

Les erreurs en biochimie clinique

F. NEFFATI,
I. HELLARA,
W. DOUKI,
A. BEN AMOR,
M. F. NAJJAR

Résumé : L'accréditation des laboratoires de biologie médicale passe par la réalisation de plusieurs actions nécessaires au maintien d'une bonne qualité des analyses rendues.

La bonne réalisation de ces analyses passe par l'existence d'équipements adéquats et nécessaires, de méthodes adaptées et contrôlées et de compétences habilitées en ressources humaines.

Un bon contrôle interne de qualité n'est plus suffisant pour garantir des résultats fiables. Les deux autres phases du processus analytique principal, la phase pré-analytique et la phase post-analytique, interviennent aussi dans la qualité totale.

La maîtrise des erreurs relatives à chaque phase impose aux biologistes leurs connaissances et celle des actions correctives et préventives nécessaires à leur minimisation maximale.

Mots-clés : Erreurs, pré-analytique, analytique, post-analytique.

Errors in clinical biochemistry

Summary : Accreditation of medical laboratories through the implementation of several actions needed to maintain a good quality of the analysis.

The successful completion of these tests requires the existence of adequate facilities and equipments, suitable and controlled methods and qualified human resources skills.

A good internal quality control is no longer sufficient to ensure reliable results. The other two main analytical phases of the process, the pre-analytical and post-analytical phases, are also involved in total quality.

The mastery of errors for each phase requires, from biologists, their knowledge and the corrective and preventive actions and measures to minimize them.

Key words : Errors, pre-analytic, analytic, post-analytic.

Laboratoire de biochimie-
toxicologie.
Hôpital Universitaire de
Monastir - 5000 Monastir

Introduction

L'analyse biologique est constituée d'une série d'étapes interdépendantes les unes des autres : une étape d'analyse proprement dite, précédée d'une phase pré-analytique dont l'acteur principal est le prélèvement et suivie d'une phase post analytique s'articulant autour du résultat.

Chaque phase constitue à elle seule une source majeure d'erreurs. L'assurance qualité a pour objectif de lutter contre ces erreurs afin de les annuler ou à défaut de les maintenir dans des limites acceptables.

Cette démarche nécessite la connaissance des différentes étapes de chaque phase et l'identification des sources potentielles d'erreurs.

Si la phase pré-analytique représente en moyenne 57% du temps alloué à la réalisation de la demande (20% hors laboratoire et 37% dans le laboratoire), elle est à l'origine de 85% des erreurs, les phases analytiques et post-analytiques étant à l'origine respectivement de 4 et de 11% des erreurs, pour des volumes horaires respectifs de 25 et 18%, et il est important de les maîtriser pour bien gérer les non conformités (8,13,29,32).

Cette approche rentre dans le cadre global aussi bien des normes internationales relatives à la qualité, que des référentiels règlementaires nationaux (7,10,11,19,23).

LES ERREURS DE LA PHASE PREANALYTIQUE (2,4,6,12,14,15,16,20,28,33)

La phase pré-analytique est définie par une série d'étapes commençant chronologiquement par la prescription des analyses par le clinicien et comprenant la demande d'analyse, la préparation du patient, le prélèvement et l'étiquetage du spécimen, le transport et l'acheminement du prélèvement jusqu'au laboratoire et aux postes de travail, la préparation de l'échantillon à analyser et sa conservation éventuelle, et finissant au début de la phase analytique.

Les erreurs de la phase pré-analytique comprennent celles liées à la prescription de la demande d'analyse, celles liées à la préparation du patient et celles relatives aux prélèvements.

La prescription

La demande d'analyse peut être illisible à cause d'une mauvaise écriture. Dans ce cas, la généralisation de l'informatisation aux différents postes et principalement au niveau de la prescription peut résoudre le problème. La demande d'analyse peut également comporter une fausse transcription de l'analyse ou une analyse erronée. La coordination entre le laboratoire et les services de soins, ainsi que le maintien d'un flux continu d'informations et de sensibilisation avec les services cliniques, sont fortement recommandés pour limiter le nombre de ces erreurs, et ces échanges d'informations doivent être aussi conduits entre les biologistes de libre pratique et les prescripteurs aussi.

La préparation du patient

Certaines analyses nécessitent une position particulière parce que le passage d'une position à une autre s'accompagne d'une variation importante du paramètre étudié. De plus, les valeurs de référence sont établies selon une position bien déterminée. L'exemple type de

ces paramètres est l'aldostérone qui varie selon la position du patient. Il faut donc informer tout le personnel préleveur, aussi bien des services cliniques et que des salles de prélèvement, de toutes les recommandations nécessaires, et ceci pour une interprétation adéquate des résultats.

Il faut aussi standardiser la préparation des patients, en équipant les salles de prélèvement d'un nombre suffisant de chaises assurant un temps minimum de repos, nécessaire avant le prélèvement.

Pour les paramètres ayant un rythme biologique, le moment du prélèvement est important : c'est le cas du cortisol ou de l'ACTH qui présentent un cycle nyctéméral, ou encore de toutes les hormones participant au cycle menstruel de la femme pour lesquelles le prélèvement doit se faire entre J3 et J4 du cycle.

Il faut également vérifier qu'un jeûne de 10h au minimum a été respecté par le patient, notamment pour le bilan lipidique et s'il y a une notion de prise de médicaments qu'il faudrait préciser.

Le prélèvement

Les erreurs rencontrées lors du prélèvement proprement dit peuvent se résumer en un mauvais choix du récipient ou du milieu biologique : sérum, plasma, urines fraîches, urines des 24 heures,... De plus, pour un récipient et un milieu corrects, les proportions anticoagulant/sang, ou les modalités de prélèvement sang artériel/veineux (pour la détermination des gaz du sang), peuvent ne pas être respectées et causer des erreurs.

Lors de la réalisation de la ponction veineuse, il ne faut pas trop serrer le garrot, ni le poser longtemps, ce qui peut modifier certains paramètres (acide lactique, K⁺,...). La durée optimale est d'une minute : ainsi, après six minutes de pose du garrot, la CK augmente de 10%, les protéines de 8 à 10% et la kaliémie de 0,8 mmol/L. De plus, le risque d'hémolyse augmente, ce qui entraînerait l'augmentation des activités enzymatiques des transaminases et de la LDH, du potassium et du magnésium.

Il y a aussi l'ordre des tubes à prélever qui devrait être connu par tous les préleveurs, en particulier pour les analyses relatives à l'hémostase.

Une bonne information du personnel, une planification

de cycles de formation continue, une charge de travail convenable et une mise à la disposition du personnel d'un système documentaire, peuvent constituer des solutions à ces problèmes de prélèvement.

L'identification

Le préleveur devrait en premier lieu, au moment du prélèvement, s'assurer de l'identité réelle du prélevé.

Elle doit se faire dans les mêmes conditions (temps et espace) que la ponction pour éviter une mauvaise identification entraînant une inversion de tubes ou un étiquetage non conforme à l'analyse prescrite.

Un étiquetage illisible ou labile peut se rencontrer, l'identification par code à barres diminue ce problème en collant la même étiquette sur la demande et sur l'échantillon biologique.

Le transport

Si le prélèvement n'est pas réalisé au sein du laboratoire, son acheminement jusqu'au lieu de l'analyse peut constituer une source d'erreurs : délais inappropriés d'arrivée des échantillons au laboratoire, non respect des règles d'hygiène et de sécurité, température et milieu de transport non respectés,... Dans ce cas, les actions correctives peuvent porter sur l'indication de l'heure de prélèvement sur la demande d'analyse, l'élaboration de procédures écrites précisant les règles de sécurité et enfin l'information du personnel à propos des températures et des milieux appropriés pour certaines analyses.

La réception

Dès son arrivée au laboratoire, le prélèvement et la demande d'analyse doivent être validés avant leur acheminement aux salles d'analyse. Parmi les difficultés rencontrées lors de la réception du prélèvement, on peut citer un étiquetage illisible ou non conforme entre le tube de prélèvement et la demande. L'informatisation et l'installation d'un système d'identification à code à barres constituent la solution la mieux appropriée pour résoudre ce problème.

De plus, nous pouvons avoir un prélèvement non étiqueté ou une demande sans précision de la nature du

prélèvement surtout pour les liquides rarement analysés tels que les liquides de ponction, de drain, d'ascite, d'épanchement pleural ou de genou (liquide synovial). Dans ce cas, il faut insister sur la sensibilisation du personnel chargé du prélèvement concernant l'identification adéquate des prélèvements.

Le traitement pré-analytique

Certains prélèvements nécessitent un traitement pré-analytique : centrifugation, extraction, concentration,... Pour éviter d'éventuelles erreurs au cours de cette étape, il est préconisé de mettre à la disposition du personnel des procédures, des instructions et des modes opératoires écrits précisant la durée, la température et la vitesse de centrifugation ainsi que la nature du solvant d'extraction et du support de concentration.

La conservation

Pour les analyses différées, celles à sous-traiter ou celles soumises à une réglementation particulière, des procédures écrites fixant la température optimale, la durée maximale et les conditions de conservation (obscurité, durée, identification,...) sont indispensables.

LES ERREURS DE LA PHASE POST-ANALYTIQUE (1,8,9,33)

La phase post analytique est définie par l'ensemble des étapes qui suivent l'analyse jusqu'à la transmission des résultats au prescripteur. Elle comprend la validation technique et biologique (qui peut faire partie de la phase analytique selon les auteurs), l'enregistrement des résultats et si nécessaire, l'adjonction de commentaires sur la qualité du prélèvement et/ou sur le résultat et enfin la transmission des résultats aux prescripteurs.

Toutes ces étapes peuvent constituer des sources potentielles d'erreurs. Lors de la transcription, on peut assister à une inversion des résultats ou à une confusion des termes (urée/urates,...) ; c'est pour cela que la relecture des résultats écrits est fortement recommandée avant leur transmission, sans oublier que l'informatisation réduit considérablement les erreurs de la phase post-analytique.

Pour l'expression des résultats, il faut utiliser les unités du système international et se référer aux tables de conversion pour éviter un facteur de mesure erroné.

LES ERREURS DE LA PHASE ANALYTIQUE

La biologie clinique n'étant pas une science exacte, toute analyse est entachée d'erreurs qu'il faudrait donc enlever ou à défaut minimiser à l'extrême et les maintenir dans des limites les plus basses possibles.

L'idéal de la phase analytique serait donc un état le plus proche possible de ce «parfait» avec une distribution très homogène des différentes valeurs mesurées et une dispersion extrêmement faible autour d'une «valeur vraie» appelée aussi «valeur cible X_0 ».

L'erreur totale d'une mesure est donc la différence entre le résultat obtenu et la valeur conventionnellement vraie, et elle est constituée d'une composante d'erreurs aléatoires et d'une composante d'erreurs systématiques.

Si nous représentons le manipulateur en biochimie comme un tireur, et la valeur cible du paramètre à doser comme le centre d'une cible de tir, une manipulation parfaite donnera des impacts de tirs bien regroupés (les dosages et les tirs sont précis) et en même temps très proches du centre de la cible (les dosages et les tirs sont exacts). La représentation de la distribution statistique donnera le graphique de la figure 1a.

1- NOTIONS SUR LA PRECISION ET L'EXACTITUDE

La Précision analytique

C'est la qualité de l'accord, dans une zone définie de valeurs à mesurer, entre des mesures répétées, effectuées sur un même échantillon, dans des conditions constantes et déterminées. Elle est évaluée par l'écart-type (S) et le coefficient de variation (CV%). Plus l'écart-type est faible, plus le CV% est faible et plus la précision est grande.

Moyenne m
$$m = \frac{\sum x_i}{n}$$

Si $n > 30$, l'écart-type S est déterminé par
$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}}$$

Si $n < 30$, l'écart-type S est déterminé par
$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n}}$$

Le coefficient de variation CV% est calculé comme suit
$$CV\% = 100 \frac{S}{m}$$

Cette précision est mesurée de deux façons :

La répétabilité : c'est l'expression de la précision lorsque le même opérateur réalise la technique sur le même échantillon, au même moment, dans le même laboratoire, avec les mêmes réactifs, sur les mêmes appareils de mesure et dans la même série d'analyse. Elle renseigne sur la stabilité de la méthode et sur l'habileté de l'opérateur.

La reproductibilité : c'est l'expression de la précision lorsque la même méthode utilisée est appliquée dans diverses conditions bien définies sur le même échantillon, les variables étant l'opérateur, la série et l'appareil de mesure :

- Lorsqu'on se trouve au même laboratoire, c'est la *reproductibilité intralaboratoire*, c'est le contrôle interne de qualité (CIQ). Dans la même série, c'est la reproductibilité intra série et dans des séries différentes, c'est la reproductibilité inter séries.

- Lorsqu'on se trouve dans différents laboratoires, c'est la *reproductibilité interlaboratoire* : c'est l'évaluation externe de la qualité (EEQ).

L'exactitude analytique

C'est la qualité de l'accord entre l'estimation d'une propriété mesurable (valeur mesurée) et la valeur «vraie» ou «cible» ou X_0 . Elle est évaluée par le coefficient d'exactitude (CE%). Plus la valeur mesurée est proche de la valeur «vraie», plus le CE% est faible et plus l'exactitude est grande. L'exactitude est désignée par la justesse lorsque la valeur «vraie» est rattachée à un matériau de référence.

$$CE\% = 100 \frac{|X_0 - m|}{X_0}$$

2- LES ERREURS ALEATOIRES ET LES LIMITES D'ACCEPTABILITE (3,5,17,18, 22, 25-27,30,31)

Elles sont appelées aussi «erreurs fortuites». Elles sont inévitables fondamentalement et sont acceptables dans les limites d'acceptabilité préconisées par les sociétés savantes (IFCC, SFBC, DGKC, ...). Elles sont inhérentes à l'opérateur (qualité du travail, qualité du pipetage, habileté technique,...) et à la qualité des équipements utilisés (micropipettes, stabilité des spectrophotomètre,...). Elles sont minimisées par l'automatisation (uniformisation des gestes et des prises d'essai, lecture automatisée) et elles sont évaluées par l'écart-type des valeurs trouvées et expriment le degré de précision. Plus l'écart-type de distribution est faible, plus la précision est grande et plus les erreurs fortuites sont grandes, plus la précision est faible.

L'exemple du tireur face à sa cible montre que les tirs sont tous dans la cible (exacts), mais sont dispersés de façon plus large que dans le cas idéal (imprécis) (figure 1b). Plus la dispersion est grande, plus la précision est faible et il faut augmenter le score du tireur en «rectifiant» les tirs pour améliorer la précision.

Les limites d'acceptabilité sont importantes à connaître et doivent figurer dans les procédures de contrôle de qualité. Elles permettent de définir les qualités souhaitables d'une technique d'analyse. Le choix des méthodes optimisées incombe au biologiste qui doit utiliser les méthodes reconnues par la communauté scientifique internationale ou validées par lui-même.

L'erreur totale (ET) peut être considérée comme "un cahier de charge analytique" et évaluée comme suit :

$$ET = \text{Reproductibilité}^2 + \text{Exactitude}^2$$

Les limites sont définies pour chaque analyte en fonction :

- de l'état de l'art, c'est-à-dire de l'état le plus performant actuel des connaissances scientifiques (techniques, automates,...) ;
- des variations biologiques, autrement dit des variations

des valeurs selon l'état physiologique des personnes (enfants, âgés, adultes, hommes, femmes, grossesse,...) ;

- des besoins de l'interprétation clinique, certains paramètres imposent des variations plus faibles du fait de leur importance clinique ou de leur étroite variation physiologique (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, cholestérol,...).

Ces limites servent aussi à toute la communauté scientifique :

- aux biologistes, pour la validation des performances.
- aux organismes compétents, pour les expertises et la validation de nouveaux systèmes analytiques.
- aux industriels, au cours des différentes phases de développement de nouveaux produits à visée diagnostique.

La variabilité des résultats inclut divers facteurs :

- pré-analytiques concernant le choix des techniques, le stockage, les prétraitements,...;
- analytiques en particulier la précision (reproductibilité et répétabilité) et l'exactitude ;
- biologiques et physiologiques, intra- et/ou interindividuels.

Les normes d'acceptabilité varient et s'expriment donc par :

- les limites d'erreurs de reproductibilité
- les limites d'erreurs de justesse
- les limites d'erreurs d'exactitude

Les différentes approches des limites d'acceptabilité sont :

- l'intervalle des valeurs de référence (analytiques et interindividuelles). Les limites tolérables d'erreurs (LTE) (2 CV analytiques) doivent être inférieurs à : qui, pour l'exemple du calcium, donne une valeur de 3% ;
- les variations biologiques inter et intra-individuelles ;
- l'opinion des cliniciens sur le paramètre concerné ;
- l'état de l'art.

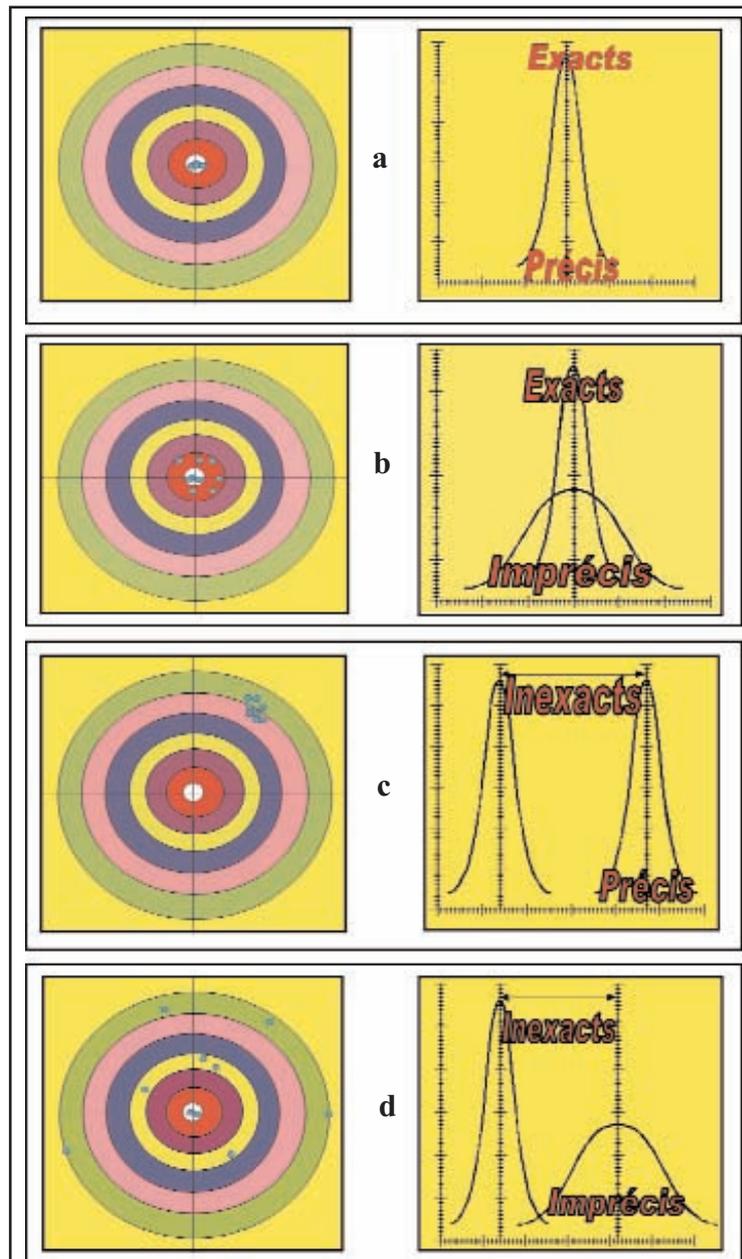
$$LTE = \frac{1/4 \text{ intervalle de référence}}{\text{Moyenne de l'intervalle de référence}} \times 100$$

Le tableau I résume les limites d'acceptabilité de certains paramètres selon des sociétés savantes.

3- LES ERREURS SYSTEMATIQUES (17,18,21,25,27,31)

Elles sont dénommées aussi «erreurs fixes». Elles font

Figure 1 : Représentation graphique des différents types d'erreurs



- a : Les tirs (Les dosages) sont précis et exacts
- b : Les tirs (les analyses) sont exacts mais peu précis. La moyenne m est très proche de X_0 , mais l'écart-type est plus grand
- c : Les tirs (les analyses) sont précis mais inexacts. La moyenne m est éloignée de X_0 mais avec un même écart-type
- d : Les tirs (les analyses) sont imprécis et inexacts. La moyenne m est éloignée de X_0 et avec un grand écart-type

Tableau I : Exemples de limites d'acceptabilité (%) selon quelques sociétés savantes (25,26,27,31)

Paramètres	Reproductibilité	Justesse	Erreur totale
Glucose	2,4/2,9	2,2/4,4	5,0/6,9/10
Sodium	0,4/1,1	0,3/1,4	0,9/1,8/9,0
Potassium	1,6/2,4	1,8/3,1	3,5/5,8/9,0
Chlorure	0,6/1,6	0,5/1,9	1,5/2,5/9,0
Calcium total	1,0/1,6	0,8/1,7	2,3/2,4/12,0
Créatinine	2,2/2,7/4,5	3,4/3,8/7,8	6,9/8,2/9,0/20,0
Acide urique	3,2/4,5	4,9/6,2	7,0/12,4/15,0
Triglycérides	4,8/10,5	6,4/10,7	8,0/20,0/27,9
Cholestérol	2,7/4,0	4,0/5,7	7,0/8,5/10,0
ALAT	6,0/12,1	6,7/12,0	9,0/21,0/32,0
ASAT	6,0/6,0	5,4/6,7	9,0/15,2/21,0

Les valeurs représentent les % selon les références citées

dévier les résultats vers des valeurs par défaut ou par excès par rapport à la valeur cible et sont liées à la qualité des réactifs (instabilité, dégradation), des étalons (surdosés, sous-dosés ou altérés) et à la linéarité de la réponse des appareils (linéarité photométrique) ou encore à leurs dérives électroniques. Elles sont plus fréquentes avec l'automatisation (dérives, étalonnage en mémoire, vieillissement des lampes,...) et peuvent être évitées grâce à un contrôle régulier et à une maintenance correcte des équipements. Elles sont évaluées par l'écart entre la valeur mesurée et la valeur cible et par le coefficient d'exactitude. Plus le coefficient est faible, meilleure est l'exactitude. Plus les erreurs systématiques sont grandes, plus l'écart par rapport à la valeur cible est grand et plus l'exactitude est faible.

L'exemple du tireur montre que les tirs sont bien regroupés (précis) mais tous déviés par rapport au centre de la cible d'autant plus que l'exactitude est faible (inexact) (figure 1c). Ces erreurs entraînent des déviations parfois graves vers des valeurs faibles ou élevées. La correction se fait par «ajustement» des tirs pour améliorer l'exactitude. L'inexactitude peut être fixe (erreur constante indépendante de la concentration de l'analyte,

avec une différence toujours fixe) ou proportionnelle (erreur cumulative, avec une différence qui croît avec la concentration, mais avec un rapport fixe). Le tableau II donne un exemple de ces erreurs systématiques.

4- Les Erreurs grossières

Ce sont des erreurs graves, pouvant être à l'origine de résultats aberrants avec des conséquences néfastes, aussi bien pour la santé du patient que pour la crédibilité du laboratoire. Elles peuvent survenir à toutes les étapes de l'analyse : enregistrement des malades, prélèvement, étiquetage et identification (phase pré-analytique), mais aussi par la confusion de réactifs ou de micropipettes au niveau de la prise d'essai, de la longueur d'onde ou de l'étalon (phase analytique) ou encore dans la transcription des résultats (phase post-analytique).

L'exemple du tireur montre que les tirs sont trop dispersés (imprécis) et éloignés de la cible (inexact) (figure 1d). Pour y remédier, il faut beaucoup d'attention au cours des manipulations dans les trois phases de déroulement de l'analyse biochimique, avec en premier lieu l'amélioration de l'exactitude suivie de celle de la précision.

Tableau II : Exemples d'erreurs systématiques

Glycémie vraie (mmol/L)	5	10	15	20
Glycémie trouvée (mmol/L)	5,5	10,5	15,5	20,5
Biais (différence)	0,5	0,5	0,5	0,5

Erreur systématique constante : La différence entre la valeur mesurée et la valeur vraie est constante.

Glycémie vraie (mmol/L)	5	10	15	20
Glycémie trouvée (mmol/L)	5,5	11	16,5	22
Différence (mmol/L)	0,5	1,0	1,5	2,0
Rapport %	10	10	10	10

Erreur systématique cumulative : Le rapport des résultats exprimé en % est une constante, mais la différence croît avec la concentration.

Conclusion

L'analyse biologique est un processus complexe, faisant intervenir de nombreuses étapes interdépendantes les unes des autres et mettant en jeu diverses ressources (personnels, équipements, locaux, spécimen et consommables).

De plus, chaque laboratoire possède ses propres erreurs. Il est donc impératif de contrôler toutes les étapes pour retrouver les sources d'erreurs, les corriger et prévenir leur réapparition, ce qui permet de rendre des résultats fiables en toute sécurité.

Ainsi, les sources d'erreurs sont multiples et seul un système qualité efficace peut minimiser ces erreurs et les maintenir dans des limites acceptables. Ce système qualité, basé principalement sur la formation du personnel, le management des ressources et le système documentaire, est le seul garant d'une analyse fiable.

Une fois maîtrisées, les erreurs n'influencent plus la qualité des analyses, ce qui constitue un point de départ pour une démarche qualité totale vers l'accréditation (1,11,24).

Références

1. Cembrowski GS. The pursuit of quality in clinical laboratory analyses. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 1602 - 1604.

2. Chevillon I, Larosse C, Moreau N, Orsonneau JL. Conservation des échantillons de sang avant analyse des paramètres biochimiques les plus courants. *Ann Biol Clin* 1998 ;56 : 200-204.

3. Chinchilli VM, Miller WG. Evaluating test methods by estimating total error. *Clin Chem* 1994;40:464-471.

4. Clark S, Youngman LD, Palmer A, Parish S, Peto R, Collins R. Stability of plasma analytes after delayed separation of whole blood: implications for epidemiological studies. *Inter J Epidemiol* 2003;32:125-130.

5. COFRAC. Le contrôle de la qualité analytique en biologie médicale. Document LAB GTA 06. Révision 00, juillet 2005.

6. Duchassaing D. l'assurance de la qualité de la phase pré-analytique : le prélèvement. *Ann Biol Clin* 1997;55:497-508.

7. GBPL. Guide de bonne pratique de laboratoire. Ministère de la santé publique. Mai 2011.

8. Guez P, Vassault A, Aurignac R, Braconnier F, Dizazzo M, Morion S, et al. Questionnaire d'audit interne qualité dans les LABM des établissements de santé. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60(1) :111-122.

9. Henny J. interprétation des examens de laboratoire chez la personne âgée : effet de l'âge ou du vieillissement. *Ann Pharm Fr* 2009 ; 67 :173-181.

10. ISO 9001 : 2008. Systèmes de management de la qualité - Exigences.

11. ISO 15189:2007. Laboratoires d'analyses de biologie médicale. Exigences particulières concernant la qualité et la compétence.
12. Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K, Forsström J. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem* 2000; 46(9):1395-1400.
13. Larrose C, Le Carrer D. Traitement des non conformités en pratique quotidienne. *Ann Biol Clin* 2007;65(1):99-105.
14. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of needle bore size used for collecting venous samples on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8):1009-1014.
15. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC. Plebotomy issues and quality improvement in results of laboratory testing. *Clin Lab* 2006;52(5-6):217-230.
16. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(8):869-875.
17. Najjar M F, Chaker E, Memmi M A. Gestion du matériel biotechnique de laboratoire. Ministère de la santé publique. Unité des laboratoires de biologie médicale. 2^{ème} édition, Mars 2003.
18. Najjar MF. Le contrôle interne de qualité en biochimie clinique. Ministère de la santé publique. Unité des laboratoires de biologie médicale. Septembre 2010 ; 68 pages.
19. JORT. Loi n° 2002-54 du 11 juin 2002, relative aux laboratoires d'analyses médicales.
20. Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiiba M, Hayami K. serum-constituents analyses : effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin Chem* 1981;27(1):35-38.
21. Parvin CA. Comparing the power of quality control rules to detect persistent systematic error. *Clin Chem* 1992;3: 358-363.
22. Parvin CA. Comparing the power of quality control rules to detect persistent increases in random error. *Clin Chem* 1992;38:364-369.
23. Pascal P, Beyerle F. les référentiels qualité applicables dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale. *Pathol Biol* 2006;54:317-324.
24. Potie JC. Le vécu d'une démarche qualité en biologie. *Spectra Biologie* 1996;15:14-19.
25. QUALAB. Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical. Directive pour le contrôle de qualité interne. Annexe au Concept d'assurance qualité dans le laboratoire médical. (Concept QUALAB). Contrôle de qualité interne. Version 2.0 : 11.6.2008.
26. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, JimenezCV et al. current databases on biological variations : pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(7):491-500.
27. Scherrer F, Boisson RC, Eynard JC, Chamard D, Poggi B, Grafmeyer D. Etat de l'art et validation de techniques : application aux performances de fidélité. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66(6) : 721-5.
28. Stryer D, Clancy C. Patients safety. *Br Med J* 2005;330:553-554.
29. Togni G, Volken C, Sabo G. Préanalytique. *Forum Med Suisse* 2002;6:113-120.
30. Vassault A, Grafmeyer D, De Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin* 1999;57(6):685-695.
31. Westgard JO, Ceehafa JJ, Barry PL. European specifications for imprecision and inaccuracy compared with operating specifications that assure the quality required by US CLIA proficiency testing criteria. *Clin Chem* 1994;40:1228-1232.
32. Witte DL, VanNess SA, Angststadt DS, Pennel BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results : how many ? *Clin Chem* 1997 ; 43(8):1352-1356.
33. Zaninotto M, Plebani M. the "hospital central laboratory": automation, integration and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(7):911-917.