



HAL
open science

Analyse technico-économique en vue d'une modernisation des techniques d'analyses au sein du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM

François Crusson

► **To cite this version:**

François Crusson. Analyse technico-économique en vue d'une modernisation des techniques d'analyses au sein du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03846514

HAL Id: dumas-03846514

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03846514v1>

Submitted on 10 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 26 Octobre 2022

Par M. François CRUSSON

Né le 5 Janvier 1995 à Draguignan (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

ANALYSE TECHNICO-ECONOMIQUE EN VUE D'UNE MODERNISATION DES
TECHNIQUES D'ANALYSES AU SEIN DU LABORATOIRE DE CONTRÔLE DES
EAUX DE DIALYSE DE L'AP-HM

THESE D'EXERCICE

JURY :

Président : *Professeur Bruno LACARELLE*, Laboratoire de Toxicologie générale,
Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : *Professeur Philippe BRUNET*, Chef du Pôle Urologie Néphrologie,
AP-HM, Marseille

Docteur Emmanuelle SAMPOL-MANOS, Laboratoire de Contrôle des
Eaux, Hôpital de la Timone, Marseille

Docteur Julien LACARELLE, Pharmacien, Marseille

Docteur Nicolas DEBONO, Pharmacien, Marseille

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 26 Octobre 2022

Par M. François CRUSSON

Né le 5 Janvier 1995 à Draguignan (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

ANALYSE TECHNICO-ECONOMIQUE EN VUE D'UNE MODERNISATION DES
TECHNIQUES D'ANALYSES AU SEIN DU LABORATOIRE DE CONTRÔLE DES
EAUX DE DIALYSE DE L'AP-HM

THESE D'EXERCICE

JURY :

Président : *Professeur Bruno LACARELLE*, Laboratoire de Toxicologie générale,
Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : *Professeur Philippe BRUNET*, Chef du Pôle Urologie Néphrologie,
AP-HM, Marseille

Docteur Emmanuelle SAMPOL-MANOS, Laboratoire de Contrôle des
Eaux, Hôpital de la Timone, Marseille

Docteur Julien LACARELLE, Pharmacien, Marseille

Docteur Nicolas DEBONO, Pharmacien, Marseille

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

**« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »**

Remerciements,

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE, Enseignant au Laboratoire de Toxicologie Générale, Faculté de Pharmacie, Marseille,

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de vos enseignements à la faculté au cours de mes études, et j'ai admiré l'étendue de vos responsabilités au sein de l'AP-HM. Votre soutien ainsi que votre confiance ont permis de mener à bien le projet de modernisation du laboratoire.

Je vous prie de trouver ici ma reconnaissance et l'expression de mes plus sincères remerciements.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle SAMPOL-MANOS, Pharmacien Hospitalier au Laboratoire de Contrôle des Eaux, Hôpital de la Timone, Marseille,

Qui m'a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire, et qui m'a fait profiter de ses enseignements d'une grande qualité à la faculté au cours de mes études.

Votre soutien et vos conseils dans la rédaction de cette thèse m'ont été d'une très grande aide. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de ma profonde considération.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Philippe BRUNET, Chef du Pôle Urologie Néphrologie, AP-HM, Marseille,

Qui m'a accueilli dans son service avec ses équipes afin de découvrir les tenants et aboutissants de la dialyse, et qui m'a permis de voir l'aspect clinique de ce traitement ainsi que sa complexité.

Votre disponibilité et l'importance que vous attachez à la précision de vos soins font mon admiration.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Julien LACARELLE, Titulaire de la Pharmacie de Lodi, Marseille,

Qui m'a accueilli dans son officine pendant 6 mois de stage, qui m'a formé avec toute son équipe, et qui a su me faire découvrir d'autres aspects du métier de Pharmacien d'officine,

Pour votre bienveillance, votre disponibilité, et la formation que vous m'avez offerte, veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Nicolas DEBONO, Titulaire de la Grande Pharmacie du Tramway, Marseille,

Qui m'a accueilli dans son officine lorsque j'étais étudiant, qui a su me faire progresser avec toute son équipe, qui m'a suivi jusqu'à la fin de mes études, et qui a su me transmettre la rigueur ainsi que l'esprit de l'officine.

Votre confiance, votre soutien, et votre disponibilité quotidienne font mon admiration.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon plus grand respect.

Je dédie cette thèse :

A ma mère, qui a toujours été présente avec sa gentillesse et son soutien. Je n'aurais pas pu aller aussi loin sans ses conseils et son amour.

A mon père, qui m'a toujours soutenu et poussé à aller au bout de moi-même. Sa volonté de bien faire m'a toujours inspiré et motivé. Je n'aurais pas fait d'aussi belles études sans ses encouragements, ses conseils, et sa capacité à me faire prendre du recul sur les différentes situations.

A mon frère, qui a su me faire gagner en maturité tout au long de mes études et qui m'a offert des pauses avec la chasse et la pêche.

A toute ma famille,

Je tiens à vous remercier pour l'aide, l'amour et le soutien que vous m'avez apporté.

A Thomas, pour son indéfectible amitié qui dure depuis le début de ma 2^e année ! Son soutien dans les moments difficiles et sa présence à chaque instant m'ont aidé et m'ont inspiré.

A Marie, l'une des plus formidable rencontre que j'ai faite avec Thomas ! Sa présence, son amitié et nos soirées passées tous ensemble m'ont permis d'être celui que je suis aujourd'hui.

A Amandine, la maman du groupe, pour sa gentillesse et les moments de rires incontrôlables.

A Bastien, pour sa bonne humeur, ses petites phrases choc et les soirées passées ensemble.

A Ludivine, pour sa gentillesse et sa joie de vivre.

A Anna, une amie sincère qui a toujours été présente, pour sa gentillesse et les soirées passées à écouter de la musique.

Je tiens à vous remercier ! Et ce n'est pas fini !

A Monsieur Benoit Mignot, qui a été le premier pharmacien à me donner ma chance et qui m'a fait aimer le métier de pharmacien d'officine.

A Marie et Jeremy, mes collègues de travail, pour tous les cafés partagés à la fac et pendant les travaux de groupe, les rires et les moments passés ensemble.

A Mélanie, Jean, Victor, Emilie et Alexandra, mes amis externes du labo, pour tous les bons moments et les cafés partagés le matin.

A Adrien, Jean-Eudes et Lena, des fillots et amis en or.

A Laurent, pour sa bonne humeur et tous les bons moments à la pharmacie du Tramway.

A toute l'équipe de la Pharmacie de Lodi, pour votre gentillesse, vos conseils, votre présence, et tout ce que vous avez pu me transmettre pendant mon stage de 6 mois.

A toute l'équipe de la Grande Pharmacie du Tramway, pour la chance que j'ai de faire partie de cette équipe formidable.

Je vous remercie pour votre présence et pour toute la joie que vous avez su m'apporter.

Sommaire :

A. Généralités	11
1. L'insuffisance rénale chronique.....	11
a) Le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.....	12
2. Prise en charge de l'insuffisance rénale terminale.....	15
a. L'hémodialyse	15
b. La dialyse péritonéale.....	17
c. L'hémofiltration.....	19
d. L'hémodiafiltration en ligne	20
B. L'eau pour hémodiafiltration en ligne	24
1. Le circuit de production d'eau d'hémodiafiltration en ligne	24
a. Le pré-traitement de l'eau	28
b. Le traitement de l'eau	33
c. Les différents points de contrôles.....	38
2. Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques de l'eau de dialyse.....	42
a. La réglementation.....	42
b. L'eau assimilée à un dispositif médical.....	45
c. La veille sanitaire bactériologique	52
3. La veille sanitaire physico-chimique de la centrale de production d'eau	53
C. En pratique à l'AP-HM.....	57
1. Etat des lieux au laboratoire de contrôle des eaux au 1 ^{er} septembre 2020.....	57
a. ICP-MS.....	59
b. Analyses physico-chimiques manuelles	61
2. Objectif.....	63
a. La chromatographie ionique	63
b. La photométrie.....	63
c. Le Photomètre Gallery™ (Thermo Fisher Scientific).....	64
3. Matériel et méthodes.....	68
4. Résultats	69
a. Les substances oxydables	69
b. Le chlore total	70
c. Les nitrites.....	72

d.	Le pH	75
e.	Les fluorures	77
f.	Les ammoniums	81
g.	Les nitrates	84
h.	Les chlorures	87
i.	Les sulfates	90
j.	Synthèse	93
k.	Étude de l'amortissement	99
5.	Discussion - Conclusion	100
D.	Validation du photomètre Gallery™	102
1.	Les nitrites.....	104
2.	Le pH.....	107
3.	Les fluorures	110
4.	Les ammoniums.....	113
5.	Les nitrates.....	116
6.	Les chlorures.....	119
7.	Les sulfates	122
8.	Les phosphates, une analyse supplémentaire	125
9.	Discussion - conclusion.....	128
E.	Conclusions et perspectives	129
1.	Une évolution de la facturation	130
2.	Une valeur ajoutée : les analyses supplémentaires.....	131
3.	La place de l'AP-HM dans l'analyse des eaux destinées à la dialyse en région PACA : l'impact de l'évolution des capacités d'analyse	132
4.	L'accréditation par le COFRAC	132
F.	Bibliographie.....	134

Références :

- Liste des figures :

Figure 1 : Schéma du principe physique de diffusion	15
Figure 2 : Hémodialyse : le principe physique de diffusion	16
Figure 3: La dialyse péritonéale	18
Figure 4 : Schéma du principe physique de convection	19
Figure 5 : Hémofiltration : le principe physique de convection	20
Figure 6 : Hémodiafiltration : l'association de la convection et de la diffusion	20
Figure 7 : Résumé des caractéristiques des différentes méthodes	21
Figure 8 : compresseur d'eau	24
Figure 9 : Schéma d'une installation centralisée de production d'eau bi-osmosée pour hémodialyse	25
Figure 10 : schéma de principe de traitement d'eau ; CH La Timone Marseille.....	26
Figure 11 : plan de la centrale de production d'eau de dialyse ; CH La Timone Marseille	27
Figure 12 : micro filtres.....	28
Figure 13 : adoucisseurs	29
Figure 14 : filtre à charbon actif.....	30
Figure 15 : Testomat 2000	31
Figure 16 : Filtre à charbon actif et ultrafiltre	32
Figure 17 : Limitron	34
Figure 18 : Osmoseur	36
Figure 19 : Ultrafiltre de 0,22 μm	37
Figure 20 : analyseur photométrique Gallery TM	65
Figure 21 : validation de la répétabilité du dosage des nitrites	104
Figure 22 : validation de la robustesse du dosage des nitrites	104
Figure 23 : validation de la linéarité de la droite de calibration des nitrites	105
Figure 24 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des nitrites	106
Figure 25 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des nitrites.....	106
Figure 26 : validation de la répétabilité de la mesure du pH.....	107
Figure 27 : validation de la robustesse de la mesure du pH.....	107
Figure 28 : validation de la linéarité de la droite de calibration du pH.....	108

Figure 29 : validation de la justesse des résultats fournis par la mesure du pH.....	109
Figure 30 : détermination de l'incertitude de mesure du pH	109
Figure 31 : validation de la répétabilité du dosage des fluorures.....	110
Figure 32 : validation de la robustesse du dosage des fluorures	110
Figure 33 : validation de la linéarité de la droite de calibration des fluorures.....	111
Figure 34 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des fluorures	112
Figure 35 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des fluorures	112
Figure 36 : validation de la répétabilité du dosage des ammoniums	113
Figure 37 : validation de la robustesse du dosage des ammoniums.....	113
Figure 38 : validation de la linéarité de la droite de calibration des ammoniums.....	114
Figure 39 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des ammoniums...	115
Figure 40 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des ammoniums.....	115
Figure 41 : validation de la répétabilité du dosage des nitrates	116
Figure 42 : validation de la robustesse du dosage des nitrates.....	116
Figure 43 : validation de la linéarité de la droite de calibration des nitrates.....	117
Figure 44 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des nitrates.....	118
Figure 45 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des ammoniums.....	118
Figure 46 : validation de la répétabilité du dosage des chlorures	119
Figure 47 : validation de la robustesse du dosage des chlorures.....	119
Figure 48 : validation de la linéarité de la droite de calibration des chlorures	120
Figure 49 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des chlorures.....	121
Figure 50 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des chlorures.....	121
Figure 51 : validation de la répétabilité du dosage des sulfates	122
Figure 52 : validation de la robustesse du dosage des sulfates	122
Figure 53 : validation de la linéarité de la droite de calibration des sulfates	123
Figure 54 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des sulfates	124
Figure 55 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des sulfates	124
Figure 56 : validation de la répétabilité du dosage des phosphates	125
Figure 57 : validation de la robustesse du dosage des phosphates.....	125
Figure 58 : validation de la linéarité de la droite de calibration des phosphates.....	126
Figure 59 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des phosphates.....	127
Figure 60 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des phosphates.....	127

- **Liste des tableaux**

Tableau 1 : description des stades d'insuffisance rénale.	13
Tableau 3 : temps nécessaire à la désinfection du circuit	40
Tableau 4 : valeurs normales admises en fonction du type d'eau.....	44
Tableau 5 : modalités de suivi bactériologique et de contrôle des installations	52
Tableau 6 : programme minimal de suivi bactériologique des installations	53
Tableau 7 : analyses physico-chimiques à réaliser aux différents points d'un circuit de production d'eau de dialyse.....	54
Tableau 8 : programme minimal de suivi physico-chimique des installations et de la qualité de l'eau produite.....	55
Tableau 9 : techniques utilisées lors de la réalisation des analyses physico-chimiques au laboratoire.....	58
Tableau 10 : coûts d'analyse des substances oxydables en 2020.....	70
Tableau 11 : coûts d'analyse du chlore total en 2020	71
Tableau 12 : coûts d'analyses des nitrites en 2020	73
Tableau 13 : coût d'analyse des nitrites avec le Gallery™	74
Tableau 14 : coûts d'analyses du pH en 2020	76
Tableau 15 : coût d'analyse du pH avec le Gallery™	77
Tableau 16 : coûts d'analyses des fluorures en 2020	79
Tableau 17 : coût d'analyse des fluorures avec le Gallery™	80
Tableau 18 : coûts d'analyses des ammoniums en 2020.....	82
Tableau 19 : coût d'analyse des ammoniums avec le Gallery™	83
Tableau 20 : coûts d'analyses des nitrates en 2020.....	85
Tableau 21 : coût d'analyse des nitrates avec le Gallery™	87
Tableau 22 : coûts d'analyses des chlorures en 2020.....	88
Tableau 23 : coût d'analyse des chlorures avec le Gallery™	89
Tableau 24 : coûts d'analyses des sulfates en 2020	91
Tableau 25 : coût d'analyse des sulfates avec le Gallery™	92
Tableau 26 : coût annuel des analyses le 01/09/2020	93
Tableau 27 : consommables nécessaire au fonctionnement du photomètre Gallery™	95
Tableau 28 : coûts de fonctionnement du laboratoire doté de l'analyseur photométrique Gallery™	96
Tableau 29 : évolution du coût des analyses physico-chimiques réalisées à l'AP-HM.	97

Tableau 30 : économie de temps-technicien	98
Tableau 31 : économies réalisées sur les frais de fonctionnement du laboratoire.	99
Tableau 32 : amortissement du photomètre Gallery™	99

- **Liste des abréviations**

°C : degré Celsius

AAMI : Association for the Advancement of Medical Instrumentation

AFNOR : Association Française de Normalisation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé

AgNO₃ : Nitrate d'Argent

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

Al³⁺ : ion Aluminium

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AP-HM : Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

ARA 2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AT1 : Angiotensine 1

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BaCl₂ : Chlorure de Baryum

Ca²⁺ : ion Calcium

CH La TIMONE : Centre Hospitalier de La TIMONE

CIQ : Contrôle de Qualité Interne

CKD EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

Cl⁻ : ion Chlorure

Cl₂ : Chlore

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CRP : Protéine C Réactive

CSP : Code de la Santé Publique

Cu²⁺ : ion Cuivre

CV : coefficient de variation

Da : Daltons

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECM : Module Electrochimique

eDFG : estimation du Débit de Filtration Glomérulaire

EPO : Erythropoïétine

ETP : Equivalent Temps Plein

F⁻ : ion Fluorure
H⁺ : ion Hydrogène
H₂O : Eau
H₂SO₄ : Acide Sulfurique
HCl : Acide Chlorhydrique
HCO₃⁻ : ion Hydrogénocarbonate
HD : Hémodialyse
HDF : Hémodiafiltration
HDL-c : High Density Lipoprotéine-cholestérol
HF : Hémofiltration
HO⁻ : ion Hydroxyle
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
HT : Hors Taxe
HTA : Hypertension Artérielle
ICP : Spectrométrie d'émission atomique Couplée à un Plasma Inductif
ICP MS : Spectrométrie de Masse par Plasma Couplage Inductif
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRT : Insuffisance Rénale Terminale
ISO : Organisation Internationale de Normalisation
K⁺ : ion Potassium
K₂CrO₄ : Chromate de Potassium
K₂CrO₇ : Dichromate de Potassium
KCl : Chlorure de Potassium
KH₂PO₄ : Dihydrogénophosphate de potassium
KMnO₄ : Permanganate de Potassium
KNO₃ : Nitrate de Potassium
log : Logarithme
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
Mg²⁺ : ion Magnésium
MHz : Méga Hertz
MRC : Maladie Rénale Chronique

Na⁺ : ion Sodium
Na₂HPO₄ : Hydrogénophosphate de sodium
NaCl : Chlorure de Sodium
NaNO₃ : Nitrate de Sodium
NaOH : Hydroxyde de Sodium
NaSO₄ : Sulfate de sodium anhydre
NH₃ : Ammoniac
NH₄ Cl : Chlorure d'Ammonium
NH₄⁺ : ion Ammonium
NNED : N-Naphtyl-Ethylène-Diamine
NO₂⁻ : ion Nitrite
NO₃⁻ : ion Nitrate
O₂ : Dioxygène
PA : Pression Artérielle
PACA : Provence Alpes Côte d'Azur
pH : potentiel Hydrogène
PO₄²⁻ : ion Phosphate
ppm : Partie Par Millions
PTH : Parathormone
R² : Coefficient de Corrélation
SO₄²⁻ : ion Sulfate
TH : Titre Hydrométrique
TON : Total Oxidized Nitrogen
TS : Temps de Saignement
u.m.a : Unité de Masse Atomique
UI : Unité Internationale
Zn²⁺ : ion Zinc

Introduction :

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie résultant de la destruction progressive mais irréversible des reins. Bien que sa prévalence varie en fonction du sexe, de l'âge, et d'éventuelles comorbidités associées, on estime que 5,7 millions d'adultes en sont atteints en France. Parmi eux, environ 82 000 patients ⁽¹⁾ sont atteints d'insuffisance rénale chronique au stade de suppléance et sont traités par dialyse (56%) ou par transplantation rénale (44%).

Le principe de la dialyse repose sur le transfert de déchets métaboliques entre le sang humain et une solution de dialyse ayant une composition semblable à celle du plasma. Son développement dans les années 1970 a progressivement révélé la nécessité d'utiliser des eaux de bonne qualité pour fabriquer les solutés de dialyse, devant les nombreuses réactions pyrogéniques et bactériémies. La mise en place d'un système d'assurance et de surveillance de la qualité de l'eau de dialyse est alors devenue nécessaire afin de garantir la sécurité des soins ainsi que la qualité des solutions de dialyse.

Les pharmaciens ainsi que les médecins, les infirmiers, les ingénieurs et les techniciens hospitaliers, œuvrent au quotidien pour l'amélioration des techniques de dialyses et pour le contrôle de la pureté des eaux destinées à ce soin.

Ainsi, le pharmacien doit s'assurer de la qualité de la production d'eau de dialyse et du bon déroulement des analyses réglementaires à effectuer. Son objectif est de garantir une eau de qualité pharmaceutique pour les soins aux patients dialysés. Ce souci de la qualité passe entre autres par une recherche constante des améliorations disponibles pour améliorer la sécurité des soins.

Cette thèse portera sur l'optimisation des techniques d'analyses physico-chimiques des eaux de dialyse au sein du laboratoire de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Elle débutera par une description de la maladie rénale chronique, de ses traitements, et des différentes techniques de suppléance rénale. Une vue d'ensemble du système de production d'eau de dialyse de l'AP-HM sera ensuite présentée, associée à la réglementation et aux contrôles sanitaires nécessaires. L'optimisation et la modernisation des techniques d'analyses sera ensuite abordée d'un point de vue technico-économique afin de laisser place, pour terminer, aux répercussions de cette modernisation sur le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM.

A. Généralités

1. L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est définie comme une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$) évoluant depuis plus de 3 mois. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Dans la plupart des cas, l'IRT peut être traitée par transplantation rénale et/ou épuration extra rénale.

L'insuffisance rénale chronique terminale au stade de la suppléance touche en France 82 000 patients ⁽²⁾ qui sont traités soit par dialyse (56%) soit par transplantation rénale (44%). Un certain nombre de patients refusent ces traitements de suppléance et restent sous traitement conservateur.

C'est une pathologie plus présente chez l'homme que chez la femme. L'âge des nouveaux patients débutant la dialyse augmente régulièrement (avec un âge médian de 71 ans).

Les principales causes de l'IRC sont :

- Les néphropathies vasculaires et hypertensives.
- Les néphropathies diabétiques.
- Les glomérulopathies chroniques.
- Les glomérulopathies héréditaires.
- Les néphropathies interstitielles.
- Les néphropathies indéterminées.

On observe aussi que le risque de développer une IRC est plus élevé chez les patients :

- Hypertendus
- Diabétiques
- Agés (> 60 ans)
- Obèses ($\text{IMC} > 30\text{kg/m}^2$)
- Ayant une maladie auto-immune
- Ayant des infections systémiques
- Ayant des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes
- Exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments)

a) Le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

Il faut mesurer le DFG, rechercher une éventuelle protéinurie, réaliser un examen cytobactériologique urinaire à la recherche d'une hématurie et d'une leucocyturie, et réaliser une imagerie à la recherche d'une éventuelle anomalie des voies excrétrices urinaires. Le DFG peut être mesuré via des traceurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule sans être réabsorbés/métabolisés/ sécrétés dans le tubule rénal, mais il est souvent estimé grâce à la créatinine, l'âge, le poids et la taille.

Le DFG peut alors être déterminé avec ⁽³⁾ :

- La formule de Cockcroft et Gault (sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptations des posologies de médicaments) :

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{age}}{[Cr]} * poids * k$$

- Avec : Cl_{Cr} = clairance de la créatinine en mL/min

[Cr] = créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

\hat{Age} en année

Poids en kg

K = 1.23 chez l'homme / 1,04 chez la femme

- La formule MDRD :

$$eDFG = 175 * (Cr * 0.0113) - 1.154 * \hat{age} - 0.203 * 0.742 (si femme) \\ * 1.212 (si sujet noir)$$

- Avec : eDFG en mL/min/1.73m²

Cr : créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

Age en année

- Ou encore la formule CKD-EPI (qui est plus exacte pour les maladies rénales chroniques à un stade précoce) :

Résumé

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie rénale qui touche environ 82 000 patients en France. Son diagnostic passe par une détermination du DFG, reflétant les capacités de filtration du rein et le niveau de l'atteinte rénale. Une recherche de l'étiologie de la maladie rénale est ensuite réalisée afin d'aboutir à une prise en charge spécifique.

Chez un patient insuffisant rénal, on recommande généralement un contrôle de la tension artérielle, l'arrêt du tabac, une restriction protéique, une diminution de la protéinurie, une prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë (parfois liées aux toxiques), ainsi que l'utilisation d'Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ou d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2. Ces paramètres permettent de limiter la progression de la maladie rénale.

Une fois installée, l'insuffisance rénale peut provoquer différentes complications, à savoir :

- Des troubles cardio-vasculaires.
- Des troubles du métabolisme phosphocalciques et osseux.
- Des troubles de l'équilibre acido-basique.
- Des troubles métaboliques, endocriniens et nutritionnels.
- Des troubles hématologiques.
- Des troubles hydroélectrolytiques.

2. Prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

Lorsque l'insuffisance rénale chronique arrive au stade de suppléance, différentes techniques de suppléance rénale sont alors proposées au patient : la dialyse, ou la transplantation rénale. Seule la dialyse sera développée ci-dessous.

La dialyse permet de suppléer le rein et d'éliminer l'eau ainsi que les déchets accumulés dans le corps. Son principe repose sur l'épuration de solutés, de déchets azotés et de toxines urémiques entre le sang d'un patient et une solution de dialyse, au travers d'une membrane de dialyse semi-perméable. Cette solution de dialyse, ou dialysat, possède une composition semblable à celle du plasma humain, et permet aussi d'ajuster la composition hydro-électrolytique du sang du patient.

a. L'hémodialyse

L'hémodialyse (HD) est une technique de filtration et d'épuration sanguine basée sur la diffusion qui a pour but d'éliminer les produits de déchets et qui permet de maintenir l'homéostasie hydro-électrolytique du corps humain.

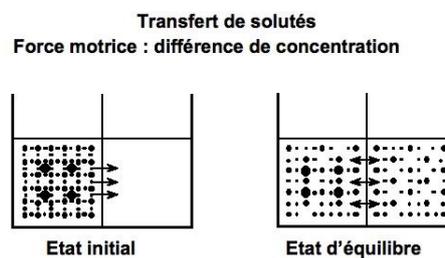


Figure 1 : Schéma du principe physique de diffusion⁽⁴⁾

Cette filtration est réalisée à l'aide d'un échange d'eau et de solutés entre le sang du patient dialysé qui circule dans un sens et une solution de dialyse qui a une composition semblable à celle du liquide extracellulaire et qui circule en sens inverse, avec une membrane semi-perméable séparant le compartiment vasculaire et le dialysat. La membrane de dialyse est créée afin de reproduire les caractéristiques de la perméabilité glomérulaire. Elle peut être composée d'un polymère de cellulose hydrophile, d'un polymère synthétique hydrophobe, ou d'un copolymère hydrophile et l'hydrophobe. Les électrolytes et autres substances de déchets sanguins diffusent alors à travers cette membrane vers le dialysat jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint. Le dialysat est fabriqué dans le générateur de dialyse par le mélange d'un concentré liquide dans de l'eau pour hémodialyse. Ce dialysat reçoit ensuite l'addition d'une solution de bicarbonate.

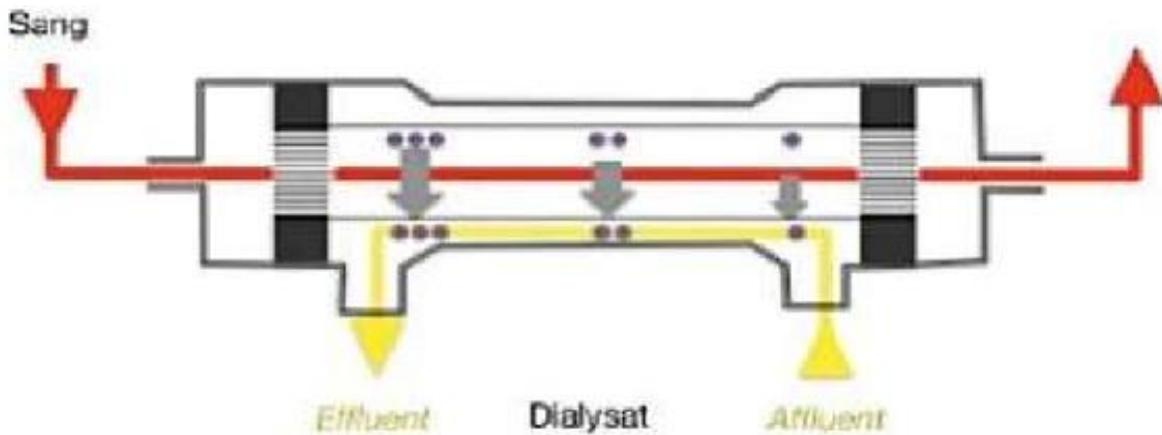


Figure 2 : Hémodialyse : le principe physique de diffusion⁽⁵⁾

L'intensité du transport diffusif entre le sang et le dialysat dépend du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, du coefficient de diffusion de la substance considérée, de la charge électrique, et du débit du sang et du dialysat. De plus, la vitesse de transfert est inversement proportionnelle au poids moléculaire de la substance.

Ainsi, on considère qu'un fort gradient de concentration entre le plasma et le dialysat permet d'obtenir un transport maximal. Les substances filtrées sont principalement des molécules de petite taille : la membrane semi-perméable ayant un point de coupure correspondant au poids moléculaire de l'albumine (69 000 Daltons (Da)), les électrolytes et les molécules de petite taille diffusent alors que les protéines et les éléments figurés du sang ne diffusent pas.

En pratique, une séance d'hémodialyse nécessite un accès vasculaire. Cet accès vasculaire peut être une fistule artério-veineuse, une anse prothétique artério-veineuse, ou un cathéter (tunnellisé ou non). La fistule artério-veineuse au poignet représente l'accès préférentiel.

Les échanges sont réalisés dans un dialyseur en fibres capillaires qui vont offrir une surface d'échange importante (de 1,5 à plus de 2m²) pour un volume de sang faible. Le générateur de dialyse va permettre de réaliser et de contrôler la circulation extracorporelle, de fabriquer le bain de dialyse à partir de l'eau osmosée produite par un traitement complexe, et de contrôler le débit et le volume d'ultrafiltrat prélevé au patient.

On assiste aussi à un transfert convectif (ultrafiltration) d'eau et de sodium principalement lors d'une séance d'hémodialyse, dû à la différence de pression hydrostatique entre le compartiment sanguin et le dialysat. Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques, et l'élimination des substances dissoutes.

Au cours de la traversée du dialyseur, la concentration en protéines plasmatiques augmente du fait de la perte d'eau par convection, augmentant la pression oncotique du plasma sortant du dialyseur. Cette augmentation de la pression oncotique crée un appel d'eau et de solutés provenant du secteurs intracellulaire et interstitiel en direction du plasma, ce qui restaure la volémie.

Enfin, un mécanisme d'adsorption est observé. Les protéines (albumine, fibrine, β 2-microglobuline, fragments du complément activés, et cytokines par exemples) et les substances fortement liées aux protéines peuvent être adsorbés à la surface de la membrane de dialyse, ce qui contribue à leur élimination. Cependant, cette adsorption ne peut être réalisée qu'avec des membranes hydrophobes.

b. La dialyse péritonéale

Moins utilisée que l'hémodialyse en France, la dialyse péritonéale reste une technique qui permet un traitement à domicile et mieux tolérée sur le plan hémodynamique que l'hémodialyse. Elle est particulièrement indiquée chez les patients normo-albuminémiques qui gardent une bonne diurèse résiduelle. Cependant, ses performances sont moindres (surtout chez les patients à fort gabarit) et son utilisation est réduite à quelques années du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine.

La dialyse péritonéale consiste en un échange entre le sang contenu dans les capillaires du péritoine du patient et 1,5L à 2,5L de liquide de dialyse péritonéale à travers la membrane péritonéale qui entoure l'intestin et tapisse la cavité abdominale. Cette membrane se comporte comme une membrane de dialyse d'environ 2m², avec un débit sanguin de 60ml/min, et des pores de plus grandes dimensions que ceux des membranes artificielles. La dialyse péritonéale est alors plus efficace que l'hémodialyse pour épurer les solutés de poids moléculaire supérieur à 300 Da.

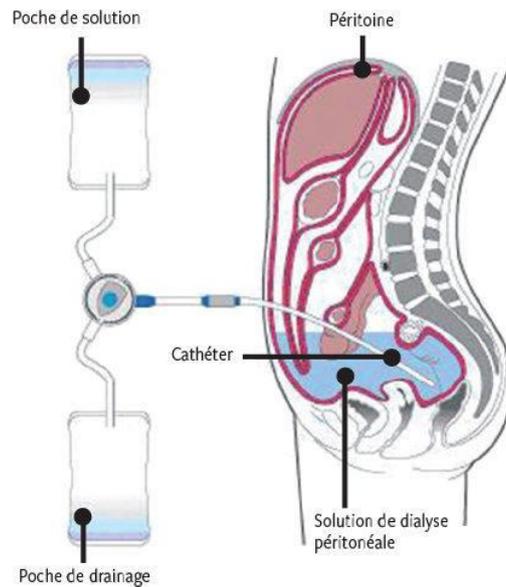


Figure 3: La dialyse péritonéale ⁽⁶⁾

En pratique, un cathéter de dialyse péritonéale est inséré chirurgicalement d'une part dans le cul-de-sac de Douglas et d'autre part en position sous-cutanée dans la région latéro-ombilicale. Un système de connexion permettra de réaliser les échanges de manière aseptique. Pour minimiser le risque de fuites, il est préférable d'attendre 10-14 jours après la mise en place du cathéter pour commencer la dialyse, ce qui explique que la plupart des dialyses en urgence se réalisent grâce à l'hémodialyse.

Les échanges peuvent être réalisés de 2 manières :

- Soit manuellement, grâce à une technique permettant 3 à 5 échanges quotidiens avec des poches de 2L, dont au moins une servira pour l'ultrafiltration. L'introduction du liquide dans la cavité péritonéale se fait en 10mn par gravité, en positionnant la poche 1 mètre au-dessus de l'abdomen. Les échanges sont alors permis par une stase du liquide pendant quelques heures (4h en moyenne). Enfin, le dialysat est éliminé de la cavité péritonéale en environ 15mn par gravité, en positionnant la poche au sol.

Il est admis que 8 à 10 litres d'échanges sont nécessaires quotidiennement.

- Soit par une technique automatisée permettant de réaliser ces échanges la nuit en 8 à 14h. Cette technique offre l'avantage au patient d'être totalement libre de ses mouvements pendant la journée. L'automate utilisé est un cycleur qui permettra de réaliser 6 à 10 cycles d'épuration au cours de la nuit.

Des transferts des molécules dissoutes par diffusion dans le sens du gradient de concentration transmembranaires sont observés : l'urée, la créatinine, le phosphore et d'autres déchets plasmatiques sont transférés vers le liquide de dialyse tandis que le glucose, l'anion lactate ou bicarbonate, et du calcium sont transférés depuis le liquide de dialyse vers le sang. Cependant, contrairement à l'hémodialyse, le débit sanguin péritonéal ne peut pas être modifié. L'augmentation des transferts par diffusion ne peut se faire qu'en augmentant la quantité de liquide dans la cavité péritonéale, la durée des échanges, ou leurs nombres.

Un phénomène d'ultrafiltration d'eau libre est permis grâce aux solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité ou à pression colloïde élevée. Ce phénomène permet alors une soustraction nette de liquide, indispensable chez les patients anuriques.

Le passage du glucose vers le sang étant plus lent que celui des électrolytes, le liquide de dialyse est hypertonique par rapport au plasma ce qui entraîne un appel d'eau du plasma vers le dialysat, ce qui permet la soustraction de la quantité d'eau souhaitée.

c. L'hémofiltration

L'hémofiltration (HF) correspond à un transfert uniquement convectif des solutés, c'est-à-dire un transfert de soluté et de solvants sous l'effet d'une pression hydrostatique. Elle permet une épuration efficace des composés de poids moléculaire moyen, mais est moins efficace que l'hémodialyse pour les composés plus petits.

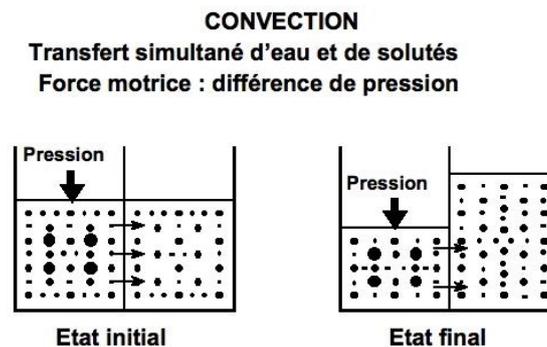


Figure 4 : Schéma du principe physique de convection ⁽⁷⁾

Une solution de substitution ayant une composition ressemblant à celle du dialysat, stérile, apyrogène, et de qualité pharmaceutique, doit être perfusée dans la circulation sanguine à un débit correspondant au débit d'ultrafiltration. Ce débit peut atteindre 10-20 litres par heure.

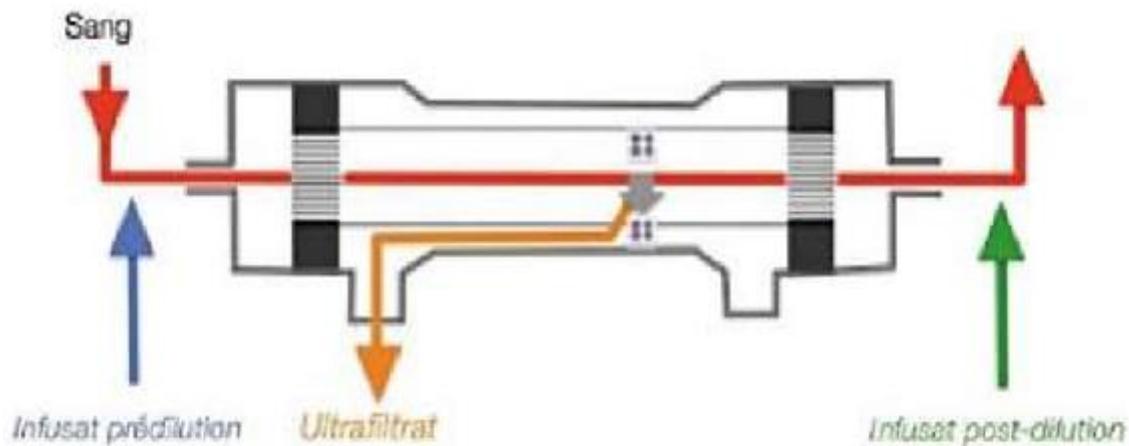


Figure 5 : Hémofiltration : le principe physique de convection ⁽⁸⁾

La perfusion de substitution se réalise classiquement en amont de l'hémofiltre.

d. L'hémodiafiltration en ligne

Chez certains patients, l'hémofiltration peut être insuffisante pour assurer une épuration adaptée des substances de faible poids moléculaire. Dans ces cas, une hémodialyse continue peut-être associée à l'hémofiltration : l'hémodiafiltration en ligne (HDF en ligne).

L'hémodiafiltration en ligne associe les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration.

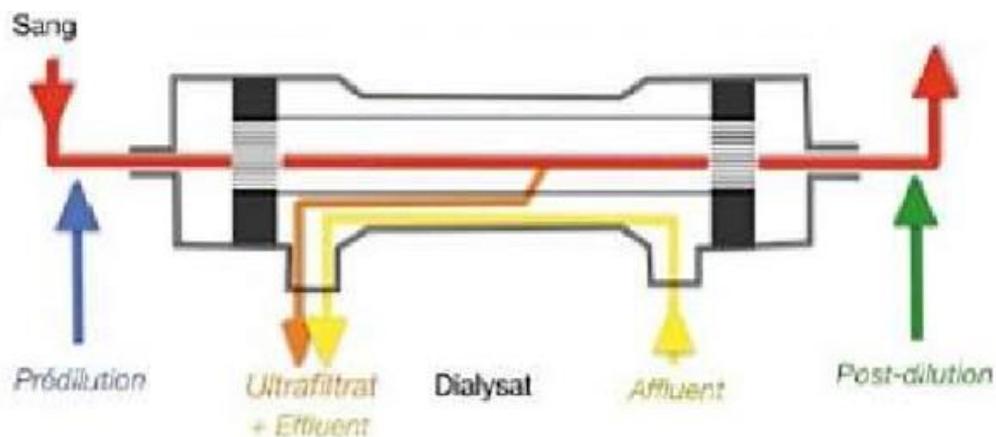


Figure 6 : Hémodiafiltration : l'association de la convection et de la diffusion ⁽⁹⁾

Ici, le transfert des solutés est à la fois :

- Diffusif, ce qui assure une épuration efficace des déchets de faible poids moléculaire.
- Convectif, ce qui assure une extraction suffisante des solutés de haut poids moléculaire.

Le liquide de substitution est de qualité pharmaceutique, stérile et apyrogène. Son débit est équivalent au débit d'ultrafiltration. Dans le cadre de l'HDF, le liquide de substitution est le plus souvent injecté après le filtre (HDF post-dilution), plus rarement avant le filtre (HDF pré-dilution).

Lorsque la différence de pression transmembranaire est faible, le taux d'ultrafiltration et le gradient de pression augmentent proportionnellement. Pour les pressions transmembranaires élevées, le taux de filtration tend à atteindre un plateau, du fait de la formation d'une couche de protéines à la surface de la membrane. Dans ce cas, le seul moyen permettant d'améliorer le débit de filtration est d'augmenter le débit sanguin.

Cependant, cette technique ne peut être mise en place qu'avec un générateur de dialyse automatisant les bilans hydriques, puisque le volume recueilli correspond au mélange de l'ultrafiltrat et du liquide de dialyse. Une erreur, même minime, pourrait alors entraîner des déséquilibres entre les entrées et les sorties liquidiennes.

Cette technique est la plus employée en France ainsi qu'après des patients de l'AP-HM, nous concentrerons donc ce travail autour de l'hémodiafiltration en ligne.

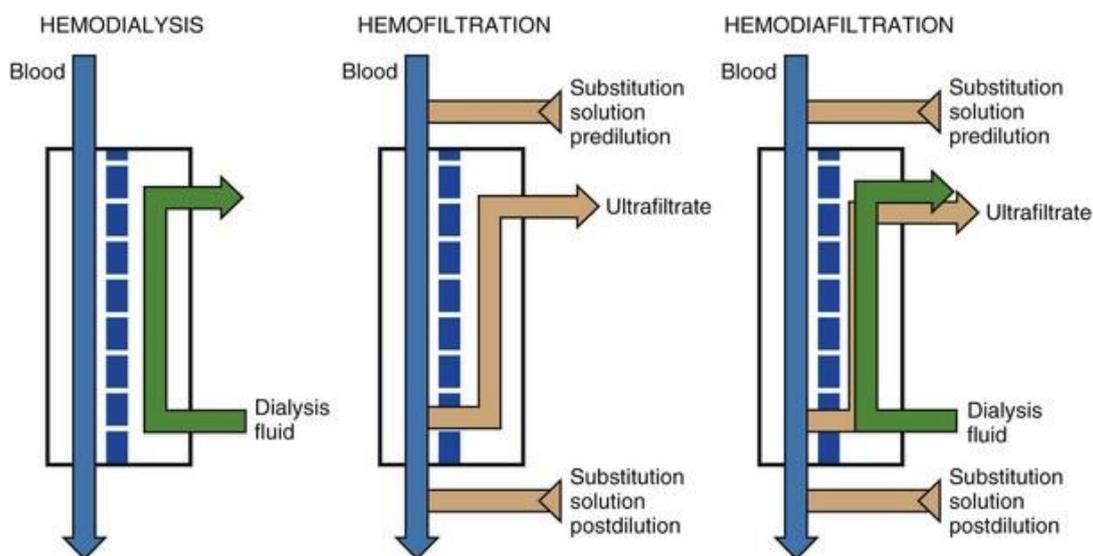


Figure 7 : Résumé des caractéristiques des différentes méthodes

L'utilisation de liquide de substitution sous formes de poches fabriquées par l'industrie pharmaceutique pour l'HF ou pour l'HDF est très onéreuse, et ne peut pas être généralisée dans le cadre du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade de la suppléance. Nous n'aborderons donc ici que la méthode couramment utilisée depuis les années

2000 qui consiste à fabriquer en ligne à partir du dialysat le liquide de substitution pour l'HF et l'HDF.

En hémodiafiltration et hémofiltration en ligne, le liquide de substitution est produit à partir du dialysat, et sa composition est semblable à celle du dialysat. La centrale de production d'eau du service de dialyse doit être capable de fournir une eau de qualité pharmaceutique, ultrapure, stérile et apyrogène aux différents générateurs d'hémodiafiltration en ligne grâce à une boucle de distribution permettant une circulation continue de cette eau : les échanges ne sont ainsi plus limités. Le risque de contamination est faible pour le patient si la réglementation et l'hygiène sont respectés.

Résumé

Lorsqu'un patient est en situation d'insuffisance rénale au stade de la suppléance, si la transplantation n'est pas possible ou qu'elle est contre-indiquée, la dialyse va être nécessaire

Les principales modalités de la dialyse sont les suivantes :

- La dialyse péritonéale est une méthode douce qui ne nécessite pas d'abord vasculaire et permettant une dialyse à domicile pendant quelques années. Le péritoine est ici utilisé comme une membrane de dialyse afin de réaliser des échanges basés sur l'osmose et la diffusion, grâce à une solution hyperosmolaire. Cette technique permet de ralentir la perte de la diurèse. De plus, elle peut être réalisée manuellement le jour, ou par une technique automatisée la nuit.

- L'hémodialyse, permettant un échange principalement diffusif d'eau et de solutés de faible poids moléculaire entre le sang et un liquide de dialyse circulant en sens inverse. Le dialysat produit permet d'ajuster la composition en éléments à épurer. Un transfert convectif est également présent, permettant une soustraction d'eau et de sodium.

- L'hémofiltration, basée sur un échange uniquement convectif, permet un transfert de solutés et de solvant sous l'effet d'une pression hydrostatique. Cette technique est efficace lors de l'épuration de composés de poids moléculaires moyens, mais nécessite une solution de substitution.

- L'hémodiafiltration, basée sur les échanges convectifs et diffusifs, associe les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration pour une épuration efficace des déchets de bas poids et de haut poids moléculaire.

- Hémofiltration et hémodiafiltration nécessitent de grandes quantités de liquide de substitution. Dans le cadre de la prise en charge dans les unités d'hémodialyse chronique, ce liquide est fabriqué en ligne à partir du dialysat.

Notre travail portera sur les analyses de l'eau et du liquide de substitution utilisés lors de l'hémodiafiltration et de l'hémofiltration en ligne.

B. L'eau pour hémodiafiltration en ligne

L'eau utilisée en hémodiafiltration en ligne est produite de manière extemporanée dans une centrale de production d'eau de dialyse et est utilisée selon les besoins du service de dialyse. Sa production se réalise grâce à un circuit de traitement de l'eau complexe qui permet d'obtenir une eau purifiée de très haute qualité, nécessaire aux besoins des services de dialyse utilisant l'hémodiafiltration en ligne pour traiter leurs patients.

1. Le circuit de production d'eau d'hémodiafiltration en ligne

Lors de la production de l'eau utilisée en hémodiafiltration en ligne, la qualité de l'eau doit rester constante, quelle que soit la composition de l'eau du réseau de distribution publique et ses variations saisonnières ou accidentelles. Afin d'arriver à la qualité requise selon la Pharmacopée Européenne, différents procédés de traitements sont donc utilisés et combinés, à savoir :

- La microfiltration.
- Les adoucisseurs.
- Les colonnes et le filtre à charbon actif.
- Les colonnes échangeuses d'ions.
- L'osmose inverse.
- L'ultrafiltration.

Un surpresseur, visible ci-dessous, est utilisé en début de chaîne pour puiser l'eau provenant du réseau de distribution urbain et garantir un débit constant dans tout le circuit de production d'eau pour HDF en ligne.



Figure 8 : compresseur d'eau

Les photos et schémas suivants montrent les installations des centrales de production d'eau de dialyse des hôpitaux de l'AP-HM « La Conception » et « La Timone, Dialyse Pédiatrique ».

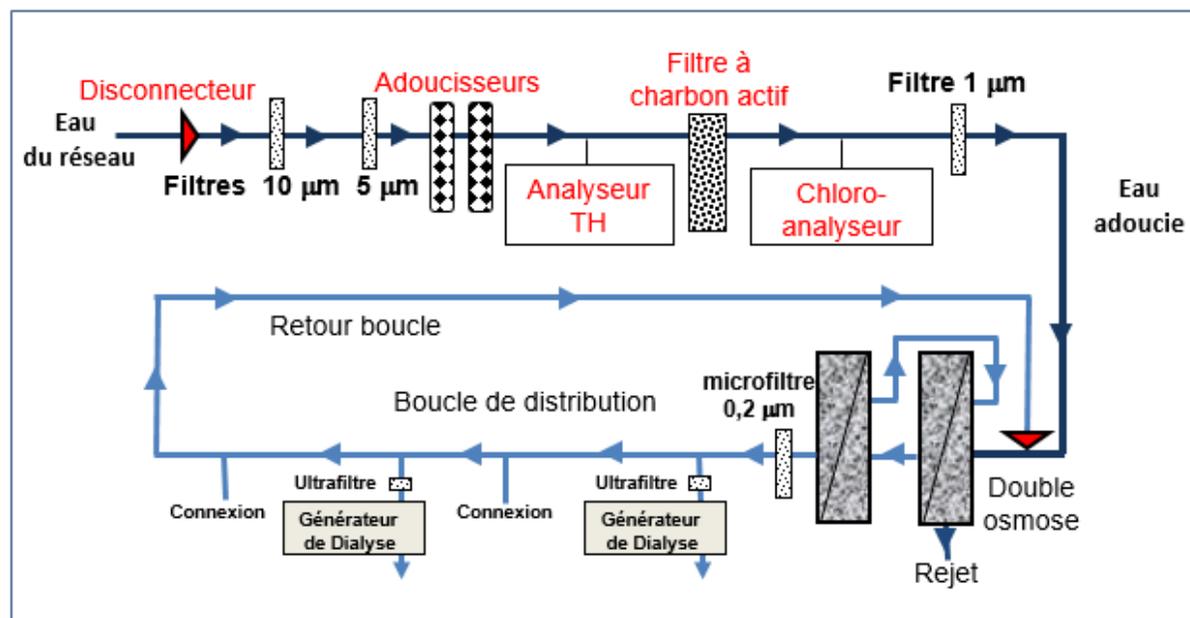
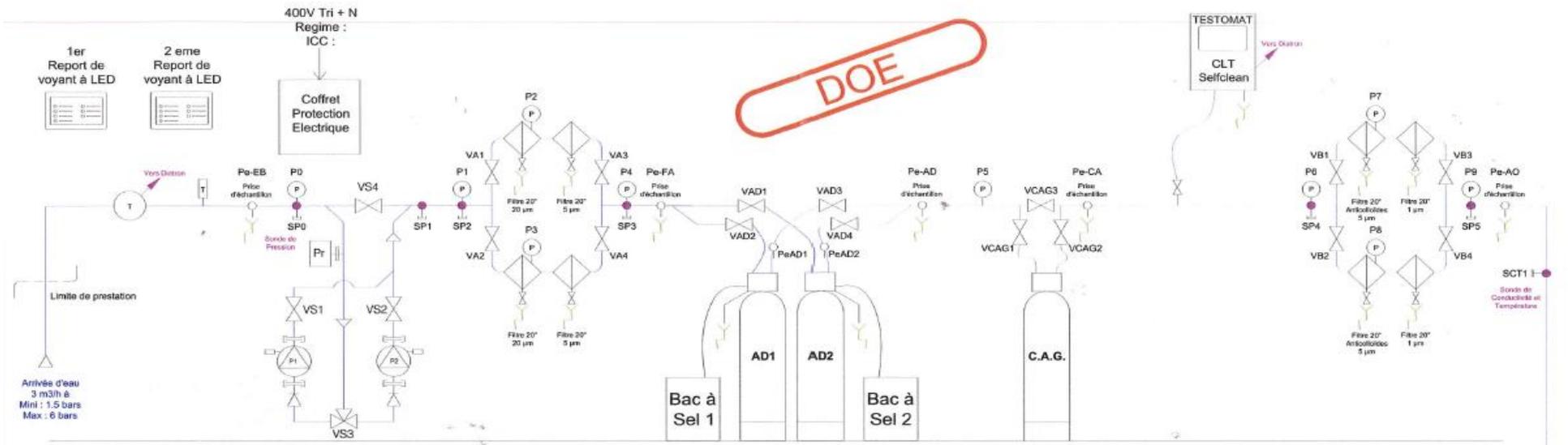


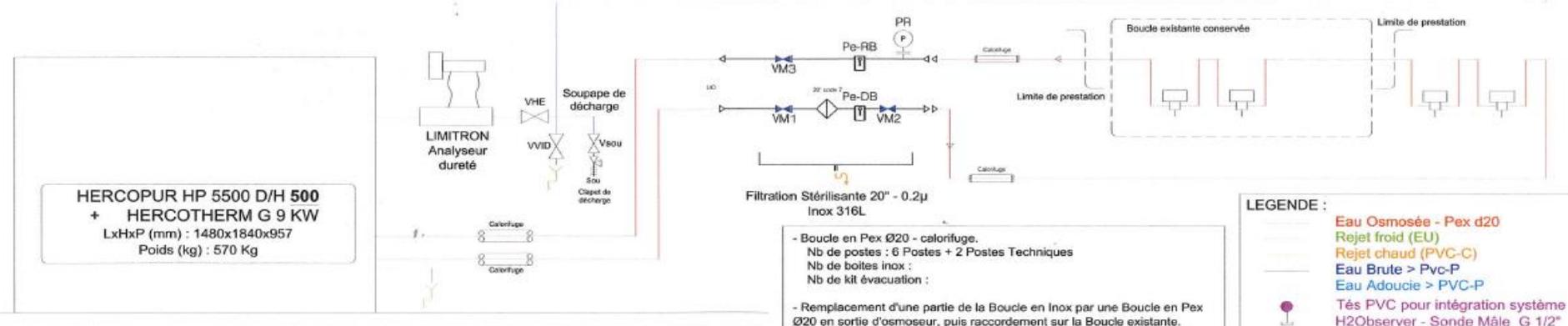
Figure 9 : Schéma d'une installation centralisée de production d'eau bi-osmosée pour hémodialyse⁽¹⁰⁾

Dans un service de réanimation les sites de connexions (1 par chambre) sur la boucle de distribution d'eau pour hémodialyse sont souvent plus nombreux que les générateurs disponibles.

Chaque générateur est équipé d'un ou plusieurs ultrafiltres.



- Turbine 1" de comptage avec renvoi
- Duplex Surpresseur CRIE 3-5
- Filtration A 20 µm et 5 µm
- Duplex Adoucisseur 10x54" - 50L
- Colonne C.A.G. 14x65" - 74L
- TESTOMAT CLT Selfclean avec renvoi
- Filtration B 5 µm Anticolléoïdes et 1 µm



HERCOPUR HP 5500 D/H 500
 + **HERCOTHERM G 9 KW**
 LxHxP (mm) : 1480x1840x957
 Poids (kg) : 570 Kg

- Boucle en Pex Ø20 - calorifuge.
- Nb de postes : 6 Postes + 2 Postes Techniques
- Nb de boîtes inox :
- Nb de kit évacuation :
- Remplacement d'une partie de la Boucle en Inox par une Boucle en Pex Ø20 en sortie d'osmoseur, puis raccordement sur la Boucle existante.

LEGENDE :

- Eau Osmosée - Pex d20
- Rejet froid (EU)
- Rejet chaud (PVC-C)
- Eau Brute > PVC-P
- Eau Adoucie > PVC-P
- Tés PVC pour intégration système H2Observer - Sonde Mâle G 1/2"



CH La Timone - Marseille

Schéma de principe traitement d'eau

D	--/--/----	---	---	
C	--/--/----	---	---	
B	19 Novembre 2020	S.G.	S.G.	MAJ pour DOE
A	28 Septembre 2020	S.G.	S.G.	MAJ pour exécution
0	05 Aout 2020	S.G.	S.G.	Première émission
Ind.	Date	Nom	Modification	
n° de plan : TE 2010TIMO-001 - CH La Timone -Schema de Principe-revB		Echelle :	---	Format : A3

Figure 10 : schéma de principe de traitement d'eau ; CH La Timone Marseille

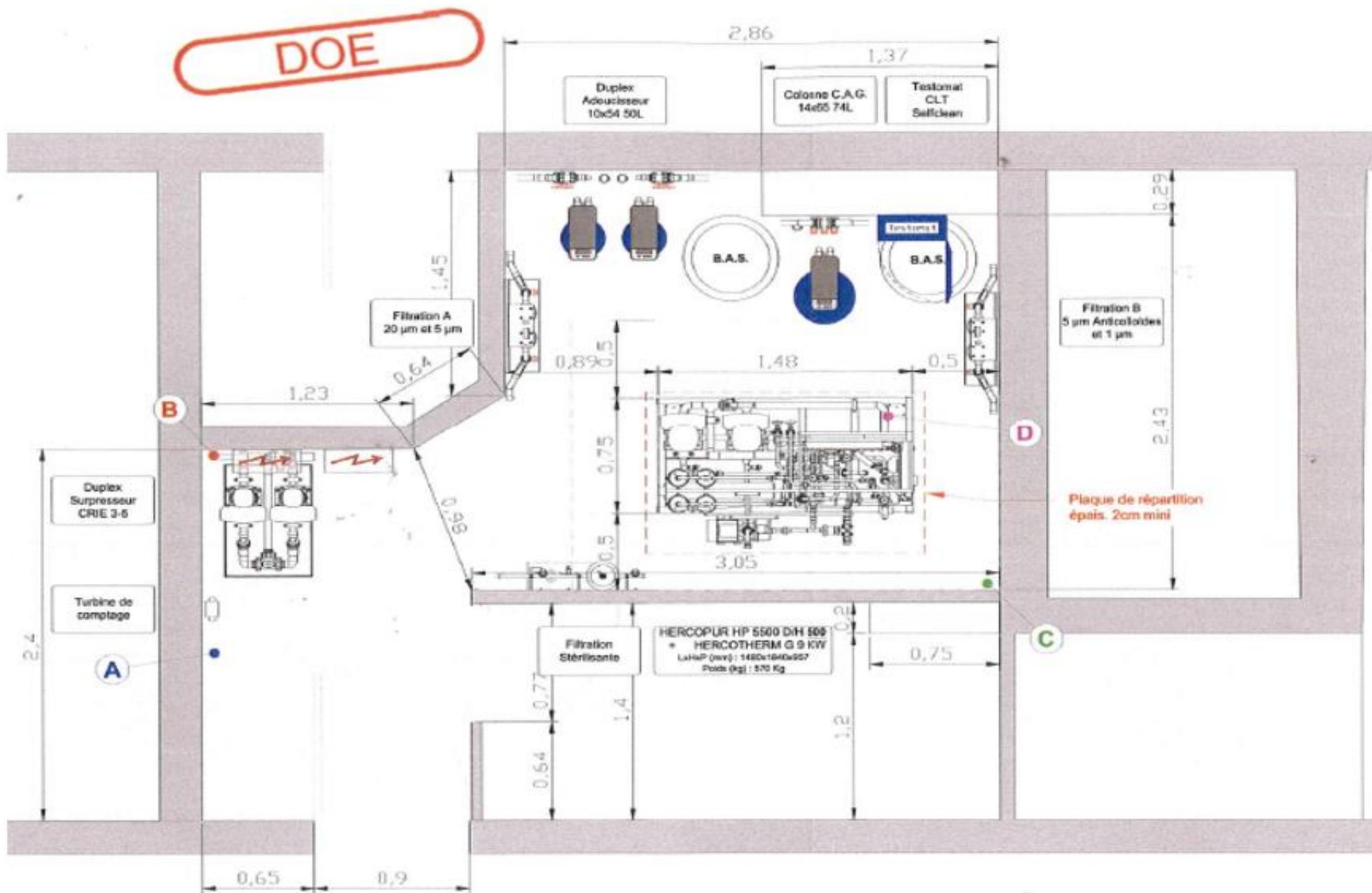


Figure 11 : plan de la centrale de production d'eau de dialyse ; CH La Timone Marseille

La chaîne de production de l'eau commence par un pré-traitement comprenant la microfiltration, le passage par les adoucisseurs, et la filtration sur charbon actif. Le traitement à proprement parler de l'eau correspond aux étapes d'échanges d'ions, à l'osmose inverse, puis à l'ultrafiltration.

a. Le pré-traitement de l'eau

i. La microfiltration

Dans la centrale de production de l'eau, la microfiltration est utilisée pour stériliser l'eau.

Elle permet de séparer les composants solides présents dans l'eau pour protéger l'ensemble des installations du circuit du colmatage ainsi que d'une contamination. Les différents filtres sont remplacés tous les 3 mois.



Figure 12 : micro filtres

Cette microfiltration utilise des filtres caractérisés par différents seuils de rétention pour réaliser un tamisage progressif : un filtre de 10 µm (ou 20 µm, selon les fabricants), puis un filtre de 5 µm pour retenir les impuretés présente dans l'eau de la ville. Ces filtres effectuent une filtration grossière dans un premier temps pour épurer l'eau des grosses molécules qu'elle contient et protéger le système en aval d'un colmatage, et dans un second temps enlever les molécules de taille moyenne telles que les émulsions.

Une ultrafiltration sur un filtre absolu de 1 μm est ensuite utilisée, après un passage dans les colonnes et le filtre à charbon actif, pour retenir les particules de charbon actif et réaliser une filtration fine. Cette ultrafiltration, qui sera détaillée plus bas, permet d'éliminer la quasi-totalité des molécules non désirées. Ce filtre absolu garantit qu'aucun élément de taille supérieure à 1 μm n'est présent dans l'eau.

Enfin, après son passage à travers les différents filtres, l'adoucisseur, et l'osmoseur inverse, une ultrafiltration avec une membrane de 0,22 μm est effectuée pour garantir la stérilité et le caractère apyrogène de l'eau. Cette étape sera également détaillée plus tard.

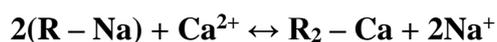
ii. Les adoucisseurs

Après avoir été filtrée par les filtres de 10 μm et 5 μm , l'eau est envoyée dans les adoucisseurs. Ces derniers permettent de réduire la dureté de l'eau et de protéger les membranes d'osmose inverse, très fragiles.



Figure 13 : adoucisseurs

Les adoucisseurs, qui ont une taille adaptée à la quantité d'eau produite et au débit, contiennent des résines échangeuses d'ions cationiques pour retenir le magnésium, le calcium ainsi que les cations polyvalents. Ces cations sont échangés contre un ion sodium Na^+ , comme le montre la réaction ci-dessous. Dès lors que tout le sodium de ces résines a été échangé, les membranes doivent être régénérées en y ajoutant une solution concentrée de NaCl pour déplacer l'équilibre de la réaction ci-dessous vers la gauche.



De la gauche vers la droite, cette équation montre la phase d'adoucissement : on fixe le Calcium (Ca^{2+}) ou le magnésium (Mg^{2+}) contre 2 ions sodium (Na^+). Dans l'autre sens, de droite à gauche, on voit la phase de régénération de la résine.

Cette étape est très importante. En effet, elle permet de retenir le calcium et de protéger les membranes d'osmose en aval d'un colmatage dû à une agrégation de calcium dans celles-ci.

La mesure de la dureté de l'eau adoucie sortant permet de contrôler l'efficacité de l'adoucisseur.

Cependant, à la sortie de ces adoucisseurs, l'alcalinité ainsi que la minéralisation globale de l'eau resteront les mêmes qu'avant son passage dans l'adoucisseur : on aura le même nombre de charges à l'entrée qu'à la sortie de l'adoucisseur.

iii. La filtration au charbon actif

Les colonnes à charbon actif sont placées après les adoucisseurs pour retenir et éliminer par adsorption les substances organiques dissoutes telles que les sulfites, les pesticides, les composés aromatiques, les hydrocarbures, et les métaux lourds.



Figure 14 : filtre à charbon actif

De plus, elles permettent de déchlorer l'eau. En catalysant la réaction d'oxydation de l'eau par le chlore libre, ces colonnes retiennent éliminent le chlore et les chloramines selon la réaction suivante :



De la même manière, en cas de contact avec des chloramines, il se produit une décomposition de ceux-ci en diazote et en acide chlorhydrique.

Le chlore étant très agressif pour les membranes d'osmose, son élimination pendant cette étape permet de protéger ses membranes.

Le pouvoir adsorbant du charbon actif provient de ses caractéristiques : le fait d'être très peu polaire, voire apolaire, lui procure une faible affinité pour l'eau mais augmente sa surface et ses capacités d'adsorption pour les produits non polaires, même en présence d'eau. Les micropolluants présent dans l'eau se fixeront sur les sites d'adsorption du charbon actif grâce à des liaisons physiques de Van der Waals ainsi que des liaisons chimiques covalentes. Cependant, à partir d'un certain seuil, ces polluants ne sont plus retenus. Le charbon actif doit alors être régénéré.

Un filtre à charbon actif est disposé à la fin de ce circuit pour offrir une sécurité supplémentaire.

Enfin, après son passage dans les colonnes à charbon actif, la teneur en chlore de l'eau est analysée par un automate Testomat 2000®, pour prévenir tout incident lié à la toxicité du chlore et des chloramines.



Figure 15 : Testomat 2000

iv. L'ultrafiltration

La prolifération bactérienne dans les filtres précédents peut parfois être élevée. C'est pourquoi un système de filtration efficace doit être placé en aval du filtre à charbon, pour éviter la migration des bactéries.

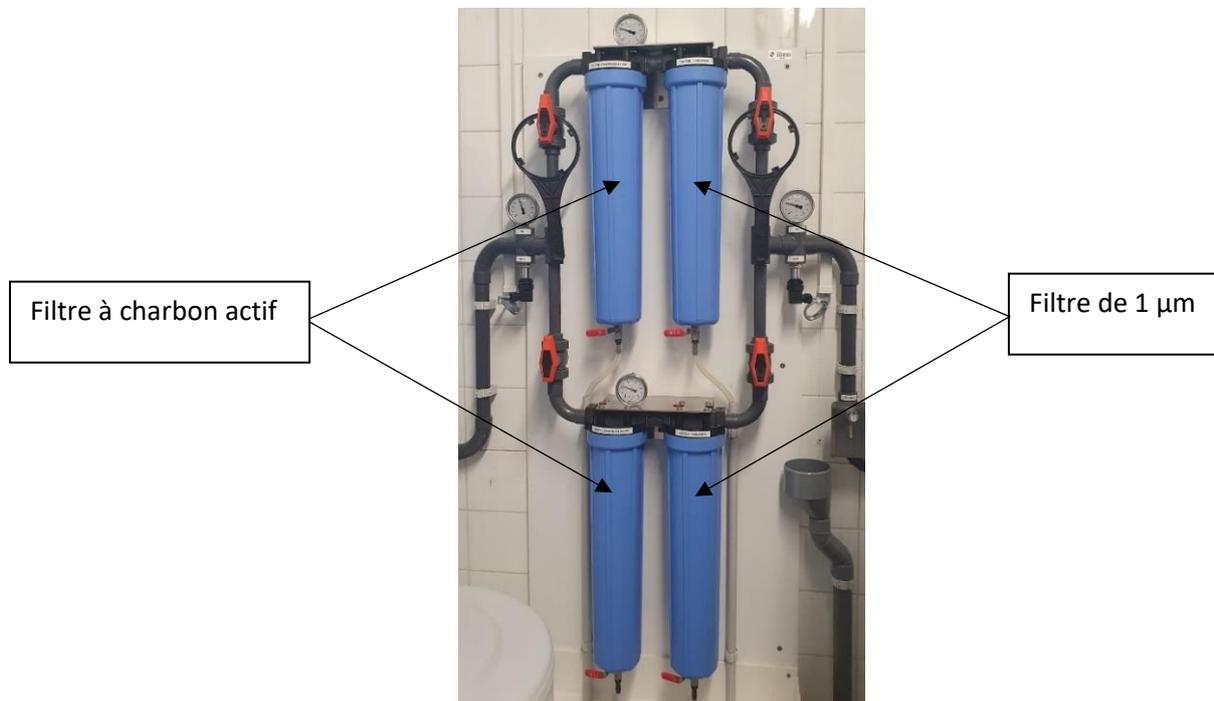


Figure 16 : Filtre à charbon actif et ultrafiltre

Une ultrafiltration sur un filtre absolu de 1 μm est donc effectuée à la sortie du filtre à charbon. Elle est utilisée pour retenir d'éventuelles particules de charbon actif qui se seraient détachées du filtre, mais surtout pour garantir la stérilité et le caractère apyrogène de l'eau en éliminant les molécules organiques complexes et macromolécules, les colloïdes, les pyrogènes, et les micro-organismes et les virus.

Son emplacement en amont des modules d'osmose inverse permet ici d'éviter la contamination bactérienne et de protéger l'installation d'éventuelles particules de charbon actif.

b. Le traitement de l'eau

i. La dé-ionisation

Cette étape n'est pas réalisée à la centrale de production d'eau de dialyse de l'hôpital de la Conception - AP-HM, l'osmose inverse étant suffisante sur le plan de l'efficacité. C'est également la seule méthode préconisée par la réglementation sur la dialyse ⁽¹¹⁾.

La dé-ionisation de l'eau permet d'aboutir à une déminéralisation totale.

Il existe différents types de résines permettant ces échanges :

- Les résines échangeuses de cations, qui échangent un ion hydrogène contre un cation.
- Les résines échangeuses d'anions, qui échangent un ion hydroxyle contre un anion.
- Les résines à lit mélangés.

Les résines à lit mélangés sont créées par la réunion des résines échangeuses d'anions et les résines échangeuses de cations.

Les ions Hydrogènes H^+ et les ions Hydroxyles HO^- sont échangés respectivement contre un anion et un cation. Puis, ces ions H^+ et HO^- se combinent pour former de l'eau très pure, dont la qualité est bien supérieure à celle de l'eau produite par des résines à lit séparés. Cependant, les résines à lit séparés sont moins chères à l'achat et à l'entretien.

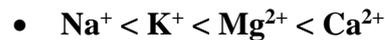
Les résines utilisées sont caractérisées par :

- Leur pouvoir d'échange, qui représente la masse d'ions fixés par unité de volume et qui s'exprime en équivalents-gramme par litre. Leur capacité dépend de la résine utilisée ainsi que des conditions opératoires.
- Le flux ionique, qui est le nombre de mEq de sels traités par litre de résine et par heure.
- Le taux de régénération, qui est la masse de réactif utilisée pour régénérer la résine échangeuse d'ions.
- La fuite ionique, qui représente la différence de concentration en ions à l'entrée et à la sortie de la colonne. Cette fuite ionique s'exprime en pourcentage.

La régénération des résines s'effectue lorsqu'une résine est saturée. Les ions précédemment fixés sont alors relargués.

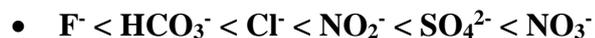
Le relargage s'effectue plus ou moins facilement, selon l'affinité des ions pour la résine.

Ainsi, pour des résines cationiques, les ions Na^+ sont libérés en premiers et les ions Ca^{2+} sont libérés en dernier :



Pour ces résines, la régénération se fait grâce à une solution concentrée d'acide chlorhydrique ou sulfurique.

De la même manière, pour les résines anioniques, les ions F^- sont libérés en premiers alors que les ions NO_3^- le sont en derniers.



La régénération de ces résines s'effectue grâce à une solution concentrée d'hydroxyde de sodium.

Les cartouches de résines échangeuses d'ions sont susceptibles d'être contaminées par des bactéries. Cependant, les processus de régénérations étant fréquents, le souci de la bonne maintenance n'est pas bactériologique mais physico-chimique. Des conductimètres permettent de mesurer la résistivité de l'eau afin de ne pas dépasser la capacité d'échange des résines.

Dans le système ici présent, un automate Limitron® teste la teneur en calcium pour vérifier la dureté de l'eau avant son passage dans l'osmoseur.



Figure 17 : Limitron

ii. L'osmoseur

Dans une centrale de production d'eau de dialyse, l'osmoseur permet de réaliser une bi-osmose inverse pour garantir une épuration quasi-totale des substances organiques ou minérales dissoutes, des métaux lourds, des bactéries, des pyrogènes, des endotoxines, et des particules. Son efficacité, qui n'est pas absolue, s'exprime en pourcentage vis-à-vis d'un composé.

- L'osmose correspond au transfert d'un solvant du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré à travers une membrane semi-perméable séparant 2 compartiments liquidiens de concentrations différentes.
- Au contraire, l'osmose inverse permet de faire migrer le solvant à travers la membrane semi-perméable vers le milieu le moins concentré en appliquant une pression au moins 2 fois supérieure à la pression osmotique sur la solution à purifier. Ce type d'osmose permet de produire une eau très pure.
 - o L'efficacité de l'osmose inverse est influencée par différents facteurs :
 - La pression : plus la pression est élevée, plus le débit augmente. Cependant, les membranes ne supportent généralement pas les pressions supérieures à 30 bars.
 - La température : la viscosité de l'eau dépend de la température. Par conséquent, la température influence le débit de l'eau épurée.
 - La salinité initiale de l'eau brute : plus la salinité de l'eau est importante initialement, plus la capacité d'épuration en sels de la membrane d'osmose diminue.
 - Le pH : la rétention de certains ions tels que le fluor et les bicarbonates dépend du pH.
 - Les agents chimiques : les membranes d'osmose sont détériorées par le chlore : les membranes en polyamides aromatiques sont sensibles à des concentrations en chlore de 0,2 mg/l alors que celles en acétate de cellulose supportent des concentrations jusqu'à 20 mg/l. Cette sensibilité des membranes impose un pré-traitement de l'eau vis-à-vis du chlore grâce à des colonnes et un filtre à charbon actif placés en amont de l'automate d'osmose inverse.

- Le calcium et le magnésium : lorsqu'ils sont sous forme de carbonates insolubles, le calcium et le magnésium entartrent les membranes et risquent de les colmater. Un pré-traitement de l'eau avec un adoucisseur est nécessaire en amont de l'automate d'osmose inverse. Ce module d'adoucisseur est placé en amont du filtre à charbon actif.
- La nature de la membrane : le type de membrane et sa composition peut influencer le débit, le taux de compactage, l'hydrolyse de la paroi, et la perméabilité à l'eau pure.



Figure 18 : Osmoseur

Dans un premier temps, un lavage de l'osmoseur via un tampon est effectué.

Puis, l'eau désionisée est envoyée à haute pression (13 bars dans ce cas) dans l'osmoseur pour qu'elle puisse y subir une osmose inverse. Les éléments colloïdaux de taille supérieure ou égale à 5 μm sont retenus, ainsi que les substances organiques ayant une masse moléculaire supérieure à 200 Da.

Un balayage simultané et une fuite à l'égout permettent d'éviter le colmatage des membranes d'osmose et de l'installation. Cette fuite d'éléments à éliminer crée alors une perte d'eau. Les pertes sont dues à une élimination des déchets pour protéger les installations.

Enfin, après cette première osmose inverse, l'eau osmosée produite est injectée dans un second osmoseur pour y subir une seconde osmose inverse, augmentant ainsi la pureté de cette eau. L'eau ainsi produite a été traitée par une bi-osmose inverse.

On estime qu'une centrale de production d'eau de dialyse performante arrive à produire 67% d'eau bi-osmosée à partir d'eau brute.

iii. L'ultrafiltration

A sa sortie des osmoseurs, l'eau est ultrafiltrée sur un filtre absolu de 0,22 μm . On rappelle que l'ultrafiltration est ici utilisée pour garantir la stérilité et le caractère apyrogène de l'eau en éliminant les molécules organiques complexes et macromolécules, les colloïdes, les pyrogènes, et les micro-organismes et les virus.

Cette dernière ultrafiltration permet de garantir la stérilité de l'eau avant son départ dans la boucle de circulation de l'eau destinées aux générateurs de dialyse.



Figure 19 : Ultrafiltre de 0,22 μm

La centrale de production d'eau de dialyse fonctionne quasiment en continu et a un débit maximum pour permettre aux services de soin d'utiliser tous les générateurs de dialyse en même temps, bien que la plupart du temps, ces générateurs de dialyse ne sont pas tous utilisés simultanément. Il en résulte qu'une partie de l'eau produite par bi-osmose inverse n'est pas utilisée à la fin de la boucle de circulation.

Plutôt que de la jeter à la fin de la boucle, cette eau de très haute qualité retourne dans la centrale de production et est réinjectée dans les osmoseurs pour y subir une nouvelle bi-osmose inverse et une nouvelle ultrafiltration sur le filtre de 0,22 µm. Elle est ainsi recyclée sans danger et utilisable à nouveau pour les services de dialyse.

c. Les différents points de contrôles

Les automates composant la chaîne de production d'eau pour hémodiafiltration en ligne sont surveillés quotidiennement grâce à différents marqueurs :

- Les adoucisseurs.

Leur fréquence de contrôle doit être basée sur la dureté de l'eau provenant du réseau de distribution urbain et sur la capacité de l'adoucisseur. Ainsi, la mesure de la dureté totale de l'eau est effectuée au moins 1 fois par jour. Elle ne doit pas être supérieure à 1 ppm.

De plus, la pression de l'eau est vérifiée à l'entrée et à la sortie de l'adoucisseur pour détecter une éventuelle « perte de charge », traduisant un colmatage du système.

- Les filtres à charbon actif.

Le taux de chlore et de chloramine doit être surveillé quotidiennement. Cette surveillance peut s'effectuer par un automate Testomat 2000® pour vérifier que les taux ne sont pas supérieurs à 0,1 mg/L.

- L'osmoseur.

C'est une pièce maîtresse de l'installation, très sensible aux polluants. Les membranes d'osmose sont très sensibles et supportent mal le colmatage. Ainsi, il est nécessaire de le rincer à contre-courant régulièrement pour éliminer les agrégats présents à la surface des membranes. Ici aussi, les variations de pressions et de débits sont surveillées pour détecter précocement un colmatage du système et protéger les membranes d'osmose.

- Le dé-ioniseur.

Les résines échangeuses d'ions permettent de désioniser l'eau. Une eau riche en ions est conductrice d'électricité, alors qu'une eau pure présente une forte résistance face à un courant électrique. Des conductimètres permettent d'estimer l'efficacité de la déionisation par le taux de rejet de l'eau, qui est calculée à partir des conductivités de l'eau entrante et de l'eau sortante. Ces conductimètres permettent également de mesurer la résistivité de l'eau afin de ne pas dépasser la capacité d'échange des résines. Les pressions à l'entrée et à la sortie du dé-ioniseur sont ici aussi surveillées afin d'éviter un colmatage.

- Les différents filtres.

Les filtres nécessitent évidemment d'être changés régulièrement. Une variation importante de pressions de part et d'autre d'un filtre traduit la nécessité de le changer. Généralement, les filtres sont changés tous les 3 mois. Ce délai peut varier en fonction des volumes traités et de la qualité initiale de l'eau provenant du réseau de distribution urbain.

- La pasteurisation.

Enfin, le circuit entier de production de l'eau est désinfecté régulièrement afin d'empêcher la prolifération de bactéries et la formation d'un biofilm.

La technique choisie au sein de l'AP-HM pour désinfecter les installations est la chaleur.

Lorsque les séances de dialyse sont terminées, une pasteurisation du réseau (filtres, canalisations et boucle de distribution) est effectuée quotidiennement la nuit grâce à de l'eau chaude osmosée. Une cuve d'eau osmosée chauffée à 90°C se déverse dans le réseau de production et de distribution pendant 2 heures afin d'éliminer les bactéries. On estime qu'une désinfection est efficace si elle réduit la charge bactérienne d'au moins 5 log₁₀, soit une élimination d'environ 99,999% des espèces microbiennes présentes dans le réseau de production/distribution de l'eau de dialyse. La charge d'espèces virales et fongiques, elle, doit être réduite d'au moins 4 log₁₀, et la charge en spores doit être réduite de 3 log₁₀.

L'osmoseur, quant à lui, est pasteurisé 1 fois par semaine à 95°C pendant 30mn.

La température détermine le temps de circulation de l'eau dans le circuit. Ainsi, certains centres de dialyse préféreront chauffer à des températures plus faibles (80-85°C) pendant de plus longues durées (entre 2 et 4 heures) afin d'arriver à éliminer efficacement les bactéries présentes dans le réseau.

Pour déterminer le temps de pasteurisation et la température de l'eau nécessaire, la norme ISO 23500-2014 ⁽¹²⁾ a déterminé le concept du A₀, représentant la quantité de chaleur transmise pendant 1 seconde à 80°C.

Selon « Heat disinfection in dialysis » ⁽¹³⁾, un A₀ de 12 000 est nécessaire pour réduire la concentration en micro-organismes inactivés, en suspension ou fixé de 5 log₁₀.

Ainsi, le tableau suivant peut-être émis pour faciliter la détermination de la température et du temps nécessaires pour la désinfection d'un circuit de production d'eau de dialyse.

Tableau 2 : temps nécessaire à la désinfection du circuit

Dose A ₀ = 12 000			
T(°C)	Temps (minutes)	T(°C)	Temps (minutes)
80	200	88	31,6
81	158,8	89	25,2
82	126	90	20
83	100,2	91	15,88
84	79,6	92	12,6
85	63,2	93	10,02
86	50,2	94	7,96
87	39,8	95	6,32

En cas d'urgence médicale, la pasteurisation peut être stoppée et le circuit de production d'eau peut être redémarré rapidement (en moins de 30mn) afin d'effectuer une dialyse en urgence. Le temps de redémarrage du circuit correspond au temps nécessaire pour revenir à une température normale dans le circuit de distribution de l'eau de dialyse. Ce temps correspond aussi approximativement au temps nécessaire pour que l'équipe soignante puisse mettre en place l'abord artériovoineux nécessaire à la séance de dialyse du patient.

Résumé

L'eau pour hémodiafiltration en ligne est produite à partir d'eau potable provenant du réseau de distribution urbain. Elle subit un pré-traitement puis un traitement avant d'avoir une composition de qualité pharmaceutique respectant les exigences de la Pharmacopée Européenne et de pouvoir être utilisée en toute sécurité.

Le pré-traitement de l'eau comprend 4 étapes différentes.

Dans un premier temps, l'eau est micro-filtrée afin de séparer les composants solides présents dans l'eau et pour protéger les installations du circuit d'un colmatage. Vient ensuite une étape d'adoucissement qui réduit la dureté de l'eau afin de protéger les membranes d'osmose inverse. Puis une filtration au charbon actif est effectuée afin de retenir et éliminer les substances organiques et retenir le chlore. Enfin, une ultrafiltration sur un micro-filtre est effectuée afin de prévenir les installations d'osmose inverse d'une contamination bactérienne et de retenir d'éventuelles particules de charbon actif. Cette microfiltration permet de garantir une eau stérile et apyrogène. Ces étapes ont pour objectif principal de protéger les installations du circuit de traitement de l'eau d'une, et plus particulièrement les membranes d'osmose inverse.

Le traitement de l'eau comprend 3 étapes.

En sortie de pré-traitement, l'eau subit une dé-ionisation grâce à des résines échangeuses d'ions, non imposée par les recommandations, afin d'aboutir à une eau totalement déminéralisée. Puis une bi-osmose inverse est effectuée afin de garantir une épuration quasi-totale des substances organiques ou minérales dissoutes, des métaux lourds, des pyrogène, des bactéries, des endotoxines et des virus. A la fin de cette étape, une dernière ultrafiltration sur un micro-filtre stérilisant est effectuée. Cette ultrafiltration permet de garantir le caractère stérile et apyrogène de l'eau bi-osmosée avant son départ dans la boucle de distribution d'eau destinée aux générateurs de dialyse, aux lits des patients.

Enfin, afin de respecter la réglementation concernant les eaux pour hémodiafiltration, et pour assurer la sécurité des installations, un contrôle des installations est réalisé régulièrement et une pasteurisation du circuit est effectuée quotidiennement.

2. Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques de l'eau de dialyse

En France, la production d'eau destinée à la dialyse est règlementée. Cette règlementation, éditée par différentes instances, est présente tout au long du processus de fabrication et d'utilisation de cette eau. Elle guide également les professionnels de santé dans leur pratique quotidienne afin de s'assurer de la qualité et de la sécurité des soins.

a. La règlementation

Une centrale de production d'eau destinée à l'hémodiafiltration en ligne nécessite un entretien ainsi qu'un contrôle des installations rigoureux. La circulaire AFSSAPS n° 2000-337 ⁽¹⁴⁾ relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux » est un support permettant d'arriver à sécuriser le circuit de production de l'eau.

Il est indispensable de s'assurer que les limites de qualité sont respectées par l'analyse périodique d'échantillons et le suivi de nombreux éléments. Il faut aussi vérifier que la conception et le fonctionnement des dispositifs de traitement de l'eau assurent, entre 2 prélèvements, le maintien de la qualité de l'eau produite.

Cette vérification est d'autant plus nécessaire car la composition de l'eau provenant du réseau de distribution urbain peut varier selon les saisons et les contaminations ponctuelles, mais aussi car le circuit de production de l'eau vieillit et que les interventions d'entretien/maintenance et de réparations peuvent perturber son bon fonctionnement.

En France, les eaux destinées à l'hémodiafiltration en ligne proviennent du réseau d'eau urbain puis sont traitées par le système décrit précédemment afin d'aboutir à une eau de qualité pharmaceutique nécessaire à la dialyse.

La qualité de cette eau urbaine est soumise à des critères basés sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui sont appliqués grâce à un arrêté ministériel relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine ⁽¹⁵⁾. Cet arrêté ministériel transpose en droit national la directive Européenne 98/83/CE ⁽¹⁶⁾.

L'annexe 1 et l'annexe 2 de cet arrêté présentent les paramètres physico-chimiques à analyser ainsi que les valeurs normales définies pour ces éléments dans les eaux destinées à la consommation humaine.

L'arrêté relatif aux modalités d'instauration d'un simple périmètre de protection immédiate pour les captages d'eau destinées à la consommation humaine ⁽¹⁷⁾ publié au Journal Officiel de la République Française présente une mise à jour de certaines valeurs normales des éléments analysés par les méthodes physico-chimiques.

Ainsi, les eaux urbaines traitées et destinées à l'hémodiafiltration en ligne sont soumises à un contrôle physico-chimique et microbiologique rigoureux, décrit dans :

- La Pharmacopée Européenne ⁽¹⁸⁾ (dernière édition en cours), monographie n°1167.
- Le Code de la Santé Publique (CSP).
- Les circulaires AFSSAPS :
 - 2000-311 du 07/06/2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé ⁽¹⁹⁾.
 - 2000-337 du 20/06/2000, relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux ⁽²⁰⁾.
 - 2007/52 du 30/06/2007 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé ⁽²¹⁾.
- La directive MDD 93/42/CE ⁽²²⁾.
- La norme AFNOR NF S93-315 ⁽²³⁾.

Ainsi, la réglementation prévoit une analyse physico-chimique des éléments pouvant correspondre à la suivante :

Tableau 3 : valeurs normales admises en fonction du type d'eau (24) ; (25) ; 26) ; (27) ; (28) ; (29)

	Eau Brute du réseau urbain	Eau osmosée
Eléments	Références de qualité a, a bis, et b	Norme Pharmacopée Européenne ¹
Substances Oxydables	5,0 mg/L en O ₂	Essai limite
Chlore total	/	< 0,1 mg/L
Nitrites ²	0,1 mg/L	< 0,005 mg/L
pH	6,5 ≤ pH ≤ 9,0	4,4 < pH < 7,4
Ammonium	0,1 mg/L	< 0,2 mg/L
Fluorures	1,5 mg/L	< 0,2 mg/L
Chlorures	250 mg/L	< 50 mg/L
Sulfates	250 mg/L	< 50 mg/L
Nitrates ^{a.bis}	25 mg/L	< 2 mg/L
Phosphates ²	/	< 5mg/L
Sodium	200 mg/L	< 50 mg/L
Potassium	/	< 2 mg/L
Calcium	100 mg/L	< 2 mg/L
Magnésium	/	< 2 mg/L
Zinc	5 mg/L	< 100 µg/L
Fer ³	200 µg/L	< 100 µg/L
Cadmium ⁴	5 µg/L	< 1 µg/L
Cuivre ⁴	1 mg/L	< 100 µg/L
Aluminium	200 µg/L	< 10 µg/L
Plomb ⁴	10 µg/L	< 5 µg/L
Mercure	1 µg/L	< 1 µg/L

b. L'eau assimilée à un dispositif médical

Lors d'une séance d'hémodialyse, le sang des patients est exposé indirectement à 140-180 L d'eau au travers de la membrane semi-perméable permettant la dialyse. L'évolution des techniques d'hémodialyse depuis les années 1970 ayant permis l'augmentation de l'espérance de vie des patients dialysés, des phénomènes d'accumulations au long cours de toxiques et de contaminants véhiculés par l'eau a été observée.

Dès lors, l'amélioration et la surveillance de la qualité de l'eau utilisée pour créer les bains de dialyse est devenue une priorité.

La qualité de cette eau, destinée à être mise en contact avec le sang des patients lors des séances d'épuration extra-rénale pour traiter l'insuffisance rénale terminale, est sous l'entière responsabilité du pharmacien. Ainsi, l'eau de dialyse peut être assimilée à un dispositif médical.

A ce jour, les contaminants de l'eau pour hémodialyse sont classés en 3 groupes ⁽³⁰⁾ :

- Les bactéries et substances pyrogènes.
- Les contaminants inorganiques solubles.
- Les contaminants organiques solubles.

i. Les bactéries et substances pyrogènes

Bactéries, virus et organismes inférieurs sont inévitablement présents dans l'eau, même traitée par HD. Les bactéries vivantes ne peuvent franchir une membrane de dialyse basse perméabilité intacte (attention, il y a un risque de passage avec les membranes à haute perméabilité). Ce n'est donc pas la bactériémie mais la diffusion à travers le dialyseur d'agrégats moléculaires pyrogènes que redoutent les cliniciens. En effet, pour une seule bactérie révélée vivante et revivifiable en laboratoire après prélèvement de l'eau, il est couramment décompté 50 à 500 bactéries mortes circulantes, et un grand nombre de biofilm tapissant le circuit de production d'eau.

La probabilité de formation d'un biofilm au cours du temps est dépendante de :

- La contamination bactérienne et planctonique.
- La rugosité ou le polissage des tuyauteries, favorisant l'adhésivité des bactéries

- La capacité du micro-organisme à stationner, fonction directe de la turbulence hydraulique.
- La disponibilité de certains nutriments : extraits carbonés de minéraux des plastiques, joints, particules divers, oxygène dissout...
- La fréquence de désinfection du système.

La production d'eau pour hémodialyse et surtout pour hémodiafiltration doit évoluer vers les procédures inspirées des « Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique de produits stériles », ce qui inclut des nettoyages et des désinfections rapprochées.

Norme ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ : < 100 germes/L

Le seuil maximal dans les réseaux d'eau potable est de 100 germes/ml à 20°C. Il est souhaitable que les critères d'exigence pour un réseau d'hémodialyse soient au moins aussi exigeants que pour un réseau de distribution de ville. Et ce, d'autant plus que certaines chaînes de production d'eau pour hémodialyse permettent actuellement, sans maintenance lourde, des niveaux moyens de contamination de 1 à 10 germes/100ml.

Pour pallier à ce problème et éviter une contamination, le réseau de production et de distribution d'eau est pasteurisé tous les soirs à 95°C. L'automate d'osmose inverse est quant à lui pasteurisé à 95°C une fois par semaine. Grâce à ceci, on évite la colonisation bactérienne et le développement d'un biofilm à l'intérieur du circuit de production et de distribution d'eau pour hémodialyse.

Le complément de ce dénombrement bactérien est la détermination de la teneur en pyrogènes. En l'absence de norme, il faut exiger le taux le plus faible, voire son absence. Les installations des années passées ne peuvent garantir l'apyrogénicité. En revanche, les installations récentes, performantes quant à la lutte contre la colonisation bactérienne, permettent de produire une eau qualifiée d'apyrogène qui doit être le but recherché. Il ne faut cependant pas confondre le caractère réellement apyrogène d'une eau par absence de pyrogène, d'un résultat négatif dû à un test inadapté.

Les contaminants pyrogènes sont notamment représentés par les endotoxines.

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides pyrogènes organiques issus des bactéries gram négatif qui ont la propriété de provoquer une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Cette

réponse immune se manifeste dès une très faible dose par de la fièvre, des tremblements, des frissons, une hypotension pouvant conduire à une défaillance multi-viscérale, et aboutir au décès si la quantité d'endotoxines atteint une dose suffisante.

Ces toxines sont très résistantes, thermostables, et ont un poids moléculaire compris entre 100 000 et 900 000 Da. Leur hydrolyse conduit à de plus petits morceaux de 2000 Da pouvant passer à travers la membrane de dialyse.

Leur résistance et leurs effets néfastes impliquent un contrôle très strict de leur présence dans les solutions injectables. Selon la circulaire DHOS/E4/AFSSAPS/DGS n° 2007-52 ⁽³³⁾, le seuil maximal d'endotoxines dans les eaux destinées à la dialyse est de 0,25 UI/ml.

ii. Les contaminants inorganiques solubles

Cette catégorie de contaminants regroupe les cations et les anions.

○ Les cations :

Sodium et Potassium :

Le sodium et le potassium, qui peuvent être relargués en quantité importante par les résines échangeuses d'ions saturées, sont à l'origine d'accidents graves : HTA, œdème pulmonaire, vomissements, confusion, tachycardie, tachypnée, coma et mort.

Na⁺ : Norme ⁽³⁴⁾ : 50 mg/l

Seuil limite de toxicité : 300 mg/l

K⁺ : Norme ⁽³⁵⁾ : 2 mg/l

Calcium et Magnésium :

Le calcium et le magnésium sont responsable du syndrome de « l'eau dure », caractérisé par nausées, vomissements, flush, hyper ou hypotension, myalgie...

Ca²⁺ : Norme ⁽³⁶⁾ : 2mg/l

Seuil limite de toxicité : 88 mg/l

Mg²⁺ : Norme ⁽³⁷⁾ : 2 mg/l

Le Titre Hydrométrique (TH) de l'eau, aussi connu sous le nom de dureté de l'eau, reflète la minéralisation de l'eau. Ce TH se calcule de la manière suivante :

$$TH = \text{TH calcium} + \text{TH magnésium} = \frac{\text{Calcium (mg. L}^{-1}\text{)}}{4,00} + \frac{\text{Magnésium (mg. L}^{-1}\text{)}}{2,43}$$

Rappels :

- TH Calcium :

1 mEq/L calcium = ½ mmol/l de Ca = 20,04 mg/l de Ca = 5°TH.

Donc 1°TH Ca = $\frac{20,04}{5} = 4,00 \text{ mg/l}$ de Ca.

- TH Magnésium

1 mEq/L Magnésium = ½ mmol/l de Mg = 12,15 mg/l de Mg = 5°TH.

Donc 1°TH Mg = $\frac{12,15}{5} = 2,43 \text{ mg/l}$ de Mg.

- Les anions :

Chlore :

Le chlore, sous forme minérale (hypochlorite) ou organique (chloramines) dénature l'hémoglobine, provoquant hémolyse, anémie hémolytique et méthémoglobinémie. Le risque est permanent car les services sanitaires municipaux peuvent être obligés de surcharger en chlore l'eau du réseau.

Cl⁻ : Norme ⁽³⁸⁾ : 0,1 mg/l

Seuil limite de toxicité : 0,25 mg/l

Fluor :

Le fluor est souvent additionné à l'eau de ville en prévention des caries dentaires. Il est un des contaminants les plus difficile à maîtriser. Les patients sont exposés à un risque d'ostéomalacie, ostéoporose et autres maladies osseuses.

F⁻ : Norme ⁽³⁹⁾ : 0,5 mg/l

Seuil limite de toxicité : 1 mg/l

Nitrates :

Les nitrates ont pour principale origine les engrais. Métabolisés en nitrites, ils sont responsables d'une hémolyse, ainsi que de méthémoglobinémie accompagnée de cyanose, hypotension et nausées.

NO_3^{2-} : Norme ⁽⁴⁰⁾ : 10 mg/l

Seuil limite de toxicité : 21 mg/l d'azote.

Sulfates :

Les sulfates, en forte concentration, peuvent attaquer les canalisations et provoquer ainsi une surenchère toxique, associant leur propre toxicité (nausées, vomissements, acidose métabolique) à celle des métaux lourds cédés par les conduits.

SO_4^{2-} : Norme ⁽⁴¹⁾ : 50 mg/l

Seuil limite de toxicité : 200 mg/l

Phosphates :

Le taux de phosphates dans les eaux de ruissellement est en général plus élevé en milieu rural qu'en milieu urbain (dû aux engrais). Il peut être artificiellement augmenté en raison de la présence de dérivés des polyphosphates utilisés dans le traitement de l'eau potable. Une hyperphosphatémie est observée chez les insuffisants rénaux. Cette hyperphosphatémie peut se traduire par une hypocalcémie, le phosphate se liant au calcium sanguin. Des crampes ainsi qu'une faiblesse musculaire peuvent alors être ressentis. L'hypocalcémie induite peut provoquer une augmentation de la PTH, et *in fine* une faiblesse osseuse. De plus, des cristaux de phosphate de calcium peuvent se créer dans les tissus humains (y compris les tissus sanguins) et provoquer une artériosclérose, pouvant aboutir notamment à des AVC et des crises cardiaques. Enfin, la formation de ces cristaux au niveau cutané peut induire un prurit intense.

La limite admissible dans l'eau pour hémodiafiltration est très inférieure à la limite toxique, afin de favoriser le passage dans le bain de dialyse des phosphates.

PO_4^{2-} : Norme ⁽⁴²⁾ : 5 mg/l

Seuil limite de toxicité : 95 mg/l

Aluminium :

L'aluminium est présent en quantité non négligeable dans l'eau de ville comme agent de floculation. Il a provoqué, chez les malades en hémodiafiltration, de nombreuses démences et encéphalopathies fatales avant d'être incriminé.

Al³⁺ : Norme Française ⁽⁴³⁾ : 30 µg/l

Norme Européenne ⁽⁴⁴⁾ : 10 µg/l

Seuil limite de toxicité : 60 µg/l

Cuivre :

Le cuivre peut être cédé par les canalisations et les générateurs pour hémodiafiltration sous l'action de l'eau acide. Il peut conduire à des nausées, maux de tête, frissons, hépatopathies et hémolyses fatales.

Cu²⁺ : Pas de norme spécifique

Seuil limite de toxicité ⁽⁴⁵⁾ : 0,49 mg/l

Zinc :

Le zinc peut provenir des canalisations dites en « acier inoxydable », sous l'action de l'eau acide. Il provoque nausées, vomissement, fièvre et anémie.

Zn²⁺ : Norme ⁽⁴⁶⁾ : 0,05 mg/l

Seuil limite de toxicité : 0,2 mg/l

Oligoéléments :

D'autres oligoéléments, tels que le cadmium, le manganèse, le strontium s'accumulent dans les tissus des hémodialysés. Les répercussions cliniques ne sont pas encore connues. La population des patients dialysés est très étudiée, cependant tout phénomène observé n'est pas obligatoirement négatif.

Ammoniaque :

Les eaux naturelles, particulièrement les eaux de surface peuvent contenir de 0,2 à 0,5 mg/l d'ammoniaque. La pluie et la neige peuvent en contenir naturellement jusqu'à 10 mg/l. La présence de quantités importantes d'ammoniaque est souvent l'indice d'une contamination par des rejets d'origine humaine (20 à 30 mg/l dans les eaux usées urbaines ou industrielles, 20 à 4 000 mg/l dans les effluents d'usine d'engrais). Une eau qui renferme plus de 0,5 mg/l d'ammoniaque est suspectée de pollution. La présence d'ammoniaque n'a jamais été à l'origine d'incident chez le dialysé. Elle peut surtout entraîner le développement de germes.

NH₃ : Norme ⁽⁴⁷⁾ : 0,2 mg/l

Seuil indicateur de pollution : 0,5 mg/l

iii. Les contaminants organiques solubles

Les chloramines, dont le rôle a été évoqué précédemment, font partie des contaminant organiques solubles potentiellement présents dans l'eau.

Habituellement, les matières organiques dissoutes dans l'eau sont les acides humiques et fulviques qui proviennent de la dégradation des matières végétales. Ces matières sont classiquement présentes sous formes de colloïdes et possèdent un pouvoir colmatant élevé. Ce pouvoir colmatant est lui-même renforcé par leur capacité à chélater des métaux naturels tels que le fer, l'aluminium ou la silice.

Les contaminants organiques posent des problèmes aigus aux techniciens de maintenance des installations de la centrale de production de l'eau de dialyse lorsque les capacités de traitement des eaux de ville sont saturées.

On considère que les eaux de surface contiennent 5 à 10 mg/l de matière organique totales lorsqu'elles ne sont pas polluées, mais pas encore traitées. Ce taux est susceptible de descendre à 0,5 - 1,5 mg/l après un traitement comprenant une filtration, une coagulation et une floculation.

Les eaux de forages, elles, ont un taux inférieur aux eaux de surfaces car elles ont été filtrées par le sol. Cependant, une fraction de faible poids moléculaire (inférieur à 200 Da) de ces contaminants organiques solubles reste présente dans l'eau pour hémodialyse, même après son

pré-traitement avec le filtre à charbon actif et son traitement avec l'automate d'osmose inverse. Toutefois, la présence de ces substances organiques ne semble pas préoccupante à ce jour.

c. La veille sanitaire bactériologique

La veille sanitaire bactériologique des eaux de dialyse correspond au fait de surveiller et prévenir l'apparition de germes ou de toxines d'origine microbiologique dans ces eaux. La vérification de la composition microbiologique de l'eau provenant du réseau de distribution urbain ainsi que de l'eau à l'intérieur du réseau de distribution d'eau de dialyse et des générateurs de dialyse est nécessaire. En effet, pour détecter la contamination des réseaux de distribution, la création d'un biofilm et la contamination d'un patient dialysé, une analyse régulière est réalisée dans ces circuits ainsi que sur le dialysat produit par les générateurs de dialyse. Les résultats obtenus permettent de valider le processus de désinfection quotidienne des circuits d'eau et de désinfection des générateurs après chaque séance de dialyse.

Ainsi, différentes modalités de suivi et de contrôle de ces installations ont été établis. Le tableau suivant, issu en partie de la circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 ⁽⁴⁸⁾, présente un exemple des analyses bactériologiques à réaliser aux différents points d'un circuit de production d'eau de dialyse jusqu'à un générateur de dialyse.

Tableau 4 : modalités de suivi bactériologique et de contrôle des installations

Lieu de prélèvement	Analyse bactériologique (Référence Pharmacopée)	Analyse endotoxines (Référence Pharmacopée)
Entrée du réseau d'eau urbain	Oui	
Sortie adoucisseur		
Sortie de filtration sur charbon actif		
Avant osmoseur	Oui	
Sortie osmoseur	Oui	Oui
Départ de boucle		
Retour de boucle	Oui	Oui
Générateur de dialyse	Oui	Oui

Dans le cas où le générateur serait pourvu d'un filtre spécifique anti-endotoxinique, un suivi de la qualité microbiologique de l'installation de traitement et de distribution de l'eau de dialyse est recommandé périodiquement pour éviter toute dérive excessive que les filtres installés ne pourraient pas corriger.

Le tableau ci-dessous présente le programme minimal de suivi bactériologique des installations et de la qualité de l'eau produite en fonction de l'activité du service de dialyse. Ce tableau prend en compte la totalité des appareils composant le circuit de traitement de l'eau, les recommandations de la Pharmacopée Européenne, et les situations exceptionnelles.

Tableau 5 : programme minimal de suivi bactériologique des installations

Analyses	Nombre de séances de dialyse assurées chaque année			
Bactériologie, Endotoxines	< 200	200 à 1000	> 1000 à 10 000	> 10 000
	1 fois/ans	2 fois/ans	4 fois/ans	12 fois/ans

3. La veille sanitaire physico-chimique de la centrale de production d'eau

La vérification de la qualité physico-chimique de l'eau est tout autant nécessaire que la vérification de la qualité bactériologique car, rappelons-le, la composition de l'eau provenant du réseau de distribution urbain peut varier selon les saisons et les contaminations ponctuelles, ainsi qu'avec le vieillissement du circuit de production d'eau et les différentes interventions humaines sur le circuit.

Le tableau ci-dessous, issu en partie de la circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 ⁽⁴⁹⁾, présente un exemple des analyses physico-chimiques à réaliser aux différents points d'un circuit de production d'eau de dialyse jusqu'à un générateur de dialyse.

Tableau 6 : analyses physico-chimiques à réaliser aux différents points d'un circuit de production d'eau de dialyse

Lieu de prélèvement	Analyse physico-chimique
Entrée du réseau d'eau urbain	- Conductivité - Dureté ou calcium - Nitrates, Aluminium - Substances oxydables
Sortie de l'adoucisseur	- Dureté ou calcium - Substances oxydables
Sortie de filtration sur charbon actif	- Dureté ou calcium - Substances oxydables
Avant osmoseur	
Sortie de l'osmoseur	- Analyse complète de la pharmacopée
Départ de boucle	- Chloramines - Pesticides
Retour de boucle	- Chloramines - Pesticides
Générateur de dialyse	

Différentes modalités de suivi et de contrôle de ces installations ont été établis. Le tableau ci-dessous, issu lui aussi de la circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 ⁽⁵⁰⁾, précise le programme minimal de suivi des installations et de la qualité de l'eau produite en fonction de l'activité du service de dialyse. Ce tableau prend en compte la totalité des appareils composant le circuit de traitement de l'eau, les recommandations de la Pharmacopée Européenne, et les situations exceptionnelles.

Tableau 7 : programme minimal de suivi physico-chimique des installations et de la qualité de l'eau produite

Analyses	Nombre de séances assurées chaque année			
	Conductivité, dureté ou calcium, Nitrates, Matières organiques, Aluminium	< 200	200 à 1000	> 1000 à 10 000
1 fois/an		2 fois/an	4 fois/an	12 fois/an
Ensemble des paramètres indiqués par la Pharmacopée Européenne	/	/	1 fois/an	4 fois/an
Paramètres supplémentaires, selon les ressources et les variations saisonnières	A déterminer selon les risques			

Pour mieux appréhender le tableau ci-dessus, quelques exemples peuvent être cités :

- Un faible nombre de séance de dialyse, inférieur à 200 séances par an, peut correspondre à un cas de dialyse à domicile.
- Un nombre de séance de dialyse par an inférieur à 1000 peut correspondre à une petite unité de dialyse.
- Enfin, nombre supérieur à 1000 séances de dialyse par an correspond en général à un service de dialyse commun.

Résumé

En France, les eaux destinées à la dialyse sont soumises à un contrôle physico-chimique et microbiologique rigoureux décrit dans la Pharmacopée Européenne, le Code de la Santé Publique, les circulaires AFSSAPS 2000-311 datant du 07/06/2000, 2000-337 datant du 20/06/2000, 2007-52 datant du 30/06/2007, la directive MDD 93/42/CE et la norme AFNOR NF S93 315. Cette réglementation précise les valeurs limites de chacun des éléments recherchés dans les eaux osmosées et dans les eaux provenant du réseau urbain.

Ces valeurs limites ont été imposées en tenant compte des seuils de toxicité de chaque élément, ainsi que de leurs conséquences cliniques sur le patient.

Afin d'éviter une contamination bactériologique et la formation d'un biofilm sur le circuit de production et de distribution d'eau de dialyse, un processus de désinfection très fréquent a été mis en place, ainsi que des ultrafiltres obligatoires sur les générateurs. Pour valider ce processus, une veille bactériologique et endotoxinique doit être effectuée. Desensemencements et des cultures bactériennes sont régulièrement effectués à partir d'échantillons d'eau prélevés dans le circuit afin de certifier sa non-contamination. Une recherche d'endotoxine est également effectuée. Ces mesures permettent d'éviter la contamination des réseaux de distribution, la création d'un biofilm, et la contamination d'un patient dialysé.

De la même manière une vérification de la qualité physico-chimique est également essentielle.

Les différentes modalités d'analyses bactériologiques et physico-chimiques ainsi qu'un programme minimal de suivi des installations et de la qualité de l'eau produite sont détaillés dans la circulaire AFSSAPS 2000-337 datant du 20/06/2000. Ces recommandations sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

C. En pratique à l'AP-HM

Les centres de dialyse en France ont pour obligation de faire contrôler leurs installations et leurs centrales de production d'eau de dialyse. Différents laboratoires de biologie médicale privés ou hospitaliers proposent ces analyses.

Ainsi, à l'AP-HM, pour répondre aux nécessités de la veille sanitaire, le laboratoire de contrôle d'eaux assure un suivi régulier de la qualité de ces eaux et permet de respecter la réglementation en vigueur. Ce laboratoire analyse les eaux produites par les centrales de production d'eau de dialyse de l'Hôpital de La Conception ainsi celles de l'Hôpital de La Timone. Ces analyses sont également disponibles pour les centres de dialyse extérieurs.

1. Etat des lieux au laboratoire de contrôle des eaux au 1^{er} septembre 2020

Le laboratoire effectue les différentes analyses réglementaires grâce à plusieurs techniques analytiques permettant de déterminer la composition des échantillons d'eau.

Le tableau ci-dessous présente celles qui sont réalisées au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM ainsi que les techniques utilisées et la fréquence de réalisation.

Tableau 8 : techniques utilisées lors de la réalisation des analyses physico-chimiques au laboratoire.

	Technique utilisée le 01/09/2020
Eléments recherchés dans les prélèvements	
Substances Oxydables	Essai limite colorimétrique
Chlore total	Colorimétrie
Nitrites	
pH	Potentiométrie
Ammonium	
Fluorures	
Chlorures	Spectrophotométrie
Sulfates	
Nitrates	
Phosphates	
Sodium	ICP-MS
Potassium	
Calcium	
Magnésium	
Zinc	
Fer	
Cadmium	
Cuivre	
Aluminium	
Plomb	
Mercure	

On observe ainsi 2 secteurs de fonctionnements au laboratoire de physico-chimie : le secteur dédié à l'ICP-MS, et le secteur des analyses physico-chimiques manuelles.

Les Techniques analytiques

a. ICP-MS

La spectrométrie d'émission atomique couplée à un plasma inductif, ou ICP, est une technique relativement récente offrant une sensibilité généralement supérieure à la spectrométrie d'absorption atomique avec flamme, peu d'interférences, et une détermination simultanée de nombreux éléments sur les appareillages multicanaux. Elle peut être couplée à la spectrométrie de masse, ICP MS ⁽⁵¹⁾ (Spectrométrie de Masse par Plasma Couplage Inductif), permettant ainsi l'analyse de presque tous les éléments (allant du béryllium jusqu'à l'uranium) et offrant une grande sensibilité pour le dosage des traces.

L'analyse par spectrométrie d'émission atomique repose sur l'étude des radiations émises par les atomes passés dans un état excité, généralement ionisés. Pour dissocier les échantillons en leurs éléments constitutifs, on utilise ici un plasma.

Un plasma est un mélange gazeux à très haute température (5000-8000°C) d'atomes ou de molécules neutres et de particules chargées (électrons, ions), ces derniers apportant au plasma ses propriétés. Le gaz utilisé en ICP est l'argon :



Le plasma est créé par un transfert d'énergie électromagnétique depuis un générateur d'ondes à haute fréquence aux gaz plasmagènes qu'il ionise en partie. Puis le plasma cède à son tour de l'énergie aux éléments introduits. Ce transfert d'énergie semble être essentiellement collisionnel et dû aux atomes d'argon métastables. En effet, certains atomes d'argon excités ne repassent pas à l'état fondamental par désexcitation radiative mais passent par un état métastable de grande durée de vie (≈ 1 s). Leur désexcitation radiative étant alors impossible, seule une désexcitation par collision peut intervenir.

La spectrométrie d'émission à l'aide d'un générateur inductif de plasma couplé à la spectrométrie de masse associe la production d'ions dans un plasma à haute fréquence et la détection en spectrométrie de masse. L'introduction de l'échantillon est permise grâce à

différents systèmes en plus des nébuliseurs classiques ou à ultrasons. On peut citer les dispositifs de désolvatation ou de vaporisation électrochimique. Le débit de matière dans le spectromètre de masse est très limité, ce qui impose l'utilisation de solutions diluées. Le plasma d'argon est généralement régulé et piloté par ordinateur. Sa stabilité est un élément essentiel de la précision des analyses.

Le spectromètre de masse permet de doser pratiquement tous les éléments ; les interférences usuelles sont généralement corrigées automatiquement mais les constituants du plasma (Ar) et des solutions (H, O, et éventuellement N, P, S, Cl) constituent une difficulté pour le dosage des masses inférieures à 80 unités de masse atomique (u.m.a).

Les analyses sont soit quantitatives soit panoramiques. Les étalonnages sont différents ; l'analyse panoramique fournit des résultats semi-quantitatifs grâce à une évaluation de la courbe de réponse dans le domaine de masse considéré. La technique du standard interne est largement employée.

Pour les analyses quantitatives il est possible d'effectuer un étalonnage classique (courbe d'étalonnage ou ajouts dosés). Pour certains éléments il est aussi possible d'effectuer une dilution isotopique à l'aide d'un traceur isotopique. Une difficulté provient des différences de teneur entre les constituants d'un même échantillon. Différentes techniques sont employées pour augmenter la gamme mesurable : plusieurs détecteurs, action sur la détection, changement de technique. Enfin les interférences les plus fines sont résolues grâce aux spectromètres de masse à secteur magnétique, les appareils plus courants étant équipés de quadripôle. En plus de la sensibilité, l'intérêt de la méthode réside dans la stabilité, la gamme de concentration ainsi que certains avantages pratiques (facilité d'emploi, traitement des résultats).

À l'aide d'un nébuliseur approprié, l'échantillon à analyser est introduit dans ce plasma où règnent des températures élevées (5 000 à 8 000 °C), ce qui provoque la dissociation totale des constituants des échantillons (désolvatation, atomisation et ionisation).

A de telles températures, l'élément chimique est excité (comme en émission de flamme) et retourne à l'état fondamental en perdant son surplus d'énergie par émission de radiations qui lui sont caractéristiques. Pour un élément, cette émission optique des atomes conduit à un spectre d'émission complexe avec une multitude de radiations accompagnées d'un fond continu.

Il est donc nécessaire de disposer de systèmes élaborés pour analyser ces spectres et accéder à une analyse multi-élémentaire quantitative des constituants de l'échantillon.

Pour repérer les radiations spécifiques de l'élément à analyser on utilise en ICP un système optique pour séparer les différentes radiations émises (mono ou polychromateur) et un système de détection et amplification constitué d'un ou plusieurs photomultiplicateurs.

En ICP/MS, c'est le spectromètre de masse qui sépare et détecte les ions en fonction de leur rapport masse/charge. Les ions émis dans le plasma sont préalablement extraits du plasma par une interface sous vide.

Un spectromètre d'émission à plasma est généralement constitué :

- D'une source à plasma : générateur de haute fréquence (2 à 30 Méga Hertz (MHz)) couplé inductivement à une torche généralement refroidie à l'eau ;
- D'un système de nébulisation : soit pneumatique, soit à ultrasons (ce qui améliore d'un facteur 10 environ la sensibilité) ;
- D'un mono ou polychromateur dans le cas d'analyse multi-éléments ;
- D'un système de détection et amplification constitué d'un ou plusieurs photomultiplicateurs et d'un étage d'amplification.

Pour la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif, il faut disposer d'un spectromètre de masse permettant d'effectuer des analyses multiéléments et des analyses d'isotopes.

Ce secteur a été modernisé à l'AP-HM. Initialement, les analyses étaient réalisées en spectrométrie d'émission de flamme. Dans l'objectif d'améliorer la qualité des résultats fournis ainsi que pour réduire le temps nécessaire aux analyses, l'APHM a décidé de se doter d'un automate d'ICP-MS afin de moderniser le laboratoire.

b. Analyses physico-chimiques manuelles

Les analyses physico-chimiques sont réalisées grâce à 3 techniques au laboratoire : la colorimétrie, la potentiométrie et la spectrophotométrie.

- Les techniques de colorimétrie permettent la recherche de substances oxydables dans un échantillon, ainsi que le dosage du chlore combiné total et le dosage des nitrites.
- La potentiométrie permet de déterminer le pH d'un échantillon ainsi que de déterminer la concentration en fluorures et en ammonium dans cet échantillon.

- Enfin, la spectrophotométrie est utilisée afin de déterminer la concentration en nitrates, en chlorures et en sulfates dans un échantillon.

Cependant, bien que ces techniques soient tout à fait adaptées et répondent aux exigences permettant l'analyse des eaux de dialyse, de nouvelles techniques s'offrent au laboratoire : la chromatographie ionique, ou la photométrie.

Résumé

Le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM comporte 3 secteurs d'exploitation : un secteur lié aux analyses réalisées en ICP MS, un secteur lié aux endotoxines, et un secteur lié aux analyses physico-chimiques. Les analyses réglementaires y sont réalisées chaque semaine.

L'ICP MS, ou Spectrométrie de Masse par Plasma à Couplage Inductif, est une technologie permettant l'analyse de presque tous les éléments et reposant sur l'étude des radiations émises par un atome passé dans un état ionisé. Un plasma permet l'ionisation des atomes, et leur désexcitation provoque l'émission de radiations spécifique de ces ions. Le spectromètre de masse sépare et détecte ensuite les ions.

Les analyses physico-chimiques sont réalisées grâce à des techniques de colorimétrie, de spectrophotométrie, et de potentiométrie. Cependant, de nouvelles techniques d'analyse s'offrent au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM.

L'évolution des technologies a permis d'automatiser ces analyses. Ainsi, le laboratoire a la possibilité de moderniser son parc analytique dans le domaine d'analyse des eaux destinées à la dialyse.

2. Objectif

En septembre 2020, une modernisation du secteur de physico-chimie du laboratoire a été souhaitée et des recherches ont été entreprises.

Ces recherches ont nécessité dans un premier temps de recenser les différentes techniques existantes pour réaliser les analyses faites au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse, à savoir la recherche et le dosage des substances oxydables, du chlore total, des nitrites, du pH, des ions ammoniums, fluorures, chlorures, sulfates et nitrates. La chromatographie ionique et la (spectro)photométrie sont évoqués.

a. La chromatographie ionique

Cette technique, décrite dans « Analyse de l'eau » ⁽⁵²⁾, est semblable à la chromatographie liquide haute performance (HPLC) mais possède des particularités au niveau de la séparation et des méthodes de détection. Dans le cas de la chromatographie ionique, le procédé physico-chimique utilisé pour la séparation des ions est l'échange d'ions dans une colonne de séparation pour chromatographie, et la détection se réalise le plus souvent grâce à un détecteur conductimétrique adapté. Cette technique est entre-autres applicable au dosage des ions chlorures, fluorures, nitrites, nitrates, phosphates, sulfates, et ammoniums.

Après diverses recherches, il s'avère que la chromatographie ionique, bien que très sensible et adaptée aux différents dosages réalisés au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse, ne correspond pas aux besoins du laboratoire.

b. La photométrie

L'étude du livre « Analyse de l'eau » ⁽⁵³⁾ permet de constater que le dosage des ions chlorures, sulfates, nitrates, nitrites, fluorures, ammoniums, phosphates, ect..., est réalisable en photométrie.

Cette méthode se base sur la loi de Beer-Lambert. Pour un rayonnement monochromatique de longueur d'onde λ , la loi de Beer Lambert établit une proportionnalité entre la concentration C d'un soluté, sa nature chimique (caractérisée par le coefficient d'extinction molaire ϵ), son

absorbance A , et la longueur du trajet parcouru par le faisceau monochromatique dans la solution (trajet optique L). Ainsi, $A = \epsilon_{\lambda} * L * C$.

La spectrométrie consiste à mesurer l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée pour en déduire la concentration. Cette absorbance est mesurée à l'aide d'un spectromètre réglé à une longueur d'onde spécifique. La réalisation d'une courbe d'étalonnage permet ensuite de déterminer la concentration de l'espèce dans la solution.

Cette technique correspondant aux besoins du laboratoire, nous nous sommes concentrés sur la photométrie. La société Thermo Fisher Scientific propose un photomètre automatisé et optimisé dans les processus analytiques permettant entre-autres la recherche et le dosage des ions chlorures, sulfates, nitrates, nitrites, fluorures, et ammoniums. De plus, cet automate peut être complété par un module électrochimique (ECM) permettant la détermination du pH d'une solution ainsi que sa conductivité. En outre, l'utilisation du photomètre est simple et ne nécessite pas de formation quant à l'interprétation des résultats.

Le choix de l'automatisation du secteur des analyses physico-chimiques du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM a donc été fait, et cette automatisation serait réalisée grâce à l'analyseur photométrique Gallery™, de la société Thermo Fisher Scientific.

c. Le Photomètre Gallery™ (Thermo Fisher Scientific)

L'analyseur photométrique Gallery™, produit par Thermo Fisher Scientific ^{(54) (55)}, est un automate conçu pour améliorer l'efficacité des analyses photométriques (colorimétriques et enzymatiques) et électrochimiques. Couramment utilisé dans les laboratoires d'analyses pour des contrôles de qualité dans les domaines alimentaires, environnementaux et biomédicaux, il permet une analyse automatisée et optimisée des échantillons.



Figure 20 : analyseur photométrique Gallery™

L'optimisation des processus lui permet d'analyser simultanément plusieurs échantillons tout en réduisant la durée totale d'analyse et l'intervention humaine sur les analyses. L'analyseur Gallery™ utilise des méthodes en point final ou des méthodes cinétiques, ainsi que des réactions turbidimétriques ou bichromatiques. De plus, son module électrochimique (ECM) lui permet de mesurer le pH et la conductivité d'un échantillon en utilisant des électrodes sélectives d'ions.

Les mesures sont réalisées grâce à un filtre interférentiel de 12 positions, proposant une plage de filtre comprise entre 340nm et 880nm. L'automate, initialement réglé pour des analyses à 37°C, permet cependant de réaliser les analyses entre 25°C et 60°C.

Pour réaliser les analyses, des cuvettes réactionnelles à usage unique sont utilisées, avec un volume final de réaction compris entre 120 μL et 300 μL . Ce faible volume réactionnel lui permet de réaliser des économies de réactifs et de diminuer le volume de déchets. De plus, l'accès aux cuvettes réactionnelles est possible à tout moment sans interrompre le processus d'essai analytique.

Les échantillons sont introduits dans l'automate sur des portoirs, identifiés par un code à barre interne. L'automate permet d'introduire 6 portoirs, portant 9 échantillons chacun, pour une cadence de 200 tests par heure, ou 350 tests par heure avec des méthodes utilisant 1 seul réactif. Les échantillons sont introduits dans des godets de 0,5 ml, 2,0 ml ou 4,0 ml. L'automate prélève entre 2 μL et 120 μL d'échantillon et introduit ce volume dans les cuvettes réactionnelles pour la recherche d'un paramètre physico-chimique. L'accès aux portoirs est possible à tout moment

sans interrompre le processus d'essais analytique. Lorsqu'un résultat d'analyse est en dehors de la plage d'analyse, une dilution automatique et une réanalyse de l'échantillon est effectuée automatiquement par l'analyseur. L'automate permet aussi d'indiquer le taux de pré-dilution manuelle des échantillons avant leur analyse pour le calcul du résultat final.

Les réactifs spécifiques de chaque analyse sont introduits dans des portoirs pouvant contenir jusqu'à 6 réactifs différents, identifiés par des codes à barre internes. Ces réactifs sont contenus dans des tubes de 10 ml ou de 20 ml. L'automate permet d'introduire jusqu'à 4 réactifs différents par essai analytique.

La calibration de l'automate peut se réaliser par facteur, avec décalage, de manière linéaire ou logarithmique, par spline cubique, par 2^e ordre ou point par point. Elle peut être comparée à certaines calibrations précédentes. L'utilisateur doit simplement introduire les calibrants dans les portoirs à échantillon, introduire les réactifs nécessaires, puis initier le processus de calibration automatisé. Les calibrants utilisés sont distincts ou dilués automatiquement à partir d'un calibrant unique, selon la méthode utilisée. L'automate permet également de comparer la courbe d'étalonnage avec une courbe précédente.

La réalisation de contrôles de qualité (CIQ) est possible en temps réel avec les règles de Westgard. La fréquence de réalisation des contrôles est paramétrable par l'utilisateur, et une identification des résultats de contrôles hors limite est réalisée. L'impression de diagrammes et de rapports journaliers des CIQ est possible, ainsi que leur comparaison à des CIQ précédents. Ces éléments permettent de faciliter l'utilisation de l'automate par le technicien, de comparer différents résultats et de suivre les analyses tout au long de l'utilisation de l'automate.

Les résultats d'analyse sont disponibles au cours du cycle, dès lors qu'un échantillon a été analysé. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'attendre la fin de la série d'analyse pour observer un résultat. Il est également possible de prioriser certaines analyses urgentes de manière à ce qu'elles soient réalisées le plus tôt possible.

Lorsqu'une erreur se produit lors du cycle d'analyse, un message d'alerte apparaît immédiatement. L'utilisateur peut alors intervenir directement sans pour autant stopper le cycle d'analyse, à moins que cela ne soit obligatoire. L'automate affiche aussi immédiatement les messages d'alertes qui nécessitent une intervention humaine, telle que l'absence ou le trop faible volume d'un réactif, un volume insuffisant d'échantillon ou de liquide de rinçage. Enfin, la programmation de ce photomètre lui permet de réanalyser automatiquement les échantillons présentant un résultat hors-gamme via différentes dilutions, sans intervention humaines.

L'entretien journalier de l'automate est également simplifié. Dès la fin des analyses, une sauvegarde interne des résultats peut être réalisée, puis un nettoyage des instruments analytiques est réalisé par le photomètre en présence de solutions de nettoyage fournies par le fabricant. Une désinfection manuelle à l'alcool modifié à 70° de l'aiguille de prélèvement est réalisée en fin de journée pour assurer un entretien optimal de l'automate.

La gestion des données se réalise sur une interface Windows. La classification des rapports journaliers peut être faite par échantillons ou par analyse, selon les choix de l'utilisateur. Ainsi, les rapports d'analyse journaliers selon les mesures effectuées par l'analyseur sont parfaitement classifiés et enregistrés. Leur impression est possible sous forme de feuille de calcul, permettant ainsi la réalisation de calculs supplémentaires. La traçabilité est totale, avec un stockage à long terme des résultats, des rapports de calibration, ainsi que des données à propos des lots de réactifs.

→ Au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM, cet automate serait utilisé pour la recherche et le dosage des ions chlorures, sulfates, nitrates, nitrites, fluorures, ammoniums, et la détermination du pH. Il permettrait la recherche des ions phosphates ainsi qu'une mesure de la conductivité de l'eau.

→ La présentation des caractéristiques de cet automate laisse présager de sa place prédominante dans l'arsenal analytique d'un laboratoire. Cependant une étude technico-économique est nécessaire afin de justifier l'acquisition de cet automate par les instances de l'AP-HM. Ses performances ainsi que l'économie engendrée par son acquisition doivent être comparés aux techniques utilisées le 01/09/2020 afin de prouver l'intérêt d'une modernisation des techniques d'analyse au sein du laboratoire.

3. Matériel et méthodes

Dans le but d'acquérir le photomètre GalleryTM, une étude technico-économique doit être réalisée afin de prouver l'intérêt technique, économique et humain d'une transition vers cet automate. Cette étude permettrait ensuite aux instances de l'AP-HM de statuer sur l'acquisition de cet automate, sur la modernisation du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse, et sur l'investissement du laboratoire dans la démarche de qualité.

Lors de cette étude, nous avons procédé à un inventaire complet des analyses réalisées au laboratoire sur la période de 2020.

Pour chaque analyse, nous avons établi la réalisation pratique des analyses manuelles. Nous avons déterminé les volumes de réactifs nécessaires à la réalisation des analyses, le prix de chacun de ces réactifs, et le temps nécessaire à la réalisation de ces analyses par semaine. L'ensemble de ces données ont été synthétisées et prennent en compte le coût horaire des techniciens d'analyses ainsi que des frais de maintenance des instruments. Elles ont permis de déterminer le montant annuel de réactifs utilisés, la dépense annuelle nécessaire à la réalisation de chacune de ces analyses, ainsi que le coût de réalisation individuelle des analyses effectuées au laboratoire.

Ces données ont été collectées avec l'aide du cadre de santé du laboratoire, du pharmacien hospitalier responsable, des techniciens de laboratoire ainsi que de la base de données informatique et le secteur des achats de l'AP-HM.

Dans un second temps, nous avons effectué la même étude en analysant les données fournies par la société Thermo Fisher Scientific pour le photomètre GalleryTM. Puis nous avons comparé ces études de réalisation des analyses pour montrer les intérêts d'une transition vers l'automatisation des techniques d'analyse.

4. Résultats

Les résultats de cette comparaison entre les techniques manuelles et les techniques automatisées (Gallery™) vont être présentés avec respectivement un aspect analytique et un aspect économique pour chacune des analyses. Les résultats sont rendus pour l'année 2020 et ne tiennent pas compte du coût technicien. Une synthèse sera ensuite effectuée en tenant compte du coût technicien.

a. Les substances oxydables

Technique manuelle :

Aspect analytique :

En présence de permanganate de potassium KMnO_4 et d'acide sulfurique H_2SO_4 à chaud, une oxydation des matières organiques et des substances oxydables s'effectue. L'opération consiste à détecter une éventuelle consommation d'oxygène utilisé pour la réduction du KMnO_4 par les matières organiques contenues dans l'eau.

En cas de réaction positive, une décoloration du permanganate de potassium du rose vers le jaune apparaît.

Réactifs utilisés :

- KMnO_4 , dont le coût d'achat est de 21,95 € pour 1000 ml.
- H_2SO_4 , dont le coût d'achat est de 6,36 € pour 1000 ml.

Aspect économique :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des substances oxydables a été faite 50 fois pour un nombre de 611 échantillons, soit une moyenne de 12,22 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 1h30 pour 12 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyse des substances oxydables en 2020.

Tableau 9 : coûts d'analyse des substances oxydables en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût en réactifs pour 1 échantillon (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 50 manipulations (€)
KMnO ₄	21.95	2 gouttes	0,004	0	0,053	2,68
H ₂ SO ₄	6.36	0,55 ml	0,004	0	0,049	2,45
Total =	---	---	0,008	0	0,102	5,13

Cette technique n'est pas adaptable sur le Gallery™.

b. Le chlore total

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Le dosage du chlore résiduel total (chlore libre et chlore combiné) dans l'eau se réalise grâce à l'addition d'orthotolidine dans le milieu réactionnel.

En présence de chlore résiduel, l'orthotolidine produit une coloration jaune proportionnelle à la concentration en chlore susceptible d'être dosée en spectrophotométrie, en comparaison à une gamme d'étalonnage.

Réactifs utilisés :

- Orthotolidine, dont le coût d'achat est de 82,6 € pour 25 g.
- HCl 30%, dont le coût d'achat est de 55,55 € pour 1000 ml.
- Na₂HPO₄ H₂O, dont le coût d'achat est de 10,02 € pour 250 ml.
- KH₂PO₄, dont le coût d'achat est de 33,38 € pour 1000 g.
- K₂CrO₇, dont le coût d'achat est de 13,38 € pour 250 g.
- K₂CrO₄, dont le coût d'achat est de 55,55 € pour 250 g.

Aspect économique :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse du chlore total a été faite 50 fois pour un nombre de 561 échantillons, soit une moyenne de 11,2 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 1h pour 11 échantillons.

Pour cette analyse, la gamme est stable au moins 1 an et n'a donc été réalisée qu'une seule fois.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyse du chlore total en 2020.

Tableau 10 : coûts d'analyse du chlore total en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,2 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 50 manipulations (€)
Orthotolidine	82,60	0,0003375 g	0,012	0	0,013	0,625
HCl 30%	55,55	0,0375 ml	0,023	0	0,023	1,169
Na ₂ HPO ₄ H ₂ O	10,02	28,68 g	0,023	0,023	0	0,023
KH ₂ PO ₄	33,38	46,14 g	0,031	0,030	0	0,031
K ₂ CrO ₇	13,38	0,155 g	0,0001	0,0001	0	0,0001
K ₂ CrO ₄	55,55	0,465 g	0,002	0,003	0	0,002
Total (€) =	---	---	0,091	0,056	0,036	1,850

c. Les nitrites

En milieu acide, les nitrites NO_2 sont transformés en acide nitreux HNO_2 . Ces derniers réagiront avec l'acide sulfanilique, puis une copulation sera réalisée avec le N-Naphtyl-Ethylène-Diamine (NNED) afin d'obtenir un complexe coloré rouge-pourpre, qui peut être dosé en spectrophotométrie à 520 nm.

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Au laboratoire, il a été décidé de réaliser une recherche par essai-limite. Lors de l'analyse, l'absence de coloration visible à l'œil nu permet d'affirmer une concentration en nitrites inférieure à 0,005 mg/L.

En cas de réaction positive, un dosage spectrophotométrique des nitrites est réalisé.

Réactifs utilisés :

- Réactif de Saltzman, composé de :
 - Acide sulfanilique, dont le coût d'achat est de 20,8 € pour 250 g.
 - Acide acétique pur, dont le coût d'achat est de 4,84 € pour 1000 ml.
 - N-Naphtyl-Ethylène-Diamine (NNED), dont le coût d'achat est de 34,74 € pour 5 g.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des nitrites a été répétée 50 fois pour un nombre de 479 échantillons, soit une moyenne de 9,6 échantillons par manipulation.

La lecture du résultat s'effectue 5mn après l'ajout du réactif de Saltzman dans l'échantillon.

La réalisation de cette manipulation dure 1h pour 10 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des nitrites en 2020

Tableau 11 : coûts d'analyses des nitrites en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 9,6 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 50 manipulations (€)
Acide sulfanilique	20,80	0,015 g	0,012	0	0,012	0,597
Acide acétique	4,84	0,1 ml	0,005	0	0,005	0,232
NNED	34,74	0,000225 mg	0,015	0	0,015	0,749
Total (€) =	---	---	0,032	0	0,032	1,578

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur l'analyseur photométrique Gallery™, la recherche de nitrites dans un échantillon ne nécessite qu'un réactif appelé TON (Total Oxidized Nitrogen) R3, composé d'acide phosphorique, de sulfanilamide, et de NNED. Le principe du dosage reste donc le même : une transformation d'ions nitrites en ions nitreux. Ensuite une réaction entre le sulfanilamide et les ions nitreux à lieu, et enfin une copulation avec le NNED permettant d'obtenir une coloration. Cette coloration est alors analysée en photométrie à 520nm et permet d'obtenir un dosage quantitatif des ions nitrites dans l'échantillon.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des nitrites a été répétée 50 fois pour un nombre de 479 échantillons, soit une moyenne de 9,6 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 70 microlitres de réactif TON R3, et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture en spectrophotométrie.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des nitrites avec le Gallery™.

Tableau 12 : coût d'analyse des nitrites avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 9,6 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
TON R3	189,04	70 µL	1,63		1,63	189,04
Standard Nitrates	72,61	Non précisé par le fournisseur	0	0	---	0
Total (€) =	---	---	1,63	0	1,63	189,04

d. Le pH

Technique manuelle :

Aspect analytique :

La détermination du pH dans l'eau se réalise grâce à une électrode de pH potentiométrique.

Réactifs utilisés :

- Calibrant titré à pH 4, dont le coût d'achat est de 9,49 € pour 500 ml.
- Calibrant titré à pH 7, dont le coût d'achat est de 9,49 € pour 500 ml.
- Calibrant titré à pH 10, dont le coût d'achat est de 9,49 € pour 500 ml.
- CIQ titré à pH 7,00, dont le coût d'achat est de 39,87 € pour 30 sachets.
- CIQ titré à pH 4,01, dont le coût d'achat est de 43,97 € pour 30 sachets.
- Electrode pH, dont le coût d'achat est de 421 € par électrode.
- Papier pH, dont le coût d'achat est de 7,54 € pour 100 unités.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse du pH a été faite 50 fois pour un nombre de 574 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 2h pour 12 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses du pH en 2020.

Tableau 13 : coûts d'analyses du pH en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 50 manipulations (€)
Calibrant pH 4	9,49	35 ml	0,664	0,664	0	33,215
Calibrant pH 7	9,49	35 ml	0,664	0,664	0	33,215
Calibrant pH 10	9,49	35 ml	0,664	0,664	0	33,215
CIQ pH 7,00	39,87	1 sachet	1,329	1,329	0	66,45
CIQ pH 4,01	39,87	1 sachet	1,465	1,465	0	73,283
Electrode	421	1 par an	---	---	---	421
Papier pH	9,048	1	0,075	0,075	0	3,77
Total (€) =	---	---	4,862	4,862	0	664,148

Technique automatisée (Gallery™):

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur l'analyseur photométrique Gallery™, le module électrochimique ECM permet de déterminer le pH d'un échantillon par potentiométrie. Cette analyse nécessite ici aussi des calibrants avec pH = 4, pH = 7, pH = 10, 2 sachets d'une solution tampon avec pH = 4,01 et pH = 7,00 en tant que CIQ, et quelques microlitres d'échantillon.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse du pH a été faite 50 fois pour un nombre de 574 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 2 ml de chaque standard pour calibrer le module ECM, puis une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une mesure électrochimique.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse du pH avec le Gallery™.

Tableau 14 : coût d'analyse du pH avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
Standard ECM pH 4	62,30	0	1,04	1,04	0	124,60
Standard ECM pH 7	62,30	0	1,04	1,04	0	124,60
Standard ECM pH 10	62,30	0	1,04	1,04	0	124,60
Total (€) =	---	---	3,12	3,12	0	373,80

e. Les fluorures

Les ions fluorures sont dosés grâce à une électrode potentiométrique, en présence d'un ajusteur de force ionique.

L'ion fluorure est la forme ionique du fluor. Il s'agit d'un atome de fluor ayant gagné un électron et qui porte une charge négative. L'ion fluorure est un anion chimiquement très réactif faisant partie des halogènes dans la classification périodique des éléments.

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Le contenu en ions fluorures d'une solution peut être directement déterminée en comparant la valeur de la lecture du potentiel de l'électrode à d'autres potentiels obtenus dans des étalons dont la concentration en ions fluorures est connue.

Réactifs utilisés :

- Calibrant fluorure, dont le coût d'achat est de 62,6 € pour 475 ml.
- Chlorure de sodium cristallisé, dont le coût d'achat est de 40,38 € pour 100 g.
- KCl titré à 3 mol/L, dont le coût d'achat est de 12,12 € pour 1000 ml.
- Electrode, dont le coût d'achat est de 1071 € par électrode.
- Ajusteur de force ionique, dont le coût d'achat est de 121,5 € pour 475 ml.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des fluorures a été faite 46 fois pour un nombre de 551 échantillons, soit une moyenne de 12 échantillons par manipulation.

La lecture du résultat s'effectue une fois que l'électrode potentiométrique est stabilisée, soit environ 5 à 10mn après l'introduction de l'électrode dans l'échantillon.

La réalisation de cette manipulation dure 2h30 pour 12 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des fluorures en 2020.

Tableau 15 : coûts d'analyses des fluorures en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 12 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 46 manipulations (€)
Calibrant fluorure	62,60	4,25 ml	0,560	0,560	0	25,765
Chlorure de sodium	40,38	0,01105 g	0,004	0,004	0	0,205
KCl 3 mol/L	12,12	0,95 ml	0,012	0,012	0	0,530
Electrode	1071	2 à 3 par ans	---	---	---	3213
Ajusteur de force ionique	121,5	5 ml	23,021	7,674	15,347	1058,968
Total (€) =	---	---	23,597	8,250	15,347	4298,468

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur le photomètre Gallery™, la recherche et le dosage des ions fluorures se réalise en photométrie et nécessite l'utilisation de 3 réactifs distincts, appelés Fluor R1, Fluor R2 et Fluor R3, ainsi que d'un calibrant appelé Standard Fluor Le dosage se réalise en comparant le résultat obtenu à une gamme d'étalonnage réalisée par l'automate.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des fluorures a été faite 46 fois pour un nombre de 551 échantillons, soit une moyenne de 12 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 35 microlitres de réactif Fluor R1, 16 microlitres de réactif Fluor R2, 35 microlitres de réactif Fluor R3, et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture, au bout de 5 minutes. La calibration se réalise automatiquement grâce au Standard Fluor.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des fluorures avec le Gallery™.

Tableau 16 : coût d'analyse des fluorures avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 12 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
Fluor R1	323,44	35 µL	1,68	0,14	1,68	323,44
Fluor R2	323,44	16 µL	0,72	0,06	0,72	323,44
Fluor R3	323,44	35 µL	1,68	0,14	1,68	323,44
Standard Fluor	89,60	Non précisé par le fournisseur	3,08	2,94	---	89,60
Total (€) =	---	---	7,16	3,08	4,08	1059,92

f. Les ammoniums

Lorsque le NH_3 est dissous dans l'eau, sa réaction avec l'hydrogène conduit à la formation d'une certaine quantité d'ammonium selon $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$. Les quantités relatives d'ammoniac (NH_3) et d'ammonium (NH_4^+) sont déterminées par le pH de la solution.

On remarque alors qu'en solution acide (où l'ion hydrogène est disponible), pratiquement tout l'ammoniac est converti en ion ammonium. A un pH d'environ 9,3, la moitié de l'ammoniac sera sous forme d'ion ammonium.

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Les ions ammoniums sont dosés dans l'eau grâce à une sonde potentiométrique.

Réactifs utilisés :

- Calibrant ammonium, dont le coût d'achat est de 65,62 € pour 475 ml.
- NaOH titré à 35%, dont le coût d'achat est de 4,6 € pour 1000 ml.
- $\text{NH}_4 \text{Cl}$ pur cristallisé, dont le coût d'achat est de 20,9 € pour 1000 g.
- Electrode, dont le coût d'achat est de 586,55 € par électrode.
- Membrane pour l'électrode, dont le coût d'achat est de 103,53 € pour 25 unités.
- Solution de remplissage interne de l'électrode, dont le coût d'achat est de 59,59 € pour 50 ml.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des ammoniums a été faite 41 fois pour un nombre de 503 échantillons, soit une moyenne de 9,7 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 4h pour 10 échantillons.

La lecture du résultat s'effectue une fois l'électrode potentiométrique stabilisée, soit environ 10mn après son introduction dans l'échantillon.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des ammoniums en 2020.

Tableau 17 : coûts d'analyses des ammoniums en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 9,7 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 41 manipulations (€)
Calibrant ammonium	65,62	1,25 ml	0,172684211	0,173	0	7,080
NaOH 35%	4,6	5ml + 1ml par échantillon	0,067496154	0,023	0,056	3,257
NH ₄ Cl pur cristallisé	20,9	0,00005439 g	1,13675.10 ⁻⁶	1,137.10 ⁻⁶	0	4,660.10 ⁻⁵
Electrode	586,55	1 par ans	---	---	---	2346,2
Membrane	103,53	0,5	2,0706	2,071	0	84,895
Sol. de remplissage interne	59,59	2,5 ml par mois	0,87204878		0	35,754
Total =	---	---	3,194	3,138	0,056	2477,186

On remarque que, contrairement à ce qui a été annoncé, 4 électrodes ont été utilisées dans l'année. Suite à de mauvaises manipulations par un technicien, l'électrode a dû être changée 3 fois cette année-ci, d'où le surcoût.

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur le photomètre Gallery™, la recherche et le dosage des ions ammoniums se réalise en photométrie et nécessite l'utilisation de 2 réactifs appelés Ammonium R1 et Ammonium R2. Le dosage se réalise en comparant le résultat obtenu à une gamme d'étalonnage réalisée par l'automate grâce au standard Ammonium.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des ammoniums a été faite 41 fois pour un nombre de 503 échantillons, soit une moyenne de 9,7 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 40 microlitres de chacun des réactifs, un Standard Ammonium pour réaliser la calibration, et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture en spectrophotométrie, au bout de 5 minutes.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des ammoniums avec le Gallery™.

Tableau 18 : coût d'analyse des ammoniums avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 9,7 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
Ammonium R1	133,31	40 µL	12,30	1,07	12,30	266,62
Ammonium R2	92,88	40 µL	0,58	0,05	0,58	92,88
Standard Ammonium	72,61	Non précisé par le fournisseur	3,53	2,41	0	72,61
Total (€) =	---	---	16,41	3,53	12,88	432,11

g. Les nitrates

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Le dosage des nitrates dans l'eau se réalise en spectrophotométrie grâce à la réaction de Saltzman.

Une réduction préalable des nitrates NO_3 en nitrites NO_2 permet de connaître la concentration en nitrates par le dosage des nitrites en spectrophotométrie à 546nm.

Cette méthode ⁽⁵⁶⁾, utilisée pour doser les oxydes d'azote, est décrite dans le Gourdon 73.

« Dans le cas des $\text{NO}(x)$, on utilise la méthode de Saltzman qui repose sur la formation d'un sel de diazonium en présence de NO_2 dans une solution d'amines aromatiques. Après formation et développement du colorant azoïque rose-violacé, une lecture colorimétrique est réalisée en spectrophotométrie. ».

Réactifs utilisés :

- Calibrant nitrate NaNO_3 titré à 1000 mg/L, dont le coût d'achat est de 26,84 € pour 500 ml.
- KNO_3 titré à 1000 mg/L, dont le coût d'achat est de 30,8 € pour 500 ml.
- Acide sulfanilique, dont le coût d'achat est de 20,8 € pour 250 g.
- Acide acétique pur, dont le coût d'achat est de 4,84 € pour 1000 ml.
- N Naphtyl Ethylène Diamine, dont le coût d'achat est de 34,74 € pour 5 g.
- Sulfate de cuivre, dont le coût d'achat est de 15,4 € pour 250 g.
- NaOH titré à 1N, dont le coût d'achat est de 4,6 € pour 1000 ml.
- Sulfate d'hydrazine, dont le coût d'achat est de 26,46 € pour 100 g.
- Phénol cristallisé, dont le coût d'achat est de 28,81 € pour 250 g.
- Acétone, dont le coût d'achat est de 43,68 € pour 1000 ml.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des nitrates a été faite 53 fois pour un nombre de 637 échantillons, soit une moyenne de 12 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 4h pour 12 échantillons

La lecture du résultat s'effectue une fois l'électrode potentiométrique stabilisée, soit environ 10mn après son introduction dans l'échantillon.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des nitrates en 2020.

Tableau 19 : coûts d'analyses des nitrates en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 12 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 53 manipulations (€)
Calibrant nitrate	26,84	5 ml	0,268	0,268	0	14,225
KNO ₃	30,8	1 ml	0,062	0,062	0	3,248
Acide sulfanilique	20,8	0,03 g	0,045	0,015	0,030	2,384
Acide acétique pur	4,84	0,2 ml	0,018	0,006	0,012	0,924
N Naphtyl Ethylène Diamine	34,74	0,00045 g	0,056	0,019	0,037	2,986
Sulfate de cuivre	15,4	0,000393 g	$8,724 \cdot 10^{-5}$	$2,905 \cdot 10^{-5}$	$5,819 \cdot 10^{-5}$	0,005
NaOH	4,6	1,6 ml	0,003	0,001	0,002	0,140
Sulfate d'hydrazine	26,46	0,12 g	0,114	0,038	0,076	6,065
Phénol cristallisé	28,81	0,188 g	0,078	0,026	0,052	4,138
Acétone	43,68	1,6 ml + 0,2 ml par échantillons	0,367	0,262	0,105	19,455
Total =	---	---	1,011	0,697	0,314	53,587

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur le photomètre Gallery™, le dosage des nitrates dans un échantillon se réalise en photométrie et nécessite l'utilisation de 3 réactifs, à savoir TON (Total Oxidized Nitrogen) R1, TON R2, et TON R3. Le dosage se réalise en comparant le résultat obtenu à une gamme d'étalonnage réalisée par l'automate grâce au standard Nitrates.

Ce dosage repose tout d'abord sur la détermination de la concentration totale en azote (appelé TON) : $[TON] = [NO_3] + [NO_2]$. De plus, ainsi que nous l'avons vu précédemment, le réactif TON R3 permet de doser les nitrites NO_2 dans l'échantillon. Les réactifs TON R1 et TON R2 sont quant à eux utilisés pour déterminer la concentration totale en azote oxydé (TON). Grâce à cela, l'automate calcule automatiquement la concentration en nitrates NO_3 dans l'échantillon.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des nitrates a été faite 53 fois pour un nombre de 637 échantillons, soit une moyenne de 12 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 90 microlitres de réactif TON R1 et TON R2, 70 microlitres de TON R3, et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture, au bout de 10 minutes. La calibration de l'automate se réalise grâce au Standard Nitrates

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des nitrates avec le Gallery™.

Tableau 20 : coût d'analyse des nitrates avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 12 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
TON R1	30,60	90 µL	6,60	0,55	6,60	61,20
TON R2	130,04	90 µL	1,80	0,15	1,80	260,08
TON R3	189,04	70 µL	2,04	0,17	2,04	189,04
Standard Nitrates	72,61	Non précisé par le fournisseur	3,27	2,40	0	72,61
Total (€) =	---	---	13,71	3,27	10,44	582,93

h. Les chlorures

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Les ions chlorures, d'un volume connu d'eau, sont précipités en présence d'acide nitrique concentré par un excès de nitrate d'argent titré. Le trouble créé par le précipité de chlorure d'argent est dosé en spectrophotométrie, en comparaison à une gamme d'étalonnage créée dans les mêmes conditions.

Réactifs utilisés :

- Chlorure de sodium NaCl titré à 100 mg/L, dont le coût d'achat est de 61,4 € pour 475 ml.
- Nitrate d'argent AgNO₃ titré à 0,1 mol/L, dont le coût d'achat est de 45,95 € pour 60 ml.
- Acide nitrique HNO₃ supra-pur, dont le coût d'achat est de 8,28 € pour 1000 ml.
- Chlorure de sodium anhydre, dont le coût d'achat est de 5,35 € pour 1000 g.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des chlorures a été faite 49 fois pour un nombre de 561 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 3h pour 12 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des chlorures en 2020.

Tableau 21 : coûts d'analyses des chlorures en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 49 manipulations (€)
NaCl à 100 mg/L	61,4	41 ml	5,300	5,300	0	259,69.
AgNO ₃ à 0,1 mol/L	45,95	0,54 ml + 0,06 ml par échantillons	0,940	0,414	0,526	46,042
HNO ₃ supra-pur	8,28	9 ml + 1ml par échantillons	0,169	0,075	0,095	8,297
NaCl anhydre	5,35	0,00825 g	$4,41 \cdot 10^{-5}$	$4,41 \cdot 10^{-5}$	0	0,002
Total =	---	---	6,409	5,788	0,621	314,030

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Sur le photomètre Gallery™, le dosage des ions chlorures dans un échantillon se réalise en photométrie et nécessite l'utilisation d'un seul réactif, appelé « Chloride R1 ». Le dosage se réalise en comparant le résultat obtenu à une gamme d'étalonnage réalisée par l'automate grâce au Standard Chlorures.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des chlorures a été faite 49 fois pour un nombre de 561 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 160 microlitres de réactif et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture, au bout de 6 minutes. La calibration de l'automate se réalise grâce au Standard Chlorures.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des chlorures avec le Gallery™

Tableau 22 : coût d'analyse des chlorures avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
Chloride R1	72,61	160 µL	1,73	0,15	1,73	145,22
Standard chlorures	72,12	Non précisé par le fournisseur	2,54	2,39	0	72,12
Total (€) =	---	---	4,27	2,54	1,73	217,34

i. Les sulfates

Technique manuelle :

Aspect analytique :

Le dosage des ions sulfates est réalisé en spectrophotométrie.

Les ions sulfates sont précipités en milieu chlorhydrique, à l'état de sulfate de baryum. Le précipité ainsi obtenu est stabilisé par une solution de « Tween 20 ». Les suspensions homogènes sont alors dosées en spectrophotométrie et comparées à une gamme d'étalonnage.

Réactifs utilisés :

- Calibrant sulfate titré à 1000 mg/L, dont le coût d'achat est de 23,40 € pour 500 ml.
- Chlorure de Baryum $BaCl_2$, dont le coût d'achat est de 27,11 € pour 500 g.
- Sulfate de sodium $NaSO_4$ anhydre, dont le coût d'achat est de 34,43 € pour 5000 g.
- Acide chlorhydrique titré à 30%, dont le coût d'achat est de 55,55 € pour 1000 ml.
- Tween 20, dont le coût d'achat est de 11,2 € pour 250 ml.

Aspect économique de la technique manuelle :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des sulfates a été faite 49 fois pour un nombre de 563 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

La réalisation de cette manipulation dure 2h30 pour 12 échantillons.

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'analyses des sulfates en 2020.

Tableau 23 : coûts d'analyses des sulfates en 2020

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés pour les 49 manipulations (€)
Calibrant sulfates	23,4	10 ml	0,468	0,468	0	22,932
BaCl ₂	27,11	0,45 g + 0,05g par échantillons	0,056	0,024	0,031	2,722
NaSO ₄ anhydre	34,43	0,0013325 g	$9,17 \cdot 10^{-6}$	$9,17 \cdot 10^{-6}$	0	$4,49 \cdot 10^{-4}$
Acide chlorhydrique à 30%	55,55	0,09 ml + 0,01 ml par échantillons	0,011	0,005	0,006	0,558
Tween 20	11,2	0,9 ml + 0,1 ml par échantillons	0,092	0,040	0,051	4,498
Total =	---	---	0,627	0,538	0,089	30,710

Sur l'année 2020, le coût des réactifs consommés pour réaliser la recherche des sulfates dans les échantillons d'eau destinés à la dialyse est de 30,710 €. Ce coût ne tient pas compte du coût des techniciens.

Technique automatisée (Gallery™) :

Aspect analytique avec le Gallery™ :

Le dosage des ions sulfates sur le photomètre Gallery™ se réalise en photométrie et nécessite l'utilisation d'un seul réactif, appelé « Sulfates R1 ». Le dosage se réalise en comparant le résultat obtenu à une gamme d'étalonnage réalisée par l'automate grâce au Standard Sulfates.

Aspect économique avec le Gallery™ :

Pour l'année 2020, la manipulation pour réaliser l'analyse des sulfates a été faite 49 fois pour un nombre de 563 échantillons, soit une moyenne de 11,5 échantillons par manipulation.

Nous utiliserons ces mêmes données pour estimer les coûts.

Cet automate utilise 80 microlitres de réactif et une centaine de microlitres d'échantillon qu'il introduit dans les cuvettes réactionnelles avant de réaliser une lecture, au bout de 7 minutes. La calibration de l'automate se réalise grâce au Standard Sulfates.

Le tableau ci-dessous présente une estimation du coût d'analyse des sulfates avec le Gallery™.

Tableau 24 : coût d'analyse des sulfates avec le Gallery™

Réactifs utilisés	Prix unitaire HT (€)	Volume utilisé par échantillons	Coût par manipulation avec 11,5 échantillons en moyenne (€)	Coût des réactifs pour réaliser 1 gamme (€)	Coût des réactifs dans les échantillons pour 1 manipulation (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)
Sulfate R1	168,27	80 µL	1,95	0,17	1,95	168,27
Standard Sulfates	72,61	Non précisé par le fournisseur	2,58	2,41	0	72,61
Total (€) =	---	---	4,53	2,58	1,95	240,88

j. Synthèse

L'étude de la réalisation des analyses ainsi que leur évaluation financière étant faite, nous pouvons maintenant synthétiser les données obtenues. Les analyses globales et le coût réactif sont synthétisés dans cette partie. Le coût technicien est également pris en compte.

i. Les analyses manuelles

Lorsqu'on tient compte des dépenses liées au temps de travail hebdomadaire des techniciens et des différents frais, on aboutit à ce tableau qui permet de déterminer le coût annuel global ainsi que le budget nécessaire pour chaque analyse.

Le temps de travail hebdomadaire moyen des techniciens pour réaliser toute ces analyses est d'environ 21h30. Le temps hebdomadaire alloué aux tâches administratives est d'environ 10 heures. De plus, selon les instances de l'AP-HM, le coût moyen d'un technicien est de 30,71 € par heure.

Ce tableau présente le coût annuel des analyses telles qu'elles sont réalisées le 01/09/2020.

Tableau 25 : coût annuel des analyses le 01/09/2020

Analyses	Temps de réalisation	Nombre de manipulations	Nombre d'échantillons annuel	Coût horaire d'un technicien (€)	Coût annuel des réactifs consommés (€)	Coût annuel total (€)	Coût unitaire des analyses (€)
Substances oxydables	1h30	50	611	30,71	5,13	2308,386	3,778
Chlore total	1h	50	561		1,85	1537,354	2,740
Nitrites	1h	50	479		1,58	1537,082	3,209
pH	2h	50	574		664,15	3735,155	6,507
Fluorures	2h30	46	551		4298,47	7830,126	14,211
Ammonium	4h	41	503		2477,18	7513,637	14,938
Nitrates	4h	53	637		53,59	6564,122	10,305
Chlorures	3h	49	561		314,03	4828,411	8,607
Sulfates	2h30	49	563		30,71	3792,693	6,737
Temps administratif	10h	---	---		0	15969,200	---
Total :	31h30	---	---	---	7 846,689	55 616,166	71,031

L'analyse de ce tableau permet de montrer le coût global annuel des analyses.

Ainsi, **7 846,689 €** de réactifs et d'équipements ont été consommés en 2020 pour réaliser les analyses. Le coût annuel des techniciens représente **31 800,277 €** de dépenses. Pour le calculer, le nombre de réalisation de chaque manipulation a été pris en compte ainsi que le temps moyen nécessaire pour réaliser ces différentes manipulations, et le temps alloué aux tâches administratives (réception et enregistrement des échantillons, rendu des résultats d'analyse, et lavage de la verrerie utilisée) engendre un coût de **15 969,200 €**.

Toutes ces dépenses représentent un coût global pour réaliser les analyses physico-chimiques de **55 616,166 €**.

ii. Les analyses avec le photomètre Gallery™

L'analyseur photométrique nécessite l'utilisation d'un certain nombre de réactifs, de calibrants et de consommables quotidiens pour réaliser les analyses physico-chimiques dans les eaux destinées à la dialyse. Les estimations laissent penser qu'une durée d'utilisation de 4 heures par semaine serait suffisante pour absorber l'activité du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM, au vu de son activité hebdomadaire.

Le tableau ci-dessous présente les consommables nécessaire au fonctionnement de l'automate, ainsi que le coût de ces consommables.

Tableau 26 : consommables nécessaire au fonctionnement du photomètre Gallery™

<u>Produits :</u>	<u>Coût annuel (€) (HT) :</u>
<u>Réactifs :</u>	
Ammonium R1	266,62
Ammonium R2	92,88
Chlorures	145,22
Fluor R1	323,44
Fluor R2	323,44
Fluor R3	323,44
Sulfates R1	168,27
TON R1	61,20
TON R2	260,08
TON R3	378,08
<u>Total réactifs :</u>	<u>2 342,67 €</u>
<u>Calibrants :</u>	
Standard Ammonium	72,61
Standard Chlorures	72,12
Standard Fluor	89,60
Standard Nitrates	72,61
Standard Sulfates	72,61
<u>Total calibrants :</u>	<u>379,55 €</u>
<u>Consommables de routine :</u>	
Cuvettes	1 475,13
Godets échantillons 2,0 ml	203,16
Tubes des 7 ml	363,08
Washing solution	99,90
Kit maintenance tubes	138,86
<u>Consommables module ECM :</u>	
Cleansing solution	138,42
Liquide amorçage ECM	327,82
Solution d'amorçage ECM	131,14
Standard ECM pH 4	124,60
Standard ECM pH 7	124,60
Standard ECM pH 10	124,60
<u>Total consommables :</u>	<u>3 251,31 €</u>
<u>Total annuel :</u>	<u>5 973,53 € HT</u>

Ainsi, pour un volume d'environ 700 échantillons annuels, avec 4 heures de fonctionnement hebdomadaire, la réalisation des analyses physico-chimiques avec l'analyseur photométrique Gallery™ nécessite l'utilisation de 26 consommables différents, avec un coût annuel de 5973,53 € HT annuel. Ce coût ne tient pas compte du coût des techniciens.

La maintenance de l'automate est prise en charge par la société Thermo Fisher Scientific. Elle est offerte la première année, puis engendre un coût de 4000 € HT annuel.

Le tableau ci-dessous présente quant à lui les coûts de fonctionnement du laboratoire doté de l'analyseur photométrique Gallery™.

Tableau 27 : coûts de fonctionnement du laboratoire doté de l'analyseur photométrique Gallery™

Analyse	Temps technicien nécessaire par semaines	Nombre de réalisation par ans	Nombre d'échantillons annuel	Coût horaire d'un technicien (€)	Coût en réactifs (€)	Coût total annuel (€)	Coût unitaire (€)
Chlorure	4h	49	561	30,71	217,340	1866,814	3,324
Ammonium		41	503		432,110	2101,117	4,034
Fluorure		46	551		1059,920	2709,057	4,882
Sulfate		49	563		240,880	1891,457	3,264
Nitrate		53	637		582,930	2280,607	3,422
Nitrite		50	479		189,040	1949,514	3,729
pH		50	574		373,800	1970,724	3,433
Temps administratif	4h	52	---		0	6387,680	---
Total :	8h	---	---	---	3096,020	20 662,165	25,938

L'analyseur photométrique Gallery™ ne permet pas la recherche ni le dosage du chlore total et des substances oxydables dans les échantillons. Les coûts retenus seront donc ceux présentés dans le tableau précédent.

Le budget annuel total de ces analyses sur l'analyseur photométrique Gallery™, y compris les substances oxydables et le chlore total, représente **18 120,225 €** HT. Il faut ajouter à cette

somme le coût du temps nécessaire à la réalisation des tâches administratives (4 heures par semaines), soit **6387,68 € HT**, ainsi que le coût des consommables, soit **2877,51 € HT**.

On arrive ainsi à un budget de fonctionnement annuel de **27 385,415 € HT** la première année, puis **31 385,415 € HT** les années suivantes.

iii. L'évolution des coûts

La diminution du temps nécessaire à la réalisation des analyses ainsi que l'économie effectuée sur les réactifs et les consommables liés aux analyses permet de réduire le budget analytique global.

Le tableau ci-dessous résume l'évolution des coûts de chacune des analyses physico-chimiques réalisées à l'AP-HM.

Tableau 28 : évolution du coût des analyses physico-chimiques réalisées à l'AP-HM.

Analyse	Coût unitaire le 01/09/2020	Coût unitaire avec le photomètre Gallery™
Chlorure	8,60 €	3,23 €
Ammonium	14,94 €	4,03 €
Fluorure	14,21 €	4,82 €
Sulfate	6,74 €	3,26 €
Nitrate	10,30 €	3,42 €
Nitrite	3,21 €	3,73 €
pH	6,51 €	3,43 €
Substances oxydables	3,78 €	Non réalisé ; Inchangé
Chlore total	2,74 €	
Somme (HT) =	71,03 €	32,46 €

iv. Evolution du temps-technicien

Ainsi que nous l'avons décrit précédemment, les techniques d'analyses physico-chimiques avant l'arrivée du photomètre Gallery™ étaient chronophages : on estime que les analyses nécessitaient environ 21h30 de travail par semaine, auxquelles s'ajoutaient 10 heures de gestion administrative du laboratoire.

L'acquisition de l'automate a permis de réduire le temps dédié aux analyses ainsi que le temps de gestion administrative du laboratoire. En effet, avec l'utilisation du photomètre Gallery™, les analyses physico-chimiques nécessitent 4 heures de travail par semaine (sans compter l'analyse et de la recherche des substances oxydables ainsi que du chlore total qui ne peuvent pas être réalisées sur l'automate), et 4 heures supplémentaires pour la gestion du laboratoire.

Le tableau ci-dessous présente l'économie de temps-technicien :

Tableau 29 : économie de temps-technicien

Analyses	Temps technicien/semaine sur le Gallery™	Temps technicien/semaine le 01/09/2020
Ammonium	4h	4h
Fluorure		2h30
Chlorure		3h
Sulfates		2h30
Nitrates		4h
pH		2h
Nitrites		1h
Temps de gestion administrative du laboratoire		
Laverie et préparation des consommables	2h	6h
Enregistrements et rendu des résultats	1h	2h
Préparation des commandes	1h	2h
Somme du temps-technicien	8h	29h
Economie de temps par semaine	21h	
Temps de travail mensuel	151,67h	
Economie d'Equivalent Temps Plein	0,59	

L'acquisition de l'analyseur photométrique Gallery™ permet donc d'économiser 21 heures par semaine de manipulations, ce qui représente 0,59 Equivalent Temps Plein (ETP) sur un mois.

k. Étude de l'amortissement

Nous allons maintenant comparer les coûts de fonctionnement théoriques de l'analyseur photométrique Gallery™ aux coûts de fonctionnement du laboratoire tels que les analyses sont faites le 01/09/2020, et déterminer le temps nécessaire pour amortir l'achat de l'automate.

Les devis émis par Thermo Fisher Scientific proposent un coût de l'automate de **44 938 €**, et un coût de **5973,53 €** par an en réactifs et consommables. La maintenance de l'automate (4000 € par ans) est offerte la première année.

Grâce au tableau ci-dessous, nous pouvons voir que l'investissement et l'utilisation en routine de l'analyseur photométrique Gallery™ permettrait de réaliser une économie sur les frais de fonctionnement de **28 230,750 € HT** la première année (sans compter l'investissement initial dans l'automate), puis **24 230,750 € HT** les années suivantes par rapport à une année sans cet automate.

Tableau 30 : économies réalisées sur les frais de fonctionnement du laboratoire.

	Coût de fonctionnement annuel avec le Gallery™ (HT)	Coût annuel des analyses le 01/09/2020 (HT)	Balance
Année de l'investissement	27 385,415 €	55 616,166 €	- 28 230,750 €
Années suivantes	31 385,415 €		- 24 230,750 €

En y incluant maintenant le coût de l'automate, on peut déterminer la durée nécessaire pour amortir cet investissement.

Tableau 31 : amortissement du photomètre Gallery™

<u>Amortissement de l'automate</u>		
<u>Année</u>	<u>Détail du calcul</u>	<u>Investissement nécessaire</u>
Année de l'investissement	(44 938 + 27 385,415) – 55 616,166 €	+ 16 707,249 €
Année 2	16 707,249 + (-24 230,750) €	- 7 523,501 €
Année 3	- 7 523,501 + (-24 230,750) €	- 31 754,251 €
Année 4	- 31 754,251 + (-24 230,750) €	- 55 985,002 €
Année 5	- 55 985,002 + (-24 230,750) €	- 80 215,752 €

L'interprétation de ces données permet d'affirmer que l'année de l'achat du photomètre Gallery™, l'AP-HM doit investir 16 707,249 € HT de plus que les années précédentes dans le fonctionnement du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse. Cependant, dès l'année suivante, la réduction des coûts de fonctionnement du laboratoire (24 230,750 € d'économie par an) permet à l'AP-HM de réaliser une économie globale de 7 523,501 € HT. Cet automate serait donc amorti en 1 à 2 ans d'utilisation.

In fine, en 5 ans, l'AP-HM pourrait réaliser une économie de 80 215,752 € HT.

5. Discussion - Conclusion

Les recherches entreprises afin de moderniser le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse ont abouti à 2 solutions potentielles : la chromatographie ionique, ou la photométrie.

Bien que la chromatographie ionique soit parfaitement adaptée aux analyses effectuées au laboratoire, elle ne correspond pas à ses besoins. La photométrie est donc privilégiée vis-à-vis de sa facilité d'utilisation. Ainsi, le photomètre Gallery™ proposé par Thermo Fisher Scientific est retenu pour effectuer la modernisation et l'automatisation des techniques d'analyse physico-chimiques.

Dans le but d'acquérir le photomètre Gallery™, une étude technico-économique doit être réalisée afin de permettre aux instances de l'AP-HM de statuer sur l'acquisition de cet automate.

Au laboratoire, cet automate serait utilisé dans le secteur de la physico-chimie pour rechercher et doser les ions chlorures, sulfates, nitrates, nitrites, fluorures, ammoniums, et déterminer le pH des échantillons.

Nous avons établi la réalisation pratique des analyses manuelles et nous les avons comparées à celles du photomètre Gallery™. Notre travail est basé sur le recueil des volumes de réactifs nécessaires pour doser chaque paramètre, du coût de chacun de ces réactifs, et du temps nécessaire pour chaque dosage. Ces données sont ensuite synthétisées afin d'en extraire le coût de fonctionnement annuel du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM. Concernant le photomètre Gallery™, la société Thermo Fisher Scientific nous a fourni les données nécessaires à la comparaison.

D'un point de vue analytique, cet automate permet une analyse automatisée et optimisée des échantillons et ainsi améliore l'efficacité des analyses photométriques et électrochimiques d'intérêt. Cette optimisation permet d'analyser simultanément plusieurs échantillons tout en réduisant la durée totale des analyses, les interventions humaines, les volumes ainsi que les déchets liés aux analyses. En effet, le temps d'analyses global passe de **21h30** à **4h** avec le photomètre GalleryTM. De plus, la traçabilité est totale, avec un stockage à long terme de toutes les données.

D'un point de vue économique, les analyses physico-chimiques telles qu'elles sont effectuées le 01/09/2020 représentent une dépense annuelle de **55 616,16 € HT**. Le coût unitaire d'une analyse complète est évalué à **71,03 € HT**. Parallèlement, les analyses physico-chimiques telles qu'elles seraient réalisées avec le photomètre GalleryTM engendreraient une dépense annuelle de **27 385,41 € HT** la première année, puis **31 385,41 € HT** les années suivantes. Le coût unitaire d'une analyse complète serait ici de **32,46 € HT**.

Ainsi, une économie de **28 230,75 € HT** serait donc réalisée la première année sur les frais de fonctionnement, puis de **24 230,75 € HT** les années suivantes

In fine, la synthèse de l'analyse technico économique met en évidence que l'acquisition du photomètre GalleryTM engendrerait une économie de **0,59 ETP**.

→ **Conclusion : Suite à ces analyses technico-économiques, les instances de l'AP-HM ont pris la décision d'acquérir cet automate.**

La mise en service de l'automate et la transition depuis les techniques manuelles vers le GalleryTM se réalisent au cours des mois de Juin, Juillet et Aout 2021. Cette transition a pour objectif d'assurer la continuité des analyses et de valider les différentes techniques d'analyse physico-chimiques fournies par le photomètre GalleryTM.

D. Validation du photomètre Gallery™

Le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM, en tant que laboratoire d'analyses biomédicales, est tenu de respecter la norme ISO 15 189 ⁽⁵⁷⁾.

La norme ISO 23500-2014 ⁽⁵⁸⁾ guide les professionnels de santé intégrés dans les soins destinés à la dialyse dans la préparation des fluides pour hémodialyse et des liquides de substitution pour atteindre la qualité physico-chimique et biologique recommandée.

Un travail est en cours auprès des qualitiens de l'AP-HM pour permettre au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de passer les audits nécessaires à l'accréditation simultanée sur les normes ISO 15 189. L'acquisition et la mise en service en routine du photomètre Gallery™ permettent un passage d'une portée B à une portée A. Ce passage d'une portée B à une portée A au cours des audits de qualité est permis grâce à la validation technique des études de validation réalisées, la traçabilité, l'archivage, ainsi que grâce à la garantie du constructeur de l'automate, fournis ci-dessous. Ce passage en portée A facilitera l'accréditation du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM.

Objectif

Suite à l'acquisition et la mise en place du photomètre, une analyse de la fiabilité est nécessaire pour valider la fiabilité des résultats fournis. Ainsi, une étude de validation des résultats a été faite pour chacune des analyses réalisées par le photomètre Gallery™.

Matériel et méthodes

Pour chaque élément analysé et afin de valider les résultats fournis par le photomètre Gallery™, nous avons déterminé la répétabilité des analyses, la fidélité intermédiaire, la linéarité de la calibration, la justesse du résultat fourni ainsi que l'incertitude de mesure. Nous allons donc définir ces paramètres puis présenter les tableaux ayant permis la validation des résultats.

Définitions des termes

- Répétabilité

La répétabilité d'une analyse se définit par les facteurs répétables à l'intérieur d'une série, à savoir des conditions opératoires strictement identiques.

La détermination de la répétabilité se réalise en analysant au minimum 6 fois chaque niveau de Contrôle Interne de Qualité (CIQ) ainsi que la limite de quantification.

- Fidélité intermédiaire

La fidélité intermédiaire s'estime par la répétition de séries, afin de pouvoir quantifier la contribution d'une source d'erreur sur la variabilité totale.

La détermination de la fidélité intermédiaire se réalise en analysant chaque niveau de CIQ et la limite de quantification sur 6 séries différentes.

- Linéarité

La linéarité correspond à la capacité du photomètre Gallery™ à fournir des résultats proportionnels à la quantité de l'analyte à doser dans un échantillon.

La détermination de la linéarité se réalise sur l'étude de l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de l'étude de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des points de gamme de la courbe doivent répondre aux valeurs limites.

- Justesse

La justesse exprime la différence entre les valeurs mesurées et une valeur de référence.

Son étude se réalise sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et de fidélité intermédiaire.

- Incertitude

L'estimation de l'incertitude de mesure se réalise à partir des données obtenues lors de l'étude de la fidélité intermédiaire, qui doivent être comparées aux données habituellement retrouvées dans cette technique.

1. Les nitrites

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,04	0,04	#NOMBRE!	#NOMBRE!	20	
CQB	6	0,04	0,04	#NOMBRE!	#NOMBRE!	15	
CQM	6	0,4	0,38	6,08E-17	1,6E-14	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 21 : validation de la répétabilité du dosage des nitrites

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	5	0,05	0,05	0,00	2,20	20	Conforme
CQB	5	0,05	0,05	0,00	8,55	15	Conforme
CQM	5	0,04	0,04	#NOMBRE!	#NOMBRE!	15	
CQH	5	0,40	0,39	0,01	2,08	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 22 : validation de la robustesse du dosage des nitrites

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable								
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.							
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1=LOQ	0,05	2,0%	-2,0%	-2,0%	-2,0%	-2,0%	-2,0%	20
Cal2	0,1	-1,0%	-2,0%	-2,0%	-2,0%	-1,0%	-2,0%	15
Cal3	0,2	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	1,0%	1,5%	15
Cal4	0,286	-1,0%	0,3%	0,7%	0,7%	0,7%	0,3%	15
Cal5	0,4	-0,3%	0,8%	0,5%	0,0%	0,3%	0,0%	15
Cal6	0,5	0,4%	-0,8%	-0,6%	-0,4%	-0,4%	-0,4%	15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99
Pente		1,23E+00	1,25E+00	1,26E+00	1,24E+00	1,25E+00	1,24E+00	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité			D'après l'étude de justesse, LOQ =			0,05	mg/l	
Limite supérieure de linéarité			D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =			0,5	mg/l	
			Au dela dilutions possibles					
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						

Figure 23 : validation de la linéarité de la droite de calibration des nitrites

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable						
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	0,04	0,04	#NOMBRE!	20	
CQB	6	0,04	0,04	#NOMBRE!	15	
CQM	6	0,4	0,38	-5	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	5	0,05	0,05	-0,40	20	Conforme
CQB	5	0,05	0,05	-3,67	15	Conforme
CQM	5	0,04	0,04	#NOMBRE!	15	
CQH	5	0,40	0,39	-1,67	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 24 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des nitrites

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable					
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	0,05	mg/l	6,09	0,00	conforme
Valeur haute	0,40	mg/l	5,65	0,02	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes			

Figure 25 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des nitrites

2. Le pH

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ						20	
CQB	6	4,01	4,02	0,00548	0,136	15	Conforme
CQM	6	7	6,97	#NOMBRE!	#NOMBRE!	15	
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 26 : validation de la répétabilité de la mesure du pH

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	4,03	4,03	0,00	0,10	20	Conforme
CQB	6	4,01	4,02	0,01	0,13	15	Conforme
CQM	6	7,00	6,98	0,01	0,12	15	Conforme
CQH	6					15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 27 : validation de la robustesse de la mesure du pH

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable DETERMINATION DE LA LINEARITE <input type="checkbox"/> Non applicable								
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.							
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1 =LOQ	4	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	20
Cal2	7	-0,3%	-0,3%	-0,3%	-0,3%	-0,3%	-0,3%	15
Cal3	10	-0,9%	-0,9%	-0,9%	-0,9%	-0,9%	-0,9%	15
Cal4								15
Cal5								15
Cal6								15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,99
Pente		-5,99E+01	-6,00E+01	-6,04E+01	-6,12E+01	-6,09E+01	-6,00E+01	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	résultats conformes avec les attentes							
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité	D'après l'étude de justesse, LOQ =					4	aucune	
Limite supérieure de linéarité	D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =					10	aucune	
	Au dela dilutions possibles							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	résultats conformes avec les attentes							

Figure 28 : validation de la linéarité de la droite de calibration du pH

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable						
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ					20	
CQB	6	4,01	4,02	0,125	15	Conforme
CQM	6	7	6,97	-0,429	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	4,03	4,03	-0,04	20	Conforme
CQB	6	4,01	4,02	0,33	15	Conforme
CQM	6	7,00	6,98	-0,33	15	Conforme
CQH	6				15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	resultats conformes avec les attentes					

Figure 29 : validation de la justesse des résultats fournis par la mesure du pH

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable					
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	4,03	aucune	0,28	0,01	conforme
Valeur haute		aucune			
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	resultats conformes avec les attentes				

Figure 30 : détermination de l'incertitude de mesure du pH

3. Les fluorures

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,067	0,073	0,0028	3,81	20	Conforme
CQB	6	0,25	0,222	0,00753	3,4	15	Conforme
CQM	6	0,5	0,522	0,00408	0,783	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 31 : validation de la répétabilité du dosage des fluorures

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,07	0,07	0,00	1,37	20	Conforme
CQB	6	0,25	0,25	0,01	5,93	15	Conforme
CQM	6	0,50	0,57	0,03	5,10	15	Conforme
CQH	6					15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 32 : validation de la robustesse du dosage des fluorures

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable								
DETERMINATION DE LA LINEARITE								
La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.								
Protocole opératoire	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1=LOQ	0,067	6,0%	7,5%	9,0%	6,0%	9,0%	11,9%	20
Cal2	0,1	-4,0%	-3,0%	-4,0%	0,0%	-4,0%	1,0%	15
Cal3	0,167	-4,2%	-1,8%	-3,0%	-3,6%	-4,2%	-2,4%	15
Cal4	0,25	-2,4%	-0,4%	-0,4%	-0,8%	-1,6%	-2,4%	15
Cal5	0,5	4,0%	0,4%	1,2%	0,6%	2,4%	-0,4%	15
Cal6	1	-0,7%	0,0%	-0,2%	-0,1%	-0,4%	0,2%	15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99
Pente								
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité		D'après l'étude de justesse, LOQ =			0,067	mg/l		
Limite supérieure de linéarité		D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =			1	mg/l		
		Au dela dilutions possibles						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						

Figure 33 : validation de la linéarité de la droite de calibration des fluorures

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable						
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	0,067	0,073	9,95	20	Conforme
CQB	6	0,25	0,222	-11,3	15	Conforme
CQM	6	0,5	0,522	4,33	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	0,07	0,07	7,21	20	Conforme
CQB	6	0,25	0,25	-0,67	15	Conforme
CQM	6	0,50	0,57	13,00	15	Conforme
CQH	6				15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 34 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des fluorures

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable					
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	0,07	mg/l	4,06	0,00	conforme
Valeur haute		mg/l			
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire			resultats conformes avec les attentes		

Figure 35 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des fluorures

4. Les ammoniums

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,018	0,02	#NOMBRE!	#NOMBRE!	20	
CQB	6	0,18	0,17	#NOMBRE!	#NOMBRE!	15	
CQM	6	0,36	0,34	#NOMBRE!	#NOMBRE!	15	
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 36 : validation de la répétabilité du dosage des ammoniums

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,02	0,02	0,00	6,90	20	Conforme
CQB	6	0,02	0,02	0,00	6,90	15	Conforme
CQM	6	0,18	0,19	0,01	4,00	15	Conforme
CQH	6	0,36	0,37	0,01	2,29	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 37 : validation de la robustesse du dosage des ammoniums

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable DETERMINATION DE LA LINEARITE <input type="checkbox"/> Non applicable									
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.								
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%)						coefficient de corrélation, pente	Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6		
Cal1=LOQ	0,02	20,0%	25,0%	15,0%	5,0%	15,0%	5,0%	20	
Cal2	0,04	5,0%	7,5%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	15	
Cal3	0,077	-1,3%	-2,6%	-1,3%	-1,3%	-1,3%	-1,3%	15	
Cal4	0,125	-1,6%	-0,8%	-0,8%	0,8%	-1,6%	0,0%	15	
Cal5	0,167	-1,2%	-1,2%	-1,8%	-1,8%	0,0%	0,0%	15	
Cal6	0,2	-1,5%	-3,0%	-1,5%	0,0%	-2,0%	-1,0%	15	
Cal7	0,5	0,4%	0,6%	0,4%	0,0%	0,4%	0,2%	15	
Cal8								15	
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99	
Pente		1,65E+00	1,64E+00	1,69E+00	1,80E+00	1,76E+00	1,78E+00		
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	résultats conformes avec les attentes								
ETENDUE DE MESURE									
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique								
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité	D'après l'étude de justesse, LOQ =		0,02	mg/l					
Limite supérieure de linéarité	D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =		0,5	mg/l					
	Au dela dilutions possibles								
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	résultats conformes avec les attentes								

Figure 38 : validation de la linéarité de la droite de calibration des ammoniums

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	0,018	0,02	11,1	20	Conforme
CQB	6	0,18	0,17	-5,56	15	Conforme
CQM	6	0,36	0,34	-5,56	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	0,02	0,02	18,30	20	Conforme
CQB	6	0,02	0,02	18,30	15	
CQM	6	0,18	0,19	4,63	15	Conforme
CQH	6	0,36	0,37	1,39	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 39 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des ammoniums

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable		
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	0,02	mg/l	22,58	0,00	conforme
Valeur haute	0,36	mg/l	6,44	0,02	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire			resultats conformes avec les attentes		

Figure 40 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des ammoniums

5. Les nitrates

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,1	0,09	0,00516	5,96	20	Conforme
CQB	6	0,5	0,545	0,0152	2,78	15	Conforme
CQM	6	1,5	1,64	0,0301	1,83	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 41 : validation de la répétabilité du dosage des nitrates

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,10	0,10	0,00	3,99	20	Conforme
CQB	6	0,10	0,10	0,00	3,99	15	Conforme
CQM	6	0,50	0,55	0,02	3,16	15	Conforme
CQH	6	1,50	1,61	0,04	2,34	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 42 : validation de la robustesse du dosage des nitrates

c. Linéarité

DETERMINATION DE LA LINÉARITÉ <input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable								
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.							
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1=LOQ	0,1	-2,0%	0,0%	6,0%	6,0%	6,0%	13,0%	20
Cal2	0,2	-1,0%	2,0%	2,0%	-1,0%	-1,0%	-2,5%	15
Cal3	0,5	1,8%	-1,6%	-4,2%	-1,8%	-1,8%	-2,2%	15
Cal4	1	-0,5%	0,0%	1,3%	0,6%	0,6%	0,0%	15
Cal5	2	0,0%	0,0%	-0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	15
Cal6								15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99
Pente								
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité		D'après l'étude de justesse, LOQ =				0,1	mg/l	
Limite supérieure de linéarité		D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =				2	mg/l	
		Au dela dilutions possibles						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						

Figure 43 : validation de la linéarité de la droite de calibration des nitrates

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	0,1	0,09	-13,3	20	Conforme
CQB	6	0,5	0,545	9	15	Conforme
CQM	6	1,5	1,64	9,56	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	0,10	0,10	2,33	20	Conforme
CQB	6	0,10	0,10	2,33	15	Conforme
CQM	6	0,50	0,55	10,70	15	Conforme
CQH	6	1,50	1,61	7,44	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 44 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des nitrates

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable		
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	0,10	mg/l	11,30	0,01	conforme
Valeur haute	1,50	mg/l	6,94	0,10	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire					

Figure 45 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des ammoniums

6. Les chlorures

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	2	1,82	0,0366	2,01	20	Conforme
CQB	6	5	5,42	0,0513	0,945	15	Conforme
CQM	6	20	20,8	0,0731	0,352	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 46 : validation de la répétabilité du dosage des chlorures

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable				<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	2,00	1,88	0,03	1,77	20	Conforme
CQB	6	2,00	1,88	0,03	1,77	15	Conforme
CQM	6	5,00	5,31	0,09	1,66	15	Conforme
CQH	6	20,00	20,40	0,42	2,04	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes					

Figure 47 : validation de la robustesse du dosage des chlorures

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable DETERMINATION DE LA LINEARITE <input type="checkbox"/> Non applicable									
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.								
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite	
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6		
Cal1=LOQ	2	-7,7%	-7,5%	-6,1%	-5,4%	-2,8%	-7,2%	20	
Cal2	4	-0,3%	-0,3%	0,4%	-0,1%	-1,8%	0,6%	15	
Cal3	7,692	3,1%	3,3%	2,4%	2,2%	2,2%	2,4%	15	
Cal4	12,5	1,4%	1,4%	0,5%	1,4%	1,0%	1,4%	15	
Cal5	16,67	0,5%	-0,5%	0,3%	-0,8%	0,0%	-0,3%	15	
Cal6	20	-2,4%	-1,6%	-1,5%	-1,0%	-1,3%	-1,5%	15	
Cal7	33,33	0,5%	0,5%	0,4%	0,3%	0,3%	0,4%	15	
Cal8								15	
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99	
Pente									
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes							
ETENDUE DE MESURE									
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique								
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité	D'après l'étude de justesse, LOQ =				2	mg/l			
Limite supérieure de linéarité	D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =				33,33	mg/l			
	Au dela dilutions possibles								
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes							

Figure 48 : validation de la linéarité de la droite de calibration des chlorures

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	2	1,82	-9,08	20	Conforme
CQB	6	5	5,42	8,47	15	Conforme
CQM	6	20	20,8	3,97	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	2,00	1,88	-6,02	20	Conforme
CQB	6	2,00	1,88	-6,02	15	Conforme
CQM	6	5,00	5,31	6,13	15	Conforme
CQH	6	20,00	20,40	1,90	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 49 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des chlorures

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable		
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	2,00	mg/l	4,61	0,09	conforme
Valeur haute	20,00	mg/l	5,76	1,15	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire			resultats conformes avec les attentes		

Figure 50 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des chlorures

7. Les sulfates

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	2	2,17	0,0261	1,22	20	Conforme
CQB	6	5	4,89	0,0631	1,29	15	Conforme
CQM	6	15	15,6	0,0911	0,585	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	resultats conformes avec les attentes						

Figure 51 : validation de la répétabilité du dosage des sulfates

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	2,00	2,05	0,04	1,90	20	Conforme
CQB	6	2,00	2,05	0,04	1,90	15	Conforme
CQM	6	5,00	4,83	0,11	2,23	15	Conforme
CQH	6	15,00	15,30	0,32	2,10	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire	resultats conformes avec les attentes						

Figure 52 : validation de la robustesse du dosage des sulfates

c. Linéarité

<input type="checkbox"/> Applicable DETERMINATION DE LA LINEARITE <input type="checkbox"/> Non applicable								
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.							
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1=LOQ	2	0,8%	2,3%	-0,2%	3,7%	3,3%		20
Cal2	4	-2,8%	-3,8%	-3,8%	-4,3%	-2,5%		15
Cal3	7,692	-2,8%	-2,9%	-1,8%	-2,1%	-1,8%		15
Cal4	12,5	1,5%	1,1%	1,3%	1,3%	1,7%		15
Cal5	16,667	0,7%	1,4%	0,4%	0,7%	0,9%		15
Cal6	20	-0,6%	-0,9%	-0,4%	-0,6%	-1,0%		15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999		0,99
Pente								
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité		D'après l'étude de justesse, LOQ =			2	mg/l		
Limite supérieure de linéarité		D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =			20	mg/l		
		Au dela dilutions possibles						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		résultats conformes avec les attentes						

Figure 53 : validation de la linéarité de la droite de calibration des sulfates

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable						
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	2	2,17	6,5	20	Conforme
CQB	6	5	4,89	-2,23	15	Conforme
CQM	6	15	15,6	3,86	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	2,00	2,05	2,50	20	Conforme
CQB	6	2,00	2,05	2,50	15	Conforme
CQM	6	5,00	4,83	-3,47	15	Conforme
CQH	6	15,00	15,30	2,20	15	Conforme
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		resultats conformes avec les attentes				

Figure 54 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des sulfates

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable					
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	2,00	mg/l	5,40	0,11	conforme
Valeur haute	15,00	mg/l	5,95	0,89	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire			resultats conformes avec les attentes		

Figure 55 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des sulfates

8. Les phosphates, une analyse supplémentaire

a. Répétabilité

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE							
REPETABILITE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Dans une même série, passer au minimum 6 fois chaque niveau de CIQ et la LOQ (même opérateur, même instrument, même gamme de calibration). Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,5	0,519	0,00571	1,12	20	Conforme
CQB	6	0,5	0,518	0,00753	1,45	15	Conforme
CQM	6	4	4,02	0,00837	0,208	15	Conforme
CQH						15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		Résultats conformes avec les attentes					

Figure 56 : validation de la répétabilité du dosage des phosphates

b. Fidélité intermédiaire

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable <input type="checkbox"/> Non applicable							
Protocole opératoire	Sur 6 séries différentes, passer au minimum 1 niveau de chaque CIQ et la LOQ. Utiliser au minimum 2 niveaux de CIQ, 3 séries différentes réalisées sur au minimum 2 jours différents.						
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Concentration théorique	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) retenu par le laboratoire*	Conclusion
LOQ	6	0,50	0,51	0,01	1,25	20	Conforme
CQB	6	0,50	0,52	0,01	1,00	15	Conforme
CQM	6	4,00	4,00	0,03	0,77	15	Conforme
CQH	6					15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012							
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		Résultats conformes avec les attentes					

Figure 57 : validation de la robustesse du dosage des phosphates

c. Linéarité

<input checked="" type="checkbox"/> Applicable DETERMINATION DE LA LINEARITE <input type="checkbox"/> Non applicable								
Protocole opératoire	La droite de calibration comporte un « zéro » (matrice + étalon interne) +/- un blanc (matrice sans étalon interne) + au moins 6 niveaux de calibration (justifier si le nombre de calibrateurs est inférieur). L'étude est réalisée sur l'ensemble des courbes de calibration obtenues lors de la fidélité intermédiaire. Au moins 75% des standards (2 points pour une gamme de 6 points) de la courbe de calibration doivent répondre aux valeurs limites.							
	Conc théorique	Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente						Valeur limite
		Série1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	
Cal1=LOQ	0,5	1,0%	1,2%	-0,6%	1,6%	0,8%	3,2%	20
Cal2	1	0,4%	-1,2%	0,2%	-0,4%	-0,8%	-1,4%	15
Cal3	2,5	-0,6%	0,3%	0,1%	-0,4%	0,2%	-0,3%	15
Cal4	5	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	15
Cal5								15
Cal6								15
Cal7								15
Cal8								15
r ²		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,99
Pente		7,94E+00	8,03E+00	7,92E+00	7,93E+00	7,94E+00	7,82E+00	
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		Résultats conformes avec les attentes						
ETENDUE DE MESURE								
Limite de détection	Non applicable, sans interet clinique							
Limite de quantification ou limite inférieure de linéarité		D'après l'étude de justesse, LOQ =			0,5	mg/l		
Limite supérieure de linéarité		D'après l'étude de linéarité, concentration maximale du calibrateur =			5	mg/l		
		Au dela dilutions possibles						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		Résultats conformes avec les attentes						

Figure 58 : validation de la linéarité de la droite de calibration des phosphates

d. Justesse

APPROCHE DE LA JUSTESSE						
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable			
Protocole opératoire	Etude réalisée sur les résultats des CIQ obtenus lors des études de répétabilité et fidélité intermédiaire. Aucune autre manipulation n'est nécessaire.					
Echantillons	Nombre (N)	Concentration théorique	Moyenne observée	Biais (%)	Biais (%) limite*	Conclusion
Lors de l'étude de répétabilité						
LOQ	6	0,5	0,519	2,23	20	Conforme
CQB	6	0,5	0,518	3,67	15	Conforme
CQM	6	4	4,02	0,375	15	Conforme
CQH					15	
Lors de l'étude de fidélité						
LOQ	6	0,50	0,51	1,37	20	Conforme
CQB	6	0,50	0,52	3,33	15	Conforme
CQM	6	4,00	4,00	-0,04	15	Conforme
CQH	6				15	
*guideline on validation of bioanalytical methods EMEA 2012						
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire		Résultats conformes avec les attentes				

Figure 59 : validation de la justesse des résultats fournis pour le dosage des phosphates

e. Incertitude

INCERTITUDE DE MESURE EN ABSENCE D'EEQ					
<input checked="" type="checkbox"/> Applicable			<input type="checkbox"/> Non applicable		
Protocole opératoire	A partir des données de fidélité intermédiaire, à comparer aux données habituellement retrouvées dans cette technique				
Echantillons	concentration	unité	incertitude relative	incertitude absolue	Conclusion
Valeur basse	0,50	mg/l	3,51	0,02	conforme
Valeur haute		mg/l			
Argumentaire de la conclusion et justification en cas de dérogation au mode opératoire			Résultats conformes avec les attentes		

Figure 60 : détermination de l'incertitude de mesure du dosage des phosphates

9. Discussion - conclusion

Suite à l'acquisition et la mise en place du photomètre, une analyse est nécessaire pour valider la fiabilité des résultats fournis lors des analyses physico-chimiques.

La répétabilité, la robustesse, la linéarité, la justesse et l'incertitude des mesures ont été étudiées pour chacune des analyses réalisées sur le photomètre Gallery™.

Les résultats de la validation, conformément aux exigences de la norme ISO 15 189, mettent en évidence que la technique est linéaire ($r^2 = 0,999$ et le coefficient de variation $CV < 15\%$), répétable ($CV < 15\%$), robuste ($CV < 15\%$), précise ($CV < 15\%$). De plus, l'étude de l'incertitude de mesure est conforme aux attentes. Il en résulte que l'ensemble des paramètres sont validés et peuvent être dosés en routine pour répondre à la demande.

Dès lors, en vue d'une demande d'accréditation pour ces analyses, les audits de qualité du Comité Français d'Accréditation (COFRAC) se pourront être réalisés en portée A.

E. Conclusions et perspectives

L'insuffisance rénale terminale est une pathologie sévère, touchant près de 82 000 personnes en France. Plus de la moitié de ces patients subissent une épuration extra-rénale. Ces techniques nécessitent un abord particulier où les risques de contamination chimique et infectieux sont omniprésents. Le pharmacien hospitalier et la veille sanitaire qu'il effectue avec les équipes hospitalières jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Ces améliorations doivent être continuellement recherchées dans l'intérêt des patients et du traitement de leurs pathologie, ainsi que pour prévenir les accidents iatrogènes.

L'eau de dialyse est produite par un traitement complexe à partir d'eau provenant du réseau de distribution urbain. La production de cette eau, de qualité pharmaceutique en sortie de traitement, est très réglementée. Une surveillance constante des appareils et du circuit de production d'eau destinée à la dialyse est nécessaire afin de satisfaire les exigences édictées par la Pharmacopée Européenne, le Code de la Santé Publique, différentes circulaires de l'ANSM, certaines directives européennes, et aux normes de l'AFNOR. La vérification de la qualité physico-chimique des eaux destinées à la dialyse est tout autant nécessaire que la veille sanitaire bactériologique.

Ainsi, le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM se dote des techniques les plus appropriées pour la surveillance de la qualité des eaux destinées à la dialyse. Dans un objectif d'amélioration et d'optimisation de ces techniques, une modernisation du laboratoire a été souhaitée. Les recherches entreprises ont mis en évidence qu'une automatisation du laboratoire grâce au photomètre Gallery™ commercialisé par la société Thermo Fisher Scientific permettrait d'optimiser les techniques d'analyse physico-chimiques.

Afin d'acquérir cet automate et de prouver l'intérêt technique, économique et humain de son acquisition, une étude technico-économique approfondie a été réalisée. Cette étude porte notamment sur le coût engendré par l'investissement dans cet automate, sa fiabilité et son impact sur le laboratoire.

Il en ressort que l'automatisation et l'optimisation des techniques d'analyse permettraient d'améliorer la qualité des analyses, leur fiabilité, diminueraient le temps nécessaire à leur réalisation, et permettraient de réaliser des économies sur les coûts de fonctionnement du laboratoire tout en élargissant son panel de compétence. La facilité d'utilisation de l'automate

permet de former le personnel rapidement à son utilisation. De plus, la diminution du temps nécessaire à la réalisation des analyses permettrait une réorganisation du personnel hospitalier au laboratoire. Ainsi, les délais de rendu d'analyse physico-chimiques des paramètres précédemment décrits sont réduits. La prise en charge des échantillons à analyser en urgence est simplifiée.

Toutes ces évolutions permettent *in fine* d'améliorer la sécurité et l'offre des soins liée à la dialyse, tout en respectant les normes émises par les différentes instances règlementaires. La décision a donc été prise par l'AP-HM d'acquérir le photomètre Gallery™ et de moderniser le secteur des analyses physico-chimiques du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse, s'inscrivant ainsi dans une démarche de qualité.

Cette modernisation permet donc au laboratoire de contrôle des eaux de l'AP-HM de se positionner comme un acteur attractif, efficace et fiable auprès des centres de dialyse en région PACA.

Aujourd'hui, les techniques de production d'eau destinées à la dialyse ainsi que les techniques d'analyse permettent d'appréhender sereinement la sécurité et la qualité des soins aux patients dialysés à l'AP-HM, laissant entrevoir la possibilité d'une mutualisation des techniques d'analyse au sein des établissements en région PACA.

Suite à l'acquisition et l'utilisation en routine du photomètre Gallery™, différentes perspectives sont envisagées pour le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM :

1. Une évolution de la facturation

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, l'acquisition du photomètre a permis de réduire les coûts de fonctionnement du laboratoire.

Les analyses physico-chimiques et bactériologiques de l'eau destinée à la dialyse sont une obligation légale, mais onéreuses pour les centres de dialyse.

Une étude de la facturation des analyses physico-chimiques est en cours auprès des services comptables et juridiques de l'AP-HM pour ajuster la facturation.

2. Une valeur ajoutée : les analyses supplémentaires

La mise en service de cet automate permettra la recherche des ions phosphates ainsi qu'une mesure de la conductivité de l'eau. Quels en sont les intérêts ?

- **Le taux de phosphates** dans les eaux de ruissellement est en général plus élevé en milieu rural qu'en milieu urbain (dû aux engrais). Il peut être artificiellement augmenté en raison de la présence de dérivés des polyphosphates utilisés dans le traitement de l'eau potable. Une hyperphosphatémie est fréquemment observée chez les insuffisants rénaux. La limite admissible dans l'eau pour hémodialyse est très inférieure à la limite toxique, afin de favoriser le passage dans le bain de dialyse des phosphates. La recherche de phosphates dans les liquides de dialyse est donc justifiée bien qu'elle ne soit pas obligatoire. Cependant, son contrôle permet au praticien-clinicien d'éviter au calcium de se lier au phosphate, limitant ainsi les crampes et les spasmes musculaires. Cela permet aussi d'éviter une augmentation de la PTH, qui entraînerait une faiblesse osseuse. Le phosphate et le calcium peuvent également former des cristaux dans les tissus et les vaisseaux sanguins.

Le contrôle du taux de phosphates dans le liquide de dialyse permet donc d'éviter une calcification des tissus, une artériosclérose, ainsi qu'un prurit cutané dû à un dépôt de ces cristaux dans le tissu cutané.

- **La conductivité de l'eau** de dialyse est une analyse règlementaire ⁽⁵⁹⁾. Selon la Pharmacopée Européenne, la conductivité de l'eau de dialyse en sortie de traitement de déminéralisation doit être inférieure à 1 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Jusqu'à présent, cette analyse était effectuée directement au niveau de la boucle de production de l'eau de dialyse à l'AP-HM ainsi que dans la plupart des circuits de production d'eau de dialyse. Depuis l'utilisation en routine du photomètre GalleryTM, une mesure peut être effectuée sur les échantillons reçus pour confirmer les valeurs mesurées par ces détecteurs.

Ces analyses ont été mises en place au sein du panel proposé par le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM et ont été validées.

Par ailleurs, l'acquisition d'un filtre supplémentaire permettrait également l'adaptation du dosage du chlore total sur le GalleryTM. Cette transition permettrait d'harmoniser les techniques

de dosage au laboratoire. Elle pourrait également permettre l'économie de temps technicien et supprimerait la maintenance nécessaire au spectrophotomètre utilisé pour la réalisation de cette analyse.

Une étude économique plus approfondie sur cette éventuelle transition pourrait être intéressante afin de compléter les économies de temps réalisables et de faciliter la maintenance du parc analytique.

3. La place de l'AP-HM dans l'analyse des eaux destinées à la dialyse en région PACA : l'impact de l'évolution des capacités d'analyse

Sur l'année 2020, le laboratoire a reçu environ 640 échantillons d'eau à analyser.

L'acquisition du photomètre Gallery™ et la validation pour les paramètres pH, nitrites, nitrates, fluorures, chlorures, ammoniums, sulfates, phosphates et conductivité ont permis de concentrer la réalisation technique sur 2 jours par semaines

Or, le photomètre Gallery™ permet de réaliser entre 200 et 350 analyses par heures.

Ainsi, selon notre évaluation à coût technicien constant, le laboratoire pourrait assurer un triplement de l'activité hebdomadaire.

4. L'accréditation par le COFRAC

Actuellement, une démarche qualité a été mise en pratique au laboratoire. Une demande d'accréditation de l'ensemble des analyses sera demandée au COFRAC en 2023.

Conclusion générale

Différentes perspectives d'avenir s'ouvrent au laboratoire suite à l'acquisition du photomètre Gallery™.

Ainsi que nous l'avons vu, les coûts de fonctionnement du laboratoire ont évolués et des économies sont réalisées. Une réévaluation de la facturation des analyses est en cours auprès des instances comptables et juridiques.

De plus, de nouvelles analyses sont proposées par le laboratoire. Le dosage des phosphates dans les échantillons ainsi qu'une mesure de la conductivité de l'eau sont désormais réalisables. Grâce à l'acquisition d'un filtre spécifique, le dosage du chlore total pourrait aussi être adapté sur le Gallery™.

Enfin, une évolution de la capacité d'analyse du laboratoire semble possible. L'analyse des données suggère que d'un point de vue économique ainsi que d'un point de vue du temps d'utilisation de l'automate, et en ajustant certaines commandes de réactifs, l'activité du laboratoire pourrait doubler sans que cela ait un impact sur le fonctionnement interne du laboratoire de contrôle des eaux de dialyse.

Les évolutions et la modernisation du laboratoire s'inscrivent dans une démarche de qualité. Une accréditation des analyses réalisées au laboratoire sera demandée au COFRAC en 2023.

F. Bibliographie

-
- ¹ Bruno MOULIN et Marie-Noëlle PERALDI, *Collège Universitaire Des Enseignants de Néphrologie, Réussir l'ECN, ellipses, 6E EDITION.*
- ² Bruno MOULIN et Marie-Noëlle PERALDI, *Collège Universitaire Des Enseignants de Néphrologie, Réussir l'ECN, ellipses, 6E EDITION.*
- ³ Faculté de Pharmacie de Marseille, *Enseignements à La Faculté de Pharmacie.*
- ⁴ Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénales, 'Principes Physico-Chimiques de l'hémodialyse' <<https://duter.unistra.fr/17>>.
- ⁵ '« De Ronco, C. In Critical Care Nephrology, 2/E. Phila., WB Saunders, 2008. (Fig. 215-001) »' <<https://aneskey.com/continuous-renal-replacement-therapy/>>.
- ⁶ Stéphanie LAPERROUSAZ et Valérie JOTTERAND DREPPER, 'Tour d'horizon de La Dialyse Péritonéale', *Revue Médicale Suisse* <<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-507/tour-d-horizon-de-la-dialyse-peritoneale#tab=tab-read>>.
- ⁷ Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénales.
- ⁸ '« De Ronco, C. In Critical Care Nephrology, 2/E. Phila., WB Saunders, 2008. (Fig. 215-001) »'.
- ⁹ '« De Ronco, C. In Critical Care Nephrology, 2/E. Phila., WB Saunders, 2008. (Fig. 215-001) »'.
- ¹⁰ Pr Alain RAGON, *Schéma d'une Installation Centralisée de Production d'eau Bi-Osmosée Pour Hémodialyse.*
- ¹¹ ANSM/AFSSAPS, 2000-337 *Guide Pour La Production d'eau Pour l'hémodialyse Des Patients Insuffisants Rénaux*, 2000, DGS/DH/AFSSAPS.
- ¹² ISO 23500-1 : 2019, *Préparation et Management de La Qualité Des Liquides d'hémodialyse et de Thérapies Annexes - Partie 1 : Exigences Générales* <<https://www.iso.org/fr/standard/67610.html>>.
- ¹³ R. Nystrand, 'Désinfection Par La Chaleur En Dialyse. Spectrum Der Dialyse & Apherese', 05, 2015, 1-5.
- ¹⁴ ANSM/AFSSAPS, DGS/DH/AFSSAPS.
- ¹⁵ Arrêté ministériel, *Limites et Références de Qualité Des Eaux Brutes et Des Eaux Destinées à La Consommation Humaine, Article 3*, 2007.

-
- ¹⁶ Directive Européenne, 98/53/CE *Qualité Des Eaux Destinées à La Consommation Humaine*, Directive Européenne, 1998, 98/53/CE, Annexes 1; Annexe 2.
- ¹⁷ JOFR, *Modalités d'instauration d'un Simple Périmètre de Protection Immédiate Pour Les Captages d'eau Destinées à La Consommation Humaine*, 2020, 0195, TEXTE 36.
- ¹⁸ Pharmacopée Européenne, 9e édition, *Monographie N° 1167*, 2017.
- ¹⁹ ANSM/AFSSAPS, 2000-311 *Conditions de Sécurité Sanitaire de Pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration En Ligne*, DGS/DH/AFSSAPS, 2000, MM-CCCXI.
- ²⁰ ANSM/AFSSAPS, DGS/DH/AFSSAPS.
- ²¹ ANSM/AFSSAPS, 2007-52 *Spécifications Techniques et à La Sécurité Sanitaire de La Pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration En Ligne Dans Les Établissements de Santé*, 2007, MMVII-LII.
- ²² Directive Européenne, *MDD 93/42/CEE Dispositifs Médicaux*, Directive Européenne, MDD 93/42/CEE <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:FR:PDF>>.
- ²³ AFNOR, *Fluides Pour Hémodialyse - Exigences et Recommandations Aux Utilisateurs*, NF S93-315.
- ²⁴ JORF, *Limites et Références de Qualité Des Eaux Brutes et Des Eaux Destinées à La Consommation Humaine*, 2007, p. article 3 <<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT0000000465574/>>.
- ²⁵ JOFR, 0195, TEXTE 36.
- ²⁶ Pharmacopée Européenne, 9e édition.
- ²⁷ Pharmacopée Française, 10e édition, *Norme Ph. F, Xème Édition*.
- ²⁸ AAMI, 'Association for the Advancement of Medical Instruction' <<https://www.aami.org/>>.
- ²⁹ ISO 23500-1 : 2019.
- ³⁰ Centre Hospitalier Hubert Jegourel - Pontivy, 'Contrôle de l'eau Pour Hémodialyse, Guide de Méthodologie' <<http://greeqs.free.fr/siteeqs/eau/textes/nonregl/G-01-97-A.pdf>>.
- ³¹ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ³² ANSM/AFSSAPS, MMVII-LII.
- ³³ ANSM/AFSSAPS, MMVII-LII.
- ³⁴ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ³⁵ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ³⁶ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ³⁷ Pharmacopée Française, 10e édition.

-
- ³⁸ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ³⁹ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴⁰ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴¹ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴² Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴³ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴⁴ Pharmacopée Européenne, 9e édition.
- ⁴⁵ Centre Hospitalier Hubert Jegourel - Pontivy.
- ⁴⁶ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴⁷ Pharmacopée Française, 10e édition.
- ⁴⁸ ANSM/AFSSAPS, DGS/DH/AFSSAPS.
- ⁴⁹ ANSM/AFSSAPS, DGS/DH/AFSSAPS.
- ⁵⁰ ANSM/AFSSAPS, DGS/DH/AFSSAPS.
- ⁵¹ Jean RODIER, Bernard LEGUBE et Nicole MERLET, 9E EDITION.
- ⁵² Jean RODIER, Bernard LEGUBE et Nicole MERLET, 9E EDITION.
- ⁵³ Jean RODIER, Bernard LEGUBE et Nicole MERLET, 9E EDITION.
- ⁵⁴ ThermoFisher Scientific, ‘Analyseur Photométrique Discret Gallery Plus’
<<http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/PS-N13286-DA-Gallery-Plus-N13286-FR.pdf>>.
- ⁵⁵ ThermoFisher Scientific, ‘Analyseur Séquentiel Gallery’
<<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/98611001?SID=srch-srp-98611001#/98611001?SID=srch-srp-98611001>>.
- ⁵⁶ Ecole des Mines de Saint-Etienne, Centre SPIN, *Génie Des Procédés*.
- ⁵⁷ ISO 15 189, *Laboratoires de Biologie Médicale - Exigences Concernant La Qualité et La Compétence*, ISO 15189.
- ⁵⁸ ISO 23500-1 : 2019.
- ⁵⁹ Pharmacopée Européenne, 9e édition.

Résumé de la thèse

L'hémodiafiltration en ligne est une technique de suppléance rénale utilisée lorsqu'un patient présente une insuffisance rénale terminale. L'eau utilisée pour ce soin, soumise à une réglementation stricte, est de très haute qualité pharmaceutique. Le laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM effectue quotidiennement les analyses physico-chimiques réglementaires. Afin de moderniser les techniques analytiques, le photomètre Gallery™ est proposé. Pour permettre son acquisition par l'AP-HM, cet automate va être comparé aux techniques manuelles en vigueur au laboratoire.

L'objectif de ce travail est donc de mettre en place une évaluation technico-économique entre les deux méthodes. Dans ce but, les données concernant le coût des réactifs, le coût des techniques et le temps analytique sont recueillies et analysées. Les résultats mettent en évidence que la formation pour l'utilisation du Gallery™ est aisée. Son exploitation permet de réaliser des économies d'un point de vue du temps analytique ainsi que d'un point de vue financier.

Ainsi, l'AP-HM se dote de cet automate. Une étape incontournable de validation est alors effectuée afin de certifier la qualité des résultats fournis. La justesse, linéarité, répétabilité, fidélité intermédiaire étant conformes à la Norme ISO 15189, l'appareil est dès lors utilisé en routine pour le contrôle des eaux de dialyse. De nouvelles analyses sont également ajoutées.

Ainsi, les nouvelles conditions analytiques et économiques offrent de nouvelles perspectives au laboratoire de contrôle des eaux de dialyse de l'AP-HM.

Mots clés : Dialyse, Analyses physico-chimiques, Modernisation, Hémodiafiltration en ligne, Photomètre Gallery™, Étude technico-économique