

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE, ET D'ODONTOLOGIE

Laboratoire de Chimie Analytique et de Bromatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019/2020

N° 123

MEMOIRE

MASTER « ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES

ET MANAGEMENT DE LA QUALITE DES PRODUITS

DE SANTE ET DES ALIMENTS »

EVALUATION DE LA PERFORMANCE D'UN LABORATOIRE D'ESSAIS : Cas du L.N.C.M. au cours de l'année 2019

Présenté et soutenu le 15 Juillet 2020 à 15H

Par

Dr NGOUMKEU NTEZOU NELLY ROSY

Née le 25 Décembre 1990 à Mankon-Bamenda (CAMEROUN)

MEMBRES DU JURY :

Président : Pr Djibrill FALL

Membre : Pr Amadou DIOP

Membre : Pr Louis Augustin DIAGA DIOUF

Directeur de Mémoire : Dr. Adama DIEDHIOU

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A L'ETERNEL DIEU TOUT PUISSANT

Tu as toujours été à mes côtés, dans les moments de bonheur comme de difficulté ; tu es ma
forteresse, mon bouclier, auprès de toi je ne manque de rien Seigneur.

Que ton nom soit à jamais glorifié et béni.

REMERCIEMENTS

A mes Parents Mr et Mme NTENZOU merci infiniment pour votre amour et votre soutien inconditionnel ; puisse notre Dieu vous accorder davantage d'années pour nous épauler mes frères, sœurs et moi.

A mes grandes sœurs Dr NGUEA épouse KOBE et Mme TCHITOUO NTENZOU Fanny sans qui la réalisation de ce projet de vie n'aurait pas eu lieu ; merci pour votre soutien tant financier, qu'affectif et aussi pour vos conseils. Puisse notre Seigneur vous le rendre au centuple

A mon frère Mr OUAFO T. Christian merci infiniment pour ton aide, ton dévouement à la structuration de ce travail.

A ma grande famille, vous avez toujours été présents pour me remonter le moral quand tout semblait perdu, merci pour votre amour inconditionnel.

AU Pr Yerim Mbagnick DIOP, Merci pour l'opportunité que vous nous avez donné en nous permettant travailler au sein du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

AU Pr Serigne Omar SARR, merci pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils. Puisse ALLAH vous récompenser pour tous vos efforts et vos sacrifice à notre endroit.

AU Pr Djibril FALL, Merci infiniment pour votre soutien inconditionnel durant ce travail, merci pour vos conseils et contributions pendant ma formation. Puisse ALLAH vous le rendre au centuple.

AU Pr Amadou DIOP, Merci vos conseils et votre disponibilité.

AU Dr ADAMA DIEDHIOU, vous avez tout été présent pour nos guider et nous apporter votre expertise dans la réalisation de ce travail, nous vous en remercions infiniment. Puisse ALLAH, vous bénir davantage et accompagner dans la réalisation de vos projets.

AU Dr Rokhaya GUEYE, Vous avez toujours été disponible pour nous apporter votre aide et votre soutien tout au long de l'année académique. Je vous en remercie.

AUX ENSEIGNANTS, EXPERTS, et CONSULTANTS du master, merci pour vos enseignements très élaborés ainsi que vos conseils.

A mes AMIS, FRERES, et COLLEGUES de la promotion 2018-2019 du master analyses physicochimiques et management de la qualité des produits de santé et des aliments,

Merci pour la collaboration, l'entraide, et la familiarité qui nous ont caractérisés durant l'année. Que le tout puissant vous bénisse et vous comble de ses grâces.

AU Personnel du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments de Dakar. Merci à vous pour votre soutien, vos encouragements, votre disponibilité et vos contributions à ce travail.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A notre Maître et président du jury

Mr le professeur Djibril FALL

Laboratoire de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie (FMPO)

Directeur du Laboratoire Nationale de Contrôle de Médicament (LNCM)

Cher Maître, avoir accepté de présider ce jury constitue un immense honneur et nous vous en sommes reconnaissants. Vous dont l'inquiétude permanente est la formation de vos étudiants soyez rassuré de notre profonde gratitude et de notre admiration. Nous sommes honoré d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés ; Vous dont le parcours demeure un repère incontournable pour de nombreuses générations. Cher Maître, veuillez accepter, en ce lieu, l'expression de notre profond respect et de nos considérations les plus distinguées. Puisse le tout puissant vous accompagner et vous bénir davantage.

A notre Maître et juge

Mr le Professeur Amadou DIOP

Professeur agrégé de Chimie Analytique et Bromatologie

Laboratoire de Chimie Analytique et de Bromatologie de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie (FMPO)

Cher Maître, nous vous remercions d'avoir accepté avec spontanéité de faire partir de ce jury en dépit de vos multiples occupations. En vous côtoyant tout au long de cette formation, nous avons été marqués par votre simplicité, et votre disponibilité. Votre rigueur scientifique associée à vos immenses qualités humaines font de vous une personne admirable et admirée de tous. Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Mr le Professeur Louis Augustin DIAGA DIOUF

Professeur agrégé de Biophysique

Laboratoire de Biophysique de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie (FMPO)

Cher Maître, nous vous remercions d'avoir accepté avec spontanéité de faire parti de ce jury en dépit de vos multiples occupations. Votre disponibilité inconditionnelle témoigne de votre gentillesse. Puisse le Seigneur vous le rendre au centuple.

A notre Maître et Directeur de mémoire

Mr le Docteur Adama DIEDHIOU

Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie (FMPO)

Responsable Management Qualité au Laboratoire Nationale de Contrôle de Médicament (LNCM)

Cher Maître, permettez-nous en ce jour de vous rendre un hommage et de vous témoigner toute notre estime et nos sincères remerciements. Vous nous avez suggéré ce sujet de mémoire et avez contribué avec soin et attention à sa réalisation. Educateur hors pair dont la rigueur, l'esprit d'ouverture et l'amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Merci pour votre disponibilité et votre grand cœur, puisse le tout puissant vous le rendre au centuple.

LISTE DES ABREVIATIONS

ATB : antibiotiques

C.LH.P. : Chromatographie Liquide Haute Performance

D.A. : Début d'Analyse

D.F. : Date de Faisabilité

D.P.M. : Direction de la Pharmacie et du Médicament

D.R. : Date de Réception

D.S.R.A. : Date de Signature de Rapport d'Analyse

D.T. : Date de Transmission

D.T.R. : Date de Transmission des Résultats

F.A. : Fin d'Analyse

G.B.P.L. : Guide des bonnes pratiques de laboratoire

I.E.C. : International Electrochemical Commission

I.S.O. : International Organization for Standardization

L.N.C.M. : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

N.F. : Norme Française

O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé

P.O.S. : Procédures Opératoires Standard

L.I.M.S. : Système d'Information et de Gestion de Laboratoire

LISTE DES FIGURES

Figure1: Exigences techniques et managériales de la norme ISO 17025 version de 2005 selon diagramme d'Ishikawa (8).	8
Figure 2: Révision de la norme ISO 17025, de la version 2005 à la version 2017	9
Figure 3: Correspondance entre les normes ISO 9001 et ISO 17025 (9).	10
Figure 4: Effectif d'échantillons provenant du client principal du LNCM en fonction des classes thérapeutiques en 2019.	18
Figure 5: Pourcentages concernant l'étude de faisabilité.	19
Figure 6: Objets d'essais faisables retenus comme(ou non faisables à la suite de l'étude de faisabilité).	19
Figure 7: Groupe de médicaments déclarés faisables	20
Figure 8: Groupe de médicaments déclarés non faisables	21
Figure 9: Groupe de médicaments n'ayant pas subi d'étude de faisabilité	21
Figure 10: Délai entre la D.R. et la D.F. en fonction des objets d'essai.	23
Figure 11: Représentation graphique des objets d'essai analysés et non analysés après faisabilité.	24
Figure 12: Groupe de médicaments ayant été analysés après avoir été déclarés faisables.	25
Figure 13: Groupe de médicaments non analysés après avoir été déclarés faisables	25
Figure 14: Délai de temps entre le D.A. et la F.A. en fonction des objets d'essai.	26
Figure 15: Intervalles de temps entre la F.A. et la D.S.R.A. en fonction des objets d'essai	28
Figure 16: Délai entre la D.S.R.A. et la D.T.R. au client.	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Evolution de la norme ISO 9001, de la version 2008 à la version 2015.	7
---	---

TABLE DES MATIERES

	Page
DEDICACE.....	i
REMERCIEMENTS.....	iii
LISTE DES ABREVIATIONS	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
TABLE DES MATIERES	xi
INTRODUCTION	1
I^{ERE} PARTIE: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
CHAPITRE 1 : DEFINITIONS	4
1.1. Qualité	4
1.2. Contrôle de qualité	4
1.3. Assurance qualité.....	4
1.4. Démarche qualité.....	4
1.5. Management de la qualité.....	5
CHAPITRE 2 : LES REFERENTIELS APPLICABLES AUX LABORATOIRES D'ETALONNAGE ET D'ESSAIS.....	6
2.1. Guide des bonnes pratiques de laboratoire	6
2.2. Norme ISO 9001.....	6
2.3. Norme ISO 17025.....	7
2.4. Similitudes entre les normes ISO 9001 et ISO 17025	9
CHAPITRE 3 : PROCESSUS D'EVALUATION DE PERFORMANCE D'UN LABORATOIRE	11
3.1. Définition.....	11
3.2. Méthodes mises en œuvre	11
II^{eme} PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL.....	13
CHAPITRE 1 : OBJECTIFS ET METHODOLOGIE	14

1.1.	Objectifs	14
a.	Objectif général	14
b.	Objectifs spécifiques	14
1.2.	Méthodologie.....	14
1.2.1.	Type d'étude.....	14
1.2.2.	Période d'étude.....	14
1.2.3.	Cadre de l'étude.....	14
1.2.3.1	Présentation du L.N.C.M.....	15
1.2.3.2	Politique qualité du L.N.C.M.	15
1.2.4.2	Méthodes	16
CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....		18
2.1.	Données de l'unité de Logistique.	18
2.2.	Données concernant l'étude de faisabilité	19
2.3.	Données concernant les délais entre la date de réception(DR) et date d'étude de faisabilité (DF) des échantillons.....	22
2.4.	Données de l'unité de Physicochimie.....	23
2.4.1.	Pourcentage d'objets d'essais analysés parmi les faisables	24
2.4.2.	Variabilité de temps mis pour analyser les différents objets d'essai	26
2.5.	Données de l'unité de Microbiologie	27
2.6.	Données de l'unité de management qualité.....	27
2.6.1.	Données concernant le délai entre la F.A. et la D.S.R.A. en fonction des objets d'essai	28
2.6.2.	Données concernant le délai entre la date de signature du rapport et la date de transmission des résultats au client.	29
CHAPITRE 3: RECOMMANDATIONS		30
CONCLUSION.....		32
REFERENCES		33

INTRODUCTION

La qualité est un concept qui a connu une évolution significative au fil des années et qui est très utilisé de nos jours dans tous les domaines d'activités. Elle constitue l'un des moteurs essentiels de la compétitivité moderne, son importance émane de la nécessité de s'adapter aux changements des exigences de l'environnement, de répondre aux attentes et besoins des clients pour renforcer et maintenir la relation client et prestataire (1). Dans le domaine de la santé, la qualité est le maître mot car une bonne prise en charge de patients requière des soins, des médicaments et un suivi de qualité.

Dans le processus de gestion globale de la santé publique au Sénégal, l'évaluation de la qualité des médicaments mis à la disposition de la population demeure un aspect crucial et est effectuée par le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (L.N.C.M.) en collaboration avec la Direction de la Pharmacie et du Médicament (D.P.M.). Le L.N.C.M., structure étatique, fonctionne suivant une politique qualité et des normes internationales pour garantir la fiabilité des résultats rendus et par ricochet la santé de la population Sénégalaise. C'est dans un souci d'amélioration continue que se positionne le présent travail qui portera sur l'évaluation de la performance du laboratoire.

Dans le cadre de ce travail, il s'agira dans un premier temps de faire un rappel de quelques notions liées à la qualité, dans un deuxième temps de faire une évaluation du processus suivi par les objets d'essai (réception, étude de faisabilité, transmission à l'unité concernée, analyse, rapport d'essai et transmission des résultats au client.). Cette évaluation permettra de déterminer le niveau de performance du L.N.C.M. et de proposer des recommandations qui serviront à son amélioration continue.

I^{ERE} PARTIE: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE 1 : DEFINITIONS

1.1. Qualité

Elle désigne selon l'O.M.S. « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés et implicites ; la qualité en matière de santé consiste à délivrer à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assureront le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût, pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins » (2).

La qualité au laboratoire peut être définie comme la justesse, la fiabilité et la précision des résultats d'analyses. Tous les aspects des activités de laboratoire doivent être fiables et le rendu des résultats doit être correct afin d'être utilisé à des fins de santé publique (3).

1.2. Contrôle de qualité

Le contrôle qualité est une évaluation de la conformité par observation et jugement accompagné si nécessaire de mesures, d'essais ou de calibrage (4).

1.3. Assurance qualité

C'est « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. L'assurance de la qualité vise à la fois les objectifs internes et externes de la structure (2).

1.4. Démarche qualité

Une démarche qualité est un outil de changement créant une dynamique de progrès continu dans le fonctionnement de l'entreprise (qualité interne) et la satisfaction de ses clients (qualité externe). C'est un processus mis en œuvre pour implanter un système qualité et s'engager dans une démarche d'amélioration continue, reposant actuellement sur la norme ISO 9001 (1).

1.5. Management de la qualité

Il se définit comme l'ensemble des activités coordonnées qui permettent l'orientation et le contrôle dans le domaine de la qualité ; autrement dit c'est l'organisation mise en place par une entreprise ou un organisme pour atteindre ses objectifs de performances et de résultats. Le management de la qualité est donc une activité support pour les services visant à leur donner la capacité de standardisation, de mutualisation, et d'optimisation des ressources nécessaires pour atteindre l'efficience et la stratégie d'entreprise attendue (5).

Selon la norme ISO 9000, le management qualité est un mode de management d'un organisme centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et une implication forte et permanente de la direction et visant au succès à long terme par la satisfaction du client, et à des avantages pour tous les membres de l'organisme et pour la société.

CHAPITRE 2 : LES REFERENTIELS APPLICABLES AUX LABORATOIRES D'ETALONNAGE ET D'ESSAIS

2.1. Guide des bonnes pratiques de laboratoire

Ce guide s'adresse à toutes les personnes travaillant au sein des laboratoires d'analyses, toutes qualifications confondues. Le G.B.P.L. constitue le plus souvent un rappel de tout ce qu'il convient de se procurer, d'organiser, de vérifier, de respecter, d'étudier et de conserver pour garantir la fiabilité des résultats d'analyses effectuées en laboratoire (biomédical ou d'essais et d'étalonnage), ainsi que leur rentabilité tout en assurant la sécurité du personnel et la protection de l'environnement (6).

2.2. Norme ISO 9001

Le principal référentiel de management de la qualité est la norme ISO 9001, qui vise à améliorer l'organisation collective et le fonctionnement global de l'entreprise. La finalité d'une telle organisation consiste à acquérir la capacité à satisfaire durablement les besoins et attentes des clients.

Son objectif est de faire du système de management de la qualité, un système performant de pilotage, qui dépasse les frontières de l'entreprise. Aujourd'hui, ce référentiel est un outil d'aide au management de l'entreprise en associant étroitement la satisfaction des clients et la rentabilité des opérations selon les objectifs fixés par l'entreprise en intégrant les notions de parties prenantes et de retour d'expériences (7).

Tableau I: Evolution de la norme ISO 9001, de la version 2008 à la version 2015.

Eléments de comparaison	Norme ISO 9001,2000, 2008	Norme ISO 9001,2015
Orientation client	✓	✓
Leadership	✓	✓
Implication du personnel	✓	✓
Approche processus	✓	✓
Management par approche système	✓	
Amélioration continue	✓	✓
Approche factuelle pour la prise de décision	✓	
Prise de décisions fondée sur les preuves		✓
Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs	✓	
Management des relations avec les parties intéressées		✓

2.3. Norme ISO 17025

Tout comme la norme ISO 9001, la norme ISO 17025 (norme qui spécifie les exigences concernant les compétences des laboratoires d'étalonnage et d'essais) a subi plusieurs améliorations au fil des années. La version de 2005 était composée de deux grands types d'exigences (managériales et techniques) qui ont été déclinées en trois processus développés en plusieurs sous parties.

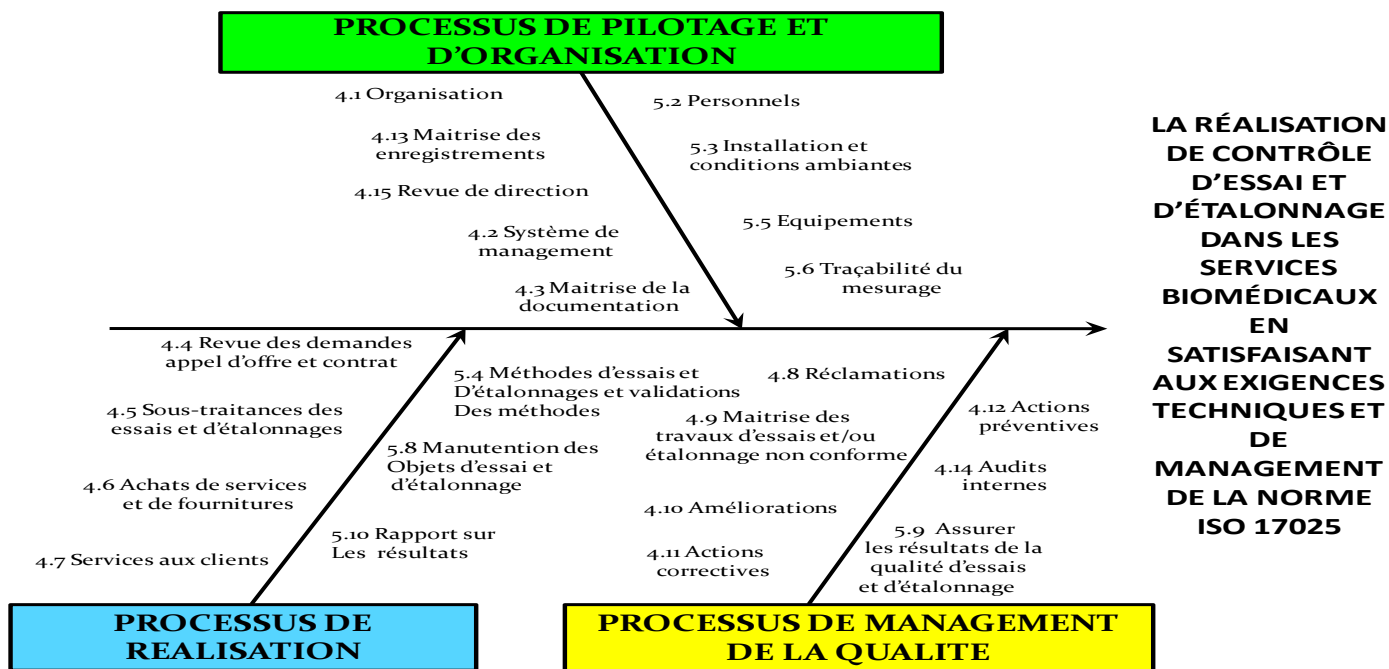


Figure1: Exigences techniques et managériales de la norme ISO 17025 version de 2005 selon diagramme d'Ishikawa (8).

Pour répondre aux besoins existant du secteur, la version 2005 de la norme ISO 17025 a subi des modifications pour passer à la version 2017 ; ces modifications incluent:

- Un nouveau chapitre sur la pensée basée sur le risque ;
- Un ajout de directives basées sur la performance ;
- Une mise à jour de la Terminologie ;
- Un relâchement des directives concernant les responsabilités organisationnelles, les informations documentées, les processus et les procédures;
- Une reconnaissance et inclusion des enregistrements électroniques et des systèmes informatiques ;
- Une production de résultats et de rapports électroniques ;
- Une portée révisée de toutes les activités de laboratoire telles que les tests, l'étalonnage et l'échantillonnage.

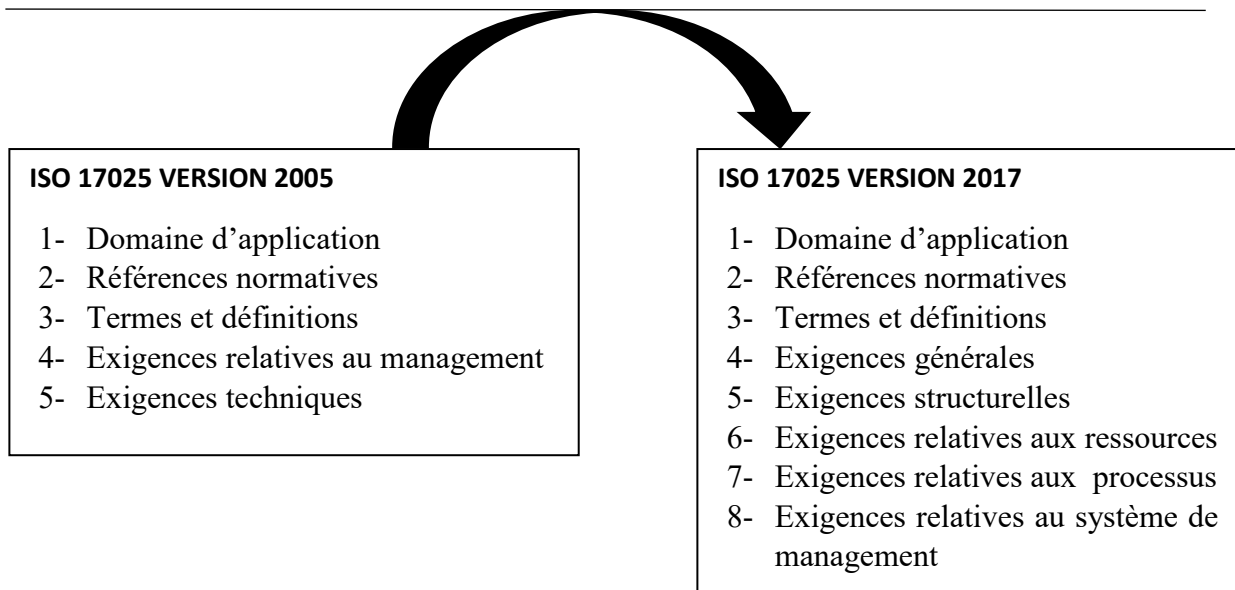


Figure 2: Révision de la norme ISO 17025, de la version 2005 à la version 2017

2.4. Similitudes entre les normes ISO 9001 et ISO 17025

La certification ISO 9001 est une procédure par laquelle un organisme donne une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées. La certification reconnaît une conformité aux exigences organisationnelles.

L'accréditation ISO 17025 est une reconnaissance formelle et officielle de la compétence du laboratoire à réaliser des prestations d'évaluation de la conformité. ISO/CEI 17025 est le texte de référence dans le domaine des étalonnages. L'accréditation reconnaît une compétence et une impartialité (8).

Un organisme moderne doit avoir un minimum d'organisation et un processus clair et lisible s'il veut répondre aux attentes de ses clients, qu'ils soient externes ou internes. C'est pour cela qu'un laboratoire d'essais ou d'étalonnages doit répondre au moins à une organisation standardisée. La norme NF EN ISO/IEC 17025 version 2017 se rapproche donc de la version 2015 de la norme ISO 9001, en reprenant ses concepts et en introduisant de nouvelles notions telles que la gestion des risques ou la maîtrise des données et la gestion de l'information.

Le paragraphe 8 de la norme NF EN ISO/IEC 17025:2017, intitulé « Exigences relatives au système de management », vise à faciliter la mise en place de l'organisation processus du laboratoire en reprenant les concepts fondamentaux de la norme NF EN ISO 9001:2015 :

- une organisation processus orientée client ;

- des responsabilités définies ;
- l'engagement des dirigeants ;
- le principe d'amélioration continue.

Les deux normes présentent également de nombreux points communs liés aux fondamentaux de la réalisation de mesurages, à savoir :

- la maîtrise de la documentation ;
- la maîtrise des travaux réalisés ;
- la traçabilité ;
- la gestion des compétences du personnel.

D'une manière générale, il existe des similitudes entre la norme NF EN ISO 9001:2015 et la norme NF EN ISO/IEC 17025:2017, comme l'illustrent le paragraphe 8.1.3 de l'ISO/IEC 17025 et la figure suivante.

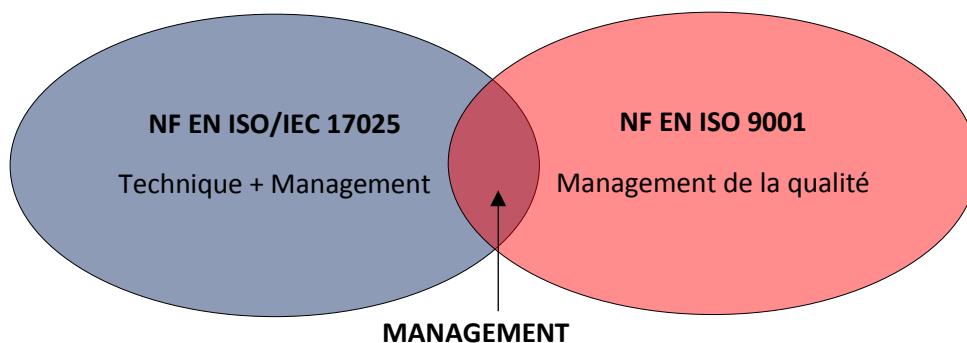


Figure 3: Correspondance entre les normes ISO 9001 et ISO 17025 (9).

CHAPITRE 3 : PROCESSUS D'EVALUATION DE PERFORMANCE D'UN LABORATOIRE

3.1. Définition

Le processus d'évaluation de la performance d'un laboratoire est l'ensemble des procédures définies (et outre les critères de compétences techniques) dont doit disposer le laboratoire afin d'exercer un contrôle attentif sur les processus réalisés (processus d'essai) et sur les résultats obtenus (produits).

3.2. Méthodes mises en œuvre

Dans son chapitre 8, la norme ISO/CEI 17025 :2017, indique que « le laboratoire doit identifier et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires. Ces opportunités d'amélioration peuvent être identifiées au moyen de la revue des procédures opérationnelles, de l'utilisation des politiques, des objectifs généraux, des résultats d'audits, des actions correctives, des revues de direction, de suggestions émises par le personnel, de l'évaluation des risques, de l'analyse de données et des résultats des essais d'aptitude. »

Le paragraphe 7.7.2 de cette norme, indiquait déjà que « Le laboratoire doit surveiller sa performance en la comparant avec les résultats d'autres laboratoires, si cela existe et est approprié ». Cette surveillance doit être planifiée et revue et doit inclure, sans toutefois s'y limiter, l'une des deux participations suivantes :

- participation aux essais d'aptitude ;
- participation aux comparaisons inter laboratoires autres que les essais d'aptitude.

A côté de cette stratégie de comparaison sur l'échelle d'exactitude au niveau international, d'autres critères intrinsèques d'évaluation du niveau de performance d'un laboratoire d'étalonnage et d'essai pourraient aussi porter sur le niveau de performance du personnel ou des équipements (incidence des travaux non-conformes liés à ces deux paramètres).

C'est ainsi que le L.N.C.M. s'est proposé d'établir un tableau de bord afin de retenir quelques indicateurs qui lui permettront d'évaluer son niveau de performance.

L'un des processus qui a été ciblé par l'Unité Management Qualité, pour le choix des indicateurs de performance, est le suivi des objets d'essais. Ce processus comprend les étapes suivantes :

- réception des objets d'essais et/ou de la demande d'analyse ;
- étude de faisabilité ;
- essais proprement-dits ;
- transmission du rapport d'essais.

II^{ème} PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL

CHAPITRE 1 : OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

1.1. Objectifs

a. Objectif général

Il s'agira d'évaluer le niveau de performance du LNCM en matière de traitement des demandes d'essais en 2019

b. Objectifs spécifiques

Nous nous sommes fixés comme objectifs spécifiques de :

- D'évaluer les délais de réalisation des études de faisabilité des objets d'essais reçus en 2019 ;
- D'analyser des données générées par l'unité de Physicochimie et Pharmacotechnie en ce qui concerne le pourcentage d'objets d'essai analysés contre ceux non analysés
- De déterminer la durée moyenne de réalisation des essais et de traitement des données par les unités techniques ;
- De formuler des recommandations en vue d'une amélioration des performances du LNCM en matière de satisfaction du client.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Type d'étude

Ce travail est une étude descriptive et rétrospective.

1.2.2. Période d'étude

L'étude a été menée durant la période allant de Janvier 2020 à Mai 2020

1.2.3. Cadre de l'étude

Elle a été réalisée au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments du Sénégal (L.N.C.M.)

1.2.3.1 Présentation du L.N.C.M.

Le L.N.C.M. a été créé suivant le décret n°79-416 du 12 Mai 1979 portant organisation du Ministère de la santé publique. Mais ce n'est que vingt ans plus tard qu'il verra le jour avec l'achat d'équipements indispensables à son fonctionnement. Le L.N.C.M est situé au 39 Avenue Pasteur en face de l'hôpital Aristide LEDANTEC. Il constitue un pôle national et même sous régional en termes d'analyse et de contrôle des médicaments. Le L.N.C.M. est constitué de cinq unités :

- La direction du laboratoire ;
- L'unité de Logistique ;
- L'unité de Physicochimie et Pharmacotechnie ;
- L'unité de Microbiologie et vaccins ;
- L'unité de Management Qualité ;

Le L.N.C.M. a pour mission d'assurer le contrôle de la qualité des médicaments et des autres produits de santé. Il constitue un maillon essentiel du système national d'assurance qualité des produits pharmaceutiques. Son objectif principal est de fournir aux prestataires, des services de qualité et de contribuer à la mise à disposition des professionnels de santé et des populations des médicaments et produits de santé de qualité.

1.2.3.2 Politique qualité du L.N.C.M.

En vue de répondre à tout moment aux critères de performance d'un laboratoire d'essais, la direction du L.N.C.M. affirme sa volonté de pérenniser sa démarche et politique qualité afin d'inscrire son évolution dans la conformité avec les bonnes pratiques pharmaceutiques de laboratoire de contrôle de qualité de l'O.M.S.(10) et les exigences de la norme ISO/CEI 17025 : 2017 (11).

L'objectif de la direction du laboratoire est de fournir un leadership direct et des ressources nécessaires pour assurer la conformité continue aux exigences normatives et réglementaires en vigueur. Son engagement se traduira à travers un programme visant à améliorer les procédures opérationnelles et les systèmes tout en s'efforçant de fournir des prestations d'essais conformément aux exigences spécifiées par les clients. La direction du L.N.C.M., ainsi que tout le personnel impliqué dans les activités d'essais, mettent en œuvre des procédures standardisées régulièrement mises à jour et s'engagent à exercer ces activités en toute confidentialité et en toute impartialité (sans aucune sorte de pression). Le système de

management fait l'objet d'évaluation et d'audit réguliers, intégrant la gestion des risques et les opportunités d'amélioration qualité.

1.2.4. Méthodologie

1.2.4.1 Matériel

Dans le cadre de cette étude, le choix du matériel utilisé a été:

- l'ensemble de la documentation produite par le LNCM en rapport avec les objets d'essais provenant de ce client au cours de l'année 2019 (Plan de de contrôle, demandes d'analyses, bordereaux de transmission, accusé de réception, registre des objets d'essais, fiches d'étude de faisabilité, rapports d'essais) ;
- de logiciel d'analyse statistique notamment de Microsoft Excel.

1.2.4.2 Méthodes

Les méthodes utilisées seront des analyses statistiques par le biais du logiciel Microsoft Excel.

c. Unité de Logistique

Il s'agira de faire une analyse statistique de la durée de traitement des objets d'essai reçus, ce sur la base d'un tableau récapitulatif des dates d'enregistrement, de réalisation de l'étude de faisabilité, de transmission des fiches de faisabilité à l'unité concernée.

Ceci permettra d'évaluer la performance de l'unité de Logistique tout au long de l'année 2019.

Pour ce faire, il s'agira de ressortir les données suivantes :

- Le pourcentage d'échantillons ayant subi l'étude de faisabilité par rapport au nombre total d'échantillons reçus et enregistrés pour ce client ;
- Le pourcentage d'échantillons faisables versus non-faisables.

d. Unité de Physicochimie et Pharmacotechnie

Il s'agira de :

- Faire un calcul des pourcentages d'objets d'essai analysés contre ceux non analysés après avoir été déclarés faisables
- Faire une analyse statistiques des délais de début d'analyse - fin d'analyse, de validation d'analyse afin d'évaluer le délai de rendu des résultats par ladite unité.

e. Unité de Microbiologie et Vaccins

L'évaluation de cette unité consistera à faire une analyse des données recueillies concernant les délais de réception d'échantillon, de réalisation d'analyse et de validation des résultats.

f. Unité de management qualité

Il s'agira de déterminer le délai moyen du délai entre la validation et la transmission des résultats aux clients

CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Cette étude a été faite sur quatre-vingt-onze (91) échantillons fournis par le client principal du L.N.C.M. au cours de l'année 2019. En termes de classes thérapeutiques, ces échantillons en comptent plusieurs :

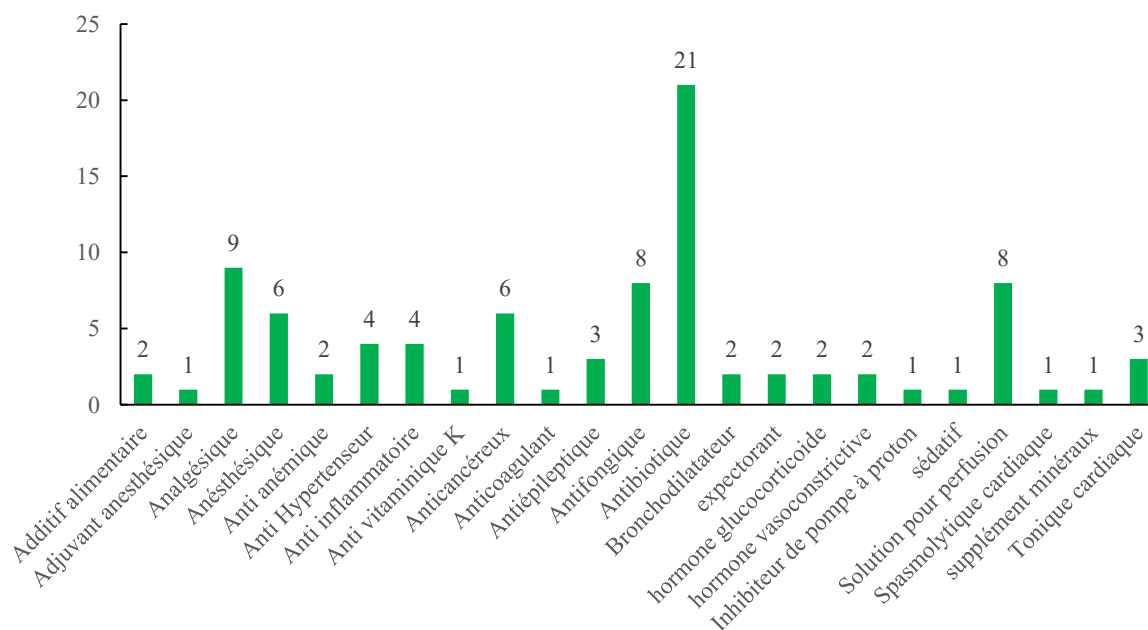


Figure 4: Effectif d'échantillons provenant du client principal du LNCM en fonction des classes thérapeutiques en 2019

Il ressort de cette figure que les antibiotiques sont la classe majoritaire, suivis des analgésiques, des antifongiques et solution pour perfusion. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces classes thérapeutiques, faisant partie des médicaments essentiels et compte tenu de leur emploi assez récurrent pour soigner bon nombre de pathologies, restent des médicaments primordiaux dans tout le panel de médicaments à surveiller régulièrement. L'analyse de leur qualité sera donc très sollicitée.

2.1. Données de l'unité de Logistique.

En se référant aux archives de la chaîne de traitement des échantillons, l'unité de Logistique effectue une étude de faisabilité qui conditionnera la transmission et l'analyse de l'échantillon à l'unité concernée.

2.2. Données concernant l'étude de faisabilité

L'étude de faisabilité a pour principal objectif de confirmer que toutes les conditions sont réunies afin que les objets d'essais soient analysés, ou dans le cas contraire de contribuer à l'établissement d'un cahier de charges pour l'acquisition des intrants nécessaires à l'analyse de ces objets d'essais.

N=91

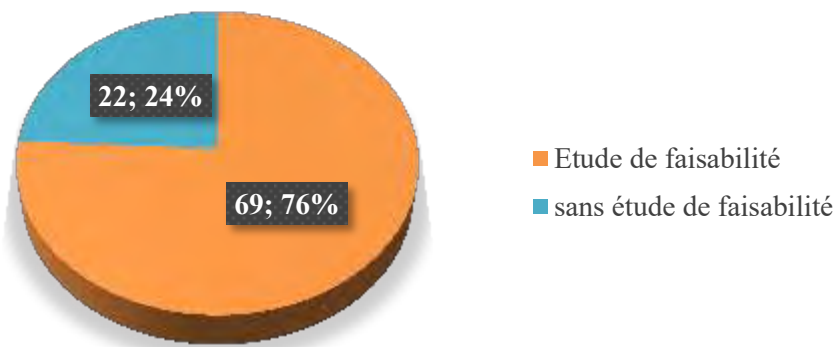


Figure 5: Pourcentages concernant l'étude de faisabilité

Sur un total de 91 objets d'essai reçus du principal client, seuls 69 soit 76% ont subi l'étude de faisabilité contre 22 soit 24% qui n'ont pas fait l'objet d'une étude de faisabilité.

N=69

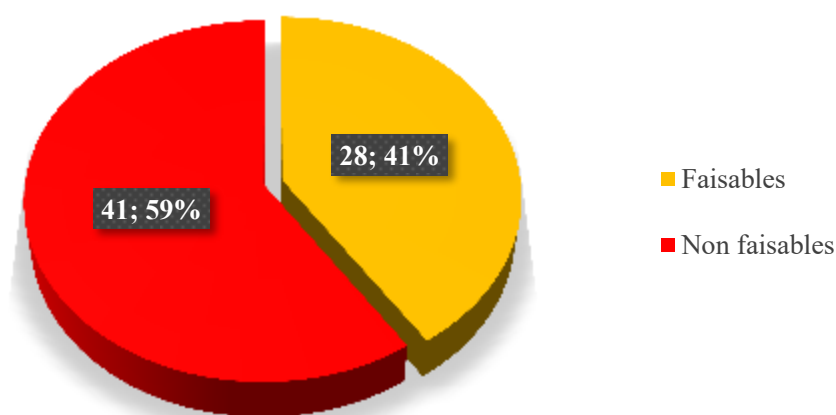


Figure 6: Objets d'essais faisables retenus comme(ou non faisables à la suite de l'étude de faisabilité)

Sur 69 objets d'essai ayant été déclarés faisables, 28 soit 41% ont été déclarés faisables contre 41 soit 59% non faisables

Pour chaque catégorie des figures 7 et 8, les représentations de classes thérapeutiques sont les suivantes :

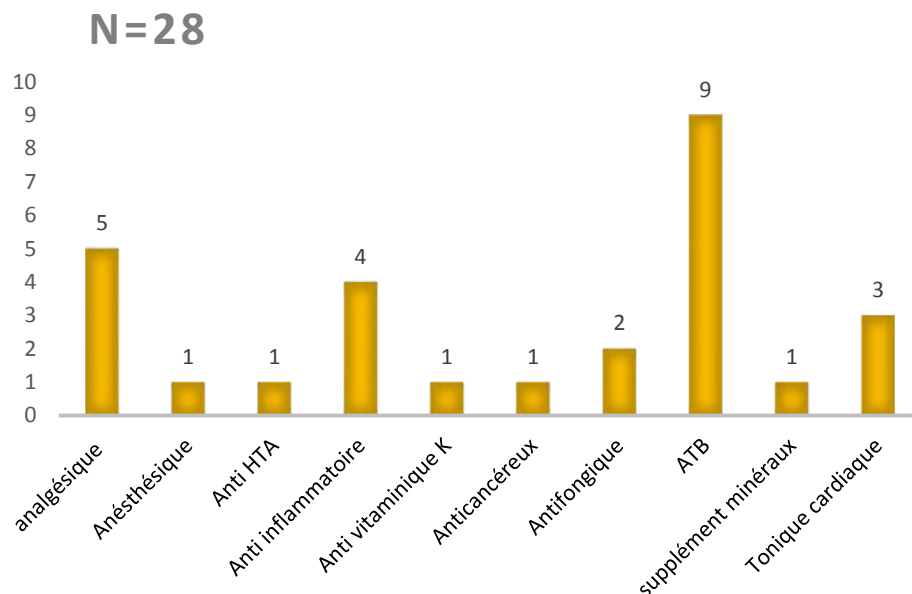


Figure 7: Groupe de médicaments déclarés faisables

Les antibiotiques (9 ; 32%) constituent la classe thérapeutique majoritaire suivie des analgésiques (5 ; 18%) et des anti inflammatoires (4 ; 14%). La cause probable serait la disponibilité des intrants mais aussi la forte demande en termes d'analyses pour ces classes thérapeutiques utilisées dans bon nombre de pathologies et faisant partie des médicaments essentiels.

Pour améliorer le pourcentage de médicaments déclarés faisables, le laboratoire gagnerait à s'assurer de la disponibilité des intrants tant généraux que spécifiques.

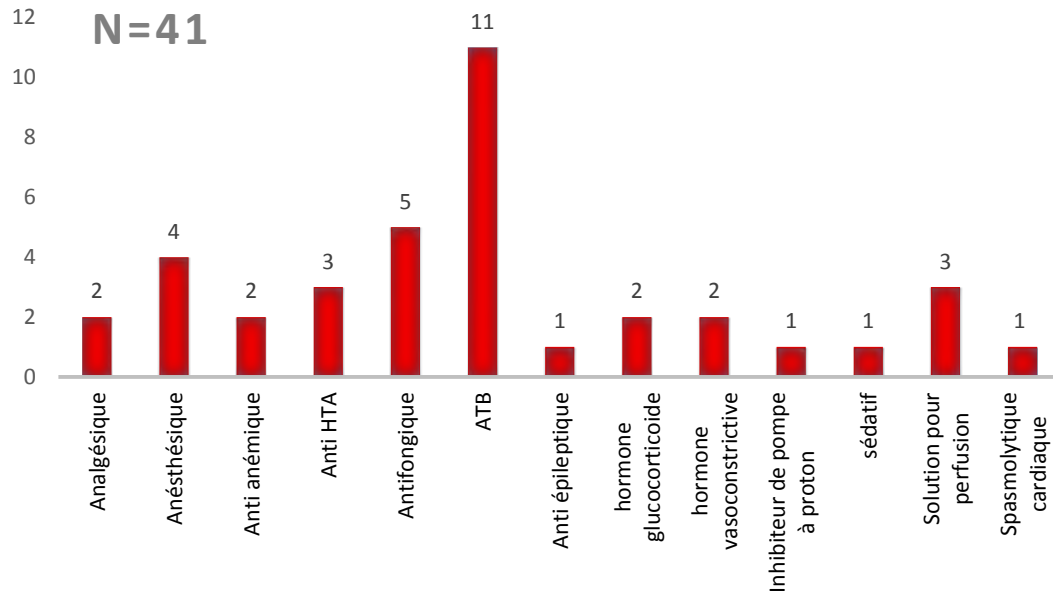


Figure 8: Groupe de médicaments déclarés non faisables

Ce groupe est représenté par la majeure partie des classes médicamenteuses répertoriées avec en priorité les antibiotiques (29%) et les antifongiques (13%). La cause probable de cette diversité thérapeutique pourrait être l'absence de substances de référence et d'intrants spécifiques à la réalisation des essais concernant ces classes thérapeutiques.

Pour limiter la proportion d'objets d'essais déclarés non faisables, la direction du laboratoire pourrait avec la collaboration de ses clients majeurs, élaborer une liste de réactifs (substances de référence, solvants, consommables) spécifiques en fonction des classes thérapeutiques à analyser par la suite.

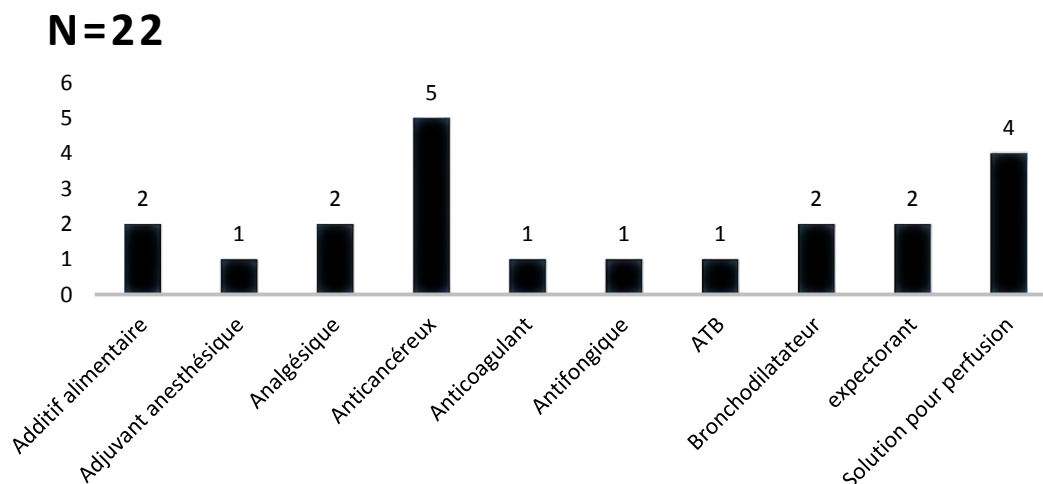


Figure 9: Groupe de médicaments n'ayant pas subi d'étude de faisabilité

Par rapport aux 22 d'échantillons n'ayant pas fait l'objet d'étude de faisabilité, il serait souhaitable d'améliorer la célérité du processus de traitement des objets d'essais afin d'éviter que ces derniers soient périmés avant leur analyse. En effet, compte tenu de la diversité des clients et de la quantité importante d'échantillons, le temps des études de faisabilité reste affecté par l'absence d'outils adaptés à la gestion de stocks mais aussi d'organisation et de planification.

Pour améliorer ce processus d'étude de faisabilité, le laboratoire pourrait :

- Fixer un délai maximum de réalisation d'étude de faisabilité et effectuer un contrôle journalier ou tout simplement régulier.
- Dresser une liste de réactifs les plus utilisés (acétonitrile, méthanol, acide acétique glacial...car plus de 80% des objets d'essai sont analysés par HPLC), les commander chez les fournisseurs locaux pour réduire le temps d'attente et veiller à ce qu'ils soient toujours disponibles pour satisfaire la demande.
- Etablir des stocks d'alerte (sur la base de la consommation en intrants des années précédentes) pour la gestion des réactifs et consommables ;
- Concilier toutes ces informations dans un logiciel à créer à cet effet ou procéder à l'acquisition d'un Labo-LIMS ;
- Mettre en place un système de codification colorimétrique, ce qui permettrait de distinguer les objets d'essai n'ayant subi aucune étude de faisabilité de ceux ayant subi l'étude de faisabilité.

2.3. Données concernant les délais entre la date de réception(DR) et date d'étude de faisabilité (DF) des échantillons.

Etant donné que le délai de réalisation des tâches est un critère clé , l'évaluation des délais de traitement des échantillons a permis d'obtenir les résultats représentés sur la figure 12

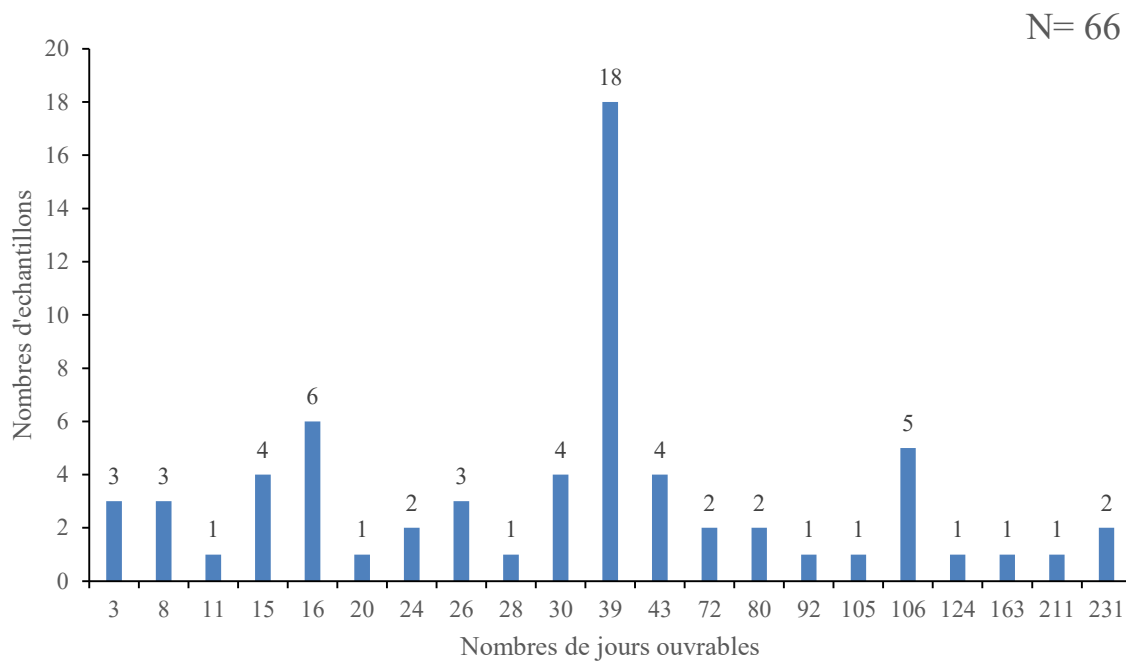


Figure 10: Délai entre la D.R. et la D.F. en fonction des objets d'essai.

Il en ressort un écart considérable entre le délai minimal (3jours) et le délai maximal (231 jours) observé entre la réception et la date d'étude de faisabilité. La durée médiane étant de 39 jours et la moyenne pondérée =50,894 jours. Aucune régularité n'est observée dans ce processus d'étude de faisabilité. Il serait souhaitable de revoir les tâches pour un suivi régulier par les pilotes de ce processus. Il est à noter ici que 03 échantillons n'ayant pas de date d'étude de faisabilité n'ont pas été inclus dans cette analyse de données

2.4. Données de l'unité de Physicochimie

Faisant suite à l'unité de logistique dans la chaîne de traitement pour plus de 80% des objets d'essai, l'unité de physicochimie fait partie des unités chargées de l'analyse proprement dite des objets d'essai. Il a donc été jugé nécessaire de ressortir des figures recensant les pourcentages d'objets d'essais analysés et ceux qui ne l'ont pas été, mais aussi la variabilité de temps mis pour analyser les différents objets d'essai.

2.4.1. Pourcentage d'objets d'essais analysés parmi les faisables

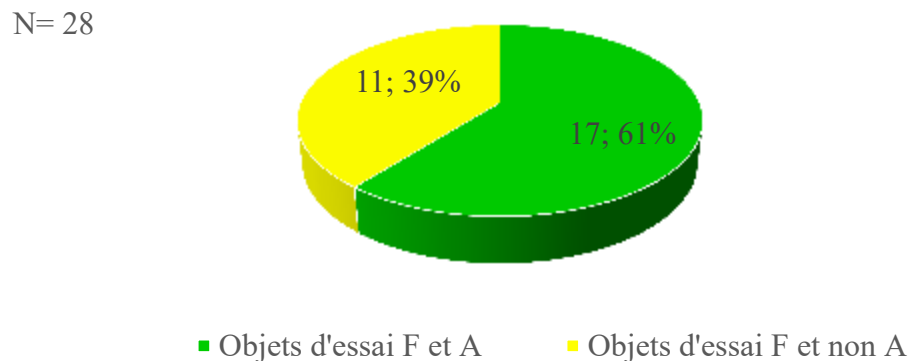


Figure 11: Représentation graphique des objets d'essai analysés et non analysés après faisabilité.

En ce qui concerne les 28 objets d'essais faisables, seuls 17 ont été analysés, soit 61% d'échantillons analysés. Ce faible taux de réalisation des essais pourrait s'expliquer par une panne récurrente de la deuxième chaîne de CLHP pendant plusieurs mois.

L'autre cause probable de cet écart pourrait être liée à l'absence de certains intrants qui étaient initialement déclarés disponibles au cours de l'étude de faisabilité et dont le stock n'avait pas été bien évalué compte tenu des autres demandes. Ce qui suggère de réévaluer les besoins du LNCM selon le principe des 20/80 (12). En effet des réactifs tels que l'acétonitrile, le méthanol, ... sont les plus couramment sollicités dans les essais d'identification et de dosage par CLHP (au moins 80%).

Pour évaluer la corrélation entre les catégories de la figure 9 et les classes thérapeutiques, les figures suivantes ont donc été élaborées et discutées :

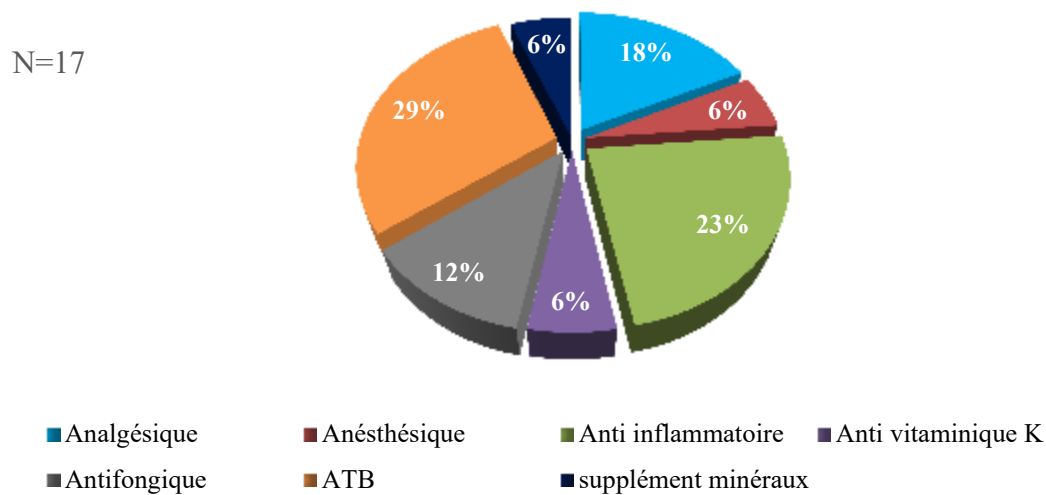


Figure 12: Groupe de médicaments ayant été analysés après avoir été déclarés faisables.

Parmi les échantillons analysés, plus de 50% sont représentés par les antibiotiques (29%) et les anti-inflammatoires (23%). Ils sont suivis par analgésiques (18%) et les antifongiques (12%). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait de la disponibilité des réactifs et mais surtout la priorité en termes d'analyse pour ces classes thérapeutiques

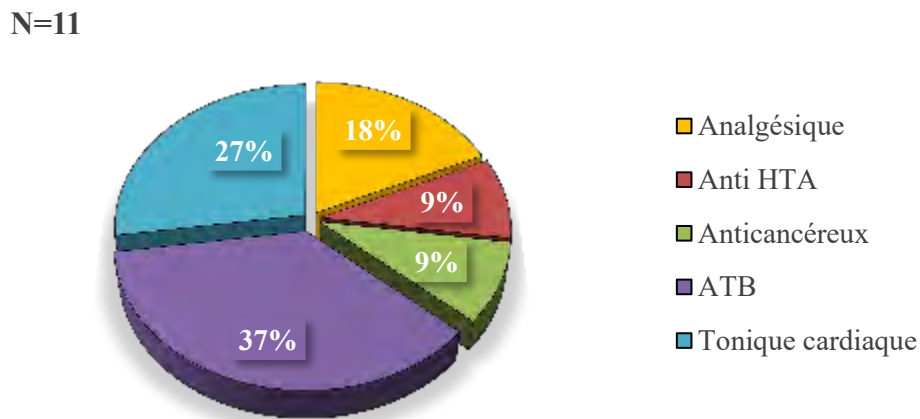


Figure 13: Groupe de médicaments non analysés après avoir été déclarés faisables

Il en découle que les antibiotiques, à hauteur de 37% constituent la proportion majoritaire suivie des toniques cardiaques à 27% et des analgésiques à 18%. Ceci pourrait s'expliquer par la diversité des molécules d'antibiotiques en plus de leur demande accrue en analyse. L'autre cause probable de la présence d'objets d'essai déclarés faisables mais pas

analysés serait une charge de travail conséquente ou la non-disponibilité en quantité suffisante d'appareils nécessaires à l'analyse de ces échantillons. En ce qui concerne les anticancéreux, la cause de leur non analyse pourrait être l'absence de conditions de sécurité nécessaire pour ce type d'analyse.

Pour diminuer la probabilité d'apparition de cette catégorie, le laboratoire pourrait envisager l'acquisition supplémentaire d'appareils performants et remplir les conditions pour l'analyser des classes médicamenteuses les plus sensibles en termes de sécurité.

2.4.2. Variabilité de temps mis pour analyser les différents objets d'essai

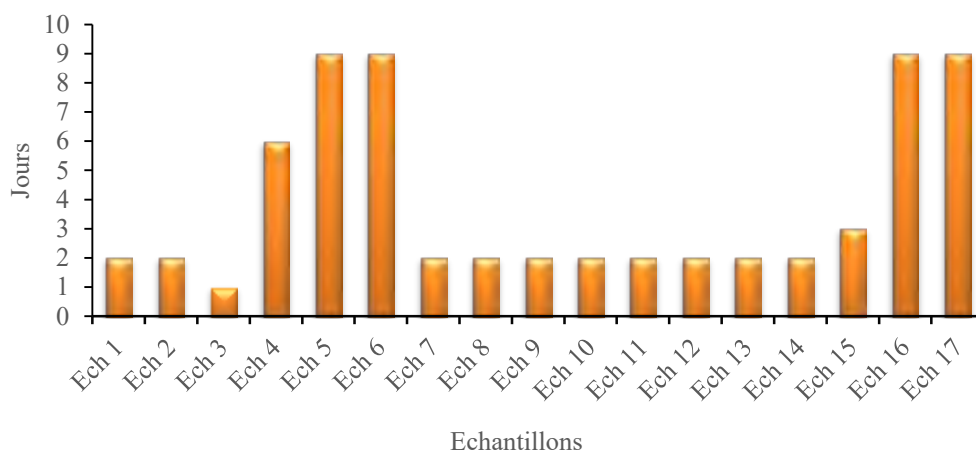


Figure 14: Délai de temps entre le D.A. et la F.A. en fonction des objets d'essai

Il en découle de cette figure la majorité des échantillons sont analysés en 02 jours mais également une faible proportion d'entre eux ont été analysés en 09 jours. La durée moyenne d'analyse étant de 4,052 jours.

L'analyse des objets d'essais par HPLC est réalisée en général en un ou deux jours ; mais il peut arriver que l'analyse dure plus longtemps pour les raisons suivantes :

- **Tests de conformité du Système (SST) non concluant** : il s'agit de procéder selon les exigences métrologiques (13) et des pharmacopées (Européenne et USP), à une vérification à effectuer de façon systématique avant toute première utilisation d'un équipement(13). S'il s'agit d'une balance, l'opérateur doit faire la vérification avec une masse étalon dont le poids couvre le domaine d'utilisation de la balance. En ce qui concerne la CLHP, deux préparations indépendantes du standard de référence sont à préparer par l'analyste (le Working et le Control Standard). Le coefficient de variation des six injections

du Working Standard doit être inférieur ou égal à 2,0% (14) ou une autre valeur recommandée par la méthode (pharmacopée Européenne ou Américaine), et le pourcentage de différence entre le Working et le Control Standard ne doit pas dépasser 3%. D'autres paramètres pourraient être retenus par la pharmacopée : le tailing factor, la Résolution des pics, le Nombre Total de Plateaux théoriques, ... Si ces spécifications du SST ne sont pas conformes, le délai de réalisation des essais est conditionné par les opérations nécessaires pour atteindre la conformité du système.

- **Résultats hors spécifications des échantillons testés** : dans ce cas de figure, le LNCM a mis en place une POS qui décrit les étapes à suivre en cas d'obtention de résultats hors spécification (non-conforme). Il s'agira de faire une investigation selon les « cinq M » afin de s'assurer que le résultat est imputable à l'échantillon et au cas contraire, une reprise de l'analyse est recommandée(15). Pour ce dernier cas, les causes probables sont entre autres : pesées mal faites, étalons ou réactifs périmés, appareil non qualifié, méthode non validée, analyste non-habilité.

- **Autres incidents** : panne de l'équipement, coupures d'électricité : la reprise de l'analyse est souvent à programmer depuis la préparation des échantillons.

Pour pallier cette situation le laboratoire gagnerait à:

- Planifier et tenir régulièrement des audits internes pour évaluer le système,
- Renforcer les capacités du personnel en tenant compte des besoins spécifiques exprimés et/ou de la fréquence de certains incidents liés à l'habilitation des analystes.
- Assurer le suivi métrologique des équipements notamment le programme de maintenance et de qualification.
- Améliorer la gestion des interfaces en particulier entre la Logistique et les Unités Techniques pour un suivi optimal du flux des échantillons et demandes d'analyse.

2.5. Données de l'unité de Microbiologie

A ce jour aucun objet d'essai provenant du client principal n'est analysé dans cette unité ; mais dans un avenir proche aux vues des actions mises en œuvre cette unité s'y attèlera.

2.6. Données de l'unité de management qualité

Avant d'être transmis au client, les résultats des analyses passent par cette unité qui vérifie, valide et co-signe les rapports d'essais.

Les figures suivantes ressortent dans un premier temps la fluctuation temporelle entre la fin de l'analyse et la date de signature du rapport d'analyse en fonction des échantillons ; et dans un deuxième temps, la durée moyenne entre la date de signature du rapport et la date de transmission des rapports d'essais au client.

2.6.1. Données concernant le délai entre la F.A. et la D.S.R.A. en fonction des objets d'essai

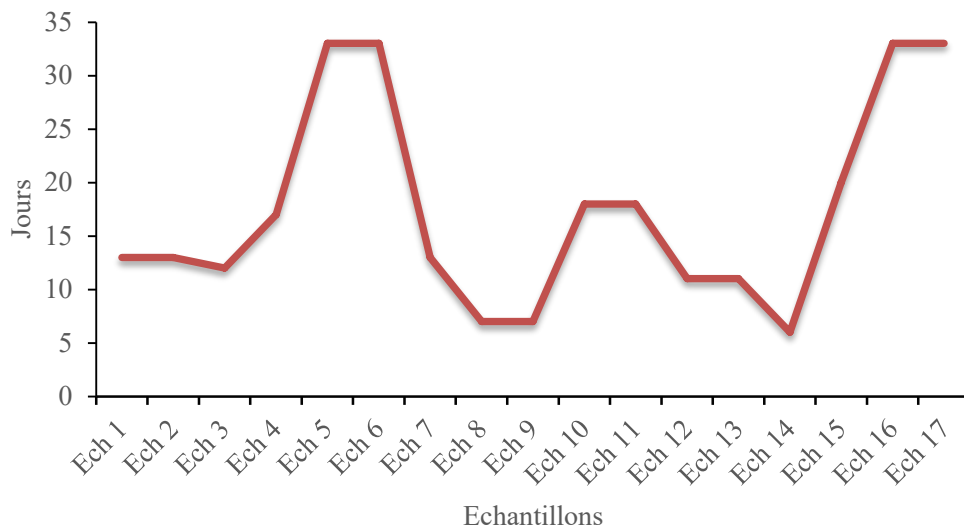


Figure 15: Intervalles de temps entre la F.A. et la D.S.R.A. en fonction des objets d'essai

Il en ressort un délai minimal de 6 jours, un délai maximal de 33 jours et une moyenne de 17,529 jours. La signature du rapport implique, une double vérification de toutes les étapes suivies lors de la réalisation de l'essai, ce qui pourrait demander plus ou moins de temps en fonction de l'objet d'essai analysé mais également en fonction des résultats obtenus. Il est à noter que la date exacte de transmission du rapport d'essai à l'Unité Management Qualité doit être renseignée afin de mieux apprécier les délais de vérification avant la signature finale.

2.6.2. Données concernant le délai entre la date de signature du rapport et la date de transmission des résultats au client.

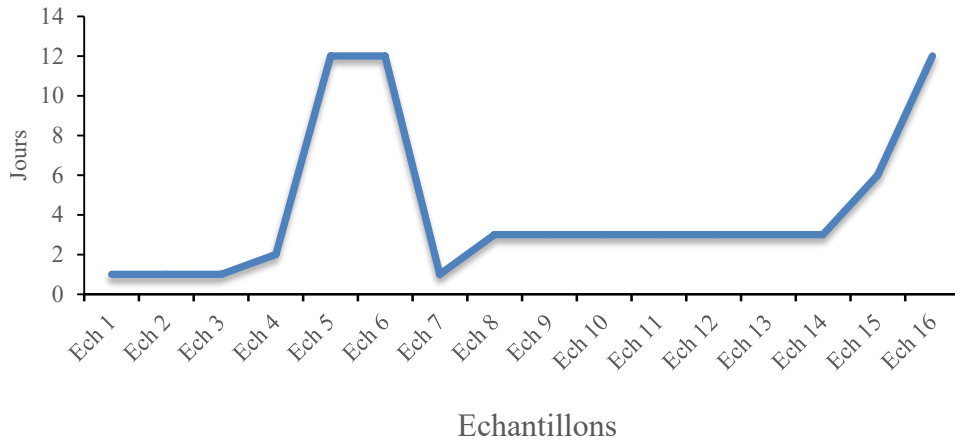


Figure 16: Délai entre la D.S.R.A. et la D.T.R. au client.

La majorité des résultats d'essai sont transmis dans un délai assez court (3 jours) même si 03 d'entre eux ont été transmis après 12 jours. Ce long délai pourrait s'expliquer par l'indisponibilité de moyens de logistique (format, imprimante en panne, transport, coursier) pour la livraison du rapport d'essai au client.

Pour optimiser le délai de transmission des résultats au client, le laboratoire pourrait envisager d'envoyer une copie scannée provisoire de rapport d'essai en cas d'urgence ou de nécessité.

CHAPITRE 3: RECOMMANDATIONS

En guise de récapitulatif, les recommandations qui découlent de ce travail sont les suivantes :

- ❖ Assurer le suivi métrologique des équipements notamment le programme de maintenance et de qualification.
- ❖ Revoir les tâches pour un suivi régulier par les pilotes du processus de l'unité de Logistique
- ❖ Fixer un délai maximum de réalisation d'étude de faisabilité et effectuer un contrôle journalier ou quotidien.
- ❖ Dresser une liste de réactifs les plus utilisés (acétonitrile, méthanol, acide acétique glacial,car plus de 80% des objets d'essai sont analysés par HPLC),
- ❖ Etablir des stocks d'alerte (sur la base de la consommation en réactifs des années précédentes) pour la gestion des réactifs et consommables
- ❖ Commander les réactifs et consommables les plus utilisés chez des fournisseurs locaux agréés pour réduire considérablement le temps d'attente et veillez à ce qu'ils soient toujours disponibles pour satisfaire la demande.
- ❖ Concilier toutes les informations relatives aux réactifs, consommables et étude de faisabilité dans un logiciel à créer à cet effet ou procéder à l'acquisition d'un Labo-LIMS
- ❖ Faire un contrôle mensuel des quantités physiques restantes de réactifs et consommables nécessaires pour les analyses afin de s'assurer que les quantités générées par le logiciel de gestion des réactifs correspondent réellement à celles présentes en réserve.
- ❖ Mettre en place un système de codification colorimétrique, ce qui permettrait de distinguer les objets d'essai n'ayant subi aucune étude de faisabilité de ceux ayant subi l'étude de faisabilité.
- ❖ Renseigner la date exacte de transmission du rapport d'essai à l'Unité Management Qualité afin de mieux apprécier les délais de vérification avant la signature finale.
- ❖ Faire une représentation graphique des valeurs de contrôle des appareils afin de d'évaluer la performance des appareils au fil du temps.
- ❖ Envisager l'acquisition supplémentaire d'appareils performants et remplir les conditions pour l'analyser des classes médicamenteuses les plus sensibles en termes de sécurité.
- ❖ Planifier et tenir régulièrement des audits internes pour évaluer le système,

- ❖ Renforcer les capacités du personnel en tenant compte des besoins spécifiques exprimés et/ou de la fréquence de certains incidents liés à l'habilitation des analystes.
- ❖ Améliorer la gestion des interfaces en particulier entre la Logistique et les Unités Techniques pour un suivi optimal du flux des échantillons et demandes d'analyse.
- ❖ Envoyer une copie scannée provisoire de rapport d'essai en cas d'urgence ou de nécessité afin d'optimiser le délai de transmission des résultats aux clients.

CONCLUSION

L'évaluation de performance d'un laboratoire d'essais et d'étalonnage à l'instar du L.N.C.M. est un outil d'amélioration continue qui permettra au laboratoire d'être efficient et de rester compétitif dans le temps.

Pour évaluer la performance du L.N.C.M., il était question d'analyser l'indicateur de performance qu'est le suivi du flux des objets d'essai (réception des objets d'essais et/ou de la demande d'analyse ; étude de faisabilité ; essais proprement-dits ; transmission du rapport d'essais).

Les résultats du présent travail ont montré que tous les objets d'essai n'ont pas eu une étude de faisabilité (24%), tous les objets d'essais déclarés faisables n'ont pas été analysés (61% analysés et 39% non analysés), et les délais d'exécution des tâches dans les unités respectives étaient longue pour la Logistique et raisonnable pour la Physicochimie et le Management qualité.

Aux vues de toutes les opportunités d'amélioration, mises en exergues quant au suivi du flux des objets d'essai, les recommandations suggérées pourraient être un levier d'appui pour l'amélioration du service et de la performance globale du laboratoire.

REFERENCES

1. Bessaidi MZ. La mise en place d'une démarche Qualité selon le référentiel ISO 9001v2008 et son impact sur la satisfaction de la clientèle. :122.
2. DARBORD. J.C et Coll. Désinfection et stérilisation dans les établissements de soins. 5ème édition: p139-140. Masson, Paris; 2003.
3. handbook_fr.pdf [consulté 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/handbook_fr.pdf
4. manuel_qualite.pdf [consulté 6 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrap.rnrt.tn/images/articles/manuel_qualite.pdf
5. notion de qualité en laboratoire d'essais - Recherche Google. [consulté 6 avr 2020].
6. Guide-de-Bonne-Pratique-de-Laboratoire.pdf. [consulté 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/Guide-de-Bonne-Pratique-de-Laboratoire.pdf>
7. INRS. EVALUATION DE LA PERFORMANCE DES ORGANISMES EN CHARGE DES PRELEVEMENTS ET DES LABORATOIRES D'ANALYSE . 2018. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/metropol-analyse-performances-laboratoires.pdf>
8. création d'un banc de contrôle conforme a la norme iso 17025. [consulté 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.utc.fr/tsibh/public/3abih/15/pi/groupe2/index.htm> consulté 1
9. Quelles sont les différences et similitudes entre les normes ISO 9001:2015 et ISO 17025:2017? - Bivi - Métrologie. [consulté 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://bivimetrologie.afnor.org/notice-details/qu-consulte-elles-sont-les-differences-et-similitudes-entre-les-normes-iso-90012015-et-iso-170252017-/1312197>
10. Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique .pdf. [consulté 2 juill 2020]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TRS957_annex1_FRENCH.pdf
11. ISO/IEC 17025 - Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. :8.
12. Les outils de la qualité. AQM Conseil. [consulté 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://aqm.fr/organisation-et-processus/les-outils-de-la-qualite>
13. JCGM_100_2008_E.pdf. [consulté 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf
14. Rivera C, Rodríguez R. Horwitz Equation as Quality Benchmark In ISO/IEC 17025 Testing Laboratory. :7.
15. de Saeger A, Feys B, fr M. Le diagramme d'Ishikawa: Les liens de cause à effet. 50Minutes.fr; 2015. (Gestion & Marketing).

