الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

# Optimisation du contrôle qualité interne des analyseurs d'hématologie par l'utilisation d'échantillons patients

Soutenu publiquement le : 16/06/2026

**Présenté et soutenu par :**
**BOUAOUN RABEH**
**NAIDJA ADLENE**
**HAMZAOUI YAHIA LOKMANE**

**Encadrante :**
Dr. BOUNAAS SARRAH

**Jury d'évaluation :**

| | | |
|---|---|---|
| **Présidente du jury** | Dr. LAROUS IMENE | Maître assistante en Hémobiologie et Transfusion Sanguine, CHU de Sétif |
| **Examinatrice** | Dr. KIHILA SARRA | Maître assistante en Hémobiologie et Transfusion Sanguine, CHU de Sétif |
| **Examinatrice** | Dr. BOULMKAHEL NOUR EL HOUDA | Assistante en Hémobiologie et Transfusion Sanguine, CHU de Sétif |

**Année universitaire 2025/2026**

# TABLE DES MATIÈRES

**REMERCIMENT** ..... **I**

**DEDICACES** ..... **II**

**RESUME** ..... **V**

**ABSTRACT** ..... **VI**

**TABLE DES MATIERES** ..... **VII**

**LISTE D'ABREVIATIONS** ..... **XVII**

**LISTE DES TABLEAUX** ..... **XIX**

**LISTE DES FIGURES** ..... **XXI**

**INTRODUCTION** ..... **1**

**PROBLEMATIQUE** ..... **2**

**OBJECTIFS DE L'ETUDE** ..... **3**

## PARTIE THEORIQUE

**I. Généralités sur les analyseurs d'hématologie** ..... **6**

A. Historique et évolution des analyseurs d'hématologie ..... 6

B. Principe de fonctionnement des analyseurs d'hématologie ..... 8

1. Impédance électrique (principe de Coulter) ..... 8

2. Cytométrie en flux (CMF) ..... 9

3. Fluorescence ..... 10

4. Absorbance (colorimétrie) ..... 10

C.Les différents modèles d'analyseurs utilisés dans les laboratoires ..... 12

1. Analyseurs 3-part diff ..... 12

1.1. Principe ..... 12

1.2. Différenciation leucocytaire ..... 12

1.3. Avantages ..... 12

1.4. Limites ..... 12

2. Analyseurs 5-part diff ..... 13

2.1.Principe ..... 13

2.2. Différenciation leucocytaire ..... 13

2.3.Avantage ..... 13

2.4. Limites ..... 13

3. Analyseurs haute-débit ..... 13

3.1. Principe ..... 14

3.2. Caractéristiques principales ..... 14

3.3. Avantages ..... 14

D. Sources possibles d'erreurs analytiques ..... 14

1. Sources pré-analytiques ..... 15
1.2. Collecte et manipulation del'échantillon ..... 15
1.3. Anticoagulant incorrect ou vieillissement du sang ..... 15
1.4. Volume insuffisant ou tube mal rempli ..... 15
2. Sources analytiques ..... 15
2.1. Erreur instrumentale ou technique ..... 15
2.2. Artefacts biologiques ..... 15
2.3. Interférences chimiques ..... 15
3. Sources post-analytiques ..... 15
3.1. Erreurs de transmission des données ..... 16
3.2. Interprétation humaine ..... 16
**II. Bases théorique du contrôle de qualité ..... 17**
A. Contrôle qualité interne (CQI) ..... 17
1. Définition et objectifs du contrôle qualité interne ..... 17
2. Organisation pratique du CQI en hématologie ..... 17
3. Choix et utilisation des matériaux de contrôle ..... 17
4. Interprétation graphique : cartes de Levey-Jennings et règles de Westgard ..... 18
5. Conduite à tenir en cas de non-conformité ..... 18
6. Actions correctives et traçabilité ..... 18
7. Indicateurs de performance analytique ..... 19
8. Limites du CQI classique basé sur les matériaux commerciaux ..... 19
B. Le contrôle qualité externe (CQE) ..... 19
1. Définition et principe général ..... 19
2. Déroulement pratique d'un cycle d'EEQ ..... 20
3. Interprétation des résultats (scores et rapports) ..... 20
4. Intérêt du CQ externe en hématologie ..... 21
5. Limites et contraintes de l'EEQ ..... 21
6. Intégration du CQ externe dans le système qualité ..... 22
C. Validation des méthodes analytiques ..... 22
D. Normes et référentiels (ISO 15189, CLSI, ICSH…) ..... 25
1. Norme ISO 15189 ..... 25
2. Recommandations CLSI ..... 25
3. Recommandations ICSH ..... 26
4. Critères de Ricós et spécifications de qualité analytique ..... 26
5. Articulation des référentiels dans la pratique ..... 27
E.Indicateurs de performance ..... 27
F. Erreurs analytiques et gestion des risques ..... 28
**III.Contrôle de qualité basé sur les échantillons des patients (PBQC) ..... 30**
A. Définition ..... 30
1. Principe général et types de techniques ..... 30

B. Origine et évolution du PBQC ..... 31
1. Origine du contrôle qualité basé sur les patients ..... 31
2. Évolution vers des approches statistiques modernes ..... 31
3. Émergence du PBRTQC (Patient-Based Real-Time Quality Control) ..... 32
4. Intégration dans les normes et recommandations internationales ..... 32
5. Phase de PBQC ..... 33
5.1. Phase initiale ..... 33
5.2. Phase de développement ..... 33
5.3. Phase moderne ..... 33
C. Spécificité du contrôle qualité basé sur les patients (PBQC) ..... 33
1. Définition de la spécificité dans le contexte du PBQC ..... 33
2. Facteurs influençant la spécificité du PBQC ..... 34
2.1. Stabilité de la population de patients ..... 34
2.2. Critères d'exclusion (filtres) ..... 34
2.3. Taille de la fenêtre (n) ..... 34
2.4. Choix du paramètre biologique ..... 34
2.5. Méthode statistique utilisée ..... 35
3. Problème des faux positifs ..... 35
4. Optimisation de la spécificité ..... 35
5. Limite fondamentale de la spécificité du PBQC ..... 36
D. Paramètres utilisables pour le PBQC (Hb, GR, Hct, GB, Plaquettes) ..... 36
1. Hémoglobine (Hb) ..... 36
2. Globules rouges (GR / RBC) ..... 37
3. Hématocrite (Hct / HK) ..... 37
4. Globules blancs (GB / WBC) ..... 37
5. Plaquettes (PLT) ..... 37
E. Techniques du PBQC ..... 38
1. Moyenne mobile (Moving Average, MA) ..... 38
1.1. Étapes pratiques d'implémentation ..... 38
1.1.1. Choix du paramètre ..... 38
1.1.2. Prétraitement des données ..... 38
1.1.3. Choix de la fenêtre (n) ..... 38
1.1.4. Définition de la valeur cible (μ) ..... 38
1.1.5. Définition des limites de contrôle ..... 38
1.2. Performance analytique ..... 39
1.2.1. Limites avancées ..... 39
1.3. Apport du PBQC ..... 40
1.3.1 Intérêt pratique ..... 40
2. Médiane mobile (Moving Median) ..... 41
2.1. Fondement statistique ..... 41

2.2. Implémentation 41
2.3. Performance 41
2.4. Limites avancées 42
3. Algorithme de Bull (Bull’s Algorithm) 42
3.1. Fondement statistique 42
3.2. Interprétation 42
3.3. Avantages 42
3.4. Limites 42
4. Écart-type mobile (Moving SD) 43
4.1. Fondement statistique 43
4.2. Rôle en PBQC 43
4.3. Interprétation 43
4.4. Limites 43
F.Avantages du contrôle basé sur les échantillons des patients 44
G. Limites, précautions et place dans le CQI 45

## PARTIE PRATIQUE

**I. Cadre méthodologique de l'étude 47**
A. Objectifs de l'étude 47
1. Objectif principal 47
2. Objectifs secondaires 48
B. Type d'étude 48
C. Cadre, lieu et période de l'étude 48
1. Cadre de l'étude 48
2. Période de l'étude 48
D. Matériels et méthodes 48
1. Population d'étude et échantillons biologiques 48
2. Description des automates d'hématologie 48
2.1. Nihon Kohden Celltac G MEK-9100 (automate principal) 48
2.1.1. Paramètres mesurés 49
2.1.2. Cadence d'analyse 49
2.1.3. Système de contrôle qualité intégré 49
2.2. Swelab Lumi (automate secondaire) 49
2.2.1. Paramètres mesurés 49
2.2.2. Spécificités techniques 49
2.2.3. Utilisation dans l'étude 50
3. Protocoles expérimentaux 50
3.1. Test en double (duplicate testing) 50
3.2. Test de comparabilité inter-instruments 50
3.3. Test de répétabilité (replicate testing) 51

E. Analyses statistiques ..... 51
1. Test t de Student apparié (Paired t-test) ..... 51
2. Test de Wilcoxon (Wilcoxon Signed-Rank Test) ..... 51
3. Coefficient de corrélation de Spearman (ρ) ..... 52
4. Graphique de corrélation (Scatter plot) ..... 52
5. Diagramme de Bland-Altman (Bland-Altman bias plot) ..... 52
6. Régression de Passing-Bablok ..... 53
7. Coefficient de variation (CV%) ..... 53
F. Confidentialité et anonymisation des données ..... 53
**II.Résultats ..... 54**
A. Duplicate testing ..... 54
1. Dublicate testing pour GB, GR, Hb ..... 54
1.1. Statistiques descriptives des paramètres hématologiques mesurés à h0 et après 24 heures ..... 54
1.2. Etude de corrélations pour les GB, GR et Hb ..... 55
2. Duplicating testing pour les plaquettes (PLT) ..... 56
B. Test de comparabilité inter-instruments: ..... 57
1. Globules Blancs (GB) ..... 57
1.1. Analyse de scatter plots ..... 57
1.2. Corrélation de Spearman ..... 58
1.3. Analyse de Bland-Altman ..... 58
1.3.1. Statistiques descriptives de la différence ..... 58
1.3.2. Graphique de Bland-Altman ..... 59
2. Globules Rouges (GR): ..... 60
2.1. Diagramme de dispersion (scatter plot): ..... 60
2.2. Corrélation de Spearman ..... 61
2.3. Analyse de Bland-Altman ..... 62
2.3.1. Statistiques descriptives de la différence ..... 62
2.3.2. Graphique de Bland-Altman ..... 63
3. Hémoglobine (Hb) ..... 63
3.1. Diagramme de dispersion (scatter plot) ..... 64
3.2. Corrélation de Spearman ..... 65
3.3. Analyse de Bland-Altman ..... 65
3.3.1. Statistiques descriptives de la difference: ..... 65
3.3.2. Graphique de Bland-Altman ..... 66
4. Plaquettes (PLT) ..... 67
4.1. Tests de normalité ..... 67
4.1.1. Diagramme de dispersion (scatter plot) ..... 67
4.2. Corrélation de Spearman ..... 68
4.3. Analyse de Bland-Altman ..... 69

4.3.1. Statistiques descriptives de la différence ..... 70
4.3.2. Graphique de Bland-Altman : ..... 70
4.4. Régression de passing-Bablock ..... 71
4.4.1. Commentaires des résultats de la régression de Passing-Bablok ..... 73
E. Test de répétabilité (Replicate Testing) ..... 76
1. Répétabilité — Globules Blancs (GB) ..... 76
1.1. Critères d'acceptabilité ..... 76
2. Répétabilité — Globules Rouges (GR) ..... 77
2.1. Critères d'acceptabilité (GR) ..... 77
3. Répétabilité — Hémoglobine (Hb) ..... 77
4. Répétabilité — Plaquettes (PLT) ..... 78
**III. DISCUSSION ..... 80**
A.Test de duplication (Duplicate Testing) ..... 80
1. Sélection des échantillons et vérification des conditions de normalité ..... 80
2. Duplicate testing et stabilité des paramètres hématologiques entre H0 et H24 ..... 80
2.1. Globules Blancs (GB) ..... 80
2.2. Globules Rouges (GR) ..... 80
2.3. Hémoglobine (Hb) ..... 80
2.4. Plaquettes (PLT) ..... 81
3. Conformité aux critères d'acceptabilité et détection des erreurs aléatoires ..... 82
B. Test de comparabilité inter-instruments (MEK-9100 vs Swelab Lumi) ..... 82
1. Choix des méthodes statistiques ..... 82
2. Corrélation de Spearman et diagrammes de dispersion ..... 82
3. Analyse de Bland-Altman ..... 82
4. Régression de Passing-Bablok ..... 83
C. Test de répétabilité (Replicate Testing) ..... 84
D. Limites de l'étude ..... 84
E. Conclusion générale de la discussion ..... 84
**Références bibliographiques ..... 87**

# Résumé

L'hématologie automatisée occupe une place centrale en biologie médicale moderne, l'hémogramme constituant l'un des examens les plus prescrits pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients. Si les analyseurs d'hématologie actuels offrent des performances analytiques remarquables, leur fiabilité repose sur la mise en place de systèmes rigoureux de contrôle qualité. Or, dans de nombreux laboratoires hospitaliers publics algériens, dont l'unité d'hémobiologie du CHU Saâdna Abdenour de Sétif, l'accès aux matériaux de contrôle commerciaux demeure difficile en raison de contraintes budgétaires, logistiques et d'approvisionnement. Face à cette réalité, le contrôle qualité basé sur les échantillons des patients (PBQC) représente une alternative complémentaire scientifiquement validée et économiquement viable.

La présente étude prospective observationnelle à visée analytique, conduite sur une période de quatre mois (janvier à avril 2026), avait pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de cette approche sur l'automate principal Nihon Kohden Celltac G MEK-9100, à travers trois protocoles complémentaires : le test de duplication sur 24 heures, le test de comparabilité inter-instruments (MEK-9100 versus Swelab Lumi, n = 150 échantillons) et le test de répétabilité intra-série (11 séries de 11 mesures sur 11 semaines), portant sur quatre paramètres hématologiques : hémoglobine (Hb), globules rouges (GR), globules blancs (GB) et plaquettes (PLT).

Les résultats du test de duplication ont démontré une excellente stabilité analytique pour les GB, GR et Hb entre H0 et H24 (corrélations $r \geq 0,979$ ; $p > 0,05$), avec 97 % des échantillons satisfaisant le critère d'acceptabilité de ±2 écarts-types, excluant la présence d'erreurs aléatoires systématiques. En revanche, les plaquettes ont présenté une instabilité statistiquement significative ($Z = -3,675$ ; $p < 0,001$), confirmant leur sensibilité aux conditions de conservation prolongée. La comparabilité inter-instruments a révélé d'excellentes corrélations de Spearman pour les quatre paramètres ($\rho \geq 0,977$ ; $p < 0,0001$), toutes supérieures au seuil requis par le CLSI H26-A2 ($\rho \geq 0,975$). L'analyse de Bland-Altman a objectivé des biais systématiques faibles et cliniquement acceptables pour les GB (+0,256 G/L), les GR (+0,015 M/µL) et l'Hb (+0,117 g/dL), tandis que les plaquettes ont présenté les limites d'agrément les plus larges (−40,6 à +40,1 × $10^3$/µL), témoignant d'une variabilité inter-appareils plus marquée. La régression de Passing-Bablok a confirmé ces résultats, mettant en évidence des biais statistiquement significatifs mais d'amplitude cliniquement limitée pour les valeurs normales. Enfin, le test de répétabilité a démontré d'excellentes performances pour l'ensemble des paramètres, avec des coefficients de variation moyens bien inférieurs aux seuils admissibles : Hb (CV% = 0,45 %), GR (0,77 %), GB (0,83 %) et PLT (1,46 %).

Cette étude valide la faisabilité et l'utilité du PBQC comme outil complémentaire au contrôle qualité conventionnel dans un contexte hospitalier universitaire algérien à ressources contraintes. L'automate MEK-9100 démontre des performances analytiques conformes aux recommandations internationales. Les plaquettes constituent néanmoins le paramètre le plus critique, nécessitant une vigilance particulière autour des seuils décisionnels cliniques. Cette approche ne saurait remplacer le contrôle qualité par matériaux commerciaux, mais constitue une stratégie pragmatique et complémentaire pour assurer la sécurité analytique des résultats rendus aux cliniciens.

# Abstract

Automated hematology occupies a central place in modern medical biology, with the complete blood count (CBC) being one of the most frequently requested tests for the diagnosis and therapeutic monitoring of patients. While current hematology analyzers offer remarkable analytical performance, their reliability depends on the implementation of rigorous quality control systems. However, in many Algerian public hospital laboratories, including the hemobiology unit of the CHU Saâdna Abdenour of Sétif, access to commercial control materials remains difficult due to budgetary, logistical and supply constraints. Faced with this reality, patient-based quality control (PBQC) represents a scientifically validated and economically viable complementary alternative.

This prospective observational analytical study, conducted over a period of four months (January to April 2026), aimed to evaluate the feasibility and effectiveness of this approach on the main Nihon Kohden Celltac G MEK-9100 analyzer, through three complementary protocols: the 24-hour duplicate testing, the inter-instrument comparability study (MEK-9100 versus Swelab Lumi, n = 150 samples) and the intra-series repeatability test (11 series of 11 measurements over 11 weeks), covering four hematological parameters: hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC), white blood cells (WBC) and platelets (PLT).

The results of the duplicate testing demonstrated excellent analytical stability for WBC, RBC and Hb between H0 and H24 (correlations $r \geq 0.979$; $p > 0.05$), with 97% of samples meeting the acceptability criterion of ±2 standard deviations, excluding the presence of systematic random errors. In contrast, platelets showed statistically significant instability ($Z = -3.675$; $p < 0.001$), confirming their sensitivity to prolonged storage conditions. Inter-instrument comparability revealed excellent Spearman correlations for all four parameters ($\rho \geq 0.977$; $p < 0.0001$), all above the threshold required by CLSI H26-A2 ($\rho \geq 0.975$). Bland-Altman analysis identified low and clinically acceptable systematic biases for WBC (+0.256 G/L), RBC (+0.015 M/µL) and Hb (+0.117 g/dL), while platelets showed the widest limits of agreement (−40.6 to +40.1 × $10^3$/µL), reflecting more pronounced inter-device variability. Passing-Bablok regression confirmed these findings, revealing statistically significant but clinically limited biases for normal values. Finally, the repeatability test demonstrated excellent performance for all parameters, with mean coefficients of variation well below the admissible thresholds: Hb (CV% = 0.45%), RBC (0.77%), WBC (0.83%) and PLT (1.46%).

This study validates the feasibility and usefulness of PBQC as a complementary tool to conventional quality control in a resource-constrained Algerian university hospital setting. The MEK-9100 analyzer demonstrates analytical performance in accordance with international recommendations. However, platelets remain the most critical parameter,

requiring particular vigilance around clinical decision thresholds. This approach cannot replace quality control using commercial materials, but constitutes a pragmatic and complementary strategy to ensure the analytical safety of results reported to clinicians.

# ملخص

تحتل الفحوصات الدموية الآلية مكانة محورية في علم الأحياء الطبي الحديث، إذ تُعد صورة الدم الكاملة من أكثر الفحوصات طلبًا لتشخيص المرضى ومتابعتهم العلاجية. ورغم أن محللات أمراض الدم الحالية توفر أداءً تحليليًا ملحوظًا، فإن موثوقيتها تعتمد على إرساء أنظمة صارمة لمراقبة الجودة. غير أنه في العديد من المخابر الاستشفائية العمومية الجزائرية، ومنها وحدة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي سعادنة عبد النور بسطيف، يبقى الحصول على مواد المراقبة التجارية أمرًا صعبًا بسبب قيود ميزانية ولوجستية وتموينية. وأمام هذا الواقع، تمثل مراقبة الجودة القائمة على عينات المرضى (PBQC) بديلاً تكميليًا مُثبتًا علميًا ومجديًا اقتصاديًا.

هدفت هذه الدراسة الاستطلاعية التحليلية المستقبلية، التي أُجريت على مدى أربعة أشهر (من جانفي إلى أفريل 2026)، إلى تقييم جدوى وفعالية هذا النهج على الجهاز الرئيسي Nihon Kohden Celltac G MEK-9100، من خلال ثلاثة بروتوكولات تكميلية: اختبار الازدواجية على مدى 24 ساعة، واختبار قابلية المقارنة بين الأجهزة (MEK-9100 مقابل Swelab Lumi، ن = 150 عينة)، واختبار قابلية التكرار داخل السلسلة (11 سلسلة من 11 قياسًا على مدى 11 أسبوعًا)، وذلك بالنسبة لأربعة معايير دموية: الهيموغلوبين (Hb)، وكريات الدم الحمراء (GR)، وكريات الدم البيضاء (GB)، والصفائح الدموية (PLT).

أظهرت نتائج اختبار الازدواجية استقرارًا تحليليًا ممتازًا لكريات الدم البيضاء والحمراء والهيموغلوبين بين الساعة H0 والساعة H24 (معاملات ارتباط $r \geq 0.979$؛ $p > 0.05$)، مع استيفاء 97% من العينات لمعيار القبول المحدد بـ ±2 انحراف معياري، مما ينفي وجود أخطاء عشوائية منهجية. في المقابل، أظهرت الصفائح الدموية عدم استقرار ذا دلالة إحصائية ($Z = -3.675$؛ $p < 0.001$)، مما يؤكد حساسيتها لظروف الحفظ المطول.

كشفت مقارنة الأجهزة عن معاملات ارتباط سبيرمان ممتازة للمعايير الأربعة جميعها ($\rho \geq 0.977$؛ $p < 0.0001$)، وهي قيم تفوق العتبة المطلوبة من قِبل معيار CLSI H26-A2 ($\rho \geq 0.975$). وأظهر تحليل بلاند-ألتمان انحيازات منهجية ضعيفة ومقبولة سريريًا بالنسبة لكريات الدم البيضاء (+0.256 غ/ل)، وكريات الدم الحمراء (+0.015 مليون/ميكرولتر)، والهيموغلوبين (+0.117 غ/دل)، في حين سجلت الصفائح الدموية أوسع حدود اتفاق (−40.6 إلى +40.1 × $10^3$/ميكرولتر)، ما يعكس تباينًا أكبر بين الأجهزة. وأكد انحدار Passing-Bablok هذه النتائج، مبرزًا انحيازات ذات دلالة إحصائية لكن بحجم محدود سريريًا بالنسبة للقيم الطبيعية.

وأخيرًا، أظهر اختبار قابلية التكرار أداءً ممتازًا لجميع المعايير، بمعاملات اختلاف متوسطة أقل بكثير من العتبات المسموح بها: الهيموغلوبين (CV% = 0.45%)، وكريات الدم الحمراء (0.77%)، وكريات الدم البيضاء (0.83%)، والصفائح الدموية (1.46%).

تُثبت هذه الدراسة جدوى وفائدة مراقبة الجودة القائمة على عينات المرضى (PBQC) كأداة تكميلية لمراقبة الجودة التقليدية. ويُظهر جهاز MEK-9100 أداءً تحليليًا مطابقًا للتوصيات الدولية. غير أن الصفائح الدموية تبقى المعيار الأكثر حساسية، وتستدعي يقظة خاصة بشأن عتبات القرار السريري. ولا يمكن لهذا النهج أن يحل محل مراقبة الجودة بواسطة المواد التجارية، لكنه يشكل استراتيجية عملية وتكميلية لضمان السلامة التحليلية للنتائج المُبلِّغة للأطباء السريريين.