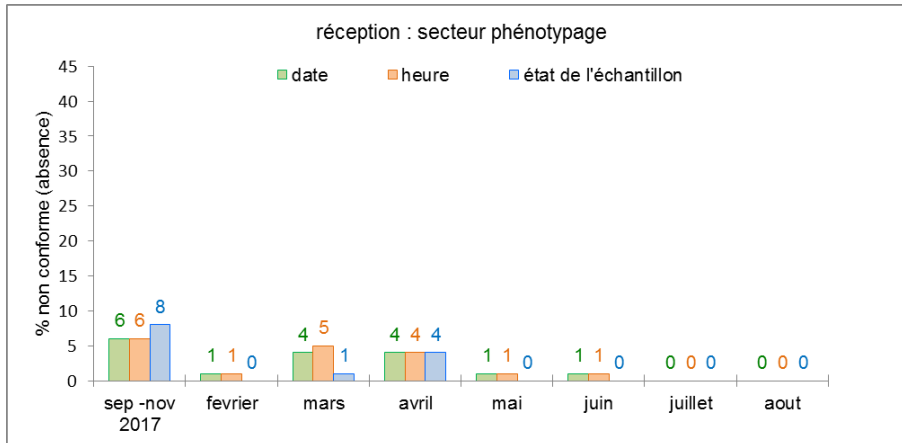


Figure 21 : Suivi des non-conformités de réception au niveau du secteur de Phénotypage

Par contre pour le secteur de cytologie spécialisée, le pourcentage de non-conformité reste aux environs de 25% en février, mars et avril (figure 22).

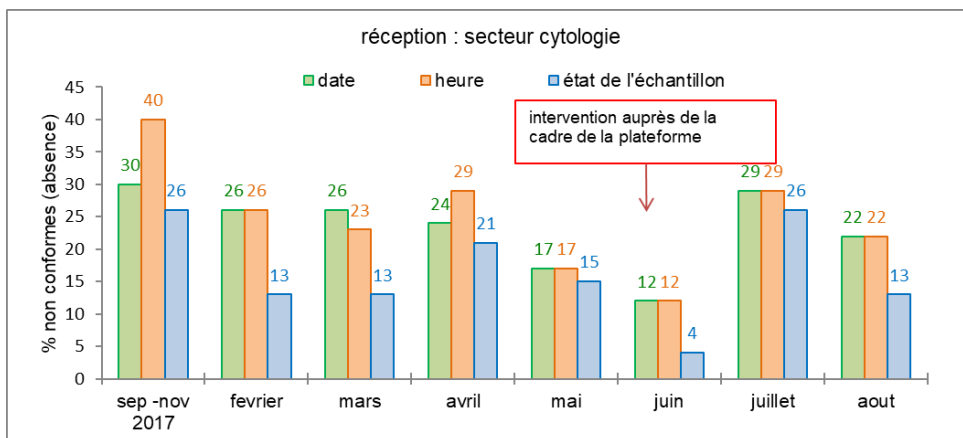


Figure 22 : Suivi des non-conformités de réception au niveau du secteur de Cytologie

Nous avons également constaté que le nombre d'échantillons prélevés sur l'HU PSL-CFX l'après-midi et reçus dans notre secteur non congelés le lendemain via le pneumatique avait tendance à augmenter en mai (5 en mars, 5 en avril et 9 en mai). J'ai alors contacté la cadre du centre de tri et la cadre de la plateforme, pour leur signaler. Ce dysfonctionnement a été mis à l'ordre du jour d'une réunion de service de cadres le 04-06-18.

J'ai obtenu, non sans mal, un rendez-vous le 19-06-18 avec la cadre de la plateforme et le cadre du secteur de cytologie spécialisée, pour connaître les causes de ce dysfonctionnement et les décisions prises lors de cette réunion de service pour résoudre ce problème.

Depuis la mise en place de la plateforme, les agents du centre de tri n'étant pas assez nombreux après 17 heures, la technicienne de cytologie doit aller chercher ses échantillons au centre de tri et prendre au passage les échantillons pour dosage de cytokines, ce qui n'est pas toujours effectué. Il a été demandé aux agents du centre de tri d'appeler par téléphone la technicienne de la cytologie pour lui signaler l'arrivée d'un échantillon pour dosage de cytokine, afin qu'elle puisse le prendre en charge rapidement.

Aussi pour éviter à la technicienne de cytologie, seule sur la plateforme de 17h30 à 19h30, de faire sans cesse des allers retours, j'ai proposé, lors de cet entretien, que le centre de tri appelle la technicienne vers 19h20 avant le départ de celle-ci, pour lui signaler la présence ou non d'échantillons pour dosage de cytokines. Ces échantillons étant prélevés au plus tôt vers 14h00, le délai de congélation sera donc respecté. J'ai également proposé d'afficher l'instruction de travail sur le réfrigérateur-congélateur (annexe VIII). Un rappel sur l'importance de bien noter sur la demande la date, l'heure de réception, et l'état de l'échantillon sera effectué par les cadres.

Pour chaque échantillon non conforme une fiche qualité a été ouverte, l'action curative porte sur l'envoi d'un mail à la cadre du centre de tri pour lui signaler ce dysfonctionnement et l'action corrective sur la mise en place d'un appel téléphonique de l'agent du centre de tri au technicien de cytologie pour le prévenir de la présence d'un échantillon pour dosage de cytokine.

Depuis mon action auprès des cadres de la plateforme et du secteur de cytologie spécialisée, nous pouvons constater une diminution de non-conformité au mois de juin. Par contre le pourcentage augmente aux mois de juillet et d'août. Cette augmentation s'explique par une diminution de l'effectif en période estivale.

Ce problème de réception sera sûrement résolu lorsque l'UF « Phénotypage des Hémopathies » aura intégré le bâtiment « La Pharmacie ».

5 Conclusion et perspectives :

L'objectif de ce travail était de mettre en place une stratégie pour l'amélioration et la maîtrise du processus pré-analytique du dosage de cytokines IL-10 et IL-6 dans les liquides intra-oculaires et céphalorachidiens.

Une première évaluation a démontré que les non-conformités les plus récurrentes étaient : l'absence de l'heure de prélèvement pour les services cliniques de l'HU PSL-CFX, l'absence de date et heure de congélation pour les LBM et hôpitaux extérieurs, et l'absence de date et heure de réception des échantillons.

Ma première action a consisté à contacter tous les prescripteurs et cadres des centres de tri, pour leur faire parvenir une nouvelle feuille de demande et leur expliquer l'impact du délai de congélation sur la fiabilité des résultats. Ma seconde action a été d'intervenir auprès des différents intervenants dans la réception des échantillons (notre centre de tri (cadres et agents), le secteur de cytologie (cadre et techniciens), et le secteur de phénotypage (techniciens)), pour leur rappeler les modalités de réception des échantillons.

Un suivi de mes actions a montré une très nette diminution des non-conformités liées à l'absence d'heure de prélèvement et de congélation. Par contre, nous rencontrons encore des difficultés pour la maîtrise de la réception des échantillons. Ce problème sera sûrement résolu lorsque nous emménagerons dans le bâtiment « La Pharmacie » où se trouvent le centre de tri et le secteur de cytologie (réduction du nombre d'intervenants).

Ce travail m'a fait prendre conscience que l'assurance qualité est avant tout un travail d'équipe. Il m'a permis de contacter les différents acteurs du processus pré-analytique (prescripteurs, cadres, personnel des centres de tri, techniciens, agents), d'analyser avec eux les dysfonctionnements, de mettre en place des axes d'amélioration, à l'aide d'une méthodologie de travail en assurance qualité avec la roue de Deming, la méthode des 5M (Matière, Milieu, Main d'œuvre, Matériel, Méthode), la méthode QQQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) et le diagramme de Pareto.

La réactivité des prescripteurs nous a surpris. Cela démontre qu'une communication directe et orale (appel téléphonique auprès des prescripteurs), avec une information explicite montrant l'importance du respect des conditions pré-analytiques pour un résultat fiable, permet de mieux sensibiliser les différents acteurs. C'est beaucoup plus efficace qu'un simple courrier.

Il me paraît indispensable de faire un retour auprès des différents prescripteurs qu'il soit positif ou négatif. Un bilan des non-conformités sera donc envoyé à chacun en fin d'année.

La présentation du bilan de cette étude à toute l'équipe de l'UF « Phénotypage des Hémopathies » et au secteur de cytologie est capitale pour l'amélioration continue des bonnes pratiques et sera effectuée d'ici la fin de l'année 2018.

Dans une démarche à long terme, et pour assurer une amélioration continue, nous allons poursuivre les actions mises en place lors de ce travail. Dès janvier 2019, nous mettrons en place un indicateur qualité semestriel sur la non-conformité de congélation pour le dosage de cytokine IL-10 et IL-6. Cet indicateur comprendra l'absence d'heure de prélèvement, d'heure de congélation et le délai de congélation dépassé. Son suivi pourra être effectué non plus manuellement mais par une simple extraction dans le SIL GLIMS. La cible sera établie par le biologiste au vu des résultats obtenus en fin d'année 2018.

Tout ce travail va nous permettre de déposer en septembre une demande d'accréditation pour le dosage de cytokine IL-10 et IL-6 dans des liquides intra-oculaires et céphalo-rachidiens, la validation de méthode étant finalisée.

Bibliographie

- [1] Livret d'accueil des hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière- Charles Foix
- [2] Manuel de qualité du pôle 6
- [3] Guide de Bonne Exécution des Analyses, 1999
- [4] Rapport pour un projet de réforme de la biologie médicale présenté par Michel BALLERAU
- [5] Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale
- [6] Loi n° 2013-442 du 30 Mai 2013
- [7] Norme européenne NF EN ISO 15189, 2012, AFNOR
- [8] SH INF 50, révision 5, applicable le 01/09/2018, COFRAC
- [9] H. Ghesquière, P. Biron, C. Sebban, C. Chassagne-Clément, M.-P.Sunyach, J.-Y. Blay. « Lymphomes cérébraux primitifs du sujet immunocompétent. »EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-017-B-10, 2009.
- [10] Schabet M. « Epidemiology of primary CNS lymphoma ». J. Neuro-oncol. 1999 jul ; 43(3): 199-201
- [11] Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. "Primary intraocular lymphoma : a review of the clinical, histopathological and molecular biological features". Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004 Nov; 242(11): 901-913.
- [12] Parikh AH, Khan SH, Wright JD Jr, Oh KT. "Systemic non-Hodgkin's lymphoma simulating primary intraocular lymphoma". Am. J. Ophthalmol. 2005 Mar; 139(3): 573-574
- [13] M. Costopoulos, K. Maloum. « Diagnostic paraclinique d'une méningite lymphomateuse. Biological diagnosis of leptomeningeal disease ». Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. X - n° 1 - janvier-février 2015 :25-30
- [14] Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran CH, Baudet S, Davy F, et al. "IL-10 Measurement in Aqueous Humor for screening Patients with Suspicion of Primary Intraocular Lymphoma". Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007 Jul;48(7):3253-9
- [15] Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, Nussenblatt RB, et al. "Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma". Arch. Ophthalmol. 1997 sep 8;118(10):2809-20
- [16] Sylvain Fisson, Hanane Ouakrim, Valérie Touitou, Sylvie Baudet, Rym Ben Abdelwahed, Sabrina Donnou, Amine Miloudi, Claire Galand, Bahram Bodaghi, Phuc LeHoang, Martine Brissard, Magali Le Garff-Tavernier, Wolf Herman Fridman, Catherine Sautès-Fridman, Nathalie Cassoux, Hélène Merle-Béral. "Cytokine Profile in human Eyes : Contribution of a new Cytokine Combination for Differential Diagnosis between Intraocular Lymphoma or Uveitis". Plos one-Vol 86 n°2, p e52385, february 2013
- [17] Costopoulos M, Touitou V, Golmard JL, Darugar A, Fisson S, Bonnemye P, Le Lez ML, Soussain C, Cassoux N, Lamy T¹, Le Hoang P, Bodaghi B, Merle-Béral H, Le Garff-Tavernier M. "ISOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis". Ophthalmology. 2016 Jul;123(7):1626-1628
- [18] Takashi Sasayama, Satoshi Nakamizo, Masamitsu Nishihara, Atsufumi Kawamura, Hiroto Tanaka, Katsu Mizukawa, Shigeru Miyake, Masaaki Taniguchi, Kohkichi Hosoda, and Eiji Kohmura

« Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL) ». *Neuro Oncology*. 2012 Mar; 14(3): 368–380.

[19] James L. Rubenstein,¹ Valerie S. Wong,¹ Cigall Kadoch,¹ Hua-Xin Gao,¹ Ramon Barajas,² Lingjing Chen,¹ S. Andrew Josephson,³ Brian Scott,³ Vanja Douglas,³ Mekhala Maiti,¹ Lawrence D. Kaplan,¹ Patrick A. Treseler,⁴ Soonmee Cha,² Jimmy H. Hwang,⁵ Paola Cinque,⁶ Jason G. Cyster,⁷ and Clifford Lowell “CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma”. *Blood*. 2013 Jun 6; 121(23): 4740–4748

[20] Yasuo Sasagawa Email author Takuya Akai Osamu Tachibana Hideaki Iizuka “ Diagnostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system”. *Journal of Neuro-Oncology*, January 2015, Volume 121, Issue 1, pp 177–183

[21] Nguyen-Them L1, Costopoulos M2, Tanguy ML3, Houillier C1, Choquet S4, Benanni H5, Elias-Shamieh R6, Armand M7, Faivre G1, Glaisner S6, Malak S6, Vargaftig J6, Hoang-Xuan K8, Ahle G9, Touitou V10, Cassoux N11, Davi F7, Merle-Béral H7, Le Garff-Tavernier M7, Soussain C12; French LOC Network for CNS Lymphoma. “The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients”; *European Journal of Cancer*, vol 61; 69-76; Jul.2016.

[22] Costopoulos M, Kim R, Choquet S, Maloum K, Houillier C, Algrin C, Settegrana C, Villemonteix J, Brissard M, Quiney C, Bernard S, Davi F, Thieblemont C, Hoang-Xuan K, Leblond V, Merle-Beral H, Le Garff-Tavernier M. “Colony-stimulating factor interleukin (IL)-10 and IL-10:IL-6 ratio as biomarkers for small B-cell lymphoproliferations with leptomeningeal dissemination”. *Seminars in hematology* 0037-1963, 2017.

Table des annexes

Annexe I : Plan de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière	33
Annexe II : Organigramme Service d'Hématologie Biologique	34
Annexe III : Organisation qualité du pôle BMP	35
Annexe IV : Cartographie processus du LBM	36
Annexe V : 2 exemples de rendu de résultat	37
Annexe VI : Analyse de risque du processus pré-analytique du dosage des cytokines IL-10 et IL-6	38
Annexe VII : Livret biologique	40
Annexe VIII : Conduite à tenir devant l'arrivée des prélèvements pour l'UF Phénotypage	41
Annexe IX : Suivi indicateur qualité année 2015	42
Annexe X : Suivi indicateur qualité année 2016-2017	43
Annexe XI : Feuilles de prescription	44
Annexe XII : Liste des prescripteurs extérieurs	45
Annexe XIII : Lettre informative	49
Annexe XIV : Exemple de tableau de recueil manuel de données	50



- ① Urgences générales
- ② Urgences maternité
- ③ Urgences stomatologie
- ④ Urgences neurochirurgie et cérébro-vasculaire

- ① ACCUEILS
- ② Admissions
- ③ Caisse
- ④ Presse-Cafétéria
- ⑤ TV-Téléphone

- Navette gratuite (départ toutes les 12 à 15 min.)
- Standard : 01 42 16 00 00 / 01 42 17 60 60
- Relations avec les usagers

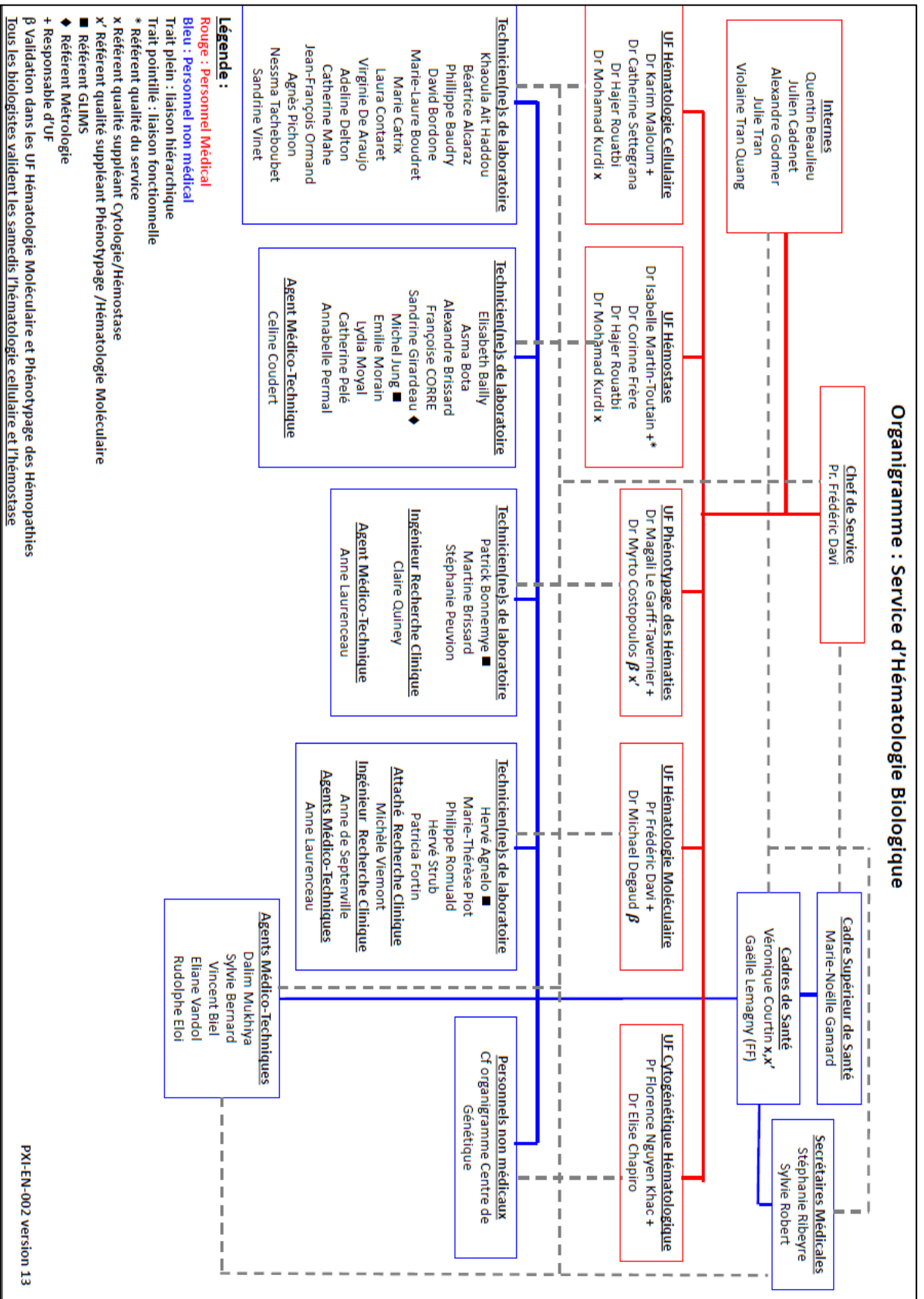
L'accès des véhicules est interdit sauf aux Personnes à Mobilité Réduite sur présentation de la carte PMR

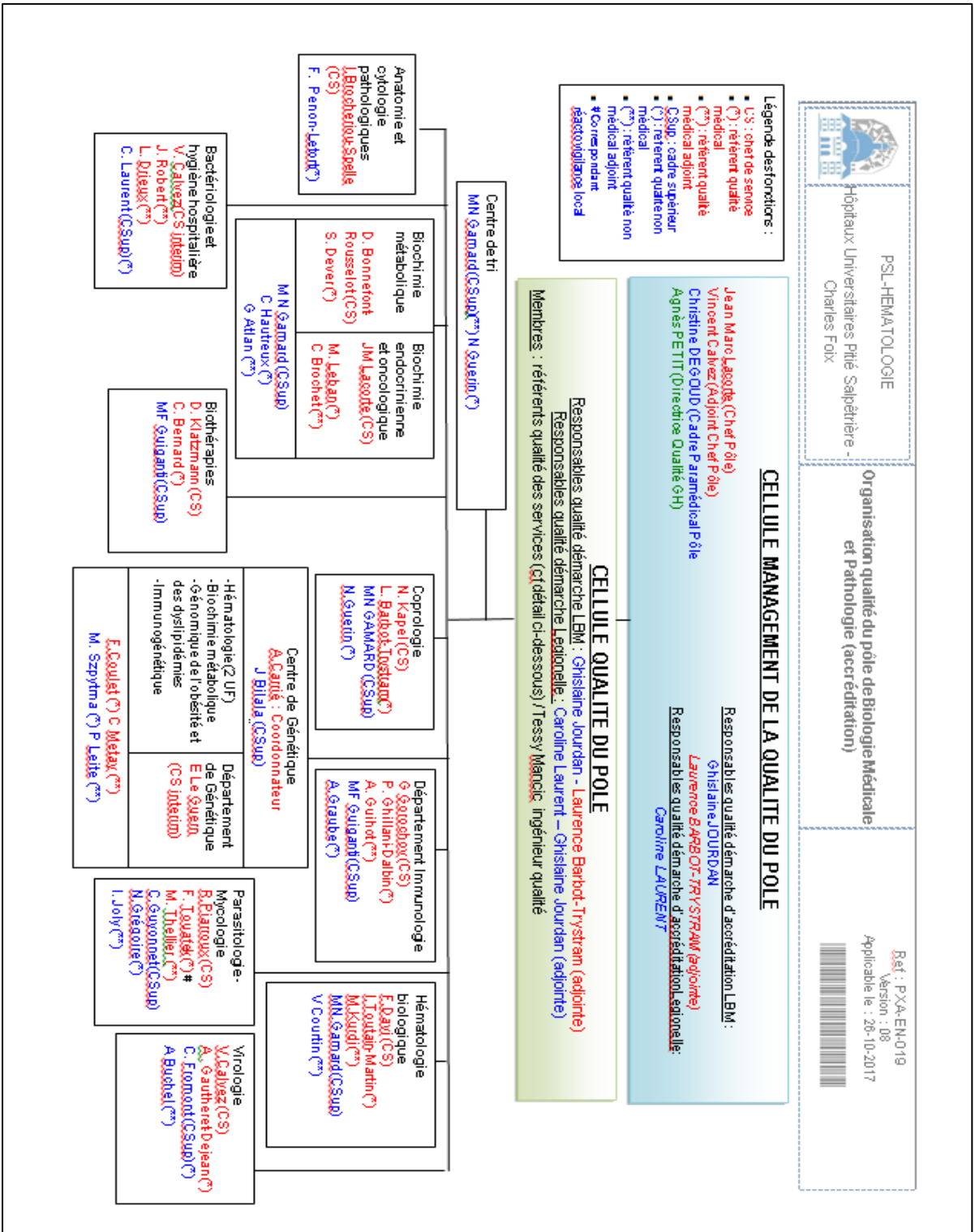
Accès facilité aux personnes à mobilité réduite

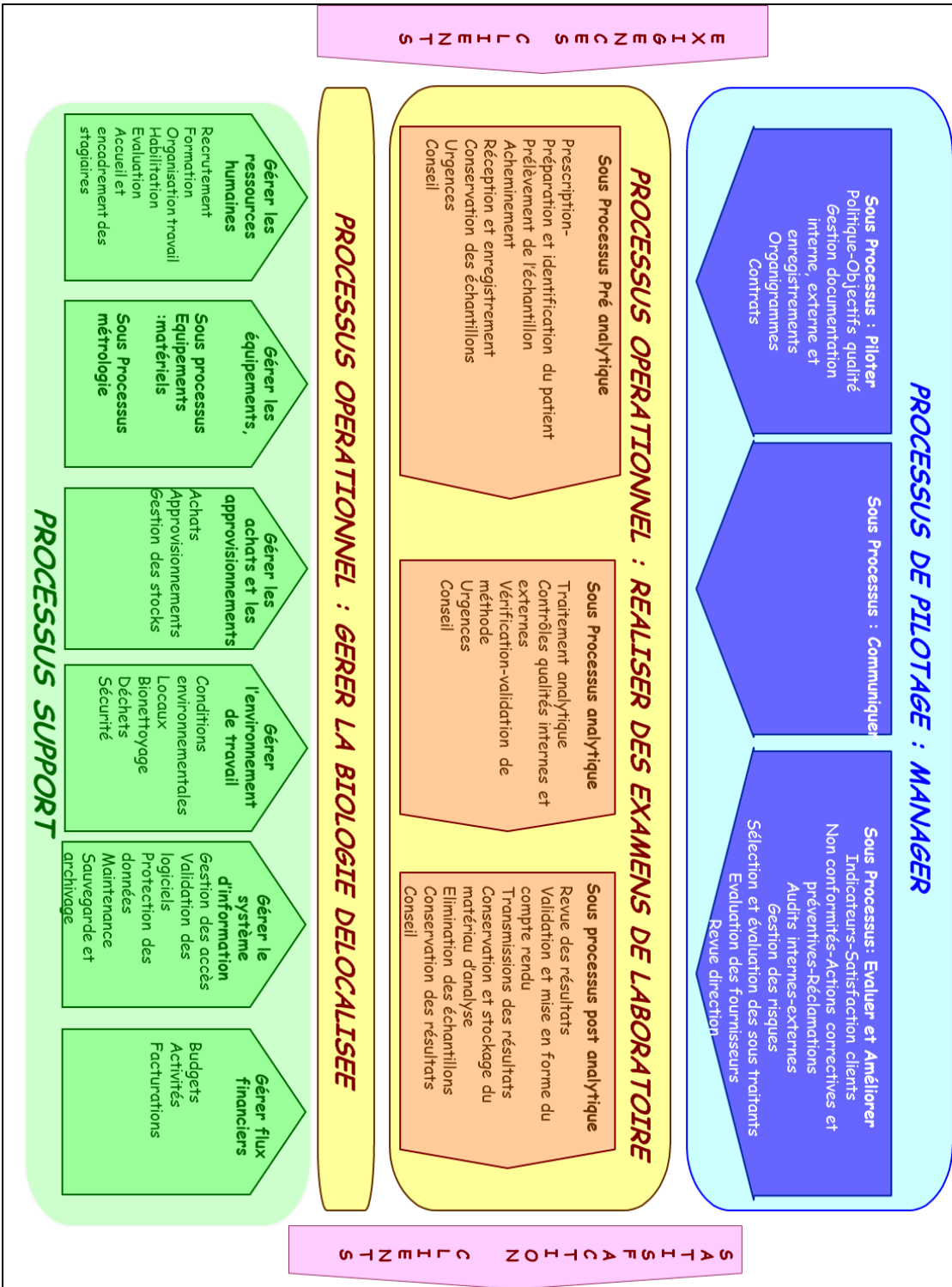


Pour plus d'information sur la Pitié Salpêtrière : www.pitiepitiere.aphp.fr









ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAL DE PARIS
Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière - Charles Foix
47-83, Bd de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Hôpitaux Universitaires POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE
Service d'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE - Pr Frédéric Davi
UF PHENOTYPAGE DES HEMOPATHIES - Dr Magali La Garde-Tailleur
Laboratoire : 0142160192 - Fax: 0142160161

Hôpitaux Universitaires PITIE - SALPETRIERE - CHARLES FOIX
POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE
Service d'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE - Pr Frédéric Davi
UF PHENOTYPAGE DES HEMOPATHIES - Dr Magali La Garde-Tailleur
Laboratoire : 0142160192 - Fax: 0142160161

BERBAIN Daniele
Né(e) : BRIS
DDN : 100271940
NDA :
NIP :
Sexe : Femme

Dossier N° : 661803097591
Prélevé le : 28/03/2018 18:30
Réçu le : 28/03/2018 11:35
Raf. Externe :

HOPITAL AMBROISE-PARE
CENTRE DE TRI
Centre de Régulation des Prélèvements Biologiques
9, avenue Charles de Gaulle
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Nature du prélèvement : Liquide céphalo rachidien
Renseignements cliniques : Avant auto CSP, suivi traitement

DOSAGE DES CYTOKINES IL-6 et IL-10 par cytométrie en flux

Cytomètre en flux : FACSscan II BD, n° série: V96300703
Date de technique : 05/04/2018

RESULTATS	Antériorité
IL-10 108 pg/ml	11/01/2018 164 pg/ml
IL-6 8 pg/ml	11/01/2018 7 pg/ml

CONCLUSION
Persistance d'une importante augmentation d'IL-10 et faible taux d'IL-6.
Profil cytokinique compatible avec le lymphome connu.
Résultats à confronter aux autres données clinico-biologiques.

Validé par : Dr Myrto COSTOPOULOS
Diffusé le : 13/06/2018 à 14:26
Etat : Duplicata
Première Edition le : 09/04/2018 17:33
Page 1/2

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAL DE PARIS
Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière - Charles Foix
47-83, Bd de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Hôpitaux Universitaires POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE
Service d'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE - Pr Frédéric Davi
UF PHENOTYPAGE DES HEMOPATHIES - Dr Magali La Garde-Tailleur
Laboratoire : 0142160192 - Fax: 0142160161

Hôpitaux Universitaires PITIE - SALPETRIERE - CHARLES FOIX
POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE
Service d'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE - Pr Frédéric Davi
UF PHENOTYPAGE DES HEMOPATHIES - Dr Magali La Garde-Tailleur
Laboratoire : 0142160192 - Fax: 0142160161

CHU de Nantes - Institut de Biologie
Centre de Réception des Echantillons - Envois Extérieurs
9 Quai Moncaoux
44093 NANTES CEDEX 1

Né(e) : URGENT
DDN : 19031951
NDA :
NIP :
Sexe : Femme

Dossier N° : 661806035994
Prélevé le : 11/06/2018 11:41
Réçu le : 12/06/2018 11:34
Raf. Externe :

Nature du prélèvement : Vitré, oeil droit
Renseignements cliniques : Patient traité pour un lymphome cérébral primitif.

DOSAGE DES CYTOKINES IL-6 et IL-10 par cytométrie en flux

Cytomètre en flux : FACSscan II BD, n° série: V96300703
Date de technique : 15/08/2018

RESULTATS	Antériorité
IL-10 >5000 pg/ml	
IL-6 959 pg/ml	

Score (SOLD) 23.2 %
P* ** = présence de cellules de lymphome à l'examen.

CONCLUSION
Très forte augmentation du taux d'IL-10 et forte augmentation du taux d'IL-6.
Profil cytokinique très évocateur d'une localisation intra-oculaire (au niveau de l'œil droit) du lymphome connu.
Résultats à confronter aux autres données clinico-biologiques.
Résultats faxés.

INTERPRETATION

Zone de "vertuade" : 44,6
Zone intermédiaire : 0
Zone de "vertuade" : 44,6

Score (SOLD) : 23,2
Probabilité : 15%
Se référer au Pr Gilleskus

Score (SOLD) : 23,2
Probabilité : 97%
Se référer au Pr Gilleskus

Score (SOLD) : 23,2
Probabilité : 99,9%

Score (SOLD) : 23,2
Probabilité : 99,9%

Référence : "SOLD" a new highly sensitive Interleukin Score for Interocular Lymphoma Diagnosis" Compostella M et al. Ophthalmology 2016

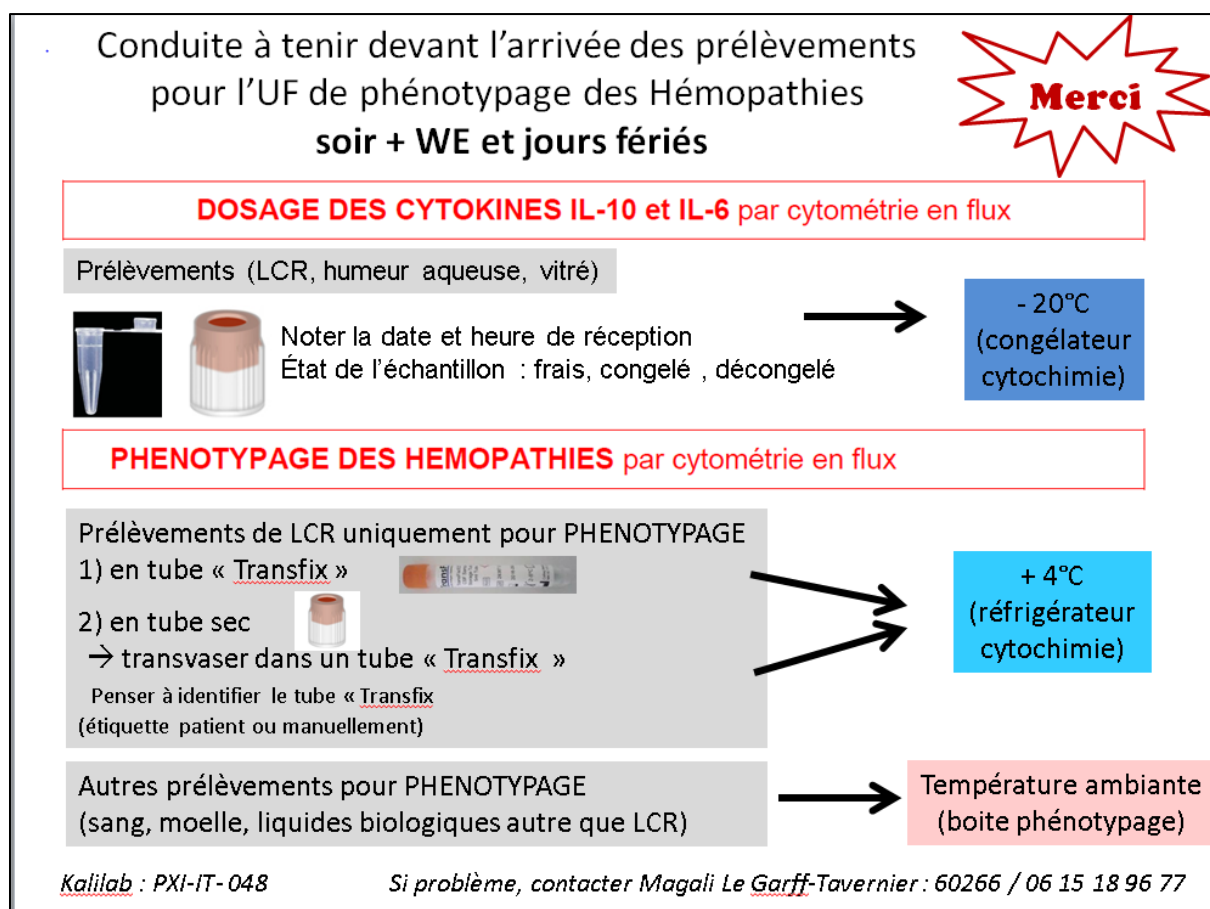
Validé par : Dr Myrto COSTOPOULOS
Diffusé le : 13/07/2018 à 10:10
Etat : Duplicata
Première Edition le : 18/06/2018 14:53
Page 1/2



Analyse de risque du processus pré-analytique
du dosage des cytokines IL-10 et IL-6.

Sous processus concerné	Acteurs	Dysfonctionnements	Risques	Moyens de maîtrise
Prescription	Prescripteur : Médecin Interne	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de renseignements cliniques indispensables - Erreur retranscription - Examen redondant, non pertinent 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'interprétation adaptée - Examen souhaité non réalisé - Perte de temps, surcout 	<ul style="list-style-type: none"> - Manuel de prélèvement - Appel du laboratoire au prescripteur - Ajouts d'examens acceptés sous conditions par LBM - indicateur - Formation des internes, conseil des biologistes - Livret d'aide prescription, juste prescription
Prélèvement	Préleveur Médecin Interne IDE	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur d'étiquetage des échantillons - Echantillon non identifié ou identité incomplète - Contenant non adapté - Quantité prélevée insuffisante - LCR hémodiliué - Vitré dilué - Absence de date et/ ou d'heure de prélèvement - Absence de date et heure de congélation - Nature de l'échantillon non précisée et/ou site anatomique - Absence préleveur/prescripteur ou illisible - Absence feuille ou non adaptée (photocopie...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat rendu au mauvais patient - Résultat erroné, sous-estimation du dosage - Retard du process, résultat papier transmis au mauvais prescripteur, pas rendu résultat 	<ul style="list-style-type: none"> - Procédures direction des soins, analyse cohérence résultat avec antécédents - Vérification des critères d'acceptation des demandes. - Manuel prélèvement, feuilles disponibles sur plateforme, communication en cas de changement de feuilles

Sous processus concerné	Acteurs	Dysfonctionnements	Risques	Moyens de maîtrise
Acheminement	<ul style="list-style-type: none"> - Personnel du service de soins - Agents du centre de tri - Coursiers extérieurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Non-respect des modalités de transport et/ou de conditionnement des échantillons - Retard d'envoi des échantillons par le service de soins - Echantillon transmis en dehors des heures autorisées - Panne/dysfonctionnement pneumatique jour avec impact 	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de congélation non respecté - Risque sous-estimation du dosage 	<ul style="list-style-type: none"> - Feuille de demande - Manuel de prélèvement - Livret biologique
Réception : Au phénotypage En cytogénie (aux horaires de fermeture de l'UF)	<ul style="list-style-type: none"> - Techniciens du laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Accepter un échantillon non conforme aux exigences - Non-respect des conditions de conservation des échantillons avant analyse (délai congélation) - Absence de date et heure de réception - Erreur saisie examens demandés (manuelle) - Erreur saisie identité (manuelle) - Erreur saisie prescripteur (manuelle) pour les patients extérieurs au GH et pour les examens dont les résultats ne sont pas sur Stare - Erreur étiquetage d'un échantillon ou de la demande par le laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat erroné - Identité erronée sur CR, attribution des résultats au mauvais patient - Résultat papier transmis mauvais prescripteur - Rendre résultat mauvais patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Formation et habilitation du personnel à la saisie à l'enregistrement, aux non-conformités

Analyse		Prescriptible, Non Approuvé	
DOSAGE CYTOKINES IL-10 ET IL-6 (HP_120)			
Libellé du résultat	: DOSAGE CYTOKINES IL-10 ET IL-6	Abréviation : IL-10 / IL-6	
Synonymes	: CK IL10 IL6, CYTOKINES IL-10 / IL-6 Humeur acqureuse, CYTOKINES IL-10 / IL-6 LCR, CYTOKINES IL-10 / IL-6 PCA, CYTOKINES IL-10 / IL-6 vitré, IL-10 / IL-6, IL10 / IL6, Interleukines		
Réalisation			
Laboratoire	: LABO HEMATO PHENO&BM OH(5817) (5817)	Téléphone :	
Secteur	: Phénotypages Hemopathies	Resp. : Legarff	
Accord préalable	: Non	Rendez vous : Non	Garde : Non
Fréquence	: lundi, mardi, mercredi, jeudi, vendredi	Analyse urgente	: Non
Délai de Réalisation	: 2 semaine(s)		
Instructions particulières			
Le dosage des cytokines IL-10 et IL-6 est réalisé exclusivement sur des prélèvements oculocérébraux : LCR, Humeur acqureuse (PCA), vitré.			
En cas de demande extérieure à l'hôpital, merci de joindre un bon de commande et de préciser l'adresse de rendu des résultats.			
Nature de prélèvement			
Nature de prélèvement	Conditionnement	Transport	Condition de prélèvement
Prélèvement multiple : cf Conditions prélèvements	1 x Microtube à fond conique de 1,8 ml (minimum > 100 µL)	Température : t. ambiante Milieu : aucun Délai : < 6 heures Acheminement : Pneumatique ou directement au laboratoire par coursier	Les échantillons frais doivent arriver au laboratoire impérativement moins de 6 heures après le prélèvement. A défaut les congeler, et les faire parvenir ultérieurement dans de la carbo glace.





 HUPX - POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE Hôpitaux Universitaires Pitié Saipétrière - Charles Foix	Suivi d'un indicateur qualité	Réf : PXX-EN-008 Version : 01 Applicable le : 10-03-2015 										
Service concerné : Phénotypage des hémopathies par cytométrie en flux Année : 2015												
Intitulé de l'indicateur : Pourcentage de réception des échantillons pour dosage de cytokines L-10 et L-6, directement au centre d'écologie cellulaire												
Cible(s) : 95% des échantillons reçus au secteur Phénotypage												
Commentaires : Actuellement, une partie des échantillons pour dosage de cytokines arrivent au laboratoire central d'hématologie biologique au bâtiment de la pharmacie, ne permettant pas une traçabilité optimisée de la réception de ces échantillons (par exemple : état de congélation, enregistrement de la demande dans GLIMS dans le secteur phénotypage au centre d'écologie cellulaire en l'absence du tube, ...). Un premier suivi de cet indicateur sur l'ensemble de l'année 2015, réalisé de manière manuelle, et présentée ci-dessous, nous a permis de constater que ce pourcentage oscille entre 75% et 95% (médiane 83%).												
Date / Période Critère(s)	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juillet	août	septembre	octobre	novembre	décembre
Nombre de prélèvements arrivés dans le secteur Phénotypage (Centre d'écologie cellulaire)	78	74	59	95		90		72	52	74	89	56
Nombre de prélèvements arrivés dans le laboratoire central d'hématologie (Bâtiment Pharmacie)	15	13	3	7		20		21	13	25	18	16
Total	93	87	62	102		110		93	65	99	107	72
Pourcentage de réception au Phénotypage	84%	85%	95%	93%		82%		77%	77%	75%	83%	78%


En parallèle de ce suivi, deux actions ont été réalisées :

- 1) une lettre de rappel de l'adresse de réception du laboratoire (centre d'écologie cellulaire), ci-dessous, rédigée par le Dr Magali Le Garff-Tavernier, a été envoyée en même temps que les résultats de patients sur une durée de 1 mois (mi juin – mi juillet 2015) pour cibler l'ensemble des centres prescripteurs extérieurs.

Page 1 sur 2

 HUPX: POLE DE BIOLOGIE MEDICALE ET PATHOLOGIE Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix		Suivi d'un indicateur qualité																																																																																											
		Réf : PYA-EN-008 Version : 01 Applicable le : 10-03-2015 																																																																																											
Service concerné : Rhénotypage des hémopathies par cytométrie en flux																																																																																													
Année : 2016-2017																																																																																													
Intitulé de l'indicateur : Pourcentage de réception des échantillons pour dosage de cytokines IL-10 et IL-6, directement au centre d'écologie cellulaire																																																																																													
Cible(s) : 95% des échantillons reçus au secteur Rhénotypage																																																																																													
Commentaires : Actuellement, une partie des échantillons pour dosage de cytokines arrivent au laboratoire central d'hématologie biologique au bâtiment de la pharmacie, ne permettant pas une traçabilité optimisée de la réception de ces échantillons (par exemple : état de congélation, enregistrement de la demande dans GLIMS dans le secteur rhénotypage au centre d'écologie cellulaire en l'absence du tube, ...). Un premier suivi de cet indicateur sur l'ensemble de l'année 2015, réalisé de manière manuelle, nous a permis de constater que ce pourcentage oscille entre 75% et 95% (médiane 83%). Une analyse a été créée fin septembre 2016 dans le logiciel informatique de laboratoire GLIMS, permettant d'indiquer dès l'enregistrement du dossier, la localisation de la réception (« rhénotypage » correspondant au centre d'écologie cellulaire, ou « cytologie » correspondant au laboratoire central).																																																																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Date / Période</th> <th>10-2016</th> <th>11-2016</th> <th>12-2016</th> <th>01-2017</th> <th>02-2017</th> <th>03-2017</th> <th>04-2017</th> <th>05-2017</th> <th>06-2017</th> <th>07-2017</th> <th>08-2017</th> <th>09-2017</th> <th>10-2017</th> <th>11-2017</th> <th>12-2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de prélèvements arrivés dans le secteur Rhénotypage (Centre d'écologie cellulaire)</td> <td>91</td> <td>94</td> <td>126</td> <td>92</td> <td>86</td> <td>89</td> <td>73</td> <td>72</td> <td>98</td> <td>95</td> <td>82</td> <td>87</td> <td>117</td> <td>88</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Nombre de prélèvements arrivés dans le laboratoire central d'hématologie (Bâtiment Pharmacie)</td> <td>36</td> <td>32</td> <td>47</td> <td>30</td> <td>23</td> <td>37</td> <td>35</td> <td>37</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>30</td> <td>39</td> <td>26</td> <td>37</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>126</td> <td>126</td> <td>173</td> <td>122</td> <td>109</td> <td>126</td> <td>108</td> <td>109</td> <td>144</td> <td>139</td> <td>112</td> <td>126</td> <td>143</td> <td>125</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage de réception au Rhénotypage</td> <td>72</td> <td>75</td> <td>73</td> <td>75</td> <td>79</td> <td>71</td> <td>68</td> <td>66</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>73</td> <td>69</td> <td>82</td> <td>70</td> <td>73</td> </tr> </tbody> </table>														Date / Période	10-2016	11-2016	12-2016	01-2017	02-2017	03-2017	04-2017	05-2017	06-2017	07-2017	08-2017	09-2017	10-2017	11-2017	12-2017	Nombre de prélèvements arrivés dans le secteur Rhénotypage (Centre d'écologie cellulaire)	91	94	126	92	86	89	73	72	98	95	82	87	117	88	93	Nombre de prélèvements arrivés dans le laboratoire central d'hématologie (Bâtiment Pharmacie)	36	32	47	30	23	37	35	37	46	44	30	39	26	37	34	Total	126	126	173	122	109	126	108	109	144	139	112	126	143	125	127	Pourcentage de réception au Rhénotypage	72	75	73	75	79	71	68	66	68	68	73	69	82	70	73
Date / Période	10-2016	11-2016	12-2016	01-2017	02-2017	03-2017	04-2017	05-2017	06-2017	07-2017	08-2017	09-2017	10-2017	11-2017	12-2017																																																																														
Nombre de prélèvements arrivés dans le secteur Rhénotypage (Centre d'écologie cellulaire)	91	94	126	92	86	89	73	72	98	95	82	87	117	88	93																																																																														
Nombre de prélèvements arrivés dans le laboratoire central d'hématologie (Bâtiment Pharmacie)	36	32	47	30	23	37	35	37	46	44	30	39	26	37	34																																																																														
Total	126	126	173	122	109	126	108	109	144	139	112	126	143	125	127																																																																														
Pourcentage de réception au Rhénotypage	72	75	73	75	79	71	68	66	68	68	73	69	82	70	73																																																																														

Ancienne feuille de demande



Hôpital Universitaire LA PITIE-SALPÊTRIÈRE-CHARLES FOIX
 SERVICE HÉMATOLOGIE BILOGIQUE - Professeur F. DAVI
 Laboratoire de génotypage des hématopathies
 Centre d'Ecologie Cellulaire (anciennement Centre de Biologie Cellulaire)
 47-43, Bd de l'Hôpital
 75571 PARIS cedex 13
 Tél : 01 42 16 01 91 Fax : 01 42 16 01 61

Centre d'Ecologie
Cellulaire

DOSSAGE DES CYTOKINES IL-10 et IL-6 par cytométrie en flux

Praticien responsable : **DR M LE GARFF-TAVERNIER**
 Réception du lundi au vendredi de 9h00 à 16h00. Fermé samedi, dimanche et jours fériés.

IDENTITE PATIENT NOM : Prénom : Date de Naissance : Sexe : M F	Hôpital et Service demandeur : Praticien : NOM : Praticien : NOM : Date : Signature :	Praticien : NOM : Praticien : NOM : Date : Signature :
---	---	---

JUSTIFICATIF DE LA DEMANDE OBLIGATOIRE pour le rendu de résultat :
 (transferts, casques et biologie, protocole)

Diagnostic
 Suivi, traitement en cours :

Date de prélèvement :

Type de prélèvement : 100µl au minimum dans un microtube (arrêter à éviter)


LCR
 PCA ou Humeur aqueuse
 VITRE uniquement par } OUI droit
 OUI gauche

CONDITIONS DE TRANSPORT :

- > Les échantillons frais doivent arriver impérativement moins de 6h après le prélèvement.
- > Les échantillons congelés à -80°C doivent être envoyés dans de la congélateur et arrivés dans les 48 h.

Résultats à adresser à : Facture à adresser à :

Nouvelle feuille de demande



HÔPITAL UNIVERSITAIRES PITIE-SALPÊTRIÈRE - CHARLES FOIX
 CENTRE ECOLOGIE CELLULAIRE (ex-CEC) (rue Buari)
 UF PHÉNOTYPAGE DES HÉMATOPATHIES
 Service d'Hématologie Biologique - Pr. F. DAVI
 47-43 Bd de l'Hôpital
 75571 PARIS cedex 13
 Tél : 01 42 16 01 92 Fax : 01 42 16 01 61

DOSSAGE DES CYTOKINES IL-10 et IL-6 par cytométrie en flux

Réception du lundi au vendredi avant 13h00. Fermé samedi, dimanche et jours fériés.
 DR Magali LE GARFF-TAVERNIER, DR Mylène COSTOPOLLOS

Nom usuel : Nom de naissance : Prénom : Date de Naissance : Sexe : M F	Hôpital et service (étiquette UF) : Prescripteur : NOM : Prescripteur : NOM : Téléphone : Praticien : NOM :	Praticien : NOM : Praticien : NOM : Date : Signature :
--	---	---

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES, INDISPENSABLES :

Diagnostic
 suivi, traitement en cours :

Date de prélèvement :

Heure de prélèvement :
Heure de congélation :

Nature du prélèvement : minimum 100µl dans un microtube (arrêter à éviter)

LCR
 PCA / Humeur aqueuse
 VITRE : uniquement par } OUI droit
 OUI gauche

CONDITIONS DE TRANSPORT :

- > Les échantillons frais doivent arriver au laboratoire impérativement moins de 6h après le prélèvement.
- > A défaut, les congeler.
- > Les échantillons congelés doivent être transportés dans de la congélateur.

Page réservée au laboratoire

Etiquette SCANDIABIO

PNE 2010/01/02

1. **Hôpitaux civils de Colmar**, Laboratoire de Biologie Médicale, Pôle de Biologie et Pathologie, 39 avenue de la Liberté, 68024 Colmar cedex (Service d'ophtalmologie et de neurologie pôle NORR : Dr G. AHLE, Dr C. GAULTIER)
Tel : 03-89-12-42-32 fax : 03-89-12-43-42, [envoyé par mail au Dr HURSTEL et par courrier le 25-01-18](#)
2. **CH René Dubos**, département de Biologie Médicale, 6 avenue de l'île de France, 95303 CERGY-PONTOISE
Tel 01-30-75-42-55 fax 01-30-75-53-69, [envoyé par fax et courrier à Mme GAILLARD le 26-01-18](#)
3. **CHU CAEN**, Pôle de Biologie et Pharmacie, Plateforme d'envoi extérieur, 3^{ème} étage tour Côte de nacre, Avenue Côte de nacre, 14033 CAEN cedex 9.
Chef service Pr Stéphane ALLOUCHE
Secrétariat tel : 02-31-06-45-60 fax : 02-31-06-51-72
[Envoyé par mail à Dr FRADIN \(fradin-s@chu-caen.fr\) de l'accueil biologique commun et par courrier le 25-01-18](#)
4. **CHU de Nantes**- Institut de Biologie, centre de réception des échantillons-Envois extérieurs, 9 Quai Moncoussu, 44093 NANTES cedex1
Tel 02-40-08-39-97 fax 02-40-08-41-14 [envoyé par mail catherine.larrose@chu-nantes.fr et par courrier, le 26-01-18, elle se charge de transférer à :](#)
 - CHU de NANTES, Hôtel Dieu, Ophtalmologie, Place Alexis Ricordeau 44000 NANTES
 - Clinique SOURDILLE S.A, 3 Place A. France, 44046 NANTES cedex1)
5. **Centre Hospitalier d'Ophtalmologie des quinze-vingt**, laboratoire de Biologie Médicale, Dr F. BRIGNOLE BAUDOUIN, 28 Rue de Charenton 75571 PARIS cedex12
Tel 01-40-02-16-94 fax : 01-40-02-16-99 [envoyé par mail labo@15-20.fr et par courrier le 25-01-18](#)
6. **CHU AMIENS** Pôle de Biologie, Pharmacie et Santé des populations, Dr B.ROUSSEL (chef de pôle), centre opérationnel des examens d'urgence et de routine, Avenue R. Laennec, 80054 AMIENS cedex1
Tel 03-22-08-70-00
mail : CBH-EnvoisExterieurs@CHU-Amiens.fr et Sueur.Gilda@chu-amiens.fr, [envoyé par mail et par courrier le 25-01-18](#)
7. **Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild**, centre de tri biologie/anapath, 29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19 tel 01-48-03-62-58 fax : 01-48-03-62-57
[Envoyé par mail centredetri@for.paris le 30-01-18](#)
8. **CHRU BRETONNEAU**, LBM BRETONNEAU, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS cedex 9 (pas de tel ni fax)
[Accueil biologie centralisé 02-47-47-97-06, envoyé au Dr COLLET par mail le 26-01-18](#)
9. **Hôpital Bicêtre**, centre de tri, 78 rue du Général Leclerc, 94275 le Kremlin-Bicêtre Cedex Tel 01-45-21-20-26 [envoyé par courrier le 30-01-18](#)

10. **CHU de ROUEN**, Hôpital Charles Nicolle, Laboratoire de Biochimie Médicale, Institut de Biologie Clinique 1 rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex, Tel 02-32-88-81-19, injoignable [envoyé par courrier le 26-01-18](#)
11. **CHU Limoges**, Pôle Biologie-Hygiène, Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique, 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES (chef de service Pr Michel Cogné)
Tel : 05-55-05-61-84 fax : 05-55-05-80-54 [envoyé le 30-01-18 par mail à \[laboratoire.immunologie@chu-limoges.fr\]\(mailto:laboratoire.immunologie@chu-limoges.fr\)](#)
12. **CHU de RENNES**, Pôle Biologie- Pr J-P. GANGNEUX, service d'Immunologie, Thérapie Cellulaire et Hématopoïèse, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 RENNES cedex 9
Tel 02-99-28-90-57 [envoyé à la réception centrale des analyses, Mme B. MARQUIS poste 89055-85642 le 30-01-18](#)
13. **Laboratoire Bioparadis**, 118 rue Jean Mermoz 13008 Marseille
Tel 04-91-77-86-18 Fax : 04-91-71-83-20 [envoyé par mail \[c.berretti@bioparadis.fr\]\(mailto:c.berretti@bioparadis.fr\) le 15-03-18, il se charge de transférer à :](#)
 - Clinique JUGE, 116 rue Jean Mermoz 13008 Marseille Tel 04-91-19-22-32 Fax : 04-91-16-22-10
 - Centre Ophtalmologie Monticelli-Paradis, pathologie et chirurgie vitréo-rétinienne, 433 bis, rue Paradis, 13008 Marseille. (Dr B. MORIN, Dr F. DEVIN, Dr J. CONRATH) Tel 04-91-16-22-32 fax : 04-91-16-22-10
14. **Centre Hospitalier de Versailles**, service de Biologie Médicale, Dr B. MANEGLIE, 117 rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex
Tel 01-39-63-82-60 fax : 01-39-63-95-98 [envoyé par mail \[sbiochimie@ch-versailles.fr\]\(mailto:sbiochimie@ch-versailles.fr\) et par courrier le 30-01-18](#)
15. **CHU COCHIN** 27 rue St Jacques 75679 PARIS cedex 14
(Service Hématologie Dr P. FRANCHI secrétariat tel : 01-58-41-21-24, oph)
Voir centre de tri CHU Cochin-Broca-H.Dieu [envoyé par mail au cadre Isabelle Souville le 30-01-18](#)
16. **Institut Curie Paris 5** ophtalmologie, [envoie par courrier le 25-01-18, renvoi par mail \[ophtalmologie@curie.fr\]\(mailto:ophtalmologie@curie.fr\) le 20-06-18 à leur demande.](#)
17. **CHU Orléans**- Hôpital La Source, pôle de Biopathologie, réception centralisée des examens C.S. 86709, 45067 ORLEANS cedex 2
Tel 02-38-51-40-98 fax 02-38-51-46-28, [envoyé par mail \[aurore.birot@chr-orleans.fr\]\(mailto:aurore.birot@chr-orleans.fr\), et par courrier le 25-01-18](#)
18. **CH du MANS**, département de Biologie Médicale, Laboratoire d'Hématologie- Immunologie, 194 av Rubillard 72037 LE MANS cedex, [fax envoyé le 22-02-18 au 02-43-43-24-67](#)
19. **CHU H. MONDOR**, centre de tri, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL cedex
Tel: 01-49-81-48-90, fax 01-49-81-48-92, [mail envoyé le 14-03-18 à \[marie-aimee.dronde@aphp.fr\]\(mailto:marie-aimee.dronde@aphp.fr\)](#)
20. **Hôpital Robert Debré**, Pole de Biologie Médicale et Pathologie, Service Commun d'Envois, Avenue du Général Koenig, 51092 REIMS cedex
Tel: 03-26-78-35-66, fax : 03-26-79-34-82, [sce_polebio@chu-reims.fr](#)

21. **Centre Hospitalier Bretagne Atlantique**, Laboratoire de Biologie Médicale, 20 Bd Général Guillaudot, BP 70555, 56017 **VANNES** Cedex
Tel : 02-97-01-41-09 Fax : 02-97-01-42-29 [envoyé par fax le 15-03-18](#)
22. **Institut Curie- Hôpital René-Huguenin**, service Hématologie, 35 rue Dailly, 92210 SAINT CLOUD,
Tel 01-47-11-15-15, [envoyé par courrier le 25-01-18](#)
23. **CHU A. PARE**, centre de régulation des prélèvements Biologiques, Dr Sandrine NGO, 9 avenue Charles-De-Gaulle, 90104 Boulogne Billancourt Cedex
Tel 01-49-09-54-41 fax 01-49-09-53-59 [envoyé par mail à Elsa Simoneau](#)
24. **Laboratoires de Biologie Médicale**, hôpital Emile Muller, 20 Rue Docteur Laënnec, BP1370, 68070 MULHOUSE cedex
Tel : 03-89-64-77-80 fax : 03-89-64-77-83 [envoyé le 30-01-18 par fax](#)
25. **Hôpital Yves LE FOLL**, Laboratoire de Biologie Médicale, 10 rue Marcel Proust, 22000 SAINT BRIEUC
Tel 02-96-01-71-53 Fax 02-96-01-73-05 [envoyé par fax le 15-03-18](#)
26. **Hôpital St Louis**, accueil central de Biologie, Dr D. Vitoux- Dr M. Chévrier, 1 Avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS
Tel : 01-42-49-95-24 fax : 01-42-49-44-70 [envoyé par courrier le 30-01-18](#)
27. **CHU ANGERS**, Institut de Biologie en santé, réception centralisée des échantillons biologiques, Dr Anne Tessier-Martreau, 4 rue Larrey, 49933 ANGERS Cedex
Tel : 02-41-35-53-66 fax : 02-41-35-41-54 [envoyé par courrier le 25-01-18](#)
28. **Centre Henri Becquerel Haute Normandie**, Laboratoire de Biologie Clinique, rue d'Amiens 76031 ROUEN, Tel 02-32-08-22-74, fax : 02-32-08-25-90, [envoyé par mail loway.canu@chb;unicancer.fr, et par courrier le 25-01-18](#)
29. **Hôpital FOCH**, Service de Biologie Clinique, 40 rue Worth-BP36 92151 Suresnes cedex
Pr M. VASSE tel 01-46-25-22-96 ou 23-60 fax 01-46-25-24-22
[Envoyé par courrier le 25-01-18](#)
30. Institut de Cancérologie de l'Ouest
Site René Gauducheau, Laboratoire de Biologie Médicale, Boulevard Jacques Monod, 44800 SAINT HERBLAIN
Tel 02-40-67-99-60, fax : 02-40-67-97-62, [envoyé par fax le 15-03-18](#)
31. **Laboratoire de Biologie Médicale- Hôpital Nord Franche Comté**, secrétariat des envois, 100 Route de Moval, 90400 Trévennas
Tel : 03-84-98-29-20 fax : 03-84-98-29-09
32. **CHU St Vincent de Paul**, Ophtalmologie, Dr C. TRAN, Bd de Belfort BP387 59020 LILLE Cedex
Tel 03-20-87-74-42 fax : 03-20-87-75-58 [envoyé le 21-06-18 par fax](#)
33. **Laboratoire de Biologie Médicale** (site d'envoi de LILLE)
Site Saint Philibert, rue du Grand But-BP249, 59462 LOMME cedex
Tel : 03-20-22-50-10 fax : 03-20-22-50-11 [envoyé le 21-06-18 par fax](#)
34. **CHU LIEGE**, Dispatching de Biologie Clinique : Tour 2+5, Sart Tilman, 4000 LIEGE

35. **HIA PERCY**, Laboratoire de Biologie Médicale, 101 avenue Henri Barbusse, 92141 Clamart Cedex
Tel : 01-41-46-63-31 fax : 01-41-46-64-58 tel labo 01-41-46-63-68 [envoyé par fax le 15-03-18](#).
36. **Hôpital Avicenne**, [envoi par mail au centre.de.tri.avc@aphp.fr le 17-05-18](#)
37. **CH ANNECY GENEVOIS** LBM, [envoi par fax le 14-06-18 au 0450635063 et 0450636157 site St Julien](#)
38. **CHU Groupe Hospitalier Sud Réunion**, Laboratoire de Bactério-Parasito-Virologie, BP350, 97448 SAINT PIERRE Cedex, [envoi par mail bacterio.ghsr@chu-reunion.fr le 18-07-18 \(lors de la réception d'un échantillon\)](#)

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIE SALPÊTRIÈRE – CHARLES FOIX

83, bd de l'Hôpital
75051 PARIS Cedex 13
Standard : 01 42 16 00 00
01 42 17 00 00



PITIE SALPETRIERE

SERVICE D'HÉMATOLOGIE
BIOLOGIQUE



Paris, le 15 janvier 2018

À toute personne concernée

Chef de Service
Pr. F. DAVI

HEMATOLOGIE CELLULAIRE :
01 42 16 25 92

BIOLOGIE MOLECULAIRE :
01 42 16 01 94

CYTOGENETIQUE :
01 42 17 78 24

HEMOSTASE :
01 42 16 25 96

IMMUNOPHENOTYPAGE
HEMATOLOGIQUE :
01 42 16 01 92
Dr. M. LE GARFF-TAVERNIER
Dr. M. COSTOPOULOS
Télécopie :
01 42 16 01 61

Cadres de Laboratoire :
V. COURTIN
01 42 16 25 91

Secrétariat Médical :
01 42 16 24 51
01 42 16 24 52

RAPPEL DES MODALITES D'ENVOI DES ECHANTILLONS POUR DOSAGES IL-10 et IL-6

Dans le cadre de l'accréditation des laboratoires, nous vous rappelons que les échantillons (vitré, humeur aqueuse et LCR) envoyés pour dosage des cytokines IL-10 et IL-6 doivent nous parvenir :

- **Soit frais, à température ambiante, dans les 6 heures suivant le prélèvement**
- **Soit congelés localement dans les 6 heures et acheminés en carboglace**

Par ailleurs, veuillez trouver ci-joint nos feuilles de demande où il est **indispensable de préciser l'heure de prélèvement et l'heure de congélation.**

Les demandes ne répondant pas à ces prérequis ne pourront être prises en charge.

Pour rappel, les horaires d'ouverture du secteur sont :
Lundi au vendredi de 9h à 17h.

Nous restons à votre disposition si vous avez besoin de renseignements complémentaires.

Bien cordialement,

Dr Myrto Costopoulos

Dr Magali Le Garff-Tavernier

liste des échantillons par extraction dans le SIL GLIMS				recueil manuel des données à partir des feuilles de demandes															
Dossier	prescript name	prescript_intid	Nom	Pénom	DDN	lieux réception	nouvelle feuille	date	prélevement	heure	type	état réception	congélation	date	heure	délais en h	réception	heure	commentaire
661807051267	CH RENE DUBOS	LHOP96303	ROME FRANCESCO	29/01/71	Phénytypage	non	oui	non	oui	oui	congelé	non	non	oui	oui	00h01	oui	oui	
661807058093	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	AVICE ALAIN	29/08/78	Phénytypage	oui	oui	non	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h10	oui	oui	
661807038865	ITALIE - REGGIO EMILIA	HOPITALY OPH	BARO CIRETTA	01/11/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807038998	HOPITALX CIVLS	DHOP880241A	BERRMICHEL	24/12/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h35	oui	oui	
661807016731	HOPITALX CIVLS	DHOP880241A	BITS MICHEL	15/03/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h00	oui	oui	retour fax
661807016731	Laboratoire de Biologie	HOP570951A	SANZA CONCETTA	28/01/71	Cytologie	aucune	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h01	oui	oui	
661807051164	CHU CHARLES NICOLAS	HOP780381B	DELLA SIMONNE	07/05/75	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h01	oui	oui	
661807030145	INSTITUT CATHOLIQUE	HOP59482A	TROLE JEAN	15/05/51	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h01	oui	oui	
661807030164	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	MARTE VYONNE	29/07/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h03	oui	oui	
661807013120	INSTITUT CLERE	CEHOP75005I	BRUJ ANTONIETT	12/11/07	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h05	oui	oui	
661807013121	INSTITUT CLERE	CEHOP75005I	BRUJ ANTONIETT	12/11/07	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h05	oui	oui	
661807056244	INSTITUT CLERE	CEHOP75005I	BRUJ ANTONIETT	12/11/07	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h05	oui	oui	
661807032222	INSTITUT CLERE	CEHOP75005I	CHAR CORINNE	25/04/74	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h05	oui	oui	
661807032228	INSTITUT CLERE	CEHOP75005I	CHAR CORINNE	25/04/74	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h05	oui	oui	
661807090111	CHU DU MANS	memari	LAR LAURENT	23/08/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h10	oui	oui	retour fax
66180703337	CH de St Brienc -	BHOP220002A	LE RCG DENISE	01/11/01	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h12	oui	oui	
661807016731	CH de St Brienc -	BHOP220002A	LE RCG ELISE	22/11/21	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h15	oui	oui	
661807058053	CH de St Brienc -	BHOP220002A	COUR MARIE	09/05/51	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h15	oui	oui	retour fax
661807058832	HIA PERCY Federal	HOP927411F	CAROL CATALDO	17/07/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h16	oui	oui	
661807078764	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	FERRARINICOLE	20/07/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h20	oui	oui	
661807055087	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	JACOL MICHEL	24/07/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h20	oui	oui	
661807055103	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	JACOL MICHEL	24/07/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h20	oui	oui	
661807058789	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	JACOL MICHEL	24/07/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h22	oui	oui	
661807063156	CH de BLOIS LEM	HOP41016A	GUIL BIANNE	THE0301/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h25	oui	oui	
661807090297	CHU de Nantes -	InstHOP440931B	SAVAF JEAN JACQ	11/04/74	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h25	oui	oui	
661807011875	CH de St Brienc -	BHOP220002A	BRUM ALBERT	29/08/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807061861	CH BRETAGNE ATL	HOP5681708	BURE CHANTAL	24/06/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807039005	HOPITALX CIVLS	DHOP880241A	DUVAL MONIQUE	03/05/51	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807078774	HOPITALX CIVLS	DHOP880241A	FRIC ANNE	20/04/74	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	retour fax
6618070756041	CHU Limoges immu	HOP870421D	LE GU MUREL	18/12/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807011923	CH BRETAGNE ATL	HOP5681708	ME LA ANNA	21/03/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807054650	CH RENE DUBOS	LHOP96303	MICHE GILLES	21/03/71	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h30	oui	oui	
661807054650	CHU BRETONNE	AHOP37044A	HERVE PIERRE	15/11/71	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h35	oui	oui	
661807052440	CHU BRETONNE	AHOP37044A	LEFFE JEAN FRAJ	18/09/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h41	oui	oui	
661807013443	CHU ANGERS -	P4HOP4993322	BARRE FRENE	01/07/21	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h43	oui	oui	retour fax
661807089177	CHU DORLEANS	LHOP450678	LEBOU DHILIPPE	07/12/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h45	oui	oui	
661807082410	APR CENTRE DE TAPR	8910	CHEMI GEORGES	05/09/74	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h45	oui	oui	
661807054819	IGH SUD REUNION	BHOP97448K	RAVO CHRISTIAN	24/04/74	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h45	oui	oui	
661807018872	CHRU BRETONNE	AHOP37044A	TERRE BERNADE	19/08/71	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h45	oui	oui	retour fax
661807046894	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	FLAMAYES	25/11/71	Cytologie	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	00h00	oui	oui	
661807058733	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	LESEILL AURENT	15/11/07	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	10h00	oui	oui	
661807012498	CHU PONTCHAIL	CHOP380331B	PETTIT ANICK	31/08/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h05	oui	oui	
661807030407	CHRU PONTCHAIL	CHOP380331B	TOSTI COLETTE	17/08/71	Phénytypage	aucune	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h15	oui	oui	
661807030099	CHRU BRETONNE	AHOP37044A	HUGO COLLETTE	07/09/71	Cytologie	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h20	oui	oui	
661807011865	CENTRE HOSPITAL	HOP75714A	TRUC SERGE	28/07/21	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h20	oui	oui	retour fax
661807073845	CH BRETAGNE ATL	HOP5681708	SALUK ANICK	01/03/51	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h30	oui	oui	
661807018101	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	LANQU HELENE	04/03/51	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h40	oui	oui	
661807058820	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	DELER FABRICE	05/06/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h30	oui	oui	
6618070705127	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	LELAN DANIEL	17/02/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h30	oui	oui	
661807050778	CHU CAEN Cote de	LHOP14033C	ANAN KHADIA	09/04/74	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h40	oui	oui	
661807050825	Centre de biologie	ALLBEMALVIFAK	ANAN KHADIA	09/04/74	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h40	oui	oui	
661807082710	ZAPR CENTRE DE TAPR	8910	THEB MADLY	24/01/51	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h55	oui	oui	
661807029718	CHU ANGERS	ReceHOP49000A	ANTIN PHILIPPE	08/07/21	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	11h58	oui	oui	
661807034028	CHU PONTCHAIL	CHOP380331B	BRUN STEPHANE	02/08/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h00	oui	oui	
661807048868	CHU DORLEANS	LHOP450678	JOSEF LUCIENNE	18/07/71	Cytologie	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h00	oui	oui	retour fax
661807058818	CHU REIMS	Service HOP510921B	MATY PAUL	18/02/21	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h20	oui	oui	retour fax
661807078425	CHU de Nantes -	InstHOP440931B	GABO MAURICE	09/08/71	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h30	oui	oui	retour fax
6618070799824	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	GRAN NICOLE	20/07/21	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h30	oui	oui	
6618070799854	CHU Amiens pole bid	HOP880241A	TAVEF COLETTE	01/07/71	Phénytypage	non	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	20h30	oui	oui	
6618070168882	CHU d'Amiens -	Bloc HOP800541A	HEYM BRUNO	28/07/71	Cytologie	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	3h	oui	oui	retour fax
6618070268881	CENTRE HOSPITAL	HOP75714A	BAHL LATIFA	29/05/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	3h00	oui	oui	
661807079879	CHU Amiens pole bid	HOP800541A	DESC JOCELYNE	03/11/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	3h30	oui	oui	retour fax
661807071382	CHU de Nantes -	InstHOP440931B	PORC ANDRE	10/08/71	Phénytypage	oui	oui	oui	oui	oui	congelé	oui	oui	oui	oui	3h30	oui	oui	

RESUME :

D'après l'ordonnance du 13 Janvier 2010, les Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) de France, doivent être accrédités, selon la norme NF EN ISO 15189, pour l'ensemble de leurs activités, à l'horizon 2020.

Cette ordonnance stipule qu'un examen de biologie médicale se déroule en trois phases : la phase pré-analytique (de la prescription à la réception de l'échantillon au LBM), la phase analytique (processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique) et la phase post-analytique (de la validation à la transmission du résultat au prescripteur et patient). L'accréditation porte sur ces 3 phases.

L'Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière – Charles Foix (HU PSL-CFX) est entré dans cette démarche avec une première obtention d'accréditation en 2014. L'Unité Fonctionnelle (UF) « Phénotypage des Hémopathies », a été accrédité en 2016 pour l'examen « phénotypage des hémopathies par cytométrie en flux ». Elle poursuit sa démarche pour le « dosage des cytokines IL-10 et IL-6 dans les liquides intra-oculaires et céphalo-rachidiens », dans le cadre de l'appel d'offre des laboratoires de biologie médicale référent. Cette UF rencontre des difficultés sur la maîtrise de la phase pré-analytique, qui est un processus très complexe car il met en jeu de nombreux acteurs (prescripteurs, préleveurs, coursiers, agents de réception, techniciens de laboratoire). Les cytokines étant thermolabiles, il a été démontré que les échantillons doivent être congelés dans les 6 heures du prélèvement. Afin de garantir la fiabilité des résultats, l'UF doit s'assurer du respect de cette spécificité pré-analytique. Cette maîtrise est plus difficile en raison de l'éloignement géographique de l'UF par rapport au centre de tri de l'HU PSL-CFX et de la multitude de LBM prescripteurs nationaux et internationaux. L'objectif de ce travail était donc d'identifier les non conformités pré-analytiques dans le cadre de cet examen et de mettre en place une stratégie pour son amélioration et sa maîtrise. Une première évaluation a démontré que les non conformités les plus récurrentes étaient : l'absence de l'heure de prélèvement pour les services cliniques de l'HU PSL-CFX, l'absence de date et heure de congélation pour les LBM et hôpitaux extérieurs, et l'absence de date et heure de réception des échantillons. Les actions menées auprès des différents acteurs du processus pré-analytique (les prescripteurs, les préleveurs, les cadres des services cliniques et du LBM, les agents du centre de tri, les technicien(ne)s du LBM) ont été très efficaces. En effet nous obtenons une baisse très significative de ces non conformités. Nous sommes donc en mesure de maîtriser ce processus.

Au bilan, un indicateur qualité semestriel sur la non-conformité de congélation pour le dosage de cytokines, à partir d'une simple extraction dans le système informatique du laboratoire GLIMS, sera suivi à partir de 2019.

Arrivant à maîtriser le processus pré-analytique, et la validation de méthode étant finalisée, nous allons pouvoir déposer notre dossier de demande d'accréditation pour cet examen en septembre 2018.