

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud MAMMERY
Faculté de médecine
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de pharmacie
N° d'ordre :

PROJET DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le : 18/Juillet/2017

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

**Etude sur les valeurs de référence biochimiques chez la
femme adulte: Bilan rénal, bilan phosphocalcique,
LDH, CK et ionogramme.**

Réalisé par :

TRIKI Lisa

ZENAGUI Nihad

Encadré par :

Dr MEHNI Mohamed El Hadi

Composition du jury :

D^r TOUDERT Amar

MAHU Immunologie

Président de jury

D^r MEHNI Mohamed El Hadi

MAHU Biochimie

Promoteur

D^r DAHMANI Dalila

MAHU Biochimie

Examinatrice

D^r BELKAID Nawal

MAHU Biochimie

Examinatrice

M^r CHIBAH Amar

MA Biochimie

Invité

Année universitaire : 2016-2017

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mes grands parents,

A mes chers parents pour leur soutien psychologique et matériel, leur confiance qu'ils ont en moi et surtout leur attachement affectif irremplaçable,

A mon très cher frère Nassim,

A mes magnifique sœurs Ryma et yasmine,

A toute la famille TRIKI et BRAHMI

A tous les enseignants du département de pharmacie,

A tous mes camarades de la promotion 2011 | 2012

A toutes personnes ayant attribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail qui trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance,

Et à tous ce qui m'aiment et que j'aime.

Lisa.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A la mémoire de mon cher père et ma grande mère Khadidja
A ma très chère mère, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente
pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as
cessé de me donner depuis ma naissance,*

A mon adorable sœur Fadoua

*A mes oncles et tantes maternels Ahmed, Djamel, Karim, Lakhdar,
Farid, Houria, Hafida ainsi que mon grand père pour tous ce qu'ils
ont pu m'offrir*

A mon fiancé Djamel et toute sa famille Tridi

A mon cousin Nabil et sa famille

A tous mes amis,

A tous ceux pour lesquels mon estime est grande.

Nihad.

Remerciement

Au terme de ce travail, nous voudrions exprimer nos vifs remerciements tout d'abord à D^r MEHNI Mohammad El Hadi, notre promoteur d'avoir accepté de diriger ce travail du début jusqu'à la fin. On tient à le remercier de nous avoir fait confiance avec ce sujet et pour tous les conseils qu'il nous a accordés tout au long de ce mémoire. Veuillez recevoir l'expression de nos respectueuses gratitudee et de tout notre respect.

A D^r TOUNDERI Amar, de nous faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouvez ici l'expression de notre profond respect.

A D^r DAHMANI Dalila et D^r BELKAD Nawal, d'avoir l'amabilité d'accepter d'examiner ce travail.

A M^r CHIBAH Amar, d'avoir accepté notre invitation et de nous faire l'honneur avec sa participation à ce jury. Veuillez trouvez ici l'assurance de nos sincères remerciements.

Nous adressons également toute nos gratitudee et nos reconnaissances à tout ceux au long de notre travail nous ont apporté leurs aides, leurs conseils et leur soutien moral a toute l'équipe du laboratoire de biochimie du CHU de TIZI OUZOU, biologistes et techniciens pour toute l'aide précieuse qu'ils nous ont apporté et qui nous ont permis d'avancer dans ce mémoire.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION GENERALE1

OBJECTIFS2

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : CONCEPT DES VALEURS DE REFERENCE EN BIOLOGIE MEDICALE3

1. Généralités4

1.1. Quelques notions 4

1.2. Utilisation des valeurs de référence..... 5

2. Aspect réglementaire et recommandations6

2.1. Exigence de la norme ISO 15 189..... 6

2.2. Exigence de la directive 98/79/CE du parlement européen..... 6

2.3. Recommandations des organismes internationaux..... 7

3. Protocole de détermination des valeurs de référence7

3.1. Sélection des individus de référence 8

3.2. Facteurs et variations influençant les valeurs de référence 10

3.3. L'analyse des échantillons biologiques après le prélèvement 14

3.4. Le traitement statistique des résultats obtenus 16

3.5. Mode d'expression des VR 18

4. Protocole de transférabilité des IRs19

4.1. Premier cas : comparaison de systèmes analytiques 19

4.2. Deuxième cas : comparaison de populations..... 20

CHAPITRE II : LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES DE L'ETUDE.....22

1. Paramètres du bilan rénal.....22

1.1. L'urée sanguine 22

1.2. La créatinine sanguine..... 24

2.L'acide urique.....	27
2.1.Généralités.....	27
2.2.Variations physiopathologiques	27
2.3.Exploration	28
3.Ionogramme sanguin	30
3.1.La natrémie (sodium)	30
3.2 La kaliémie (potassium)	32
4.Paramètres du bilan phosphocalcique et magnésium	35
4.1.La calcémie.....	35
4.2.La phosphatémie.....	38
4.3.Magnésium sanguin.....	41
5. Le fer sérique	43
5.1. Généralités.....	43
6.CK	47
6.1. Généralités.....	47
6.2. Variations physiopathologiques	47
6.3. Exploration	49
7. La LDH.....	50
7.1. Généralités.....	50
7.2. Variations physiopathologiques	50
7.3. Exploration	51
PARTIE II: PARTIE PRATIQUE	
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES.....	55
1Type et lieu de l'étude	55
2. Matériel.....	55
2.1. Population d'étude.....	55
2.2. Matériels technique	56
3. Meéthodes.....	56
3.1. Étape pré analytique	56
3.2. Etape analytique	58

3.3. Analyse et interprétation des résultats	60
CHAPITRE II: RESULTATS	62
1.Caractéristiques de notre population	62
2. Résultats des différents paramètres	63
2.1. Urée sanguine.....	63
2.2. Créatinine sanguine.....	63
2.3. L'acide urique sanguin.....	73
2.4. Sodium sanguin	76
2.5. Potassium sanguin.....	80
2.6. Calcium sanguin.....	83
2.7. Phosphore sanguin	87
2.8. Magnésium sanguin	91
2.9. CK sanguine	94
2.10. LDH sanguine.....	97
2.11. Fer sérique.....	97
Discussion.....	100
Conclusion générale.....	112
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

AA :	Acides Aminés.
AACC:	Association Américaine pour la Chimie Clinique.
ADN :	Acide Désoxyribo Nucléique.
ADP :	Adénine Di Phosphate.
AFP :	Alpha-Fœto-Protéine.
AINS:	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.
AMPC:	Adénine Mono Phosphate cyclique.
ATC:	Anticoagulant.
ATP:	Adénine Tri Phosphate.
b-hCG :	béta- human Chorionic Gonadotropin.
CE :	Communauté Européenne.
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire.
CK :	Créatine Kinase.
CLHP:	Chromatographie Liquide de Haute Performance.
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute.
CPK:	Créatine Phosphokinase.
Cs :	Coefficient de saturation.
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire.
DGKC :	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie.
EDTA :	Ethylène Diamine Tétra Acétique.
EGTA :	Ethylène Glycol Tétra-Acétique.
EN :	Norme Européenne.
EPH :	Etablissement Public Hospitalier
HFE :	High Fe.
HGPRT :	Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transférase
HTA:	Hypertension Artérielle.
IR :	Intervalle de Référence.
ISO:	International Organization for Standardization.
IFCC-LM:	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
IC :	Intervalle de Confiance.
IDM :	Infarctus Du Myocarde.

IEC:	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.
IH :	Insuffisance Hépatocellulaire
IMC :	Indice de Masse Corporelle.
IRA :	Insuffisance Rénale Aigue.
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
LBM :	Laboratoire de Biologie Médicale.
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien.
LDH :	Lactate Déshydrogénase.
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique.
NADP :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
NAD:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
NCCLS:	National Committee for Clinical Laboratory Standards.
NF:	Norme Française.
PCC1 :	PreciControlClinChem Multi 1.
PCC2 :	PreciControlClinChem Multi 2.
Pi:	Phosphore inorganique.
Po:	Phosphore organique.
PTH:	Parathormone.
SFBC :	Société Française de Biologie Clinique.
SNC :	Système Nerveux Central.
TCD:	Tube Contourné Distal.
TCMH :	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
TCP:	Tube Contourné Proximal.
TP :	Taux de Protéines.
UV :	Ultra Violet.
VGM :	Volume Globulaire Moyen.
VR :	Valeurs de Référence.

Liste des tableaux

Tableau 01 :	Facteurs de variabilité des prélèvements.....	11
Tableau 02 :	Comparaison entre le plasma et sérum.....	12
Tableau 03 :	Durée de jeûne nécessaire pour chaque paramètre.....	13
Tableau 04 :	Différents paramètres ayant un rythme circadien.....	14
Tableau 05 :	Intervalles de référence de l'urémie	22
Tableau 06 :	Précautions à prendre avant le dosage de l'urée sanguine	24
Tableau 07 :	Intervalles de référence de la créatinine sanguine.....	25
Tableau 08 :	Précautions à prendre avant le dosage de la créatininémie	26
Tableau 09 :	Intervalles de référence de l'acide urique sanguin	27
Tableau 10 :	Précautions à prendre avant le dosage de l'uricémie	29
Tableau 11 :	Intervalles de référence du sodium sanguin	30
Tableau 12 :	Précautions à prendre avant le dosage de la natrémie	32
Tableau 13 :	Intervalles de référence du potassium sanguin.....	33
Tableau 14 :	Précautions à prendre avant le dosage de la kaliémie	34
Tableau 15 :	Répartition du calcium dans l'organisme.....	35
Tableau 16 :	Intervalles de référence du calcium sanguin	36
Tableau 17 :	Précautions à prendre avant le dosage de la calcémie.....	38
Tableau 18 :	Métabolisme du phosphore	39
Tableau 19 :	Intervalles de référence du phosphore sanguin.....	39
Tableau 20 :	Précautions à prendre avant le dosage de la phosphorémie	40
Tableau 21 :	Formes du magnésium sérique	41
Tableau 22 :	Intervalles de référence du magnésium sanguin	42
Tableau 23 :	Précautions à prendre avant le dosage de la magnésémie	43
Tableau 24 :	Répartition du fer dans l'organisme	44
Tableau 25 :	Intervalles de référence du fer sérique	45
Tableau 26 :	précautions à prendre avant le dosage du fer sérique.....	46
Tableau 27 :	Répartition des différentes isoenzymes de la CK dans l'organisme	47
Tableau 28 :	Intervalles de référence de la CK	48
Tableau 29 :	Précautions de prélèvement avant le dosage de la CK.....	49
Tableau 30 :	Répartition des isoenzymes dans l'organisme.....	50
Tableau 31 :	Intervalles de référence de la LDH.....	50

Tableau 32 :	Précautions à prendre avant le dosage de la LDH.....	52
Tableau 33 :	Préparation des femmes pour le prélèvement.....	57
Tableau 34 :	Méthodes d'analyse utilisées sur l'ADVIA 1800.....	60
Tableau 35 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de l'urémie après élimination des valeurs aberrantes	64
Tableau 36 :	comparaison entre l'IR observé de l'urémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	65
Tableau 37 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la créatininémie après élimination des valeurs aberrantes.....	68
Tableau 38 :	Comparaison entre l'IR observé de la créatininémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.....	69
Tableau 39 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de l'uricémie après élimination des valeurs aberrantes	73
Tableau 40 :	Comparaison entre l'IR observé de l'uricémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	74
Tableau 41 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la natrémie après élimination des valeurs aberrantes.....	77
Tableau 42 :	Comparaison entre l'IR observé de la natrémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	78
Tableau 43 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la kaliémie après élimination des valeurs aberrantes.....	80
Tableau 44 :	Comparaison entre l'IR observé de la kaliémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	81
Tableau 45 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la calcémie après élimination des valeurs aberrantes.....	84
Tableau 46 :	Comparaison entre l'IR observé de la calcémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	85
Tableau 47 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la phosphatémie après élimination des valeurs aberrant	88
Tableau 48 :	Comparaison entre l'IR observé de la phosphorémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.....	89
Tableau 49 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la magnésémie après élimination des valeurs aberrantes.....	91

Tableau 50 :	Comparaison entre l'IR observé de la magnésémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.....	92
Tableau 51 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la CK sanguine après élimination des valeurs aberrantes.....	95
Tableau 52 :	Comparaison entre l'IR observé de la CK sanguine et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.....	96
Tableau 53 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) de la LDH après élimination des valeurs aberrante.....	97
Tableau 54 :	Comparaison entre l'IR observé de la LDH et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	98
Tableau 55 :	Données quantitatives (statistiques descriptive) du fer sérique après élimination des valeurs aberrantes.....	100
Tableau 56 :	Comparaison entre l'IR observé du fer sérique et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale	101
Tableau 57 :	Résultats de la comparaison entre l'IR ADVIA adoptés par notre laboratoire et l'IR observés.....	103
Tableau 58 :	Influence des facteurs âge, tour de taille, IMC et DFG sur les différents paramètres étudiés	108

Liste des figures

Figure 01 :	Filiation entre les différents termes recommandés définissant le concept de valeurs de référence	4
Figure 02 :	Traitement des échantillons biologiques après le prélèvement.....	15
Figure 03 :	Schéma représentant la méthode de Dixon.....	17
Figure 04 :	Schéma représentant la méthode de Tukey.....	18
Figure 05 :	Structure chimique de l'urée	22
Figure 06 :	L'acide urique en équilibre avec l'urate	27
Figure 07 :	Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique.....	36
Figure 08 :	Schéma général du cycle du fer	44
Figure 09 :	Automate ADVIA 1800.....	59
Figure 10 :	Répartition de notre population selon l'origine	62
Figure 11 :	Répartition de notre population selon les tranches d'âge	62
Figure 12 :	Répartition de notre population selon leur tour de taille.....	63
Figure 13 :	Distribution des différentes valeurs de l'urémie (sans les valeurs aberrantes).....	63
Figure 14 :	Limites de référence de l'urémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.....	64
Figure 15 :	Variation de l'urémie en fonction des tranches d'âge.....	65
Figure 16:	Variation de l'urémie en fonction du DFG	66
Figure 17 :	Evolution de l'urémie en fonction de l'âge.....	66
Figure 18:	Evolution de l'urémie en fonction de l'IMC.....	67
Figure 19 :	Evolution de l'urémie en fonction du DFG	67
Figure 20 :	Distribution des différentes valeurs de la créatininémie (sans les valeurs aberrantes).....	68
Figure 21 :	Limites de référence de la créatininémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	68
Figure 22 :	Variation de la créatininémie en fonction des tranches d'âge	69
Figure 23 :	Variation de la créatininémie en fonction du tour de taille.....	70
Figure 24 :	Variation de la créatininémie en fonction de l'IMC	70
Figure 25:	Variation de la créatininémie en fonction du DFG.....	71
Figure 26 :	Evolution de la créatininémie en fonction de l'âge.....	71
Figure 27 :	Evolution de la créatininémie en fonction du tour de taille	72

Figure 28 :	Evolution de la créatininémie en fonction de l'IMC.....	72
Figure 29 :	Evolution de la créatininémie en fonction du DFG	72
Figure 30 :	Distribution des différentes valeurs de l'uricémie (sans les valeurs aberrantes)....	73
Figure 31 :	Limites de référence de l'uricémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	74
Figure 32 :	Variation de l'uricémie en fonction des tranches d'âge.....	75
Figure 33 :	Variation de l'uricémie en fonction du tour de taille	75
Figure 34:	Evolution de l'uricémie en fonction de l'âge.....	76
Figure 35 :	Evolution de l'uricémie en fonction du tour de taille	76
Figure 36 :	Distribution des différentes valeurs de la natrémie (sans les valeurs aberrantes	77
Figure 37 :	Limites de référence de la natrémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	77
Figure 38 :	Variation de la natrémie en fonction des tranches d'âge	78
Figure 39 :	Variation de la natrémie en fonction du tour de taille.....	79
Figure 40 :	Evolution de la natrémie en fonction de l'âge	79
Figure 41 :	Evolution de la natrémie en fonction du tour de taille.....	80
Figure 42:	Distribution des différentes valeurs de la kaliémie (sans les valeurs aberrantes)....	80
Figure 43 :	Limites de référence de la kaliémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	81
Figure 44 :	Variation de la kaliémie en fonction des tranches d'âge	82
Figure 45 :	Variation de la kaliémie en fonction du tour de taille.....	82
Figure 46 :	Evolution de la kaliémie en fonction de l'âge.....	83
Figure 47 :	Evolution de la kaliémie en fonction du tour de taille	83
Figure 48 :	Distribution des différentes valeurs de la calcémie (sans les valeurs aberrantes) ...	84
Figure 49 :	Limites de référence de la calcémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	84
Figure 50 :	Variation de la calcémie en fonction des tranches d'âge	86
Figure 51 :	Variation de la calcémie en fonction du tour de taille	86
Figure 52 :	Evolution de la calcémie en fonction de l'âge	87
Figure 53 :	Evolution de la calcémie en fonction du tour de taille.....	87
Figure 54 :	Distribution des différentes valeurs de la phosphorémie (sans les valeurs aberrantes).....	87
Figure 55 :	Limites de référence de la phosphorémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	88

Figure 56 :	Variation de la phosphorémie en fonction des tranches d'âge.....	89
Figure 57 :	Variation de la phosphorémie en fonction du tour de taille	90
Figure 58:	Evolution de la phosphorémie en fonction de l'âge.....	90
Figure 59 :	Evolution de la phosphorémie en fonction du tour de taille	91
Figure 60 :	Distribution des différentes valeurs de la magnésémie (sans les valeurs aberrantes).....	91
Figure 61 :	Limites de référence de la magnésémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.....	92
Figure 62 :	Variation de la magnésémie en fonction des tranches d'âge	93
Figure 63 :	Variation de la magnésémie en fonction du tour de taille.....	93
Figure 64 :	Evolution de la magnésémie en fonction de l'âge	94
Figure 65 :	Evolution de la magnésémie en fonction du tour de taille.....	94
Figure 66 :	Distribution des différentes valeurs de la CK sanguine (sans les valeurs aberrantes).....	94
Figure 67 :	Limites de référence de la CK sanguine et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence	95
Figure 68 :	Evolution de la CK sanguine en fonction de l'âge.....	96
Figure 69 :	Evolution de la CK sanguine en fonction de l'IMC.....	97
Figure 70 :	Distribution des différentes valeurs de la LDH (sans les valeurs aberrantes)	97
Figure 71 :	Limites de référence de la LDH et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.....	98
Figure 72 :	Evolution de la LDH en fonction de l'âge	99
Figure 73 :	Evolution de la LDH en fonction du tour de taille	99
Figure 74 :	Distribution des différentes valeurs du fer sérique (sans les valeurs aberrantes) ...	100
Figure 75 :	Limites de référence du fer sérique et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.....	100
Figure 76 :	Evolution du fer sérique en fonction de l'âge	102
Figure 77 :	Evolution du fer sérique en fonction du tour de taille.....	102
Figure78 :	Proportions des valeurs observées pour chaque paramètre appartenant ou pas à l'IR ADVIA 1800	104
Figure 79:	Situation des VR de l'urémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800	105
Figure 80:	Situation des VR de l'uricémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800	105

Figure 81:	Situation des VR de la kaliémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.....	106
Figure82 :	Situation des VR de la LDH déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800	107
Figure83 :	Situation des VR du fer sérique déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.....	107

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La biologie médicale est, de nos jours, un élément clé dans la chaîne de soin des patients, et ce grâce à l'évolution importante qu'elle a connue durant ces dernières années. En effet, les examens biologiques sont devenus des éléments incontournables de l'exercice du médecin et contribuent à la prise de meilleures décisions [1, 2].

Cependant, à l'échelle laboratoire, et suivant la norme ISO 15189, la notion de qualité est un élément majeur nécessitant d'être mis en place, assurant ainsi une fiabilité des résultats d'analyse fournis aux cliniciens, et l'établissement des valeurs de référence propres à chaque laboratoire constitue une démarche importante dans le système d'assurance qualité au sein des LBM [1] [3] [4] [5].

Le concept de valeurs de référence a été conçu à la fin des années 1960. Il s'agit des différentes valeurs que peuvent prendre les résultats des tests biologiques mesurés chez des individus présumés sains permettant ainsi de situer le résultat du patient par rapport à la série des valeurs de référence retenues en vue d'une meilleure interprétation [6, 7].

En effet, le concept de santé est relatif, et les valeurs de référence sont propres à une population donnée. Plusieurs études menées dans différents pays ont rapporté qu'il existe une variabilité dans les valeurs de référence de plusieurs paramètres biologiques faisant courir le risque de diagnostic clinique par excès ou par défaut suite à leur utilisation par une autre population. Celle-ci serait liée à divers critères d'ordre génétique, nutritionnel, environnemental (facteurs préanalytiques et analytiques) ainsi qu'à l'influence de plusieurs facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique... etc [4, 8].

C'est ainsi que nous nous sommes proposés de réaliser une étude sur les valeurs de référence de certains paramètres biochimiques chez la femme de la région Kabyle adulte présumée saine, au niveau du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR MOHAMED de TIZI OUZOU en vue d'une interprétation plus rationnelle et plus fiable des examens de laboratoire.

Objectifs

- Contribution à l'établissement des valeurs de référence de 11 paramètres biochimiques les plus demandés en routine et en urgence : urémie, créatininémie, uricémie, calcémie, magnésémie, phosphatémie, fer sérique, LDH, CK, kaliémie et natrémie, au niveau du CHU de TIZI OUZOU chez la femme de la région Kabyle adulte présumée saine.
- Vérification des intervalles de référence de notre laboratoire utilisés sur l'automate ADVIA 1800 à partir de l'échantillon de femmes sélectionnées.

PARTIE I
REVUE DE LA
LITTERATURE

CHAPITRE I
CONCEPT DES VALEURS
DE REFERENCE EN
BIOLOGIE MEDICALE

1. Généralités

La notion de valeur normale en biologie médicale correspond aux valeurs obtenues à partir d'un échantillon bien défini d'individus caractéristiques de la population générale sans définition des critères de sélection (individus non triés).

Aujourd'hui, ce terme s'avère peu précis voir même inexacte ce qu'il le rend pratiquement inutilisable en biologie puisqu'il ne correspond pas à la réalité de la physiologie humaine, alors qu'avant, on l'attribuait souvent à la notion de santé éliminant toute notion de maladie [9, 10].

Actuellement, les variations biologiques interindividuelles existants chez les sujets sains sont parfaitement définies par le concept de valeurs de référence (décrit dans les années soixante) qui est mondialement recommandé. Toutefois, le terme « valeur normale » ou « norme » sont toujours utilisés, parfois même par les spécialistes.

L'établissement de valeurs de référence biologiques impose d'abord le choix d'individus en bonne santé selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien précis. L'ensemble de ces individus constitue la population de référence à partir de laquelle un échantillon de référence est sélectionné. Les résultats obtenus constituent les valeurs de référence représentées sous forme d'un histogramme de distribution à partir duquel l'intervalle de référence sera déterminé (figure 01) [6] [11] [12].

Généralement, l'intervalle de référence biologique se définit comme celui conventionnellement fixé à 95% de la population de référence retenue, centré sur la médiane éliminant les valeurs extrêmes suivant des méthodes statistiques bien définies. Il est borné par deux limites (inférieure et supérieure) et peut varier en fonction du type d'échantillon retenu et de la méthode utilisée. Parfois, une seule limite de référence peut être retenue (généralement une limite supérieure). Il est purement descriptif d'une population donnée et concerne les valeurs nominales (exemple : positif/négatif) et ordinales (résultats chiffrés). Cependant, une conséquence délicate à appréhender en pratique clinique est que 5% des valeurs de référence obtenues seront éliminées de cet intervalle [6] [13] [14] [15].

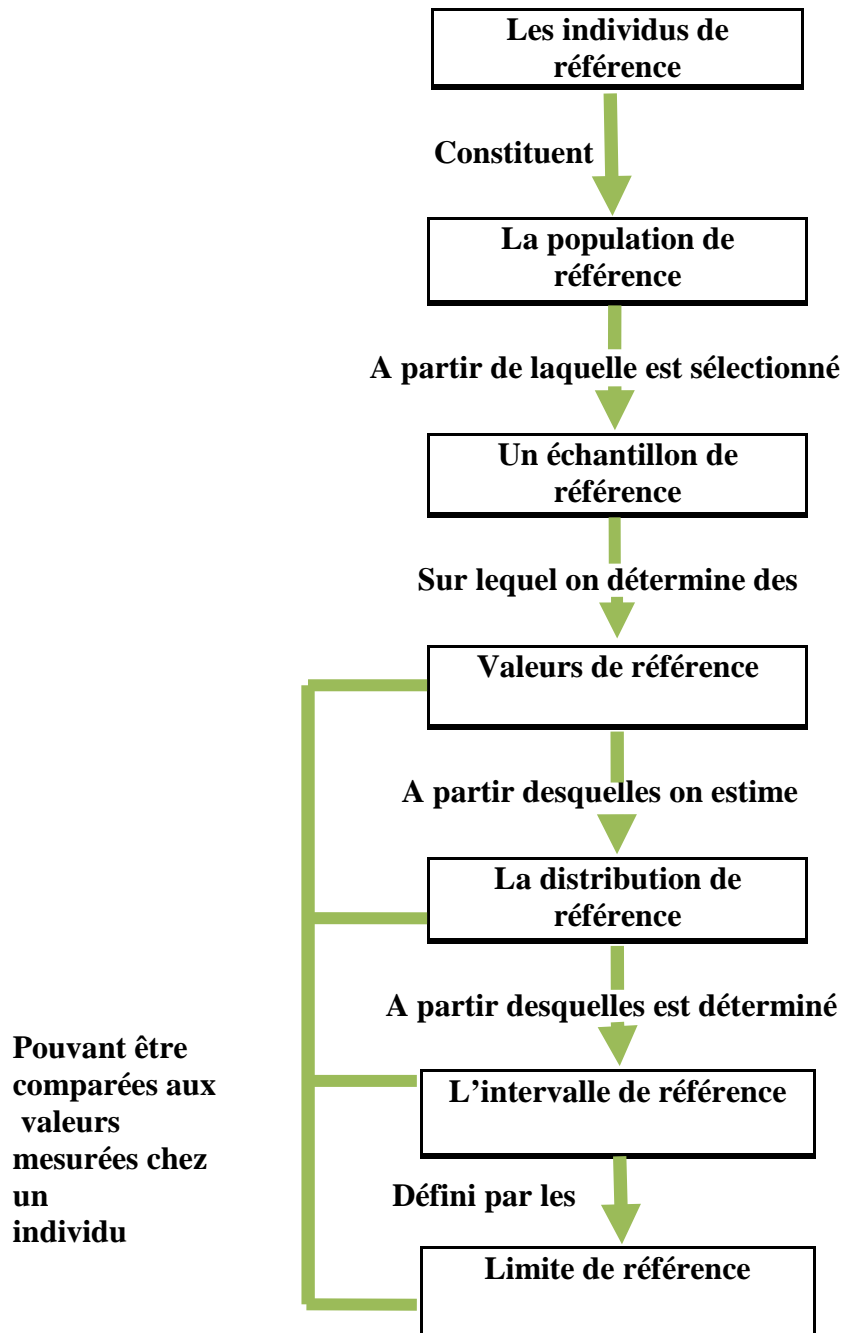


Figure 01 : Filiation entre les différents termes recommandés définissant le concept de valeur de référence [12].

1.1. Quelques notions

- **Les valeurs usuelles** : Ce sont des valeurs obtenues sur des populations hétérogènes de sujets présumés sains (rassemblés pour des raisons de facilité) pour lesquelles plusieurs facteurs de variation n'ont pas été suffisamment contrôlés. Exemple : donneurs de sang.

- **Les valeurs observées :** Correspondent aux valeurs que peut prendre un paramètre biologique mesurées sur un individu à tester et comparées par la suite avec les valeurs de référence, la distribution de référence, les limites de référence ou l'intervalle de référence.
- **Limites de référence :** C'est des valeurs représentatives d'une population homogène et qui découlent de la distribution de référence définissant ainsi l'intervalle de référence. Elles tiennent compte de plusieurs variables (sexe, âge, état de grossesse chez la femme, ...etc) et peuvent même, parfois, servir de limites de décision. Elles sont généralement au nombre de deux (une limite inférieure et supérieure) [14] [16] [17] [18].
- **Les limites de décision :** Valeurs utilisées comme un seuil en-dessous ou au-delà duquel, une décision clinique, thérapeutique ou autre est programmée. Elles sont établies par méthodes statistiques, par des études épidémiologiques ou plus fréquemment par consensus. Elles remplacent avantageusement les intervalles de référence pour un certain nombre d'examen (HbA1c, cholestérol total,...etc). Pour ces analytes, il est inutile de déterminer des limites de référence ou de valider celles de la littérature [12] [19] [20].

1.2. Utilisation des valeurs de référence

➤ Dans le diagnostic médical

Les valeurs de référence présentent un intérêt évident dans le diagnostic et l'interprétation des valeurs observées d'un paramètre donné en les comparant aux celles obtenues à partir d'un échantillon de référence homogène. En effet, la détermination des VR permet aux professionnels de la biologie de :

- Dépister un état pathologique asymptomatique pour avertir le patient sur les risques encourus.
- Confirmer un diagnostic.
- Situer le résultat du patient et évaluer le risque de survenue d'une affection en fonction de la position de la valeur observée dans la distribution de référence retenue.
- Définir les limites de décision (pour certains paramètres).

➤ Intérêt dans le pronostic clinique et le suivi thérapeutique

- Classification des examens suivant leur pouvoir pathologique discriminant en comparant les VR de populations saines à celles de populations malades.
- Evaluation de l'effet thérapeutique et contrôle d'une situation à risque liée à la prise d'un traitement médicamenteux, par exemple, ajustement d'un traitement hypolipémiant en mesurant l'activité des transaminases [8] [21] [22].

➤ Intérêt épidémiologique

- Etablir et comparer les valeurs de référence des populations.
- Evaluation des différences ethniques, de régime nutritionnel, de polymorphismes génétiques existants entre populations [10, 23].

2. Aspect réglementaire et recommandations

2.1. Exigence de la norme ISO 15 189

La norme NF EN ISO 15189 indique que :

- « Le compte rendu des résultats doit comprendre les intervalles de référence biologiques, le cas échéant » (annexe 01).
- « Le laboratoire doit définir les intervalles de référence biologique ou les valeurs de décision clinique, documenter la base des intervalles de référence ou valeurs de décision et communiquer ces informations aux utilisateurs ».
- « Si le laboratoire modifie une procédure analytique ou préanalytique, il doit revoir les intervalles de référence et les valeurs de décision clinique associés, selon les cas ».
- « Pour un nouvel analyte ou une nouvelle méthode, s'il n'existe pas de données fiables dans la littérature, le laboratoire utilisera le protocole décrit par l'IFCC-LM et le CLSI pour déterminer l'intervalle de référence » [13].

2.2. Exigence de la directive 98/79/CE du parlement européen

La directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro précise dans les exigences relatives à la conception et la fabrication figurant dans l'annexe I de l'article 3 (exigence essentielle) concernant les informations fournies par le fabricant que : «8.7. La notice d'utilisation doit comprendre, le cas échéant, les indications suivantes:(.....) l) les intervalles de référence pour les quantités à déterminer, y compris une indication de la population de référence considérée ; » [24].

2.3. Recommandations des organismes internationaux

➤ **Recommandations de détermination des valeurs de référence**

L'intérêt de l'établissement des VR a été souligné par les recommandations des différents organismes et ceci pour chaque sous groupe (femme/homme ou enfant/adulte) ainsi que pour chaque région et chaque laboratoire :

- Le concept de VR (conçu dans les années 1970 par un groupe scandinave) a été amélioré et enrichi par de nombreux efforts de sociétés nationales (française et espagnole), et au niveau international, particulièrement par l'IFCC-LM et NCCLS aux États-Unis au cours des années 1980.
- De nombreux travaux concernant la détermination des VR ont été réalisés par les experts de la SFBC dont les conclusions ont été reprises à l'étranger par d'autres sociétés et à l'échelle internationale par l'IFCC.
- Les recommandations de l'IFCC-LM et du CLSI décrivent les différentes étapes de détermination des VR pour un nouvel analyte ou laboratoire.

➤ **Transfert des intervalles de référence**

Les experts de l'IFCC et du CLSI ont indiqué que « les laboratoires individuels devraient s'attacher en priorité à vérifier des intervalles de référence déterminés ailleurs ». Les recommandations initiales et le protocole de base décrits par l'IFCC-LM et le CLSI sont difficilement applicables à l'échelle laboratoire, raison pour laquelle une procédure simple de vérification des IR publiés a été apportée dans la dernière révision du protocole de base en collaboration avec le CLSI [4] [6] [25].

3. Protocole de détermination des valeurs de référence

Les documents publiés par l'IFCC-LM et les récentes recommandations de l'IFCC-LM et du CLSI décrivent les différentes étapes pour la détermination des VR. Le protocole simplifié est le suivant :

- Établir les différents facteurs de variations biologiques et analytiques ;
- Déterminer les critères d'inclusion/d'exclusion dans une fiche de renseignements ;
- Obtenir le consentement des individus de référence ;

- Classer les individus de référence potentiels à partir des données du questionnaire ou d'autres modes d'évaluation de l'état de santé ;
- Exclure les sujets qui ne répondent pas aux critères prédéterminés ;
- Définir le nombre adéquat de participants : selon les recommandations internationales de l'IFCC-LM et le CLSI un nombre d'individus ≥ 120 pour chaque sous-groupe de personnes est suggéré ;
- Préparer les individus et recueillir les échantillons selon les procédures en vigueur ;
- Traiter les échantillons et analyser les spécimens suivant des méthodes bien définies et décrites ;
- Contrôler les VR. Etablir un histogramme pour évaluer la distribution des données ;
- Identifier de possible erreurs et/ou des valeurs aberrantes ;
- Analyser les VR : Sélectionner une méthode statistique puis calculer l'IR et ses limites ;
- Documenter les procédures suivies [12, 20].

3.1. Sélection des individus de référence

Il s'agit de personne en bonne santé ne présentant aucun signe de pathologie ni facteur de risque. Cependant, la définition de l'état de « bonne santé » est particulièrement complexe à établir et suppose qu'une multitude de conditions soient réunies.

Les VR doivent être établies à partir d'échantillons de populations homogènes. Cette homogénéité est fonction des critères d'exclusion et d'inclusion retenus pour caractériser les ensembles de référence.

Les individus de référence seront sélectionnés soit à l'issue d'un examen clinique, soit à l'aide d'un questionnaire individuel de renseignements adapté aux objectifs poursuivis [26, 27].

3.1.1. Techniques d'échantillonnage

3.1.1.1. Technique d'échantillonnage directe (Recommandée)

➤ La sélection a priori

Lorsque les critères d'exclusion et de partition sont bien définis avant la sélection des individus de référence, on parle de sélection a priori, qui consiste à ne retenir que 50 à 150 individus de référence pour chaque classe. Le processus de sélection sera mis en place avant le prélèvement sanguin.

➤ La sélection à postériori

Elle consiste à définir les critères d'inclusion et d'exclusion après avoir réalisé l'étape du prélèvement à partir d'une population tout venant de plus de 1000 sujets. Cette méthode est utilisée pour tout nouvel analyte ou par manque d'informations nécessaires pour définir les critères de sélection.

3.1.1.2. Technique d'échantillonnage indirecte

Technique simple utilisée surtout lorsque le recueil des échantillons des individus de référence est délicat comme le cas des enfants de bas âge ou pour le LCR. Il s'agit d'un travail qui utilise les archives d'un laboratoire ou d'un hôpital comme source d'informations.

Toutefois, il est nécessaire d'éviter d'introduire des valeurs d'individus « malades » ou « à risque » en utilisant les données provenant d'individus en bonne santé (donneurs de sang, examens périodiques de santé,.... etc) [12] [26] [28].

3.1.2. Choix des critères de sélection

3.1.2.1. Choix des critères d'inclusion

Les facteurs de partition visent à sélectionner des sous-ensembles homogènes. Ils dépendent principalement de la constitution propre des individus et des groupes qu'ils constituent. Par définition, ce sont des facteurs de variations maîtrisables, les plus fréquents sont l'âge, le sexe, le poids, la taille.

3.1.2.2. Choix des critères d'exclusion

Les critères d'exclusion visent à sélectionner des groupes d'individus en bonne santé en éliminant les individus malades ou à risque. Par définition, ce sont des facteurs non maîtrisables. Ils entraînent un biais incontrôlable, variable d'un individu à l'autre. En pratique courante, il faut essentiellement chercher à exclure :

- Les sujets atteints d'affections aiguës ou chroniques ;
- Les sujets prenant des médicaments ;
- Les sujets étant dans des états physiologiques particuliers : femmes enceintes, les sportifs après un exercice important, ...etc ;

- Les sujets atteints de déviation ou de facteurs de risque : surcharge pondérale, alcoolisme, tabagisme, etc [29, 30]

3.2. Facteurs et variations influençant les valeurs de référence

La variation totale est la somme de plusieurs composantes :

➤ Facteurs biologiques

- ✓ Variations physiologiques (âge, surcharge pondérale, sexe).
- ✓ Variations environnementales (nutrition, toxiques, médicaments).

➤ Facteurs techniques

- ✓ Variations pré métrologiques (pré analytiques) : Prélèvement, acheminement, ...etc.
- ✓ Variations métrologique (analytiques) : Méthodes du dosage,...etc.

3.2.1. Facteurs physiologiques

Ces facteurs peuvent être regroupés en variations intra et inter individuelles

- Les variations intra-individuelles des paramètres biologiques concernent essentiellement la variabilité due à l'individu lui-même au cours du temps. Elles incluent donc tous les phénomènes de régulation en particulier le rythme biologique et le vieillissement.
- Les variations interindividuelles : Correspondent à la variabilité que l'on observe sur une population plus ou moins homogène. Elles peuvent être liées à l'environnement, le groupe sanguin, le sexe, l'âge ainsi que les différents facteurs anthropométriques [27, 31].

3.2.2. Facteurs pré analytiques (prélèvement)

Pour atteindre un maximum d'exactitude et de précision, l'étape du prélèvement doit être effectuée correctement.

Les informations à propos du manuel de prélèvement présentées dans la norme NF EN ISO 15189 sont contenues dans les chapitres 5.4.3 et 5.4.9 de la norme (annexe 02) ;

Avant de procéder au prélèvement, il faut d'abord recueillir :

- Un certain nombre de renseignements généraux sur les individus choisis comme population de référence (âge, sexe, poids,...etc) ;

- Des informations concernant le comportement du sujet (prise de médicament, habitudes alimentaires, usage du tabac) ;
- D'autres renseignements sur la technique de prélèvement (ponction veineuse, artérielle,...etc) et l'échantillon d'analyse (tableau 01) [8, 32].

Tableau 1 : facteurs de variabilité des prélèvements [33].

Sujet	<ul style="list-style-type: none"> - Etat physiologique <ul style="list-style-type: none"> • Age, sexe, taille, poids • Jeûne, stress, activité physique, régime, tabac • Grossesse, lactation, ménopause - Position : debout, couchée - Rythmes : circadien, hebdomadaire, mensuel.
Constituant	<ul style="list-style-type: none"> - Métabolisme in vitro, dégradation - Sensibilité aux agents extérieurs : lumière ; variations de température. - Effecteurs : Analogues structuraux ; médicaments
Spécimen	<ul style="list-style-type: none"> - Plasma/sérum - LCR - Ponction veineuse / artérielle - Ponction avec ou sans garrot - Urines

3.2.2.1. L'origine du spécimen

L'échantillon sanguin peut être obtenu à partir de plusieurs techniques de ponction :

- La ponction artérielle. Exemple : Dosage des gaz du sang ;
- La ponction veineuse, la plus utilisée. Elle s'effectue au pli du coude à l'aide d'un garrot peu serré, le patient étant assis, au repos depuis 15min au moins ;
- Le prélèvement capillaire (chez les petits enfants).

Différentes VR peuvent être observées pour ces trois origines de prélèvement, du moins pour certains constituants [34].

3.2.2.2. Le choix de la nature du spécimen

- **Echantillon urinaire**
- **Echantillon de LCR**
- **Echantillon sanguin**
 - Le sérum : Obtenu à partir de sang complet après le processus de coagulation.
 - Le plasma: Surnageant pratiquement sans cellules récupéré après centrifugation de sang complet. Il est obtenu à partir d'un tube contenant un ATC (tableau 02).

Tableau 02 : comparaison entre le plasma et sérum [35].

Plasma		Sérum	
-Dosage biochimique -Dosage hémobiotologique -Dosage toxicologique		-Dosage biochimique -Dosage hémobiotologique -Dosage immunologique -Biologie moléculaire	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
-Plus représentatif de la réalité physiologique -Immédiatement disponible : Economie de temps (urgence). -Pas de pseudo hyperkaliémie (thrombocytes intacts) -Exploration possible de la coagulation (pas de consommation des facteurs de coagulation).	- Choix et dosage de l'ATC (interférence avec certains paramètres de dosage) ex : EDTA complexant tous les cations divalents.	- Pas d'interférence possible avec les analyses (absence d'ATC) - Conservation meilleure (faible concentration en protéine)	- Délai d'obtention est plus lent - Diminution de la concentration de certains composés (glucose, fibrinogène,...) et augmentation d'autres (potassium, lactates, Phosphates,...) : processus de coagulation.

3.2.2.3. Le choix de l'anticoagulant

Il se fait en fonction :

- Des risques d'interférences dans le résultat final (fausse natrémie en cas d'utilisation d'héparinate de sodium) ;
- Du besoin d'un ATC contenant un adjuvant particulier dans certaines situations (l'usage du fluorure de sodium pour le dosage de la glycémie).

Cependant, cela va entraîner une augmentation inutile du nombre de tubes à prélever chez le même individu aboutissant à la confusion et les risques d'erreur pendant la manipulation (une codification de la couleur des bouchons limiterait ces risques).

Il faudra donc déterminer un protocole permettant d'assurer par un seul spécimen l'analyse d'un maximum de paramètres biologiques possibles.

3.2.2.4. La normalisation du matériel de prélèvement

- Le type de matériel : Utilisation de matériels à usage unique (seringues, tubes,).
- La nature du matériel (verre ou matière plastique) : Les tubes en matière plastique ont comme inconvénient la mauvaise rétraction du caillot. Aussi, Le verre présente des risques de contamination (calcium, sodium).
- La description du matériel de ponction proprement dit : Diamètre, longueur de l'aiguille.

3.2.2.5. La préparation des individus pour le prélèvement

Les recommandations de bases sont les suivantes :

- Un jeûne stricte de 12 heures au minimum (ne boire que de l'eau en cas du besoin) avant le prélèvement ;
 - Le prélèvement doit être effectué entre 7h et 10h, le patient ayant dormi 7 à 8h ;
 - L'exercice physique intense est à éviter avant le prélèvement ;
 - Il ne doit pas avoir fumé avant le prélèvement ;
 - Le patient doit se reposer 15 min au moins avant le prélèvement ;
 - Le prélèvement se fait au pli du coude à l'aide d'un garrot peu serré [33] [36] [37].
- Durée de jeûne

Tableau 03 : Durée de jeûne nécessaire pour chaque paramètre.

Conditions	Les paramètres
12 heures de jeûne	Lipoprotéines (TG), vitamine A, Cryoglobulines.
8 heures de jeûne	Glycémie, insuline, C-peptide, glucagon, hormone de croissance, lipase, bilan phosphocalcique complet.

A noter : quelle que soit l'analyse, un prélèvement à distance de tout repas est préférable pour assurer une meilleure qualité du sérum/plasma afin d'éviter certaines interférences. Aussi, un jeûne trop long peut engendrer des perturbations.

➤ Rythme circadien

Tableau 4 : Différents paramètres ayant un rythme circadien [39].

ACTH, Aldostérone, DHEA, SDHA, Corticostérone : composé B	Concentration maximale le matin : à prélever entre 7 et 11h
Cortisol : composé F	Concentration maximale le matin : à prélever entre 7 et 9h et l'après-midi entre 16 et 18h N.B : le cycle du cortisol est inversé chez le travailleur en poste de nuit
17-Hydroxyprégnénone	Prélever le matin entre 7 et 10h (taux maximal).
Prolactine	Prélèvement entre 8 et 10h (taux minimal) chez un sujet reposé, non stressé en début de cycle chez la femme, à distance d'un traitement médicamenteux.
Activité Rénine Angiotensine	Le matin entre 7h et 10h (préciser la position du patient lors du prélèvement).
Fer	Prélèvement le matin (Concentration maximal à midi).
Potassium	Prélèvement le matin (Concentration maximal à midi).

3.3. L'analyse des échantillons biologiques après le prélèvement

3.3.1. Facteurs analytiques

Les exigences de la norme NF EN ISO 15189 à propos des procédures analytiques utilisées par le laboratoire sont contenues dans le chapitre 5.5.1 de la norme.

Les IR sont liés à la méthode de mesure employée. Il convient de la décrire soigneusement et de bien maîtriser les facteurs de variations au cours du temps. Pour pallier à ça, les laboratoires doivent avoir des systèmes de contrôle de qualité intra et inter-laboratoire.

Il est donc important que la sensibilité et la précision des méthodes soient adaptées à la zone de concentration dans laquelle les valeurs du groupe de référence doivent être définies.

3.3.2. Analyse des échantillons

On procède soit :

- Au traitement immédiat de l'échantillon ;
- A la conservation à court ou à long terme (annexe 03).

Dans tous les cas, le travail doit être normalisé (figure 02), afin de limiter les erreurs. Tout sérum hémolysé doit systématiquement être rejeté [33] [40] [41].

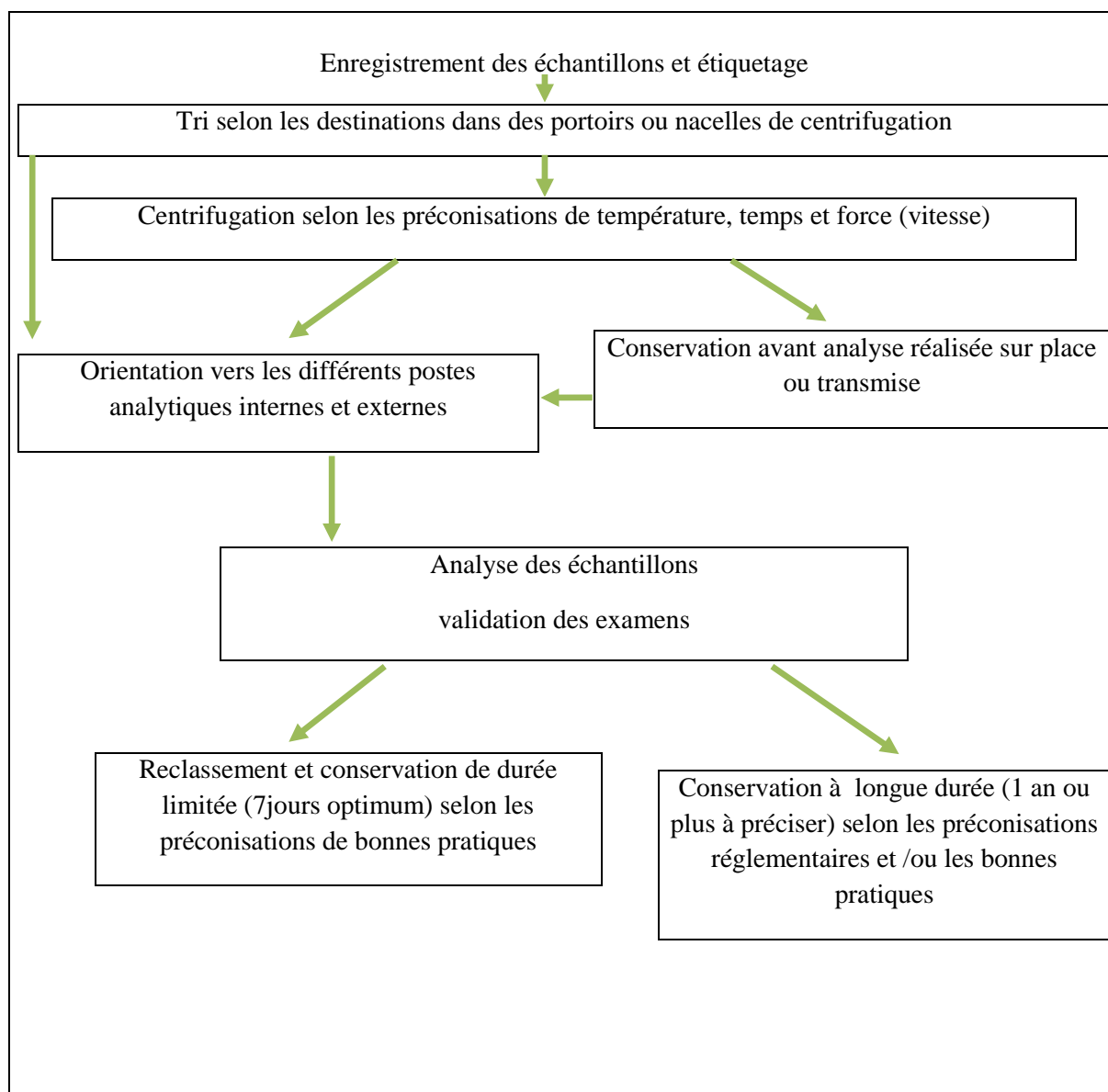


Figure 02 : Traitement des échantillons biologiques après le prélèvement [33].

3.3.3. Fiabilité des résultats de l'analyse biochimique

La fiabilité d'une méthode apprécie la confiance qu'on doit lui accorder.

Les critères de fiabilité sont classés en trois groupes :

- ✓ Les critères statistiques : Précision (fidélité), pouvoir de détection.
- ✓ Les critères opérationnels : L'exactitude.
- ✓ Les critères fonctionnels : Sensibilité et spécificité.

L'exactitude et la précision d'une méthode doivent nécessairement avoir été évalués ou réévalués de manière satisfaisante par un contrôle journalier à partir d'un sérum de contrôle [41,42].

3.4. Le traitement statistique des résultats obtenus

Les documents officiels de l'IFCC-LM et du CLSI ont décrit trois méthodes statistiques différentes : dont le choix de l'une ou l'autre pour la réalisation d'une étude particulière se fait en fonction de l'objectif de l'étude et de la taille de l'échantillon.

- **Méthode paramétrique** : Elle est applicable à des populations dont la distribution est normale ou gaussienne (rarement le cas en biologie). Elle est déterminée entièrement par deux paramètres, la moyenne et l'écart type. L'intervalle de référence est alors donné par: $m \pm 1,96$ au risque $\alpha = 5\%$ Avec m =moyenne des valeurs, X_i les valeurs observées (ou obtenues) ; s =écart-type.
- **La méthode non paramétrique des quantiles** : C'est la méthode que recommande actuellement l'IFCC-LM, elle est appliquée lorsque la distribution ne suit pas la loi normale. Elle exige un nombre d'individus suffisant (≥ 120). Il s'agit d'aligner les valeurs obtenues par ordre croissant et éliminer à 2,5% des valeurs basses et 2,5% des valeurs hautes, soit 5% des valeurs. Les valeurs restantes constituent l'IR qui contient 95% des valeurs, avec des limites de référence supérieures et inférieures.
- **La méthode robuste** : Récemment introduite dans le dernier document de l'IFCC/CLSI. Elle est utilisée lorsque le nombre de sujets est limité. Elle n'exige pas une distribution gaussienne. Sur le plan statistique, c'est une méthode proche de la méthode paramétrique, sauf qu'elle mesure la position et la dispersion au lieu de la moyenne et de l'écart-type [12] [35] [43].

3.4.1. Elimination des valeurs aberrantes

Il convient de bien se rappeler que l'estimation des limites de référence suppose que l'ensemble des VR mesurées représente un groupe homogène.

En principe, les valeurs aberrantes ne doivent pas être retrouvées si la sélection des individus de référence est faite correctement et si l'étape analytique est bien contrôlée.

On imposera une révision des critères d'exclusion et d'inclusion, si leur nombre est trop élevé.

Pour les valeurs aberrantes deux cas de figure peuvent se présenter :

- Ou bien ces valeurs se trouvent à l'intérieur de la distribution (exemple : erreur analytique) donc quasiment indétectables ;
- Ou bien elles sont situées à l'extérieur et sont de ce fait facilement repérables.

➤ Traitement des valeurs aberrantes :

- ✓ La première étape : Il s'agit d'une inspection visuelle de la distribution ;
- ✓ La deuxième étape : Utilisation d'une méthode statistique. Les plus populaires sont la méthode de Dixon, la méthode de Tukey, la méthode de Grubbs.

❖ **Méthode de Dixon**

Principe : Classer les observations n_1, n_2, \dots, n_n selon un ordre croissant (figure 03) ; la valeur suspecte est soit n_1 ou n_n (la plus petite ou la plus grande de la série).

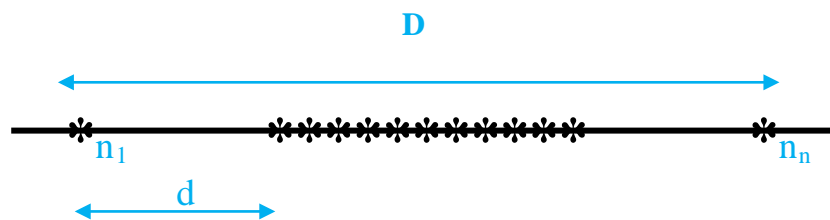


Figure 03 : schéma représentant la méthode de Dixon

n_1 est une valeur aberrante si $d > 1/3$ de D .

❖ **Méthode Tukey**

Cette méthode suppose que la distribution soit gaussienne, ce qui n'est pas le cas pour la plupart en biologie clinique. Donc, on procède la plupart du temps à une modification préalable en prenant en considération seulement les valeurs de l'intervalle regroupant 50 % des valeurs centrales de l'IR.

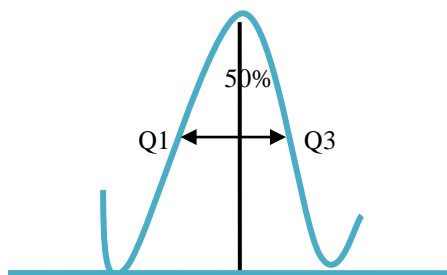


Figure 04: Schéma représentant la méthode de Tukey

Les nouvelles bornes sont calculées comme suit :

- $Q3 - Q1 = IIQ$;
- Borne basse: $Q1 - 1,5IIQ$;
- Borne haute: $Q3 + 1,5IIQ$.

Tous les points inférieurs à la borne basse ou supérieurs à la borne haute seront considérés comme des valeurs aberrantes [12] [20] [26] [27].

3.4.2. Intervalle de confiance

Les limites de référence calculées ne sont qu'une estimation des centiles de la population étudiée. Calculer l'IC permet donc de valider le nombre d'individus retenus. C'est l'intervalle qui contient la vraie valeur (une estimation objective de la distribution). Il est déterminé à 90% pour chaque limite en utilisant le 5^{ème} et le 95^{ème} quartile de la distribution de référence. Il doit être généralement inférieur à 0,2 fois la largeur de l'IR concerné. Il est toujours possible à l'utilisateur d'élargir la taille de l'échantillon, si l'IC paraît trop large [4,12].

3.5. Mode d'expression des valeurs de référence

Dans le compte rendu des résultats, les VR sont présentées par :

- Les deux limites de référence supérieure et inférieure. Pour perfectionner la lisibilité des rapports, un astérisque ou un surlignage en grisé sont souvent employés afin d'attirer l'attention du clinicien si la valeur observée dépasse un seuil fixé par le biologiste (qui peut être un seuil de décision).
- Deux règles conditionnent l'expression des valeurs :
 - La première : Tout chiffre apparent dans la présentation des limites de référence doit avoir une signification. Ainsi, le nombre de décimales sera donc fonction de l'écart type :

- ✓ Pour un écart type de l'ordre de l'unité, on ne met pas de chiffre après la virgule.
- ✓ Pour un écart type de l'ordre du dixième d'unité, on met un chiffre après la virgule ; et ainsi de suite.
- La deuxième règle : Il est inutile d'exprimer une valeur avec une précision qui dépasse les nécessités du diagnostic [27,44].

4. Protocole de transférabilité des intervalles de référence

La procédure de base recommandée par le CLSI et l'IFCC se trouve inadaptée à la pratique courante des laboratoires de biologie médicale suite aux difficultés rencontrées lors de son utilisation (protocole trop complexe à mettre en œuvre).

Actuellement, il n'existe pas de méthode simple et universelle ; La principale difficulté vient de la sélection de la population et de la définition d'un individu en « bonne santé ».

Pour tenter de contourner cette difficulté, il est proposé de procéder seulement à un transfert des IR publiées à l'usage des laboratoires. Il s'agit d'une simple vérification des limites de référence proposées par d'autres laboratoires ou de fabricants du diagnostic in vitro. Cependant, certaines conditions doivent être acceptées, notamment que les processus de sélection de la population et de mesure (pré analytique et analytique) soient similaires pour que la procédure de transfert soit acceptable.

Plusieurs cas de figure ont été proposés dans la version révisée des recommandations IFCC/CLSI [12] [25] [26] [45] [46].

4.1. Premier cas : comparaison de systèmes analytiques

Il s'agit d'un transfert à l'intérieur du même laboratoire vers un autre couple méthode-instrument, ne nécessitant pas donc la sélection d'une population de référence.

Protocole

Des sérums frais de patients sont utilisés en veillant à respecter l'étendue du domaine de mesure de la méthode concernée. On calculera ensuite l'équation de la droite de régression (pente, ordonnée à l'origine, incertitude) et le coefficient de corrélation. La précision de chaque méthode devra être du même ordre de grandeur et les calibrants similaires.

Deux cas de figure peuvent se présenter :

- ✓ Il n'existe pas de différence systématique entre les deux méthodes :
- la pente de la droite de régression est voisine de 1,0 ($\pm \%$) ;
- l'ordonnée à l'origine (positive ou négative) est faible, inférieure aux critères définis ;
- l'étendue du domaine de mesure est similaire.

Dans ce cas, l'IR de la première méthode peut être utilisé pour la nouvelle.

- ✓ Il existe une différence systématique caractérisée entre les deux méthodes :
- les données des comparaisons sont homogènes ;
- la pente de la droite de régression s'écarte de 1 de plus de ($\pm \%$)
- l'ordonnée à l'origine (positive ou négative) est faible, inférieure aux critères définis ;
- l'étendue du domaine de mesure est similaire.

En conséquence, les limites de référence pour la nouvelle méthode peuvent être recalculées en utilisant l'équation de la droite de régression.

4.2. Deuxième cas : comparaison de populations

Elle se fait lorsqu'un laboratoire souhaite transférer les IR établis par un autre laboratoire ou un fabricant de matériel ou de réactifs ayant le même système analytique

Les dernières recommandations de l'IFCC-LM et du CLSI proposent plusieurs approches :

4.2.1. Méthode subjective

Les principaux critères à prendre en compte sont :

- Les critères géographiques et démographiques ;
- Les procédures préanalytiques et analytiques ;
- La population de référence (description et précision du protocole utilisé) ;
- La méthode statistique utilisée pour déterminer l'IR.

Si ces critères de l'étude originelle sont en cohérence avec les conditions de travail et la population du laboratoire, l'IR original peut être transféré sans vérification.

La principale limite est la disposition de l'ensemble des informations requises qui reste difficile [6,12].

4.2.2. Vérification de l'intervalle de référence

Si l'un des éléments de la méthode citée précédemment n'est pas applicable, le laboratoire doit vérifier l'IR communiqué ou publié (valeurs d'un autre laboratoire, articles scientifiques, etc.).

Protocole :

- Sélection d'une série de 20 individus de référence ;
- Détermination des VR avec une méthode statistique ;
- Elimination des valeurs aberrantes ;
- L'IR est validé, si au moins 18 des VR obtenues dans le laboratoire « receveur » concordent avec l'IR du laboratoire « donneur » ;
- Une nouvelle sélection de 20 individus de référence est analysée si le nombre de résultats en dehors des limites proposées est égal à 3. Ensuite, le même protocole que précédemment est appliqué ;
- Si quatre résultats ou plus sont en dehors des limites proposées, il convient de :
 - Réviser la procédure analytique ;
 - Revoir la sélection de la population de référence ;
 - Déterminer les limites de référence de la méthode utilisée suivant le protocole originel [4] [12] [25].

CHAPITRE II
LES PARAMETRES
BIOCHIMIQUES DE
L'ETUDE

1. Paramètres du bilan rénal

1.1 L'urée sanguine

1.1.1 Généralités

L'urée (figure 04) est le produit final du catabolisme protéique chez l'homme. C'est une molécule très diffusible à travers la membrane des cellules ayant la même concentration dans le plasma et les éléments figurés du sang [46, 47].

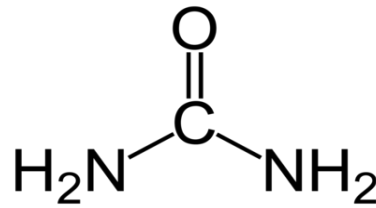


Figure 05: Structure chimique de l'urée [48].

L'uréogénèse a lieu dans le foie à partir du groupement NH₃ suite à la désamination des acides aminés. L'urée est éliminée par le rein par filtration glomérulaire et sa réabsorption tubulaire est partielle et passive [46].

1.1.2 Variations physiopathologiques

1.1.2.1 Intervalles de référence

Tableau 05 : Intervalles de référence de l'urémie [49, 50].

Catégories de population	IR publiés en littérature (g/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (g/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (g/L)
Nourrisson	0,07- 0,33	0,06 - 0,27	0,1 - 0,5
Enfant/adolescent	M : 0,15 - 0,40, F : 0,12 - 0,38	M : 0,15 - 0,40 F : 0,13 - 0,35	
Adulte	M : 0,18 - 0,45 , F : 0,15 - 0,42	M : 0,16 - 0,48 F : 0,12 - 0,39	
Personne âgée	0,20 - 0,50	/	

M : Masculin ; **F** : Féminin

Facteur de conversion : g/L×16,67= mmol/L.

1.1.2.2. Variations physiologiques

- **Age**
 - Valeurs élevées à la naissance (insuffisance rénale néonatale) puis diminuent 4 jours après et chez les nourrissons (-30%).
 - Augmentation des valeurs au-delà de 55 ans (+20%).
- **Sexe** : taux plus bas de 5% chez la femme.
- **Grossesse** : Diminution de l'urémie pendant la grossesse.
- **Régime végétarien** : Diminution.
- Une augmentation de l'urémie s'observe en cas d'hypercatabolisme protidique (fièvre, corticothérapie, jeûne ,...etc), d'activité physique prolongée ou en cas de régime hyperprotidique [51, 52].

1.1.2.3. Variations pathologiques

- **Élévation de l'urée**: L'urée constitue un marqueur imparfait de la filtration glomérulaire.

- ✓ **IRA**

Au cours des IRA fonctionnelles (ou pré-rénales), une élévation proportionnellement plus importante de l'urée que de la créatinine est habituelle, et le rapport urée/créatinine plasmatiques est > 100 en notation molaire. Il est proche de 50 si l'IRA est organique.

- ✓ **IRC**

Le dosage de l'urée sanguine n'est plus prescrit pour objectiver une IRC, car il est peu sensible (l'urée sanguine ne dépassant les limites de la normale que pour une réduction néphrotique de plus de moitié) et peu spécifique.

- **Diminution de l'urée**

- ✓ **IH et cirrhose** : Une chute du taux de l'urémie au-dessous de 0,12 g/L chez l'adulte avec une chute du taux de l'urée urinaire s'observe au stade terminal des grandes IH [46, 53].

1.1.3. Exploration

1.1.3.1 Objectifs du dosage

- Le dosage isolé de l'urée permet d'explorer le métabolisme des protéines.
- Le dosage conjoint urée-créatininémie permet d'évaluer la fonction rénale [47].

1.1.3.2 Phase pré analytique

Tableau 06 : Précautions à prendre avant le dosage de l'urée sanguine [52].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Sang total veineux recueilli sans ou avec un ATC (sel d'héparine ou d'EDTA).	- A jeun (augmentation en post prandiale).	- Ne pas utiliser un ATC de fluorure en cas d'emploi de la technique de dosage enzymatique à l'uréase.	- 1 jour à température ambiante - 7 jours à +4°C - au moins 6 mois congelé à -20°C

1.1.3.3 Méthodes du dosage :

➤ Méthodes enzymatiques (les plus utilisées)

- ✓ Technique à l'uréase couplée à une réaction colorée.
- ✓ Technique à l'uréase détermination UV : Cette technique est réalisée en cinétique ou en point final.
- ✓ Technique à l'uréase : Appareils à électrode.

➤ Méthode à la diacétylmonoxime (abandonnée) [46].

1.2 La créatinine sanguine

1.2.1 Généralités

La créatinine est produite de façon quotidienne en quantité constante, issue de la dégradation de la créatine musculaire (dépendante de la masse musculaire).

La créatine est synthétisée au niveau du foie et du rein, elle est libérée dans le plasma et captée par le muscle qui la convertit en créatine phosphate (réservoir de phosphate à haute énergie). La créatine et la créatine phosphate peuvent se déshydrater spontanément pour

donner la créatinine. A noter néanmoins qu'une quantité exogène apportée par l'alimentation (viande) vient s'ajouter à celle produite par l'organisme.

Toute variation de la clairance a la créatinine renseigne directement sur l'état de filtration rénale (estimation du DFG) puisqu'elle est éliminée essentiellement par le rein sans réabsorption ni sécrétion (ou très peu) par le tubule [53, 54].

1.2.2 Variations physiopathologiques

1.2.2.1 Intervalles de référence

Tableau 07: Intervalles de référence de la créatinine sanguine [49, 55].

Catégorie de population	IR publiés en littérature (mg/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (mg/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (mg/L)
Nouveau né	2 - 5	1,7 - 4,5	4 - 12
Enfant	3 - 8	3,5 - 6,6	
Adolescent	4 - 10	4,2 - 8,4	
Adulte	M : 7-13 , F : 6-11	M : 7,2 – 11, F : 5,5-10,2	

M : Masculin ; **F** : Féminin

Facteur de conversion : $mg/L \times 8,8 = \mu mol/L$.

1.2.2.2. Variations physiologiques

- **Age** : Augmentation en fonction de l'âge.
- **Sexe** : Valeurs élevées chez l'homme.
- **Grossesse** : Lors de la grossesse, en raison de l'élévation physiologique du débit sanguin rénal, la créatinine plasmatique s'abaisse [53, 56].

1.2.2.3. Variations pathologiques

➤ **Hypocréatininémie**

Amaigrissement, postopératoire et patients traités par corticostéroïdes.

➤ **Hypercréatininémie**

- ✓ **IRC et IRA**

La créatinine détecte mal l'insuffisance rénale débutante, elle est utilisée pour estimer le DFG, et permet de suivre une IRC. Le diagnostic d'IRA repose sur l'élévation rapide de la créatinine.

✓ **Rhabdomyolyse**

1.2.3 Exploration

1.2.3.1. Objectifs du dosage

- Estimation du DFG par des formules (MDRD, CKDEPI) ou dosage simultané de la créatinine sur plasma et urines des 24 heures pour déterminer la clairance de la créatinine.
- Evaluer la fonction rénale et Recherche d'une insuffisance rénale au cours des affections retentissant sur le rein : HTA, diabète sucré, myélome, lupus etc.
- Moduler la posologie d'un médicament à élimination rénale, et surveillance d'un traitement utilisant des médicaments potentiellement néphrotoxiques : IEC, diurétiques, antalgiques, antirétroviraux, etc [53] [56] [57].

1.2.3.2. Phase pré analytique

Tableau 08 : Précautions à prendre avant le dosage de la créatininémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Sang capillaire ou sang veineux (au pli du coude). - Sérum ou plasma hépariné obtenu par centrifugation du sang total recueilli avec ou sans ATC	- Le matin (variations nyctémérales). - A jeun : le jeûne doit être modéré car l'acétoacétate produit au cours du jeûne interfère sur de nombreuses techniques de dosages.	- Interférence positive, par l'hémolyse, l'acétoacétate et une - Interférence négative avec les prélèvements ictériques, pouvant conduire à des valeurs quasiment nulles chez le nouveau-né.	- Sur sang total à température ambiante : 48 heures ; - Sur plasma à température ambiante ou à +4°C : 7 jours ; à -20°C : plusieurs mois.

1.2.3.3. Méthodes du dosage

- **Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé** : La plus utilisée.
- **Méthodes enzymatiques**
 - ✓ Méthode enzymatique lecture UV.
 - ✓ Action d'une oxydase spécifique [46].

2. L'acide urique

2.1. Généralités

L'acide urique (figure 07) est le produit final de la dégradation des bases puriques (guanine et adénine). Les purines proviennent essentiellement de la purinosynthèse endogène, du catabolisme des acides nucléiques, et de l'alimentation.

L'acide urique ou 2-6-8 trihydroxypurine est composé d'un noyau imidazole et d'un noyau pyrimidique [59, 60].

Il existe sous deux formes, déterminées par les conditions du milieu :

- Une forme moléculaire (acide urique) ;
- Une forme ionisée (urate).

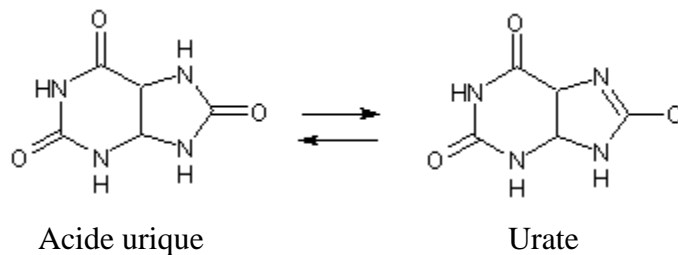


Figure 06: L'acide urique en équilibre avec l'urate [61].

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination de l'acide urique. Elle comporte un processus complexe de filtration glomérulaire, de réabsorption au niveau du TCP, puis de sécrétion au niveau du TCD. L'élimination intestinale se fait grâce à l'uricase de la flore bactérienne qui transforme l'acide urique en allantoïne [46, 59].

2.2. Variations physiopathologiques

2.2.1. Intervalles de référence

Tableau 09: Intervalles de référence de l'acide urique sanguin [49, 60].

Catégories de population	IR publiés en littérature (mg/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (mg/L)	IR adopté au laboratoire TIZI OUZOU (mg/L)
Enfant	20 - 50	26 - 58	24 - 60
Adulte	M : 35 - 70 , F : 25 - 60	M : 38-80 , F : 26-58	

M : Masculin ; **F** : Féminin

Facteur de conversion : $\text{mg/L} \times 5,9 = \mu\text{mol/L}$.

2.2.2. Variations physiologiques

- **Age** : Elevé à la naissance puis baisse rapidement. Augmentation à l'adolescence en particulier chez les garçons.
- **Sexe** : Il est élevé de 20 à 30% chez l'homme adulte et se trouve variable chez la femme en fonction de la phase du cycle menstruel (augmentation pendant la phase folliculaire).
- **Grossesse** : Diminution pendant les cinq premiers mois (augmentation de la clairance) puis augmente à nouveau (prééclampsie).
- **La saison** : 5 à 7 % plus élevé en été.
- **Le poids** : Augmentation avec le poids chez l'adulte (surtout pour les poids >80 kg).

2.2.3. Variations pathologiques

- **Hypo-uricémie** (< 25 mg/L, soit 150 $\mu\text{mol/L}$)
L'hypo-uricémie a trois causes :
 - Un traitement médicamenteux (allopurinol, probénécide) ;
 - Une diminution de synthèse en rapport avec une IH sévère ou un déficit héréditaire en xanthine oxydase (très rare) ;
 - Une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique (tubulopathies).
- **Hyperuricémie** (> 70 mg/L, soit 416 $\mu\text{mol/L}$)

Les hyperuricémies sont souvent révélées par des complications de surcharge, liées au dépôt de l'acide urique à l'origine de la goutte avec des atteintes rhumatologiques, urologiques, néphrologiques. Elle résulte soit d'un excès de production, soit d'un défaut d'élimination, soit l'association des deux, elle est soit :

- Primitive : Maladie Lysch-Nyhan (déficit en HGPRT) ;
- Secondaire : Elle s'observe au cours des affections suivantes : IRC, acidose métabolique, grands catabolismes cellulaires,...etc.

2.3. Exploration : Elle est très simple, associant dosages sanguin et urinaire.

2.3.1. Objectifs du dosage

- Suivi de nombreuses affections : goutte, IRC, syndromes myéloprolifératifs,....etc.
- Contrôle de nombreux traitements (le pyrazinamide ou l'allopurinol) ainsi que les traitements chimiothérapeutiques, radiothérapeutiques,....etc [46] [52] [53].

2.3.2. Phase pré analytique

Tableau 10 : Précautions à prendre avant le dosage de l'uricémie [52].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
<ul style="list-style-type: none"> - Sang veineux recueilli sans ATC ou sur héparine. - L'oxalate et le fluorure sont à proscrire car ils inhibent l'uricase. 	<ul style="list-style-type: none"> - De préférence à jeun et au repos (L'uricémie augmentant après les repas, les excès alcooliques et les efforts physiques importants). 	<ul style="list-style-type: none"> - Cas particulier des patients traités par uricolytiques : l'effet de l'uricase se poursuit in vitro. Dans ce cas envoyer immédiatement le prélèvement au laboratoire dans la glace. L'ensemble de ces étapes doit être inférieur à 1heure. -Il est possible également de prélever sur tube spécial contenant de l'acide perchlorique pour éliminer l'uricase par déprotéinisation. 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 jours à température ambiante • 7 jours à +4°C • 6 mois à -20°C - Dans le cas d'un traitement par les uricolytiques : pas de conservation possible au-delà d'une heure à +4°C et 48 heures à -20°C.

2.3.3. Méthodes du dosage

- **Méthode par dilution isotopique spectrométrie de masse.**
- **Méthode chromatographique :** CLHP en phase inverse couplée à un spectrophotomètre.
- **Méthodes chimiques**
 - ✓ Méthode de Folin et Denis ;
 - ✓ Méthode fluorométriques.
- **Méthodes enzymatiques :** recommandées par SFBC et AACC.
 - ✓ Méthode sans réactions annexe :
 - **Méthode de Kalckar** (méthodes recommandées).
 - ✓ Méthode avec réaction annexe :

- **Utilisant la peroxydase :** C'est la technique est la plus populaire avec 84 % d'utilisateurs.
- **Utilisant la catalase :** Technique employées par 10,8 % des laboratoires [46, 61].

3. Ionogramme sanguin

3.1. La natrémie (sodium)

3.1.1. Généralités

Le sodium est le cation majoritaire du milieu extracellulaire (95%). La natrémie participe à la régulation de l'équilibre acido-basique et aux mouvements de l'eau dans l'organisme. Sa détermination en biologie clinique occupe une place fondamentale. Elle est le reflet de l'électrolytémie totale, et de la pression osmotique efficace du plasma. Son élimination se fait essentiellement par voie rénale, régulée par l'aldostérone (système rénine_angiotensine_aldostérone) et le peptide antinatriurétique [47, 62].

3.1.2. Variations physiopathologiques

3.1.2.1. Intervalles de référence

Tableau 11: Intervalles de référence du sodium sanguin [53, 49].

Sodium	IR publiés en littérature	IR établis par un laboratoire européen accrédité	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU
mmol/L (mEq/L)	138 - 142	136 - 145	135 - 145

3.1.2.2. Variations physiologiques

- **Age :** Variations plus importantes chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte.
- **Sexe :** Il n'y a pas de variations en fonction de du sexe.
- **Régime alimentaire :** Une certaine variabilité biologique peut être due à l'influence d'un régime hyper sodé ou au contraire celle d'un régime désodé prolongé.
- Les diurétiques thiazidiques peuvent induire une hyponatrémie, contrairement aux corticoïdes au long cours, responsables d'une hypernatrémie.

3.1.2.3 Variations pathologiques

➤ Hyponatrémie (sodium sanguin < 135 mmol/l)

L'hyponatrémie, est souvent signe d'hyperhydratation intracellulaire, qui s'observe lors :

- D'une diminution de la quantité de sel, par pertes digestives (vomissements, diarrhée), par pertes rénales (prise de diurétiques, insuffisance rénale, insuffisance surrénalienne);
- D'une augmentation de la quantité d'eau, par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, en cas d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou hépatique. Il existe des pseudo-hyponatrémies en cas d'hyperglycémie, d'hyperprotidémie ou d'hyperlipidémie [47] [53] [58].

➤ Hypernatrémie (sodium sanguin > 145 mmol/L)

L'hypernatrémie, signe de déshydratation intracellulaire, s'observe lors :

- D'une perte nette d'eau (diarrhée, vomissements, sudation importante, exercice intense, diabète insipide, diabète sucré, diminution de l'apport d'eau ou de la soif chez le nourrisson et le sujet âgé) ;
- D'une rétention sodée : hyperaldostéronisme primaire, syndrome de cushing...etc ;
- D'une augmentation de prise de sel ou d'un traitement par les hormones minéralocorticoïdes.

3.1.3. Exploration

3.1.3.1. Objectifs du dosage

- Recherche d'un trouble de l'hydratation ou d'un déséquilibre acido-basique.
- Evaluation des maladies du rein, du tube digestif et des glandes endocrines.
- Surveillance des traitements au long cours par les diurétiques, les anti-inflammatoires, les perfusions et les dialyses.
- Examen quasi systématique en pratique hospitalière [47, 53].

3.1.3.2. Phase pré analytique

Tableau 12 : Précautions à prendre avant le dosage de la natrémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Tube sec ou de préférence sur tube hépariné (pas d'héparinate de sodium) de sang veineux ou de sang artériel prélevé lors de la mesure des gaz du sang et du pH. -L'EDTA est à proscrire, ainsi que tous les ATC liquides.	-Il n'est pas influencé par la position du sujet (debout /alité) ou par une stase veineuse.	- Signaler toute lactescence ou une hyperprotidémie, qui conduisent à de fausses hyponatrémies avec la plupart des méthodes du dosage.	- Plasma ou sérum décanté : A +4°C : 1 semaine A -20°C : plusieurs mois

3.1.3.3 Méthodes du dosage :

- **Photométrie de flamme par émission** : c'est la technique de référence.
- **Potentiométrie.**
- **Techniques colorimétriques**: peu utilisées
- **Techniques enzymatiques** : peu utilisées [62].

3.2 La kaliémie (potassium)

3.2.1. Généralités

Le potassium est le principal cation intracellulaire ayant un rôle important dans un grand nombre de processus cellulaires. Pour une intégrité des propriétés électriques des membranes cellulaires dans les tissus excitables (muscles, nerfs) et non excitables (épithélium), la concentration intracellulaire du potassium se trouve élevée dans le milieu intracellulaire et faible dans le liquide extracellulaire.

La régulation des mouvements entre les deux secteurs se fait par l'insuline et les catécholamines. L'élimination est rénale (dans le tube distal), sous l'influence de l'aldostérone qui en favorise l'excrétion [56, 63].

3.2.2. Variations physiopathologiques

3.2.2.1 Intervalles de référence

Tableau 13: Intervalles de référence du potassium sanguin [49, 64].

Potassium	IR publiés en littérature	IR établis par un laboratoire européen accrédité	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU
mmol/L (mEq/L)	3.5 - 4.9	3,5 - 5,1	3,5 - 5,0

3.2.2.2. Variations physiologiques

- **Age** : hyperkaliémie chez le nouveau-né et le nourrisson.
- Existence d'un rythme circadien.
- **Sexe** : Il n'existe pas de variations en fonction du sexe.
- **Rythme saisonnier** : baisse lors d'une longue exposition à la chaleur.
- **Régime** : augmentation suite à une consommation excessive des fruits (30%).
- Abaissement après un exercice physique prolongé.
- Variations mesurées chez certains patients prenant certains médicaments : AINS, bêtabloquants.

3.2.2.3. Variations pathologiques

- **Hyperkaliémies ($K^+ > 5,3$ mmol/L)**

L'hyperkaliémie est relativement rare car les mécanismes d'excrétion urinaire sont puissants

Cause :

- Apports excessifs de potassium exogène ;
- Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) ;
- Hémolyse, chimiothérapie ;
- Exercice intense, rhabdomyolyse ;
- Insuffisance rénale importante (nécrose tubulaire) ;
- Traitement par diurétiques hyperkaliémiantes (spironolactone, amiloride) ;
- Acidose métabolique ;
- Intoxication aux digitaliques.

➤ **Hypokaliémies ($K^+ < 3$ mmol/L)**

Cause :

- Apport de potassium insuffisant (anorexie, alcoolisme) ;
- Pertes digestives (diarrhée, vomissements) ou rénale ;
- Traitement par diurétiques thiazidiques ;
- Hyperaldostéronisme ou traitement corticoïde ;
- Alcalose métabolique (rétention de protons et élimination de potassium, transitoire).

3.2.3. Exploration**3.2.3.1 Objectifs du dosage**

- Paramètre d'urgence : risque vital de l'hyperkaliémie.
- Recherche d'un trouble de l'hydratation ou d'un déséquilibre acido-basique.
- Evaluation des maladies du rein, du tube digestif, des glandes endocrines.
- Surveillance des traitements au long cours par les diurétiques les anti inflammatoires, les perfusions, les dialyses.
- Examen quasi systématique en pratique hospitalière [53] [47] [58] [64].

3.2.3.2 Phase pré analytique

Tableau 14: Précautions à prendre avant le dosage de la kaliémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Tube sec ou de préférence sur tube hépariné (pseudohyperkaliémie sur sérum) de sang veineux ou de sang artériel prélevé lors de la mesure des gaz du sang et du pH. - L'EDTA est à proscrire, ainsi que tous les ATC liquides.	- Pas influencés par la position du sujet (debout /alité).	- Eviter toute hémolyse. - Toute activité musculaire au moment du prélèvement, voire simplement la pose trop prolongée d'un garrot trop serré, entraîne une fuite de potassium cellulaire. -Prévenir le laboratoire si le prélèvement a été difficile car le résultat risque d'être peu fiable.	- Sur plasma ou sérum décanté : A +4°C : 1 semaine. A -20°C : plusieurs mois.

3.2.3.3 Méthodes du dosage : idem avec les méthodes du dosage du sodium [62].

4. Paramètres du bilan phosphocalcique et magnésium

4.1. La calcémie

4.1.1. Généralités

Le calcium est l'élément constituant l'essentiel de la charge minérale du squelette chez l'homme se trouvant en quasi-totalité (99 %) dans le tissu osseux avec une fraction plasmatique minime.

Le calcium ionisé est la forme plasmatique la plus importante sur le plan physiologique et pathologique puisqu'il subit une régulation hormonale. Il intervient (en dehors de l'ossification) dans l'excitabilité neuromusculaire, dans le bon fonctionnement des systèmes enzymatiques et du transport membranaire, dans la coagulation du sang et dans l'action de différentes hormones [47, 65].

❖ Répartition dans l'organisme

Tableau 15 : Répartition du calcium dans l'organisme [66].

Le calcium total (1,3 Kg)	99% dans les os et les dents
	1% intracellulaire
	<0,1% extracellulaire
Le calcium plasmatique (2,1-2,6 mmol)	Partie liée aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine
	Partie libre, ionisée (fraction biologiquement active)

❖ Régulation hormonale de la calcémie

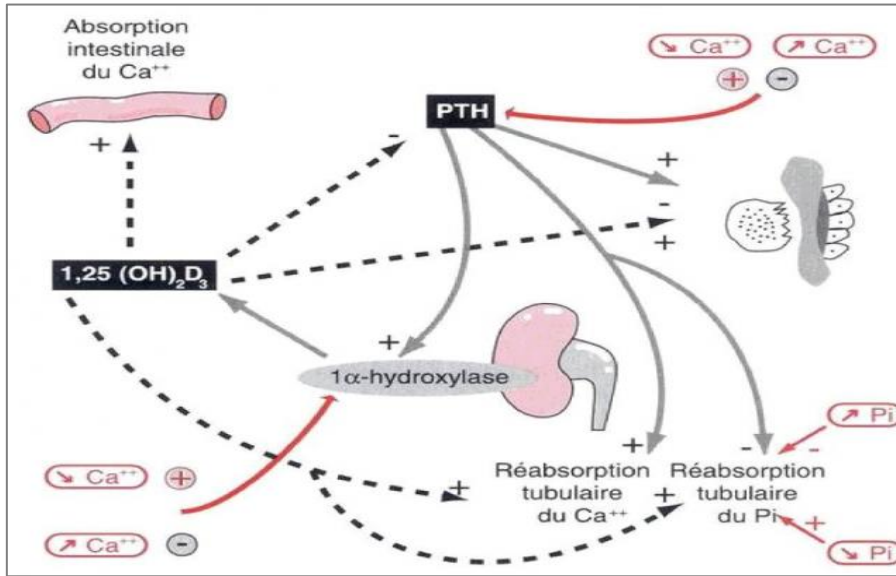


Figure 07: Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique [67].

4.1.2. Variations physiopathologiques

4.1.2.1. Intervalles de référence

Tableau 16: Intervalles de référence du calcium sanguin [49, 53].

Catégories de population	IR publiés en littérature (mg/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (mg/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (mg/L)
Nourrisson	/	84-114	80-105
Adulte	88-104	88-104	

Facteur de conversion : $\text{mg/L} \times 0,025 = \text{mmol/L}$.

4.1.2.2. Variations physiologiques

- **Age :** Valeurs plus faibles chez le nouveau-né et le nourrisson. Les variations de la calcémie en fonction de l'âge sont minimales à partir de la puberté.
- **Sexe :** Variations biologiques non significatives.
- **Grossesse :** Diminution de la calcémie au cours de la gestation (hypoalbuminémie par hémodilution).

4.1.2.3. Variations pathologiques

- **Hypercalcémies** (calcémie > 105 mg/L, soit 2,60 mmol/L)
 - ✓ Hypercalcémie légère : < 2,88 mmol/L.
 - ✓ Hypercalcémie moyenne : entre 2,88 et 3,5 mmol/L.
 - ✓ Hypercalcémie sévère : > 3,5 mmol/L (risque de coma et d'arrêt cardiaque).

Une hospitalisation en urgence est indiquée si la calcémie dépasse 3 mmol/L.

Cause :

L'hypercalcémie a plusieurs origines avec comme principales causes les cancers osseux et l'hyperparathyroïdie (95 % des cas).

- **Hypocalcémies** (calcémie < 90 mg/L, soit 2,20 mmol/L)
 - ✓ l'IRC.
 - ✓ Le déficit en vitamine D.
 - ✓ L'hypoparathyroïdie.

4.1.3. Exploration

4.1.3.1. Objectifs du dosage

- Recherche d'une hypercalcémie ou d'une hypocalcémie en cas d'insuffisance rénale ou devant des crises de tétanie chez l'enfant (spasme carpopedal, stridor, convulsions), des crampes, des picotements du pourtour de la bouche chez l'adulte.
- Suivi d'une hypoparathyroïdie, Suivi d'une ostéomalacie. Suivi d'un rachitisme chez l'enfant.
- Le plus souvent le dosage est systématique, soit pour compléter un ionogramme soit dans le cadre d'un bilan phosphocalcique [47] [56] [65].

4.1.3.2. Phase pré analytique

Tableau 17: Précautions à prendre avant le dosage de la calcémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Sang veineux recueilli sans ATC ou sur héparine : l'emploi de citrate, EDTA ou oxalate est à proscrire (surtout pour les techniques colorimétriques).	- A jeun. - Importance de la position : en position debout le calcium ionisé ne varie pas, par contre le calcium total augmente de 5 à 10%.	- Eviter le temps de pause prolongé du garrot (doit être < 1 min) pour éviter toute hémococoncentration - Le dosage de la calcémie doit être fait simultanément avec celui de l'albumine.	- 24 heures sur sang total. - 1 semaine sur plasma à température ambiante. - 3 semaines sur plasma à +4°C. (Paramètre stable)

4.1.3.3. Méthodes du dosage

➤ Méthodes physiques

- ✓ Spectrophotométrie d'absorption atomique : C'est actuellement la méthode de référence pour le dosage du calcium.
- ✓ Photométrie à émission de flamme.

➤ Méthodes colorimétriques

- ✓ Orthocrésolphtaléine : L'orthocrésolphtaléine complexon se complexe en milieu alcalin avec le calcium pour donner un complexe présentant un maximum d'absorption à 575 nm.
- ✓ Bleu de méthyl thymol : Ce réactif chélate le calcium et vire au bleu avec un maximum d'absorption à 612 nm.
- ✓ ArsenazoIII : Le complexe coloré en noir présente un maximum d'absorption à 680 nm.

- **Méthodes potentiométriques :** Le calcium total peut être mesuré par potentiométrie (prélèvements dans des conditions strictes) en utilisant une électrode sélective [68].

4.2. La phosphatémie

4.2.1. Généralités

Le phosphore est un constituant important du squelette où il est stocké avec le calcium (tableau 13). L'organisme humain adulte contient environ 600 g de phosphore. Le taux sérique

du phosphore inorganique est faible (de l'ordre de 1 mmol/L). Elle est régulée par la vitamine D et la PTH qui contrôle son élimination urinaire.

Le phosphore participe aussi aux processus énergétiques (ATP) et aux processus de régulation enzymatique et entre dans la composition des différentes molécules organiques indispensable (acides nucléique, phospholipides) [47] [68] [69].

Son métabolisme est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 18: métabolisme du phosphore [68].

Absorption	Répartition dans l'organisme	Elimination
- 65% des phosphates ingérés sont absorbés au niveau du jéjunum et de l'iléon.	- 85 % au niveau de l'os (hydroxyapatite). - 14 % dans les tissus mous. - 1 % dans les liquides extracellulaires dont le sang.	Elimination fécale : - Les selles contiennent les phosphates non absorbés et ceux contenus dans les sucs digestifs. Elimination rénale : - 90 % des Pi sont réabsorbés dans le tubule proximal sous l'effet d'une régulation hormonale et humorale.

4.2.2. Variations physiopathologiques

4.2.2.1. Intervalles de référence

Tableau 19 : Intervalles de référence du phosphore sanguin [53, 49]

Catégories de population	IR publiés en littérature (mg/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (mg/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (mg/L)
Nouveau né et nourrisson	50 - 70	43- 71	24-51
Enfant	40 - 60	37 - 53	
Adulte	25 - 45	23- 47	

Facteur de conversion : $\text{mg/L} \times 0,032 = \text{mmol/L}$.

4.2.2.2. Variations physiologiques

- **Age** : Valeurs élevées chez le nouveau-né et le nourrisson (>50%) qui diminuent par la suite chez l'enfant.
- **Sexe** : Valeurs élevées chez l'homme que chez la femme avant la ménopause.

- **Grossesse** : Le phosphore se trouve diminué chez la femme enceinte.
- Variations en fonctions de la nature de l'alimentation et de l'exercice physique.

4.2.2.3. Variations pathologiques

- **Hyperphosphatémie** (phosphore >1,60 mmol/L) ayant comme cause :
 - Insuffisance rénale ;
 - Maladies endocriniennes : Hypoparathyroïdie, ... ;
 - Autres : L'hyperphosphatémie s'observe également en cas de fractures multiples et suite à une intoxication par la vitamine D.
- **Hypophosphatémies** (<0,8 mmol/L) ayant comme origine :
 - Hyperparathyroïdie ;
 - Tubulopathies congénitales [53] [58] [68] [69].

4.2.3. Exploration

4.2.3.1 Objectifs du dosage

- Cas d'une IRC ou d'une hyperparathyroïdie.
- Suivi des traitements cytolytiques, et des traitements par les diphosphonates [56, 69].

4.2.3.2 Phase pré analytique

Tableau 20 : Précautions à prendre avant le dosage de la phosphorémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Transmission
-Sang veineux recueilli sans ATC ou sur héparine : l'emploi de citrate, EDTA ou oxalate est à proscrire (interférence sur la technique de dosage).	- le matin (existence de variations nyctémérales) et à jeun.	-Eviter l'hémolysés (phosphate intra-érythrocytaires). -Eviter les contaminations par certains détergents	-Centrifugation rapide du prélèvement (avant 2 heures). - La phosphorémie est stable : <ul style="list-style-type: none"> • à +4°C 7 jours et • à -20°C plusieurs mois

4.2.3.3. Méthodes du dosage

C'est le phosphore minéral sérique qui est dosé par :

- Réduction du phosphomolybdate (la plus utilisée) : dont la lecture photométrique se fait à 660 nm. Les réducteurs les plus utilisés sont le sulfate ferreux et l'hydroxylamine.
- Méthodes enzymatiques : Plusieurs techniques ont été proposées [56, 68].

4.3. Magnésium sanguin

4.3.1. Généralités

Le magnésium est un cation intracellulaire présent essentiellement dans l'os (65%) avec une faible fraction plasmatique (1%) qui circule sous forme ionisée (Mg^{2+}) ou liée aux protéines (tableau 15).

Tableau 21 : Formes du magnésium sérique [70].

forme		pourcentage
Diffusible	ionisée	55%
	Complexée (lié à des anions comme les phosphates, citrate ou lactate)	10 à 15%
Non diffusible (lié aux protéines)		30 à 35 %

Le magnésium joue un rôle important dans l'organisme participant avec le calcium, à la structure de l'os et comme cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques.

L'absorption intestinale (principalement au niveau du jéjunum et de l'iléon) est favorisée par un régime riche en protéines, l'acidité gastrique, la sécrétion de parathormone, la vitamine D et se trouve diminuée par un régime riche en acides gras, en phosphates et en phytates. Elle se fait en présence des mêmes facteurs régulant l'absorption calcique.

Le magnésium se trouve surtout en milieu intracellulaire (dans les mitochondries principalement). Une grande partie du magnésium ingéré (plus de 50%) est éliminée dans les fèces chez l'adulte [56, 70].

4.3.2. Variations physiopathologiques

4.3.2.1 Intervalles de référence

Tableau 22 : Intervalles de référence du magnésium sanguin [49, 71].

Catégories de population	IR publiés en littérature (mg/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (mg/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (mg/L)
Nourisson	20 - 27	15,8 - 24,9	18 - 23
Enfant et adulte	15 - 25	18 - 23	

Facteur de conversion : $\text{mg/L} \times 0,041 = \text{mmol/L}$.

4.3.2.2 Variations physiologiques

- **Age :** Les variations en fonction de l'âge sont faibles. Elles sont plus importantes chez le nourrisson. Les taux circulants varient en fonction des apports.
- **Grossesse :** Le magnésium sanguin peut augmenter au cours de la grossesse.

4.3.2.3 Variations pathologiques

- **Hypermagnésémie** ($\text{Mg} > 1,2 \text{ mmol/L}$)

Ayant comme origine :

- L'insuffisance rénale ;
- L'intoxication iatrogène (traitement de l'éclampsie par injections de sérum glucose magnésie hypertonique intraveineux).

- **Hypomagnésémie** ($\text{Mg} < 0,7 \text{ mmol/L}$)

Ayant comme origine :

- Diminution de la réabsorption tubulaire en pathologie rénale ;
- Maldigestion, malabsorption intestinales et pertes digestives en cas de diarrhées ou de fistules ;
- L'allaitement prolongé ;
- Brûlures étendues [53] [58] [70].

4.3.3. Exploration

4.3.3.1 Objectifs du dosage

- Rechercher d'une hypermagnésémie.

- Dépister une éventuelle carence [71].

4.3.3.2 Phase pré analytique

Tableau 23: Précautions à prendre avant le dosage de la magnésémie [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
<ul style="list-style-type: none"> - Sang total obtenu par ponction veineuse et recueilli sur tube sec (dosage sur sérum) ou avec de l'héparine (dosage sur plasma ou globules rouges). - Proscrire l'utilisation d'EDTA ou d'agents chélateurs, oxalate, citrate, (surtout pour les techniques colorimétriques). 	<ul style="list-style-type: none"> - De préférence le matin. - Eviter la pose prolongée d'un garrot : 35% du magnésium sont liés aux protéines, donc modifiés par la stase veineuse. 	<ul style="list-style-type: none"> - La concentration intra-globulaire du magnésium est trois fois supérieure à sa concentration plasmatique : - Rejeter de l'hémolysés. - Centrifuger rapidement le prélèvement et décanter le plasma en cas de dosage différé. 	<ul style="list-style-type: none"> - Paramètre stable, conservation sur plasma : • 1 semaine à température ambiante • 3 semaines à +4°C et un an à -20°C.

4.3.3.3 Méthodes du dosage

- **Spectrophotométrie d'absorption atomique** (méthode de référence).
- **Les méthodes colorimétriques** : sont les plus utilisées en employant comme indicateur Coloré la calmagite (77,9 %) ou le magon (11,4 %).
L'EGTA et le cyanure de potassium éliminent les interférences du calcium et des métaux [70].

5. Le fer sérique

5.1. Généralités

Le fer est un oligo-élément indispensable pour l'organisme. C'est l'ion central de l'hème, qui constitue la fraction non protéique de l'hémoglobine, de la myoglobine et des cytochromes. Il intervient essentiellement dans l'érythropoïèse et de nombreux mécanismes physiologiques tels que le transport d'oxygène, le transport d'électrons ou la synthèse d'ADN [72] [73] [74].

Chez un adulte sain, l'organisme renferme environ 4 g de fer (tableau 21) sous deux formes :

Tableau 24: Répartition du fer dans l'organisme [73].

Forme		Quantité(g) et %
Fer héminique (Fe ²⁺) l'état ferreux	Hémoglobine	2,4 (60 %)
	Myoglobine	0,2 (5 %)
	Enzymes respiratoires cellulaires (cytochromes, oxydase, peroxydases, catalases,...)	0,01
Fer non héminique (Fe ³⁺) l'état ferrique	Fer plasmatique lié à la transferrine et fer des liquides extracellulaires	0,005
	Fer des réserves (ferritine, hémosidérine)	1,4 (35 %)

Le métabolisme du fer fonctionne comme un circuit fermé. L'absorption se fait essentiellement au niveau du duodénum (concerne 10% du fer ingéré) et les macrophages stockent et recyclent le fer après phagocytose des globules rouges lors de l'hémolyse physiologique. Dans le plasma le fer est redistribué grâce à la Transferrine aux tissus cibles, notamment la moelle osseuse où il sera incorporé au sein des pour la synthèse des hématies.

Les pertes sont faibles. Elles sont soit régulières (essentiellement dans la desquamation des cellules épithéliales intestinales ainsi qu'une élimination négligeable dans les urines, la bile et la peau) ou épisodiques (cas d'hémorragies, pertes menstruelles, grossesse et allaitement) [73, 74].

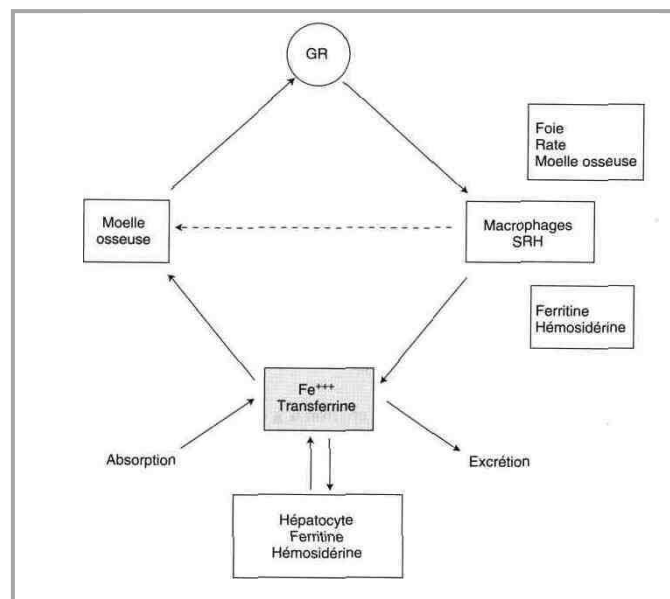


Figure 08 : Schéma général du cycle du fer [73].

5.2. Variations physiopathologiques

5.2.1. Intervalles de référence

Tableau 25 : Intervalles de référence du fer sérique [49, 53].

Catégories de population	IR publiés en littérature (µg/100 mL)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (µg/100 mL)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (µg/100 mL)
Nouveau né et nourrisson	/	16 - 115	50-160
Enfant	/	21 - 143	
Adolescent	/	27 - 174	
Adulte	65 - 180	32 - 192	

Facteur de conversion : $\mu\text{g}/100\text{mL} \times 0,179 = \mu\text{mol}/\text{L}$.

5.2.2. Variations physiologiques

- **Age :** La sidéremie est plus élevée chez le nouveau née (18-30 µmol/L) que chez l'adulte (12-30µmol/L). Les valeurs de l'adulte ne sont atteintes qu'à l'âge de 2 ou 3 ans.
- **Sexe :** Il n'existe pas de différence significative en fonction du sexe.
- **Grossesse et allaitement :** L'hyposidéremie est souvent observée.

5.2.3. Variations pathologiques

- **Les hypersidérémies**
 - ✓ **Hémochromatose génétique**
 - ✓ **Surcharges secondaires en fer**
- **Les hyposidérémies :** caractérisées par une concentration du fer sérique <10µmol/L, ayant comme origine :
 - ✓ **Les carences martiales :** Phénomène qui se manifeste par une anémie hypochrome (TCMH<27 g), microcytaire (VGM<80 fL) et arrégénérative ou peu régénérative (réticulocytes<150 g/L).
 - ✓ **Les anémies inflammatoires**

- ✓ **Les réparations d'anémie** : L'hyposidérémie transitoire est souvent rencontrée dans les anémies régénératives (post-hémorragiques ou hémolytiques), reflétant une hyperactivité médullaire réactionnelle caractérisée par une surconsommation de fer.

5.3. Exploration

5.3.1. Objectifs du dosage

- Exploration d'une surcharge en fer (génétique ou acquise).
- Suivi d'une hépatite chronique ou aigue.
- Evaluer le statut martial d'une anémie hypochrome, d'une thalassémie ou d'une dysérythropoése [71] [73].

5.3.2. Phase pré analytique

Tableau 26: Précautions à prendre avant le dosage du fer sérique [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
<ul style="list-style-type: none"> - Sang total obtenu par ponction veineuse et recueilli sur tube sec (dosage sur sérum) ou avec de l'héparine (dosage sur plasma). - Proscrire l'utilisation d'anticoagulants à base d'EDTA, oxalate ou citrate qui complexent le fer. 	<ul style="list-style-type: none"> - le matin entre 8h et 10h car il est soumis à une variation nyctémérale importante (elle est au maximum vers midi et au minimum vers minuit). - L'heure du prélèvement doit être fixe en cas d'un suivi de surcharge chronique, le matin, à jeun, en minimisant la stase veineuse. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le fer complexé suite au traitement par le Desferal (desferrioxamine) ne peut pas être mesuré directement. - Les prélèvements hémolysés sont à éviter - Utilisation du matériel à usage unique (risque de contaminations par du fer : la verrerie, les seringues, les tubes de prélèvement, , les réactifs...) 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 jours sur sérum ou plasma à température du laboratoire - 3 semaines à + 4°C - plusieurs mois à -20°C.

5.3.3. Méthodes du dosage

Le dosage du fer sérique correspond à l'état normal à la détermination du fer plasmatique lié à la transferrine et du fer non lié à la transferrine. A l'état pathologique, ce dosage peut comprendre en plus : le fer hémoglobinique(en cas d'hémolyse) le fer ferritinémique (cas de nécrose cellulaire intense) et le fer lié à d'autres protéine de transport (cas d'hémochromatose)

➤ **Méthodes physique** : rarement utilisées par les laboratoires :

- ✓ Techniques par absorption atomique.

✓ La coulométrie.

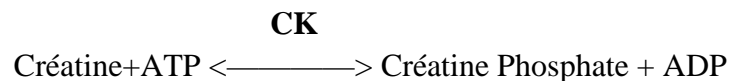
➤ **Méthodes colorimétriques** : très utilisées [73].

6. CK

6.1. Généralités

La CK, encore appelée CPK est une enzyme présente dans les mitochondries ou le cytosol des cellules circulant dans le sang normalement à un taux faible sans fonction plasmatique évidente. Elle est d'origine musculaire, myocardique et cérébrale [71, 75].

La CK intervient dans la contraction musculaire par des échanges de phosphate de l'ATP dans les tissus :



C'est une enzyme dimérique composée de deux sous-unités polypeptidiques: M (muscle) et B (brain = cerveau) qui forment en s'associant trois isoenzymes (tableau 17) : CK_{BB} ou CK₁, CK_{MB} ou CK₂, CK_{MM} ou CK₃.

Tableau 27 : Répartition des différentes isoenzymes de la CK dans l'organisme [75].

	CK _{BB}	CK _{MM}	CK _{MB}
Cerveau	100%	-	-
Muscles squelettiques	-	96%	4%
Myocarde	-	60%	40%

6.2. Variations physiopathologiques

6.2.1. Intervalles de référence

Tableau 28 : Intervalles de référence de la CK [49, 71].

Catégories de population	IR établis avec la technique IFCC à 30°C (UI/L)	IR établis avec la technique IFCC à 37°C (UI/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (UI/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (UI/L)
Nouveau né	35-145	/	/	32,0-294
Nourrisson et enfant <10ans	20 - 120	/	/	
Adulte	M : 20 - 200, F : 20-100	M : 80 – 200, F : 60 - 140	M<190, F<170	

6.2.2. Variations physiologiques

- **Age :** La CK est très augmentée chez le nouveau-né jusqu'à 1 an. Elle est plus élevée chez l'enfant (<10 ans) que chez l'adulte (activité physique plus importante).
- **Sexe :** La CK est plus faible chez la femme que chez l'homme (masse musculaire moins importante).
- **Race :** la race noire présente un taux de CK totale plus élevé.
- **Grossesse :** une légère augmentation de la CK peut survenir en fin de grossesse et au moment de l'accouchement pour se normaliser rapidement par la suite.

6.2.3. Variations pathologiques

- **Maladies musculaires**
 - ✓ **Myopathie de Duchenne :** C'est une maladie récessive, liée à l'X. L'élévation des CK est précoce mais le diagnostic de certitude repose sur la biopsie musculaire.
 - ✓ **Myopathie de Landouzy-Déjerine :** Appelée également dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante où l'élévation des CK n'est pas très importante.
 - ✓ **Myosites :** Les CK sont nettement élevées au cours des maladies musculaires inflammatoires, polymyosites et dermatomyosites, et leur dosage constitue un suivi de l'évolution sous traitement.

➤ **IDM**

Dans l'IDM, l'élévation du taux de CK dès la 3^{ème} heure avec un maximum entre la 22^{ème} et la 26^{ème} heure et retour à la normale en 3 jours environ.

6.3. Exploration

6.3.1. Objectifs du dosage

- Diagnostique et surveillance de divers troubles affectant plusieurs organes tels que l'IDM (CK et CK-MB) (remplacé par les Troponine), les myopathies (CK et CK-MM).
- Intérêt dans certaines atteintes des méninges affections du SNC avec rupture de la barrière hémato-méningée (CK-BB) [53] [71] [75].

6.3.2. Phase pré analytique

Tableau 29 : Précautions de prélèvement avant le dosage de la CK [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Transmission
- Dosage de préférence sur sérum, possible sur plasma hépariné, après centrifugation du sang total obtenu par ponction veineuse. - L'héparine, l'EDTA peuvent induire des réactions parasites avec certaines techniques de dosage.	-Dosage de la CK couplé à celui des transaminases pour une pathologie musculaire. - une injection intramusculaire est susceptible de multiplier (par 2 ou par 3). Il en est de même des efforts physiques importants précédant l'examen	- Toute hémolyse doit être évitée (libération de métabolites comme l'ATP, le glucose6P et de l'adenylate kinase, faussant le dosage. - Interférence possible en cas d'hyperbilirubinémie.	- Le dosage doit se faire immédiatement (l'activité enzymatique est très labile) - Conservation à l'abri de l'air et de la lumière. Inactivation de l'enzyme même à +4°C, réversible en présence de groupements thiols, ajoutés avant conservation ou lors du dosage. - Dans ces conditions, stabilité : 10 jours à +4°C.

6.3.3. Méthodes du dosage

➤ **La méthode cinétique enzymatique**

C'est une technique de référence proposée par l'IFCC. Elle consiste à déterminer l'activité enzymatique sérique de la CK par un ensemble de réactions à 37⁰C.

Le taux de la CK sérique est déterminé par spectrophotométrie à 340 nm en mesurant la vitesse de formation du NADPH qui est proportionnelle à l'activité catalytique de la CK [53] [71] [76].

7. La LDH

7.1. Généralités

C'est une enzyme peu spécifique, contenue dans la plupart des tissus (myocarde, foie, poumons, éléments figurés du sang).

En milieu aérobie, elle catalyse la transformation du Lactate en pyruvate qui entre dans la néoglucogénèse, et en milieu anaérobie, elle participe à la conversion du pyruvate en lactate

Il s'agit d'un tétramère composé de deux types de sous-unités, H (Heart) et M (Muscle) qui donne cinq isoenzymes (Tableau 19) dont la répartition tissulaire et la mobilité électrophorétique sont différentes [53] [71] [75].

Tableau 30 : Répartition des isoenzymes dans l'organisme [66].

Isoenzymes	Sous unités	Localisation
LDH ₁	H ₄	Myocarde
LDH ₂	H ₃ M	Ubiquitaire
LDH ₃	H ₂ M ₂	Idem
LDH ₄	HM ₃	Idem
LDH ₅	M ₄	Muscle squelettique et foie

7.2. Variations physiopathologiques

7.2.1. Intervalles de référence

Tableau 31 : Intervalles de référence de la LDH [49, 77].

Catégories de population	IR établis avec la méthode SFBC à 30°C (UI/L)	IR établis avec la méthode DGKC à 37°C (UI/L)	IR établis par un laboratoire européen accrédité (UI/L)	IR adopté au laboratoire du CHU de TIZI OUZOU (UI/L)
Nouveau né	300 - 780	420 - 950	< 353	120 - 246
Nourisson	240 - 640	350 - 880	< 353	
Enfant	180 - 420	220 - 500	< 310	
Adulte	160 - 320	190 - 430	< 250	

7.2.2. Variations physiologiques

- **Age** : La concentration sérique en LDH est en général plus élevée chez les enfants (2 à 6 fois la valeur adulte chez le nourrisson) et rejoint celle de l'adulte à l'adolescence.
- L'activité physique augmente les concentrations en LDH (libération des enzymes musculaires) pouvant atteindre 40%.
- **Grossesse** : La concentration sérique de la LDH est élevée au cours des 6 derniers mois de la grossesse, jusqu'à doubler ou tripler au moment de l'accouchement.

7.2.3. Variations pathologiques

- **Anémies hémolytiques** : Les LDH augmentent en cas d'hémolyse confirmant ainsi le caractère hémolytique d'une anémie régénérative.
- **LLC** : L'augmentation des LDH au cours d'une LLC est au profit d'un syndrome de Richter (complication se manifestant par la survenue d'un lymphome de haut grade).
- **Tumeurs malignes** : Au cours des myélomes et des lymphomes, la LDH élevée est un signe de mauvais pronostic. Elle est, avec l'AFP et les b-hCG des marqueurs du cancer du testicule.
- **Hépatites** : Les LDH élevée sont un signe de cytolysse au cours des hépatites.
- **Affections musculaires** : Les LDH se trouvent augmentées.
- **Pleurésies à liquide clair** : Bien que les LDH ne soient plus utilisées comme marqueurs d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance coronaire, leur dosage dans le liquide pleural permet de déterminer la nature exsudative d'un épanchement.

7.3. Exploration

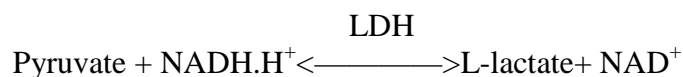
7.3.1. Objectifs du dosage

- Le dosage de la LDH ne trouve pas beaucoup d'intérêt vue le caractère ubiquitaire de l'enzyme qui doit être liée à d'autres examens complémentaires (d'autres marqueurs) en cas d'augmentation [53, 71].

7.3.2. Phase pré analytique

Tableau 32 : Précautions à prendre avant le dosage de la LDH [58].

Echantillon	Prélèvement	Particularités	Conservation
- Plasma ou sérum, recueilli rapidement. - Sang veineux recueilli sans ATC ou sur héparine (seul ATC recommandé). - Les prélèvements capillaires sont à proscrire (LDH deux fois plus élevée).	- Une application prolongée et serrée du garrot est à proscrire (risque d'hémolyse). - Il existe des variations sans incidence clinique(en fonction de la position du sujet, debout, couché, de la stase veineuse,...)	- L'hémolyse est à proscrire (LDH globulaire/ LDH sérique =150).	- A 20-25°C pendant 5 jours - Sensibilité au froid ; les isoenzymes 4 et 5 sont les plus instables (disparition de leur activité après une nuit à -20°C). - La conservation à +4°C est possible 24 à 48 heures.

7.3.3. Méthodes du dosage➤ **Technique enzymatique :**

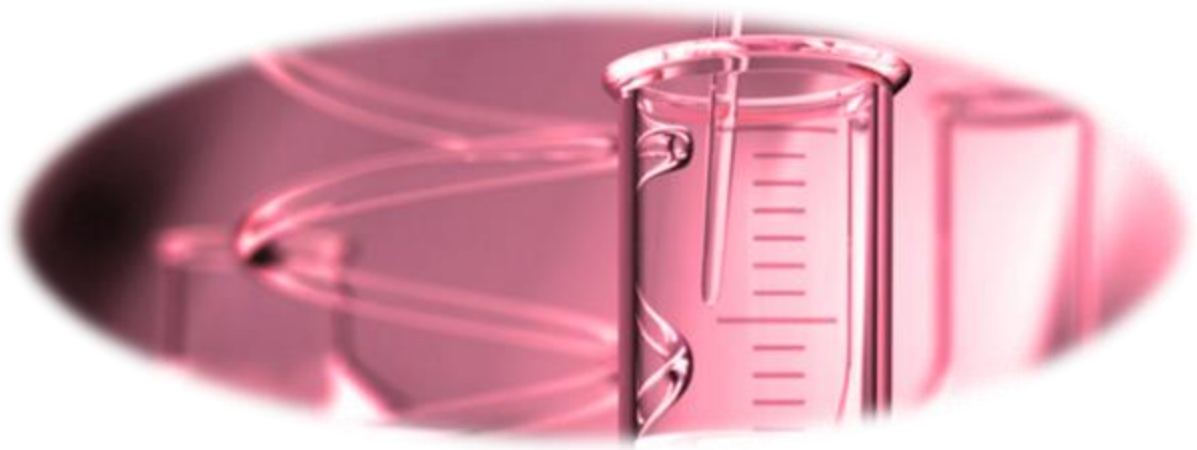
Le dosage de la LDH est déterminé à 340 nm en mesurant la formation ou la consommation de NADH, H + (proportionnelle à l'activité catalytique de la LDH) [75].

Remarque: Les VR citées dépendent de la méthode utilisée et de la population de référence choisie [4].



PARTIE II

PARTIE PRATIQUE



Les cliniciens prescrivent quotidiennement des examens biologiques dans un but diagnostic, de suivi pathologique ou thérapeutique du patient. A cette étape, la question claire que l'on se pose est : où se situe le résultat de l'analyse par rapport aux résultats obtenus pour des sujets sains?

La théorie des intervalles de référence est venue pour répondre à cette question. Ce concept vise à rendre significatifs les tests biologiques prescrits en comparant les résultats obtenus à des valeurs de référence et ceci dans le contexte clinique propre au patient.

Les valeurs de référence représentent les différentes valeurs que peuvent prendre les résultats de ces tests chez les personnes en bonne santé. Elles se présentent sous forme d'un intervalle avec une limite inférieure et une limite supérieure. De nombreuses recommandations ont été proposées visant à déterminer des IR propres à chaque laboratoire.

C'est ainsi que nous avons réalisé une étude sur les VR de 11 paramètres biochimiques (urémie, créatininémie, uricémie, calcémie, magnésémie, phosphatémie, fer sérique, LDH, CK, kaliémie et natrémie) les plus demandés en routine et en urgence en vue d'une amélioration de l'interprétation en assurant une meilleure qualité pour ces résultats.

Ce travail est motivé par l'absence des VR propres à notre laboratoire et à notre population, et les valeurs disponibles et adoptées intéressent généralement la population caucasienne.

Objectifs

1-Contribuer à un établissement des VR plasmatiques de 11 paramètres biochimique sur une population de femmes adultes de la région de Tizi Ouzou et Bouira présumées saines, et apprécier les variations des paramètres mesurés en fonction de différents facteurs : âge, DFG, tour de taille et/ou l'IMC.

2-Comparer les valeurs obtenues à celles indiquées sur les kits de réactifs fournis par Siemens Diagnostics utilisés par l'ADVIA 1800.

3- Vérification et étude de la transférabilité des IR fournis et établis sur le même système analytique utilisé sur l'ADVIA 1800 :

- Le recours à ces IR dans l'interprétation des résultats d'analyses mesurées sur notre population féminine est-il approprié ?
- La validation statistique de la transférabilité de ces IR est-elle suffisante pour justifier leur emploi sur notre population ?
- Dans le cas d'une invalidation statistique de ce transfert, ceci rend-il systématiquement l'emploi des IR adoptés impropres nécessitant ainsi la détermination de nos propres IR ? Si non, les résultats du laboratoire seront- ils cliniquement utiles en s'appuyant toujours sur les mêmes IR déjà adoptés ?

MATERIELS ET METHODES

1 Type et lieu de l'étude

Notre travail s'est déroulé au CHU NEDIR MOHAMED de TIZI OUZOU au niveau du laboratoire de biochimie où l'environnement analytique offert a constitué un cadre idéal pour notre travail.

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée durant la période s'étalant du mois de décembre 2016 au mois d'avril 2017.

2. Matériel

2.1. Population d'étude

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 133 femmes adultes d'apparence clinique saine provenant de la région Kabyle de TIZI OUZOU et de BOUIRA, appartenant aux différentes tranches d'âge (18 à 75 ans).

2.1.1. Echantillonnage

La sélection a été faite selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis à l'aide d'une fiche de renseignements (annexe 04) dûment remplie et propre à chaque participante. Ce processus a été mis en place avant le prélèvement sanguin (sélection a priori).

2.1.2. Critères d'inclusion

Est incluse dans cette étude toute femme :

- Adulte (âgée de plus de 18 ans) ;
- Cliniquement en bonne santé ;
- N'ayant pris aucun traitement au préalable (dans les 15 jours précédents le prélèvement) ;
- Résidente dans les différentes régions de la wilaya de TIZI OUZOU et BOUIRA ;
- **Aspect éthique** : Les participantes ont donné leur consentement éclairé (écrit).

2.1.3. Critères d'exclusion

Est exclue de cette étude toute femme :

- Fumeuse ou alcoolique ;
- Enceinte ;

- Allaitante ;
- Souffrant d'une pathologie aigüe ou chronique connue ;
- Ayant fait un don de sang au cours des 3 derniers mois précédant le prélèvement ;
- Ayant été sous traitement les jours précédents le prélèvement ;
- Ayant été hospitalisé le dernier mois précédant le prélèvement ;
- Volontaire d'un essai clinique d'une étude ;
- Présentant une fièvre le jour du prélèvement.

2.2. Matériels technique

2.2.1. Matériels du prélèvement

- Tubes en plastique secs et héparinés (héparine de lithium) de 4 ml.
- Epicrâniennes de taille 20 G et 21 G.
- Gants et garrot en plastique.
- Alcool chirurgical à 90° et coton pour la désinfection.
- Sparadrap.
- Portoir.

2.2.2. Matériels d'analyse

- Centrifugeuse de marque NAHITA multibas et HETTICH EBA 20C.
- Des micropipettes de 500 µl.
- Un automate de marque ADVIA 1800.
- Réfrigérateur de la marque ENIEM.

2.2.3. Matériels biologique

Sérum et plasma récupérés à partir de sang total veineux sur un tube sec et hépariné.

Autres : Mettre ruban (périmètre abdominal) et balance (poids).

3. Méthodes

3.1. Étape pré analytique

- **Fiche de renseignements :** Questionnaire précis et rédigé d'une manière à être le plus orienté possible, basé sur un interrogatoire poussé et approfondi afin d'exclure les femmes qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de l'étude réalisé avant le prélèvement.
- **Préparation des participantes pour le prélèvement**

Tableau 33: Préparation des femmes pour le prélèvement

Avant le prélèvement	Au moment du prélèvement		
Etat de jeûne	Le repos	Posture	Etat de la femme
- Jeûne strict de «12 heures » après un repas léger avec possibilité de boire un verre d'eau assurant une meilleure qualité du spécimen pour les paramètres nécessitant une période de jeûne prolongée.	- Prélèvement réalisé après un repos de 15 minutes en évitant toute activité physique.	- Position assise.	- Tout stress et anxiété est évités au moment du prélèvement. - Prélèvement effectué en dehors des périodes de menstruation.

➤ **Déroulement du prélèvement**

- Avant de procéder au prélèvement, une vérification de la parfaite adéquation entre l'identité des volontaire et les mentions d'identification renseignées sur le questionnaire a été réalisée.
- Les prélèvements se sont déroulés à la salle de prélèvement du CHU TIZI OUZOU, de l'EPH de BOUIRA et à domicile entre 7 heures et 10 heures.
- Le prélèvement de sang total a été effectué après un repos de 15 minutes sur des volontaires ayant respectées une période de jeûne de 12 heures au moins, au niveau du pli du coude avec un temps de garrot très court ou sans garrot (pour éviter tout risque d'hémolyse engendrant une pseudohyperkaliémie) sur deux tubes secs puis un tube héparine.
- A la fin, la date et l'heure du prélèvement ont été mentionnées sur la fiche de renseignements ainsi qu'à l'identification des tubes (nom, prénom et bilan à effectuer).

➤ **Transport**

Une fois les prélèvements réalisés, ils ont été acheminé dans les plus brefs délais au laboratoire de biochimie dans des portoirs (pour maintenir la position verticale des tubes).

Pour les prélèvements effectués à Bouira, les tubes ont été d'abord centrifugés au niveau du laboratoire de biochimie de l'EPH de Bouira. Ensuite, les échantillons obtenus (plasma et sérum) ont été récupérés dans des tubes secs bien étiquetés pour être transposé par la suite

dans les deux heures au maximum qui suivent le prélèvement, et ceci dans les règles d'intégrité de l'échantillon (à température ambiante de $< 25^{\circ}\text{C}$ et à l'abri de la lumière).

➤ **Traitement des spécimens**

Dès la réception au laboratoire, les tubes sont centrifugés pendant 5 à 10 minutes à 3500 tours/min et à température ambiante ($20\text{-}25^{\circ}\text{C}$) dans les 30 minutes qui suivent le prélèvement. Le sérum ou le plasma ainsi obtenus sont récupérés sur des tubes secs bien étiquetés pour être analysés par la suite.

Les échantillons lactescents, troublés ou hémolysés ont été systématiquement éliminés.

➤ **Enregistrement**

Un numéro de passage propre à chaque volontaire a été attribué au niveau de la réception du laboratoire.

Chaque participante a été doublement enregistrée sur le système informatique du laboratoire afin de programmer l'ionogramme sur le plasma et le reste du bilan biochimique sur le sérum.

➤ **Conservation**

Les échantillons récupérés sont soigneusement conservés à température ambiante pour être analysés au maximum dans les 2 heures suivant le prélèvement. Le sérum obtenu à partir du 2^{ème} tube sec est directement conservé au congélateur à une température de 0°C avec le plasma récupéré à la fin de l'analyse pour lancer un 2^{ème} dosage en cas de doute.

3.2. Etape analytique

3.2.1. Description de l'ADVIA 1800

Le système de chimie ADVIA 1800 (figure 09) est un automate appartenant à la firme Siemens qui dispose d'un large menu de tests permettant de consolider plusieurs tests de biochimie, entre autres les paramètres retenus dans ce travail et ceci par détection spectrophotométrique ou potentiométrique.



Figure 09: Automate ADVIA 1800.

3.2.2. Contrôle qualité

Les contrôles qualité de l'appareil sont réalisés quotidiennement au laboratoire en utilisant un sang témoin normal (PeciControlClinChem Multi 1) et un sang témoin pathologique (PeciControlClinChem Multi 2). Une fois les contrôles sont validés, on procédait à l'analyse des différents paramètres.

3.2.3. Les méthodes d'analyse

Le principe des méthodes d'analyse de chaque paramètre utilisées sur ADVIA 1800 est résumé dans le tableau ci-après:

Tableau 34 : Méthodes analytiques des différents paramètres mesurés utilisées sur l'ADVIA 1800

paramètre	Type d'échant	Pr. analytique	Type de réact	Sub interf	VR
UN (g/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	Enzymatique à l'uréase détermination UV	Cinétique	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	0,19-0,49
Créat (mg/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	CLM (Jaffé : cinétique avec compensation)	Cinétique	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	5-11
UA (mg/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	Enzyrna (CLM)	Point final (EPA)	B, HL (HG), [Lip] (à partir de [TG])	31 -78
Na (mmol/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	Potentiométrie indirecte	Potentiométrie	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir de [TG])	132-146
K (mmol/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	Potentiométrie indirecte	Potentiométrie	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	PL :3,4-4,4 S: 3,5-5,5
Ca (mg/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	CLM	Point final	HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	83 - 106
Pi (mg/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	Photométrie UV	Point final	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	24 - 51
Mg (mg/L)	S, PL (Hépa de Lith) et U.	CMT	Point final	BD, BID, HL(HG), [Lip] (à partir d'ITL)	13 - 27
Fer (µg/dl)	S et PL (Hépa de Lith).	CMT	Point final	BD, BID, [Lip] (à partir d'ITL)	50 -170
CK (UI/L)	S et PL (Hépa de Lith).	Enzymatique (technique IFCC)	Cinétique	BD, BID, HL (HG), [Lip] (à partir d'ITL)	33 -211
LDH (UI/L)	S et PL (Hépa de Lith).	Lactate/NAD	Cinétique	B, [Lip] (à partir d'ITL)	S/PL : 120 - 246

Sub interf : Substances interférentes ; **UA** : Acide urique ; **PL** : Plasma ; **S** : Sérum ; **U** : Urines ; **CLM** : Colorimétrie ; **B** : Bilirubine ; **HL** : Hémolyse ; **HG** : Hémoglobine ; **[Lip]** : Lipémie ; **ITL** : Intralipid ; **BD** : Bilirubine Directe ; **BID** : Bilirubine Indirecte ; **UN** : Azote uréique.

Le principe des méthodes du dosage de chaque paramètre sont mentionnées en annexe.

3.3. Analyse et interprétation des résultats

A la fin de chaque analyse, un compte rendu imprimé du résultat (annexe 05) est récupéré après avoir été validé par un biologiste et les résultats obtenus sont par la suite analysés statistiquement.

3.3.1. Matériels statistiques

L'analyse statistique a nécessité l'utilisation de plusieurs logiciels et applications soit libres ou avec une licence d'évaluation : Excel, MedCalc, XLSTAT, RefValAdv et Analyse it.

3.3.2. Méthodes statistiques

- ✓ **Méthode non paramétrique** : Recommandée par CLSI C28-A3 pour la détermination des IR. Le choix de cette méthode exige un nombre d'individus suffisant (≥ 120) avec une distribution non gaussienne (ne suivant pas la loi normale), ce qui est le cas de notre échantillon composé de 133 femmes.
- ✓ **Méthode paramétrique** : Pour l'étude de la variation des différents paramètres en fonction de différents facteurs (âge, IMC, DFG et tour de taille).
- ✓ **Test de Tukey** : Pour la détection des valeurs aberrantes.
D'autres tests (Dixon et Grubbs) ont été employés comme moyen de vérification des résultats obtenus avec le test de base.
- ✓ **Test binomial** : Recommandé par le CLSI pour la comparaison des différents IR observés avec ceux de l'ADVIA .Il teste aussi la transférabilité ou la validation des IR [25].
- ✓ **Test d'ANOVA (Analyse Of Variances)** : Test utilisé pour la comparaison des valeurs entre plusieurs groupes (tranches d'âge, d'IMC, de tour de taille et de DFG).
 - **La valeur P** : C'est un outil permettant d'interpréter la sortie d'un test statistique en calculant la probabilité que la différence observée soit due uniquement au hasard.
Pour un seuil de significativité statistique α :
 - Si $P < \alpha$: La différence statistique est significative (il est peu probable que la différence observée soit due au hasard).
 - Si $P > \alpha$: La différence statistique est non significative (La probabilité que la différence observée soit due au hasard est grande) [78].

RESULTATS

1 Caractéristiques de notre population

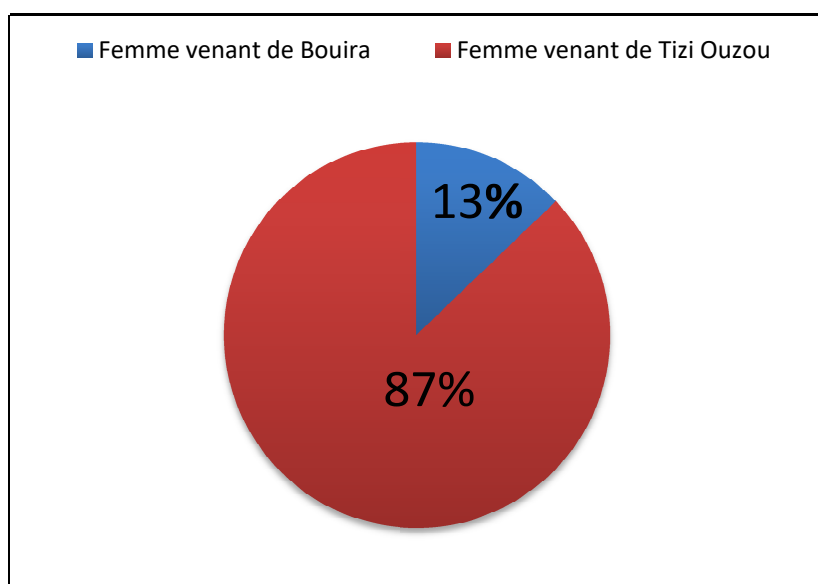


Figure 10 : Répartition de notre population selon l'origine.

✓ Interprétation

Notre population d'étude comporte :

- 87% de femmes venant de TIZI OUZOU ;
- 13% de femmes venant de BOUIRA.

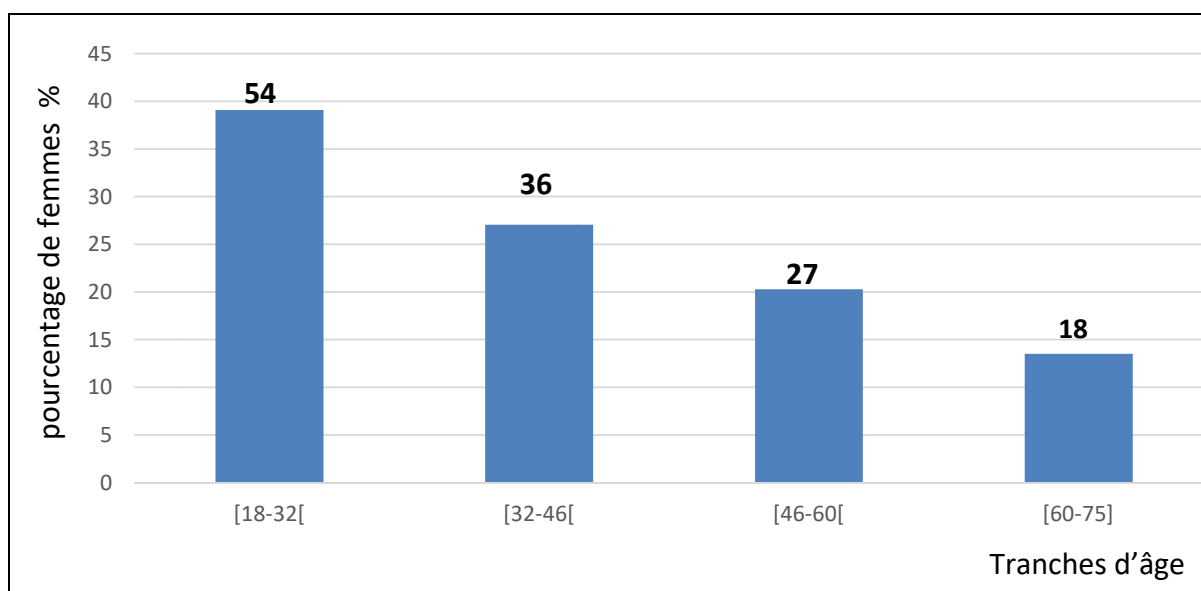


Figure 11 : Répartition de notre population selon les tranches d'âge.

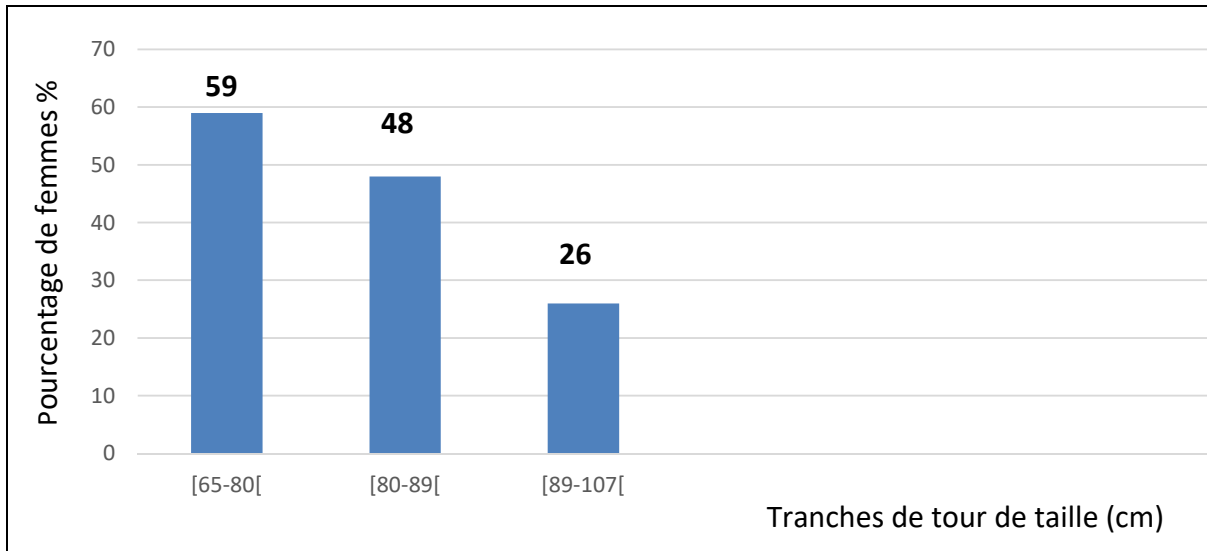


Figure 12: Répartition de notre population selon leur tour de taille.

✓ Interprétation

- Près de 70 % de notre population ont un âge de [18-46[; et 80 % ont un tour de taille <89 cm.

2. Résultats des différents paramètres

2.1. Urée sanguine

2.1.1. Détermination de l'IR

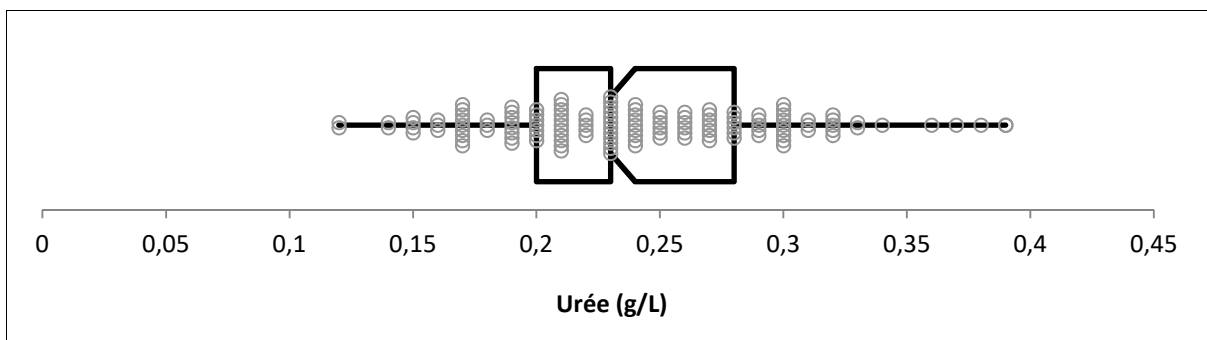


Figure 13 : Distribution des différentes valeurs de l'urémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 35 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de l'urémie après élimination des valeurs aberrantes

Statistique	Urée (g/L)
Nombre d'observations	130
Minimum	0,120
Maximum	0,390
1 ^{er} Quartile	0,200
Médiane	0,230
3 ^{ème} Quartile	0,280
Moyenne	0,239
Variance (n-1)	0,003
Ecart-type (n-1)	0,058

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

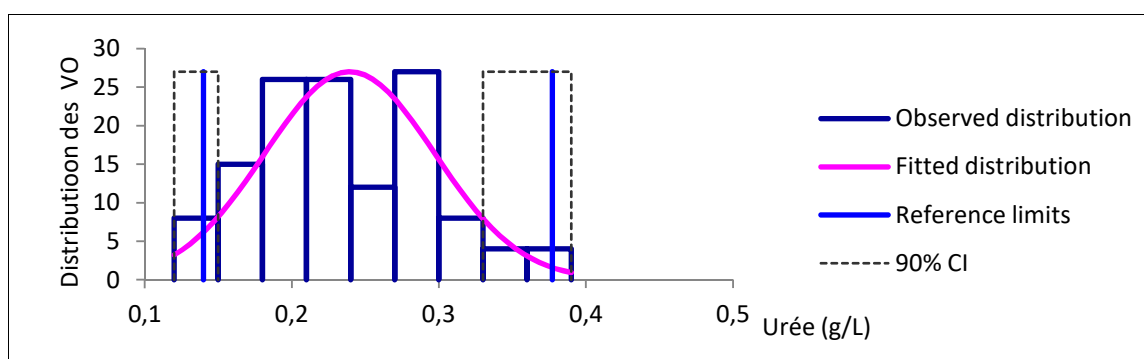


Figure 14: Limites de référence de l'urémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 0,14-0,37 g/L.**

2.1.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de l'urémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 36 : Comparaison entre l'IR observé de l'urémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Urée (g/L)	0,1930	0,4933	0,14 [0,12;0,15]	0,37725 [0,33 ; 0,39]	S <0,0001	82	18

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure.

✓ Interprétation

- $P < 0,05$ (0,0001) : Le test binomiale montre une différence significative entre l'IR de l'urémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- 107 (82%) valeurs appartiennent à l'IR observées et appartiennent à l'IR ADVIA.
- 23 (18%) valeurs appartiennent à l'IR observées mais ils sont hors l'IR ADVIA.

2.1.3. Fluctuation de l'urémie en fonction de l'âge, l'IMC et le DFG

• En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

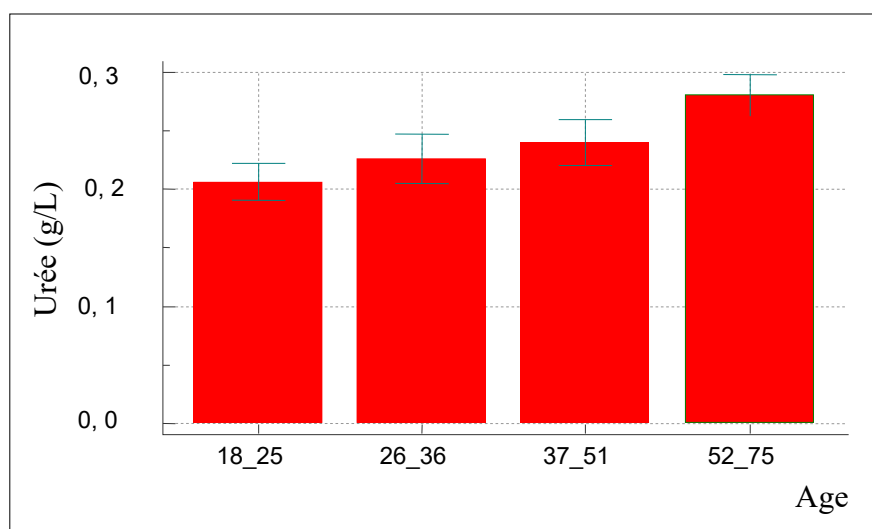


Figure 15: Variation de l'urémie en fonction des tranches d'âge.

✓ Interprétation

- $P < 0,0001$: Le test d'ANOVA montre une différence significative entre les groupes d'âge particulièrement avec le groupe 52-75.

➤ **En fonction du DFG**

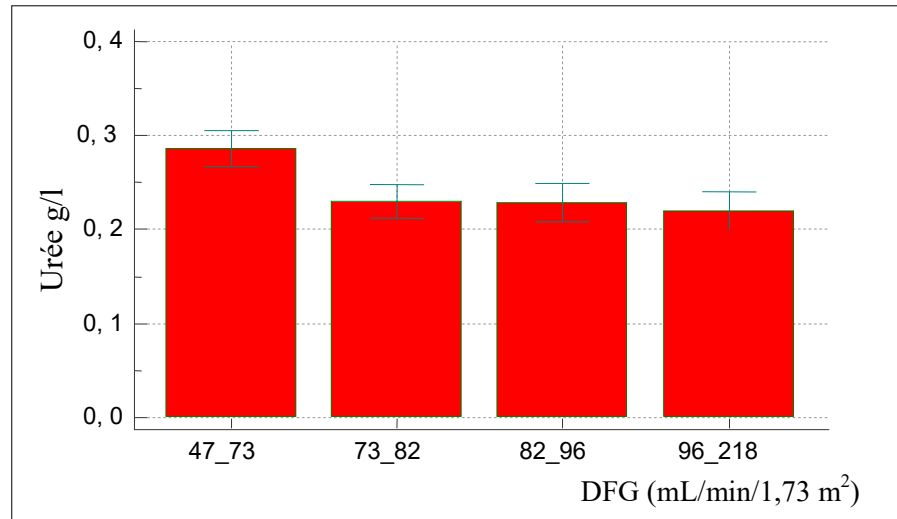


Figure 16 : Variation de l'urémie en fonction du DFG.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,0001$: Le test d'ANOVA montre une différence significative entre les groupes de DFG.

- **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ **En fonction de l'âge**

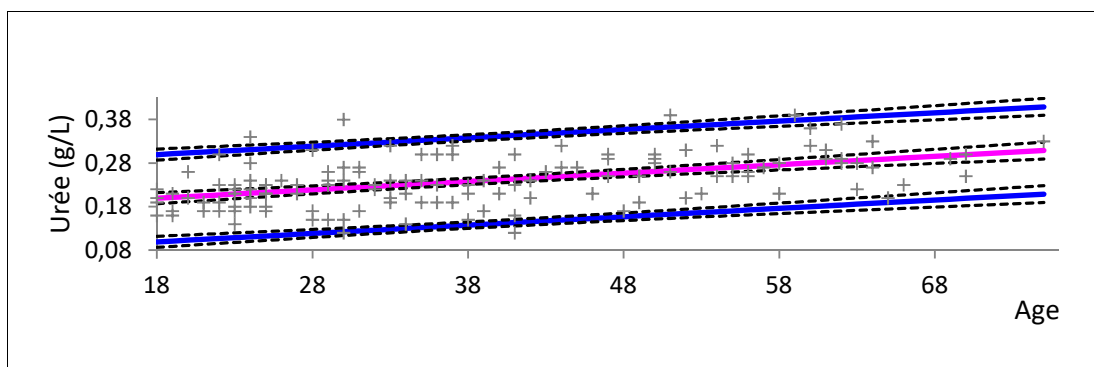


Figure 17: Evolution de l'urémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,0001$: L'urémie présente une augmentation en fonction de l'âge.

➤ En fonction de l'IMC

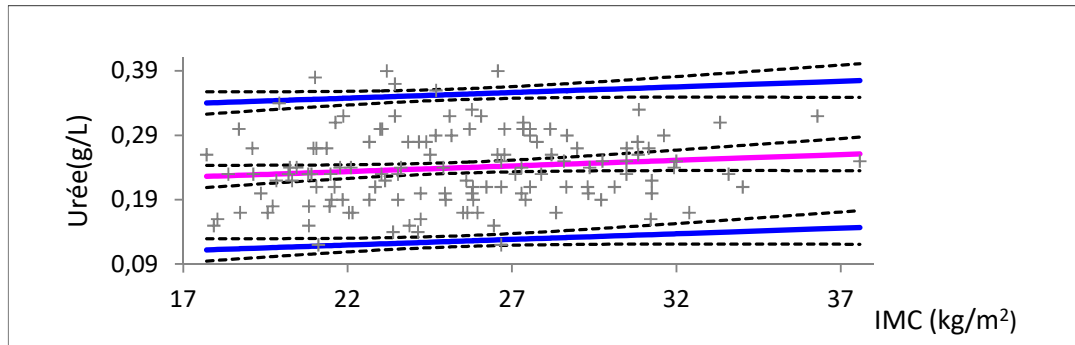


Figure 18 : Evolution de l'urémie en fonction de l'IMC

✓ **Interprétation**

- $P=0,151$: Il n'existe aucune augmentation significative avec l'IMC.

➤ En fonction du DFG

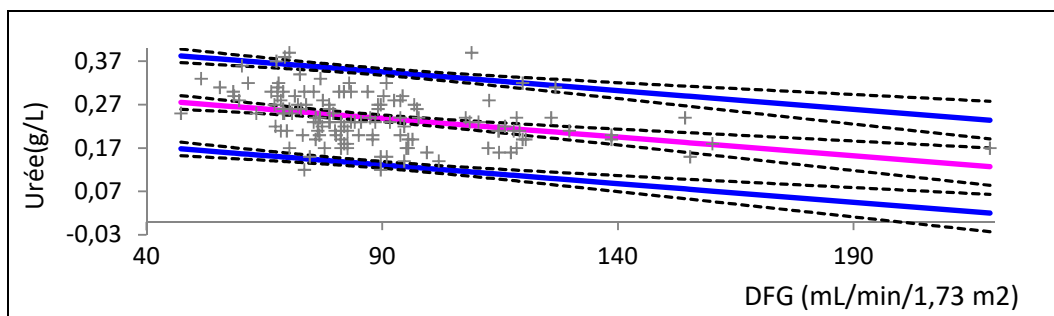


Figure 19 : Evolution de l'urémie en fonction du DFG.

✓ **Interprétation**

- $P<0,0001$: L'urémie présente une augmentation significative avec la baisse du DFG calculé par la formule MDRD.

2.2. Créatinine sanguine

2.2.1. Détermination de l'IR

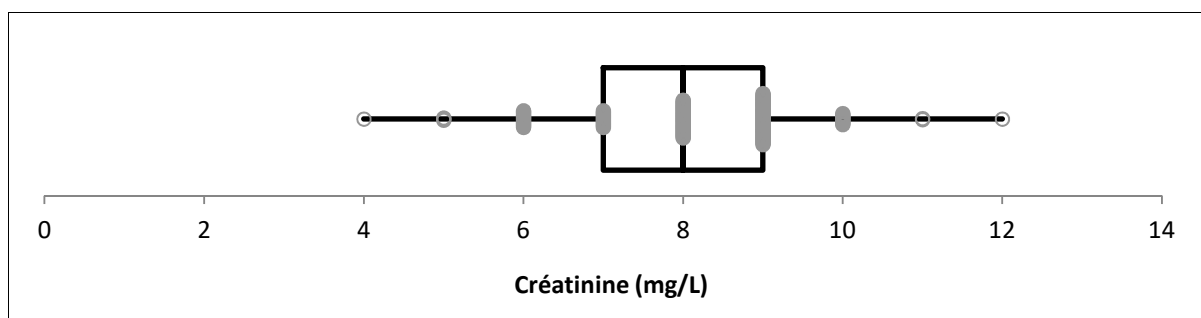


Figure 20: Distribution des différentes valeurs de la créatininémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 37 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de la créatininémie après élimination des valeurs aberrantes

Statistique	Créatininémie (mg/L)
Nombre d'observations	132
Minimum	4,000
Maximum	12,000
1 ^{er} Quartile	7,000
Médiane	8,000
3 ^{ème} Quartile	9,000
Moyenne	8,136
Variance (n-1)	1,874
Ecart-type (n-1)	1,369

• Méthode de détermination de l'IR

Pour la détermination de l'IR Nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

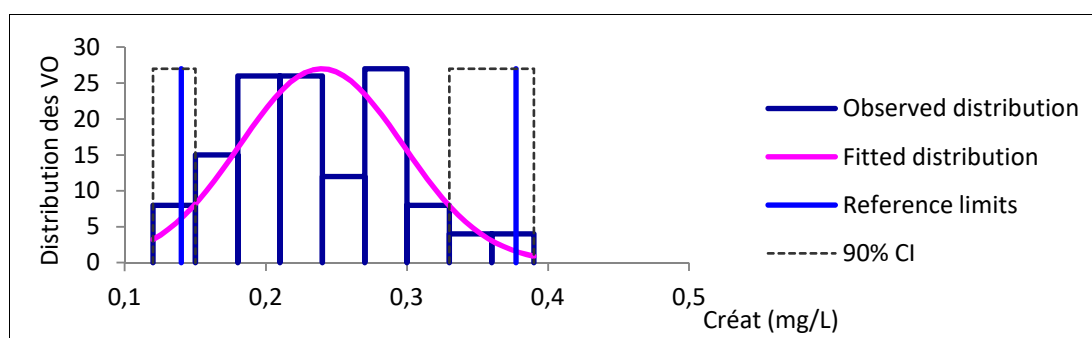


Figure 21 : Limites de référence de la créatininémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ IR observé : 5-10,67 mg/L.

2.2.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la créatininémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 38 : Comparaison entre l'IR observé de la créatininémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Créat (mg/L)	5	11	5,00 [4,00 ; 6,00]	10,675 [10,0 ; 12,0]	NS 0,9990	98	2

IC : Intervalle de Confiance ; LRI : Limites de référence Inférieures ;
LRS : Limites de référence supérieures.

✓ Interprétation

- $P > 0,05$ ($=0,9990$) : Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de l'urémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- 129 valeurs observées (98%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 3 valeurs observées (2%) sont hors l'IR ADVIA.

2.2.3. Fluctuation de la créatininémie en fonction de l'âge, l'IMC et le DFG

• En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

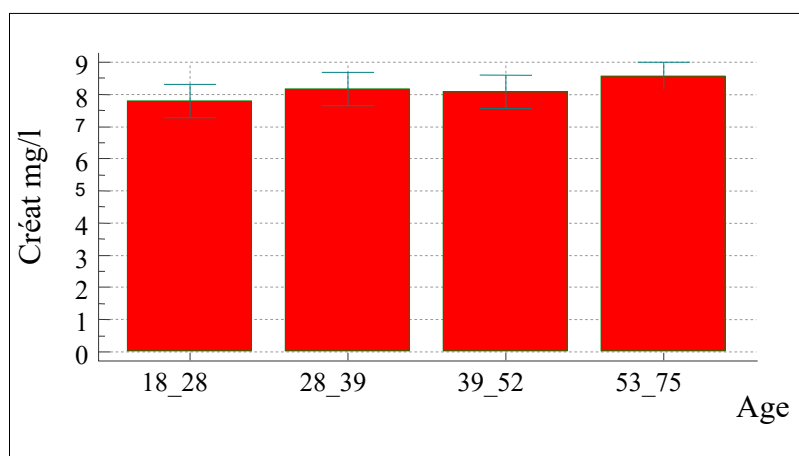


Figure 22 : Variation de la créatininémie en fonction des tranches d'âge.

✓ Interprétation

- Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

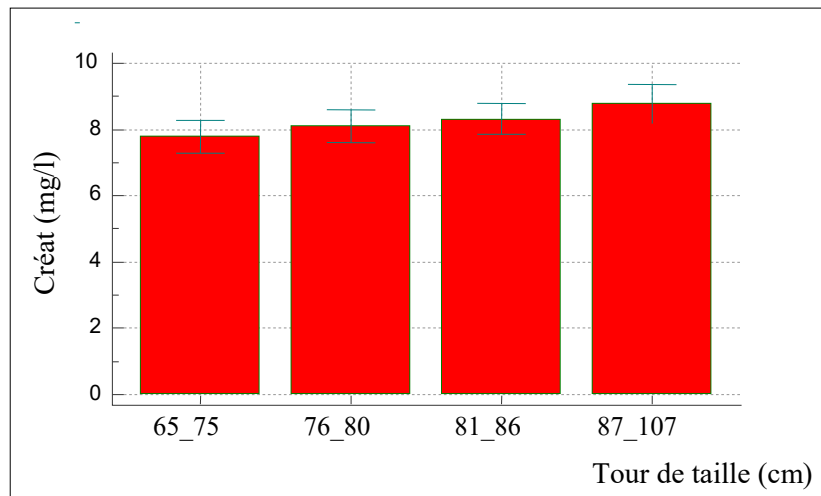


Figure 23: Variation de la créatininémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- Le test d'ANOVA ne montre aucune différence entre les groupes de tour de taille.

➤ **En fonction de l'IMC**

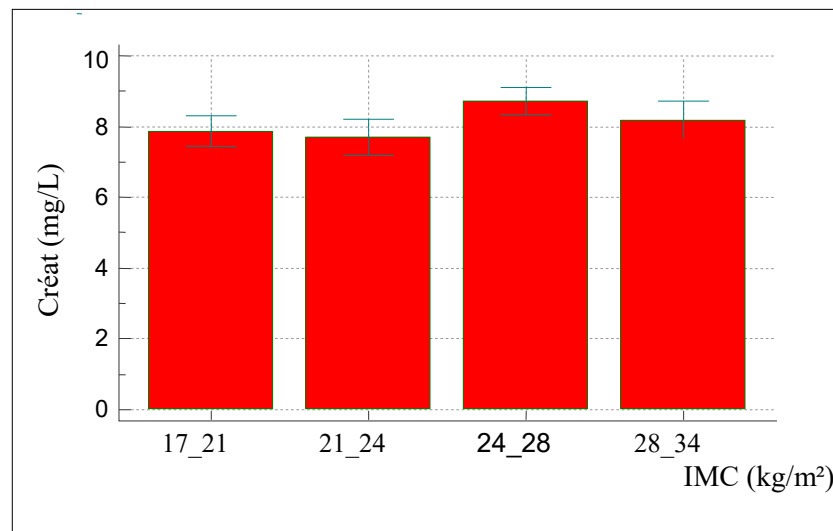


Figure 24 : Variation de la créatininémie en fonction de l'IMC.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,01$: Le test d'ANOVA montre une légère différence entre les groupes d'IMC.

➤ En fonction du DFG

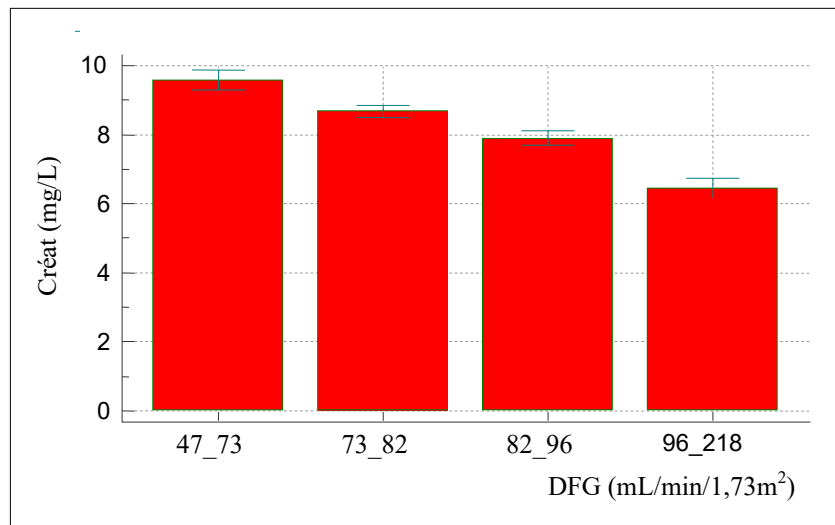


Figure 25 : Variation de la créatininémie en fonction du DFG.

✓ **Interprétation**

– $P < 0,0001$: Le test d'ANOVA montre une différence significative entre les groupes de DFG.

• **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ En fonction de l'âge

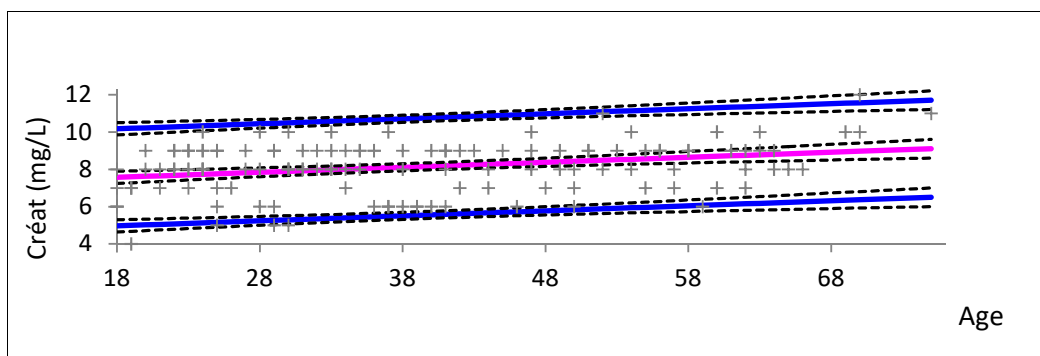


Figure 26: Evolution de la créatininémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

– $P = 0,001$: La créatininémie montre une légère augmentation en fonction de l'âge.

➤ En fonction du tour de taille

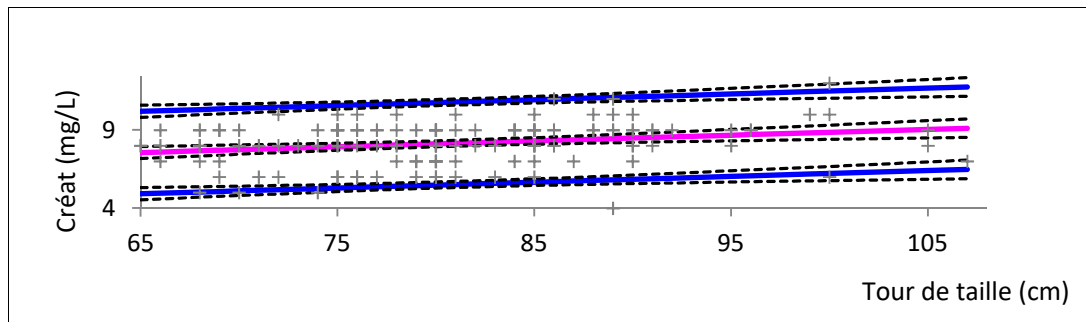


Figure 27 : Evolution de la créatininémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- P=0,005 : La créatininémie montre une légère augmentation en fonction du tour de taille.

➤ **En fonction de l'IMC**

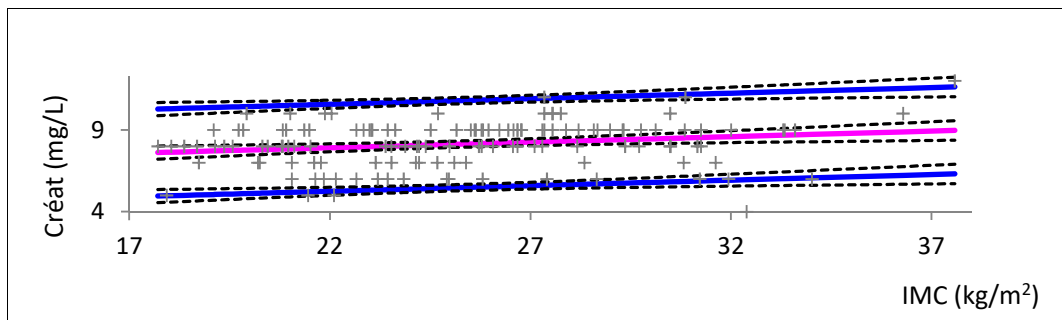


Figure 28: Evolution de la créatininémie en fonction de l'IMC.

✓ **Interprétation**

- P=0,01 : La créatininémie montre une légère augmentation en fonction de l'IMC.

➤ **En fonction du DFG**

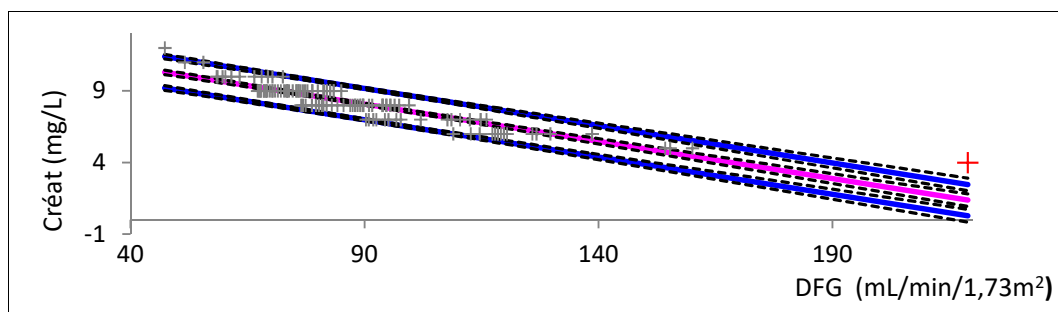


Figure 29: Evolution de la créatininémie en fonction du DFG.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,0001$: La créatininémie présente une augmentation significative avec la baisse du DFG.

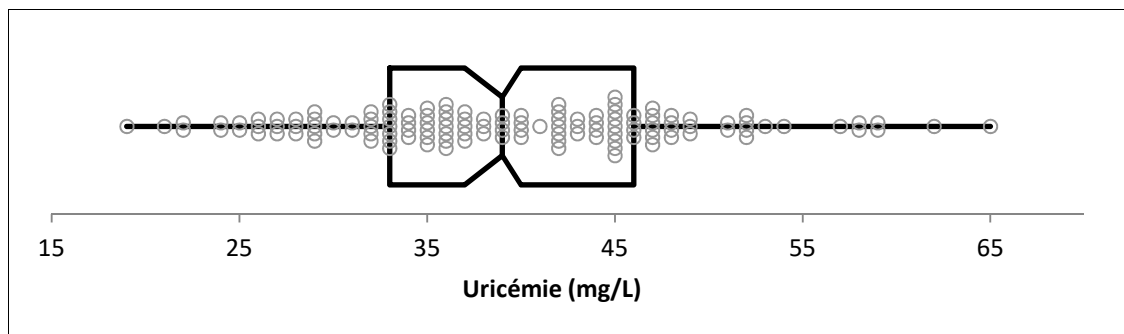
2.3. L'acide urique sanguin**2.3.1. Détermination de l'IR**

Figure 30 : Distribution des différentes valeurs de l'uricémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 39: Données quantitatives (statistiques descriptive) de l'uricémie après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	Uricémie (mg/L)
Nombre d'observations	128
Minimum	19,000
Maximum	65,000
1 ^{er} Quartile	33,000
Médiane	39,000
3 ^{ème} Quartile	45,500
Moyenne	39,220
Variance (n-1)	88,824
Ecart-type (n-1)	9,425

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR, nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

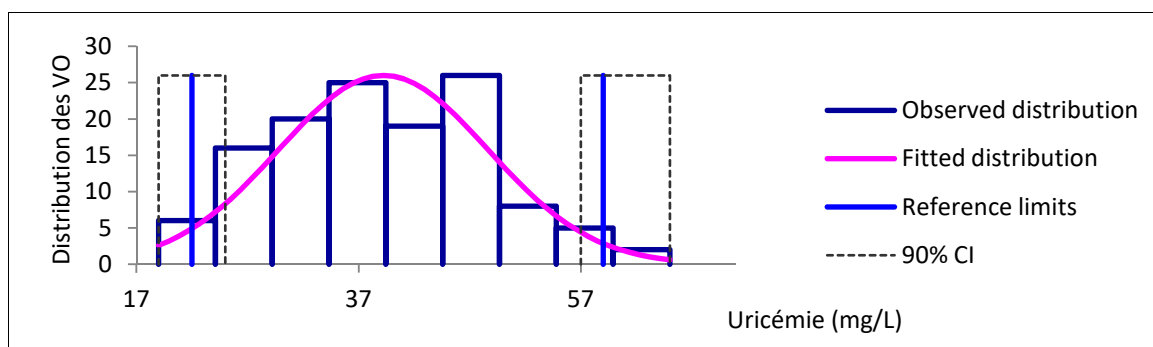


Figure 31: Limites de référence de l'uricémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 22-59 mg/L.**

2.3.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de l'uricémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 40: Comparaison entre l'IR observé de l'uricémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IRADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
AU (mg/L)	31	78	22,00 [19,0 ; 25,0]	59,00 [57,0;65,0]	S < 0 ,0001	81	19

IC : Intervalle de Confiance ; **LRI** : Limites de Référence Inférieures ;
LRS : Limites de Référence Supérieures

✓ **Interprétation**

- $P < 0,0001$: Le test binomiale montre une différence significative entre l'IR de l'uricémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- 104 valeurs observées (81%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 25 valeurs observées (19%) sont hors l'IR ADVIA.

2.3.3. Fluctuation de l'uricémie en fonction de l'âge, l'IMC et le DFG

- **En utilisant le test d'ANOVA**

➤ **En fonction de l'âge**

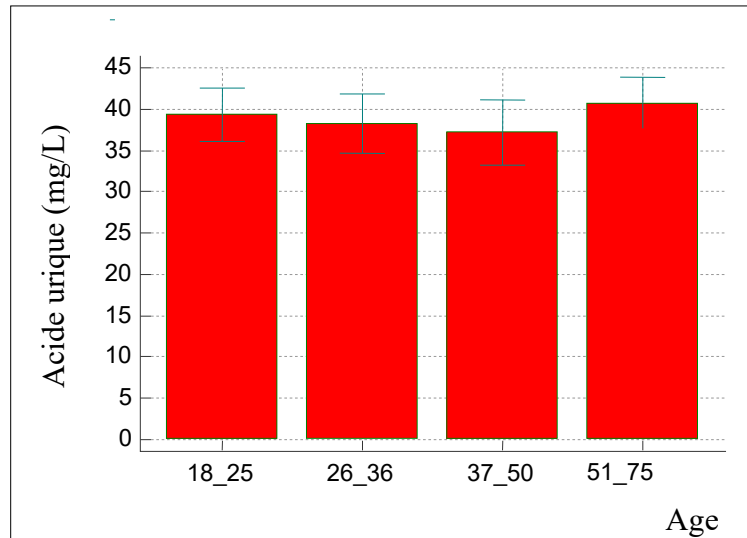


Figure 32: Variation de l'uricémie en fonction des tranches d'âge.

✓ **Interprétation**

– Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

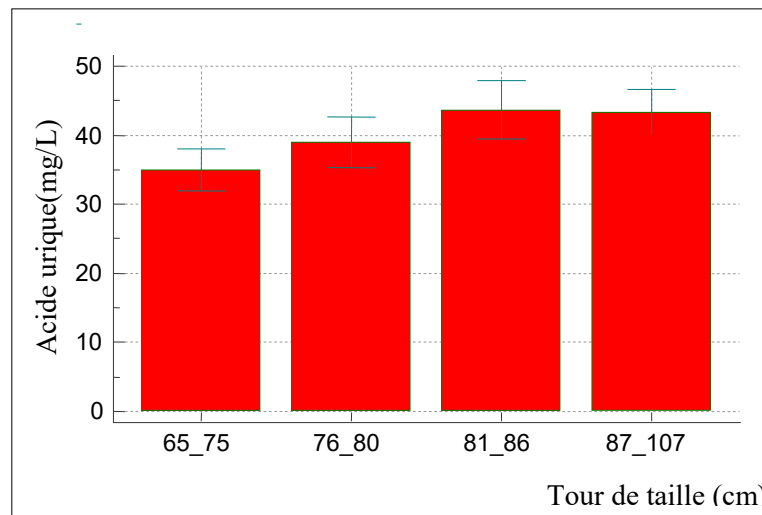


Figure 33 : Variation de l'uricémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

– $P < 0,0075$: Le test d'ANOVA montre une légère différence entre les groupes de tour de taille.

- **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ **En fonction de l'âge**

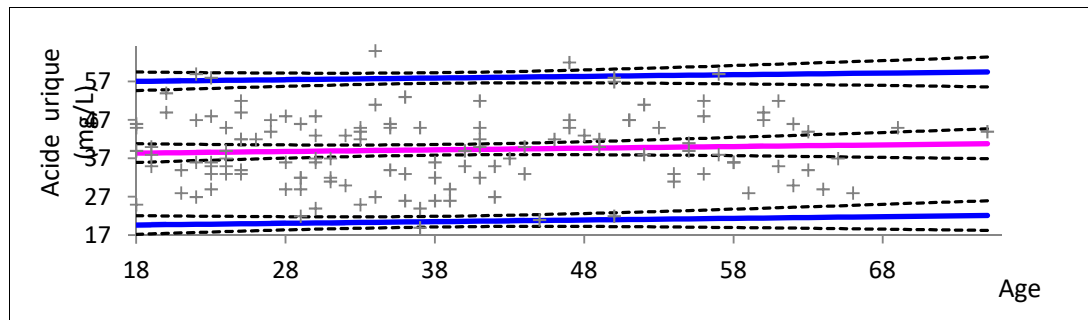


Figure 34: Evolution de l'uricémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

- Il n'existe pas d'augmentation significative avec l'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

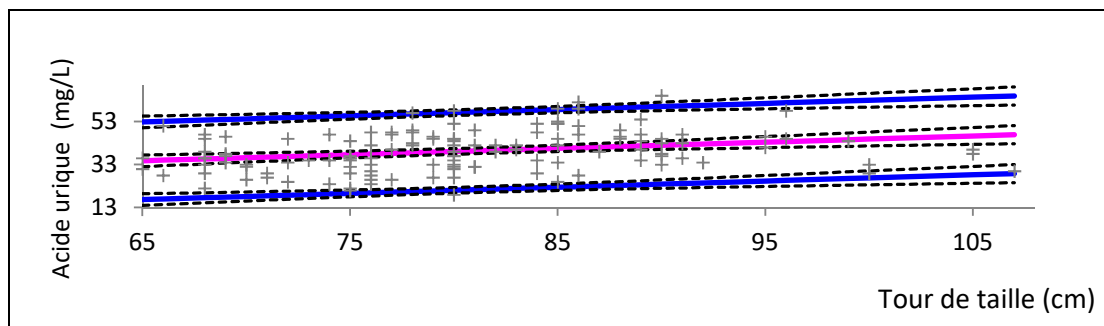


Figure 35 : Evolution de l'uricémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- $P=0,001$: Il existe une légère augmentation en fonction de du tour de taille.

2.4. Sodium sanguin

2.4.1. Détermination de l'IR

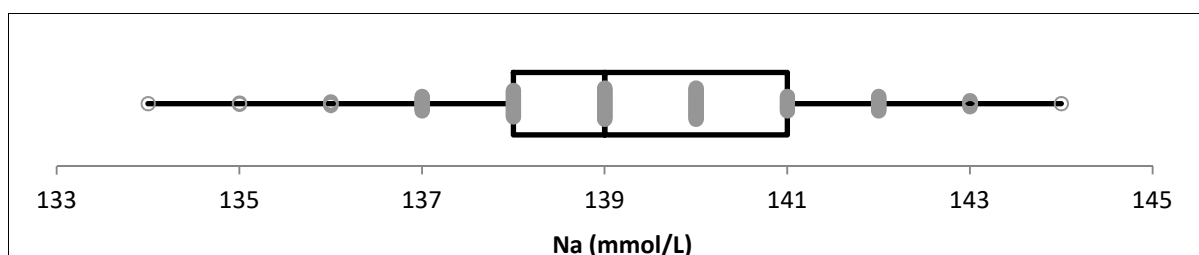


Figure 36 : Distribution des différentes valeurs de la natrémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 41 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de la natrémie après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	Na (mmol/L)
Nombre d'observations	130
Minimum	134,000
Maximum	144,000
1 ^{er} Quartile	138,000
Médiane	139,000
3 ^{ème} Quartile	140,750
Moyenne	139,362
Variance (n-1)	3,628
Ecart-type (n-1)	1,905

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR, nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

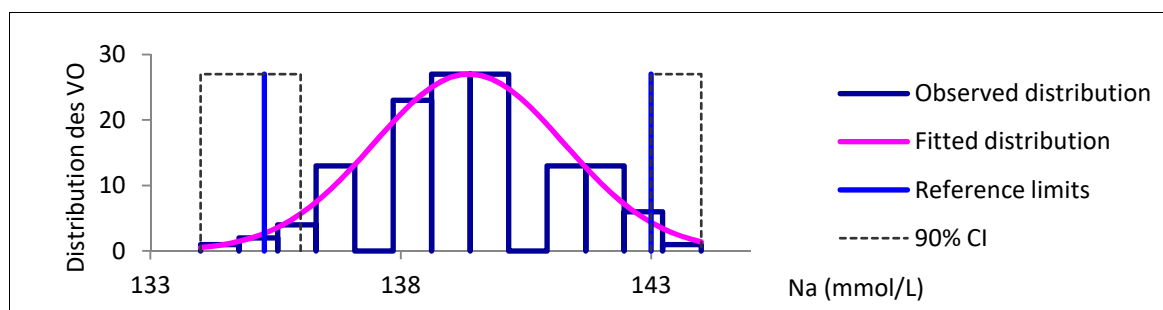


Figure 37 : Limites de référence de la natrémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 135,27-143 mmol/L.**

2.4.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la natrémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 42 : Comparaison entre l'IR observé de la natrémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins IR ∈ ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Na (mmol/L)	132	146	135,275 [134; 136]	143 [143; 144]	NS 1,0000	100	0

IC : Intervalle de Confiance. ; LRI : Limites de référence Inférieures;
LRS: Limites de référence supérieures.

✓ Interprétation

- $P > 0,05$ (=1,0000) : Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de la natrémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- Toutes les valeurs observées (100 %) appartiennent à l'IR ADVIA.

2.4.3. Fluctuation de la natrémie en fonction de l'âge, l'IMC et le DFG

- En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

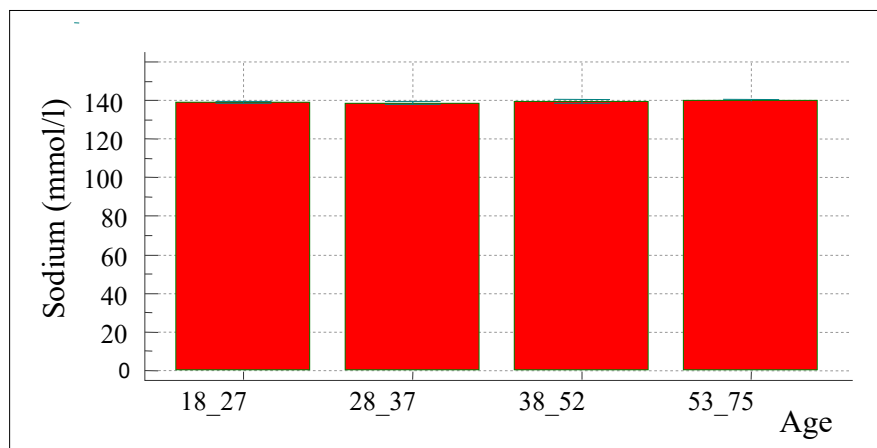


Figure 38: Variation de la natrémie en fonction des tranches d'âge.

✓ Interprétation

- Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge.

➤ En fonction du tour de taille

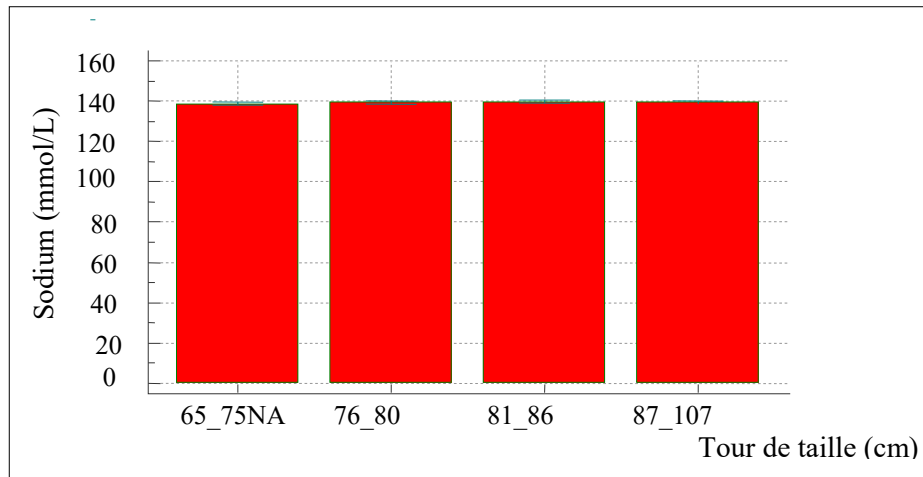


Figure 39: Variation de la natrémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

– Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes de tour de taille.

• **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ **En fonction de l'âge**

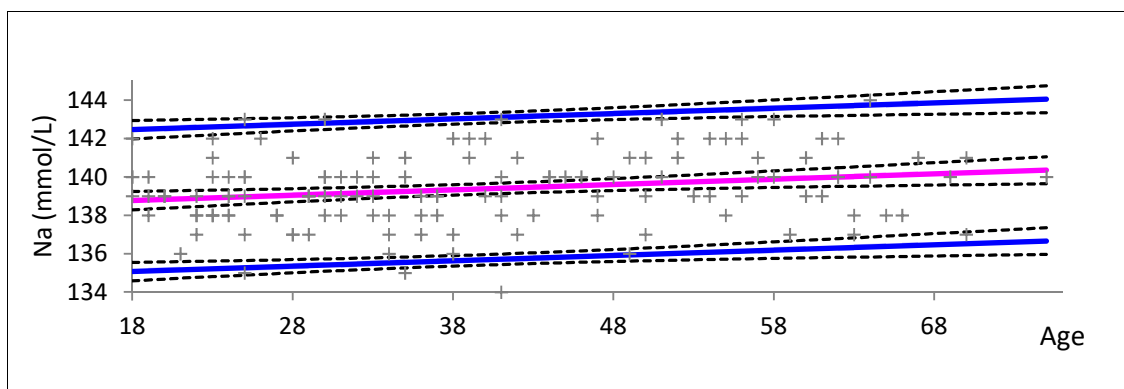


Figure 40 : Evolution de la natrémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

– $P=0,013$: Il existe une légère augmentation en fonction de l'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

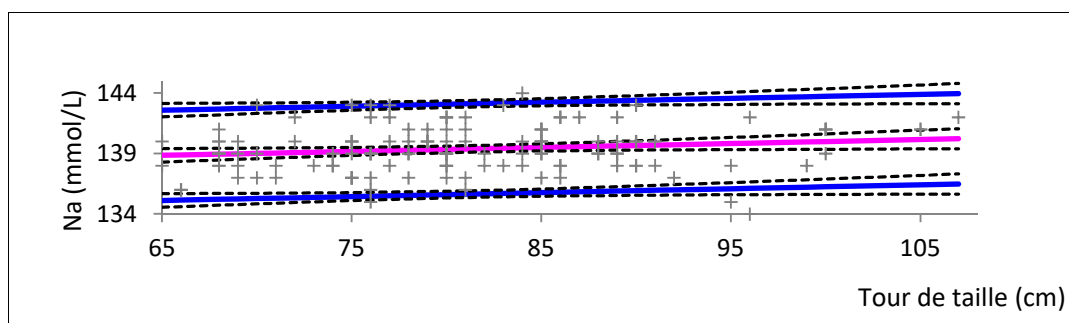


Figure 41: Evolution de la natrémie en fonction du tour de taille.

✓ Interprétation

- $P=0,078$: Il n'existe pas de différence significative en fonction du tour de taille.

2.5. Potassium sanguin

2.5.1. Détermination de l'IR

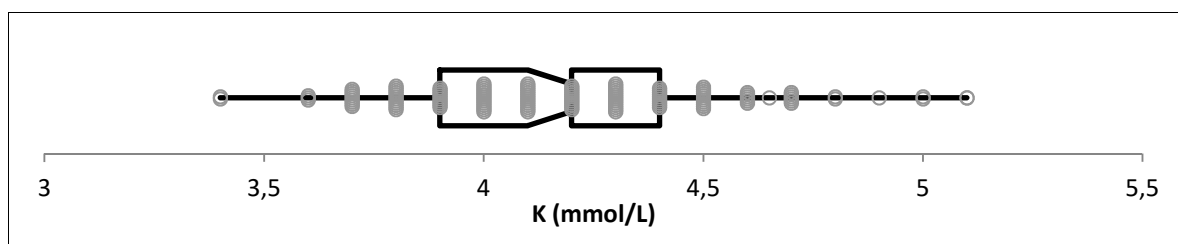


Figure 42: Distribution des différentes valeurs de la kaliémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 43 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de la kaliémie après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	K (mmol/L)
Nombre d'observations	131
Minimum	3,400
Maximum	5,100
1 ^{er} Quartile	3,900
Médiane	4,200
3 ^{ème} Quartile	4,400
Moyenne	4,184
Variance (n-1)	0,126
Ecart-type (n-1)	0,355

- Méthode de détermination de l'IR

Pour la détermination de l'IR, nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

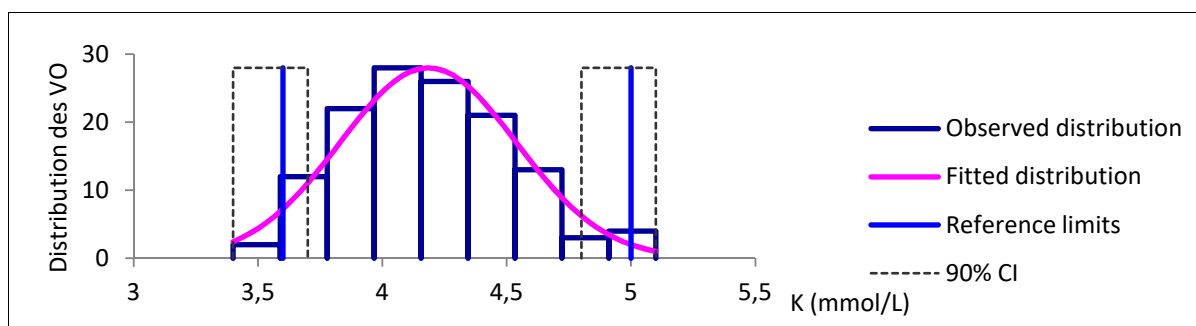


Figure 43: Limites de référence de la kaliémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 3,6-5 mmol/L.**

2.5.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la kaliémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 44: Comparaison entre l'IR observé de la kaliémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
K (mmol/)	3,40	4,40	3,6 [3,40 ; 3,70]	5,00 [4,8; 5,1]	S <0,0001	76	24

LRI : Limite de Référence Inférieure ; **LRS** : Limite de Référence Supérieure ;
IC : Intervalle de confiance

✓ **Interprétation**

- $P < 0,05$ ($<0,0001$) : Il existe une différence significative entre la moyenne observée et la moyenne ADVIA.
- 100 valeurs observées (76%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 31 valeurs observées (24%) sont hors l'IR ADVIA.

2.5.3. Fluctuation de la kaliémie en fonction de l'âge et du tour de taille

- En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

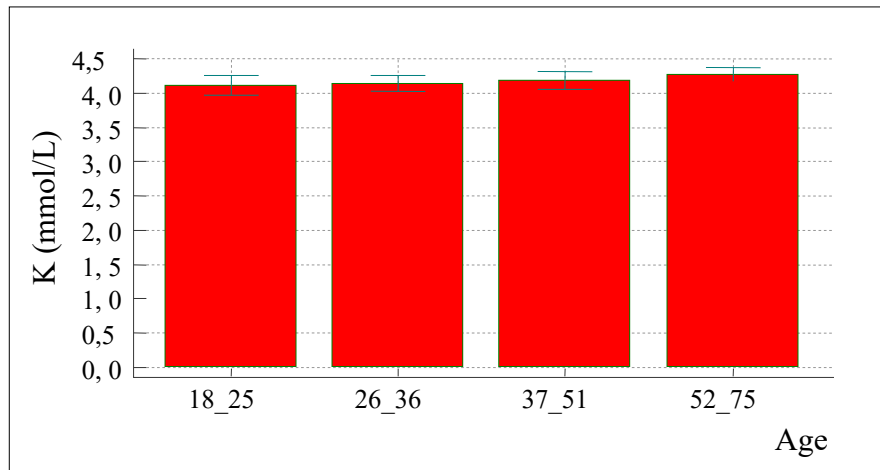


Figure 44: Variation de la kaliémie en fonction des tranches d'âge.

✓ **Interprétation**

- Le test ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge.

➤ En fonction du tour de taille

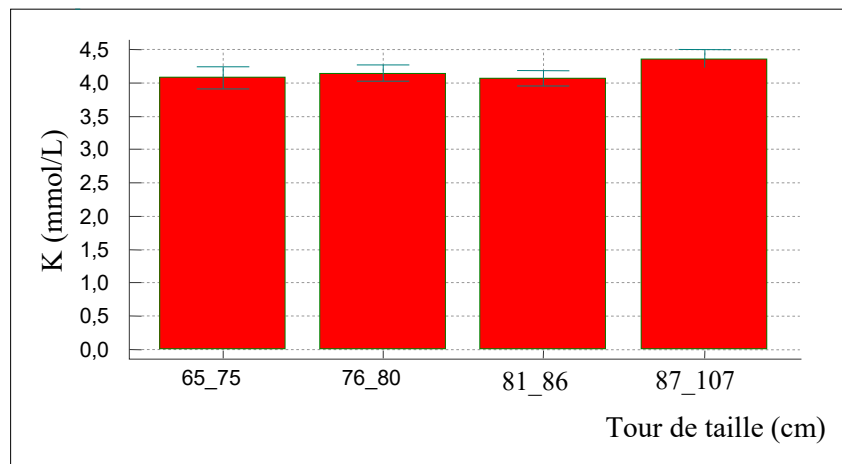


Figure 45: Variation de la kaliémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,05$ ($=0,0168$) : Le test ANOVA montre une légère différence entre les groupes du tour de taille et particulièrement le groupe 87- 107.

- En utilisant une méthode paramétrique

- En fonction de l'âge

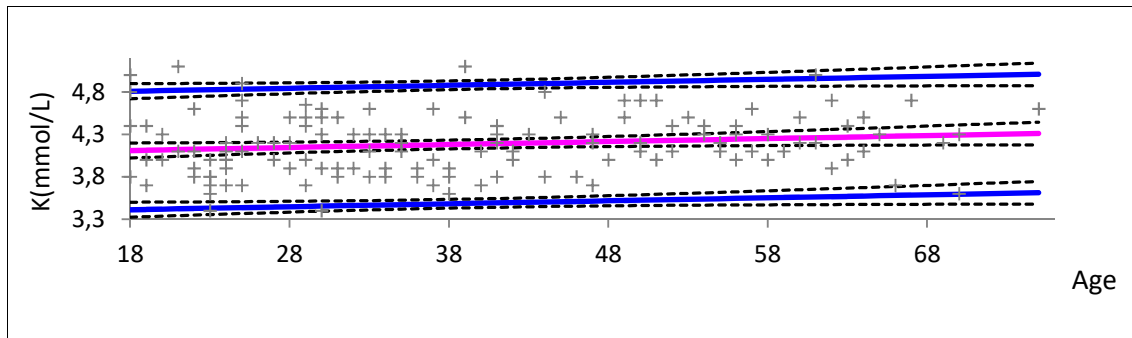


Figure 46 : Evolution de la kaliémie en fonction de l'âge.

- ✓ **Interprétation**

- $P=0,09$: On ne remarque pas d'augmentation en fonction de l'âge.

- En fonction du tour de taille

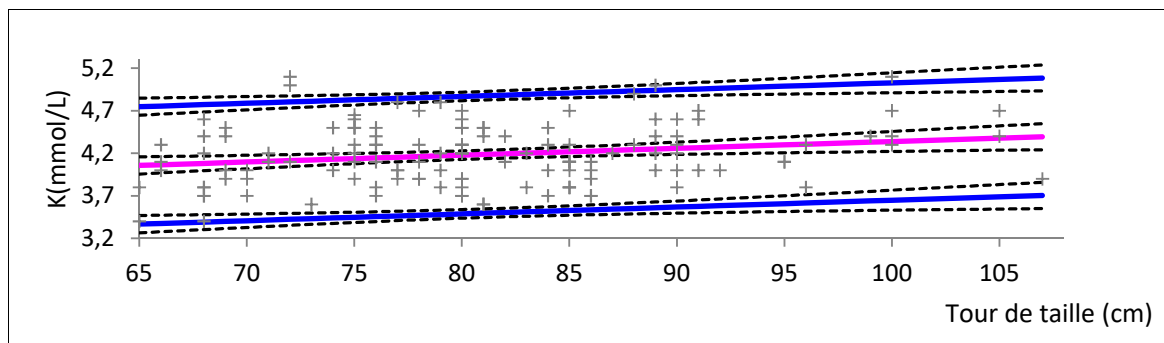


Figure 47: Evolution de la kaliémie en fonction du tour de taille.

- ✓ **Interprétation**

- $P=0,018$: Il existe une légère augmentation significative en fonction du tour de taille.

2.6. Calcium sanguin

2.6.1. Détermination de l'IR

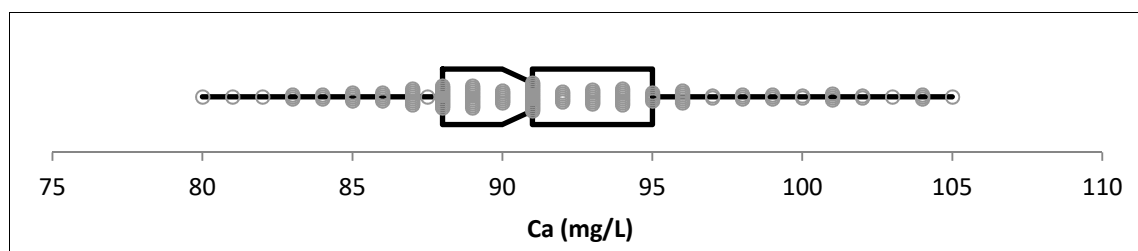


Figure 48 : Distribution des différentes valeurs de la calcémie (sans les valeurs aberrantes).

Remarque

Durant ce travail, le dosage de la calcémie a été couplé à celui de l'albuminémie et du TP, et ceci pour tout les échantillons afin d'évaluer une éventuelle hypocalcémie.

Tableau 45 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de la calcémie après élimination des valeurs aberrantes

Statistique	Ca (mg/L)
Nb. d'observations	131
Minimum	80,000
Maximum	105,000
1 ^{er} Quartile	88,000
Médiane	91,000
3 ^{ème} Quartile	94,500
Moyenne	91,531
Variance (n-1)	28,188
Ecart-type (n-1)	5,309

• Méthode de détermination de l'IR

Pour la détermination de l'IR, nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

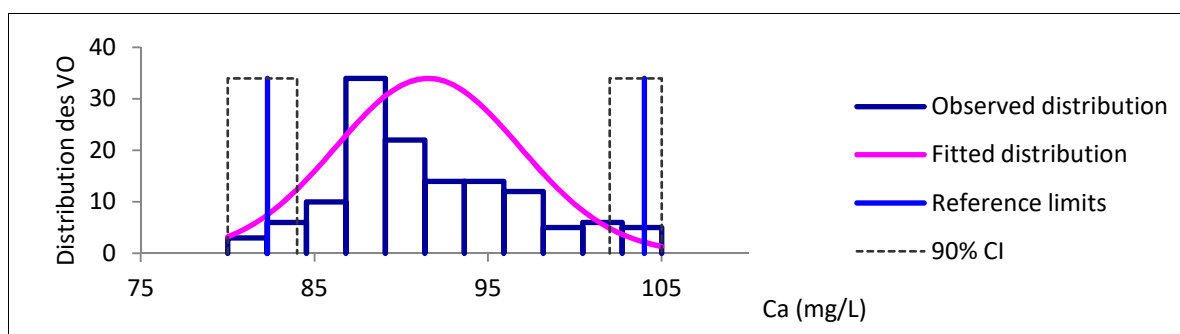


Figure 49: Limites de référence de la calcémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ IR observé : 82,3-104 mg/L.

2.6.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la calcémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 46: comparaison entre l'IR observé de la calcémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Ca (mg/L)	83	106	82,3 [80; 84]	104 [102; 105]	NS 0,9620	98	2

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure

✓ Interprétation

- $P > 0,05 (=0,9620)$: Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de la calcémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- 128 valeurs observées (98%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 3 valeurs observées (2%) sont hors l'IR ADVIA

2.6.3. Fluctuation de la calcémie en fonction de l'âge et du tour de taille

- En utilisant le test d'ANOVA

- En fonction de l'âge

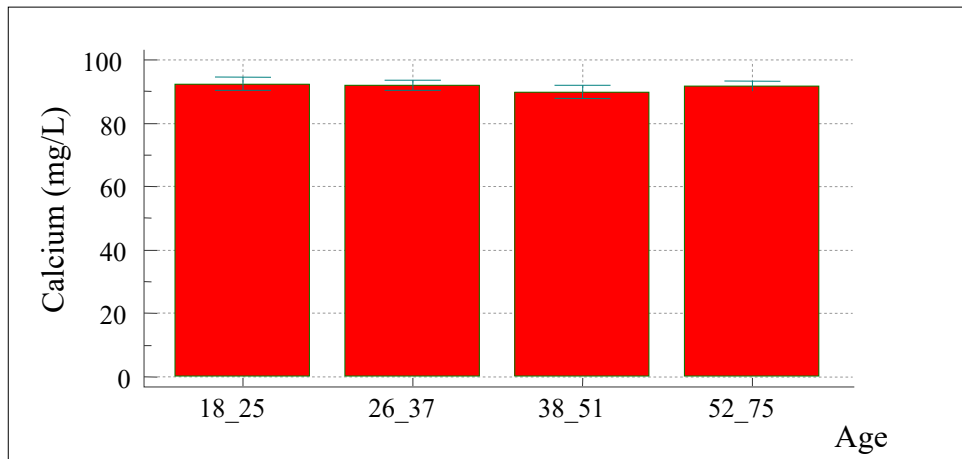


Figure 50 : Variation de la calcémie en fonction des tranches d'âge.

✓ **Interprétation**

– Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge

➤ **En fonction du tour de taille**

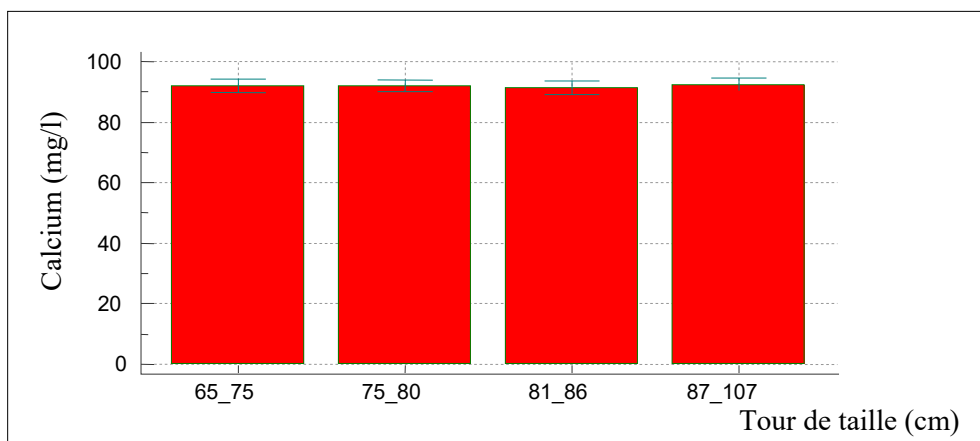


Figure 51: Variation de la calcémie en fonction du tour de taille

✓ **Interprétation**

Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative en fonction du tour de taille

• **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ **En fonction de l'âge**

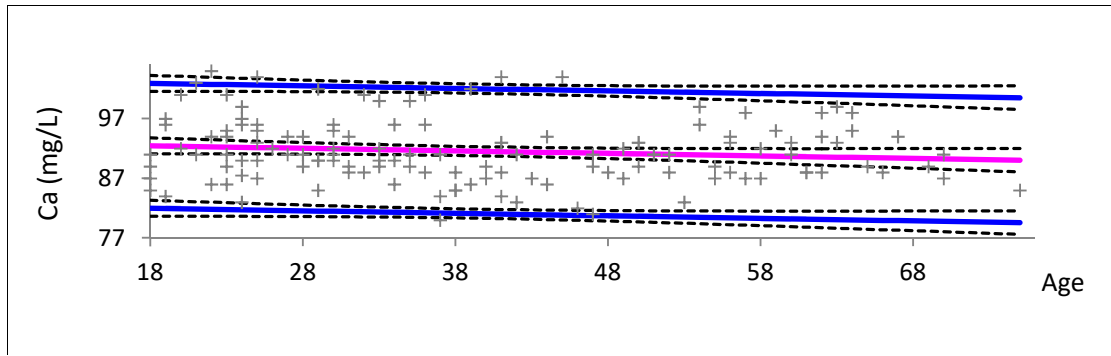


Figure52 : Evolution de la calcémie en fonction de l'âge.

✓ Interprétation

- $P=0,175$: Il existe une légère diminution non significative en fonction de l'âge

➤ En fonction du tour de taille

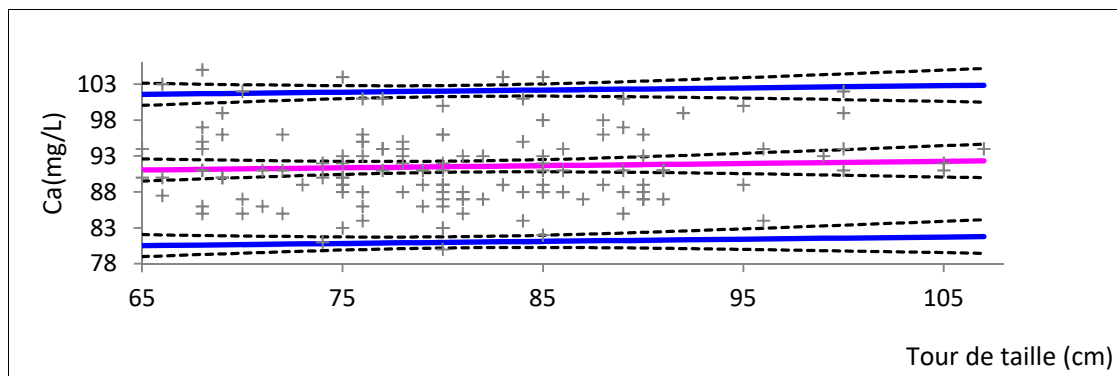


Figure 53: Evolution de la calcémie en fonction du tour de taille.

✓ Interprétation

- $P=0,55$: Il n'existe pas d'influence du tour de taille sur la calcémie.

2.7. Phosphore sanguin

2.7.1. Détermination de l'IR

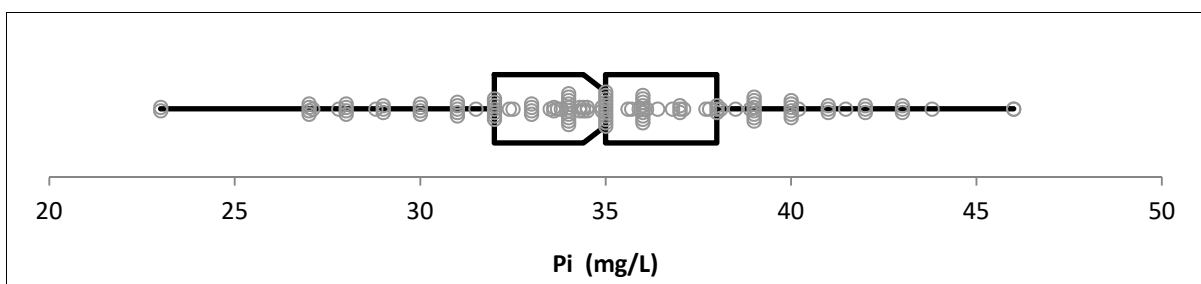


Figure 54 : Distribution des différentes valeurs de la phosphatémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 47: Données quantitatives (statistiques descriptive) de la phosphatémie après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	Pi (mg/L)
Nombre d'observations	128
Minimum	23,000
Maximum	46,000
1 ^{er} Quartile	32,000
Médiane	35,000
3 ^{ème} Quartile	38,000
Moyenne	34,958
Variance (n-1)	19,939
Ecart-type (n-1)	4,465

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

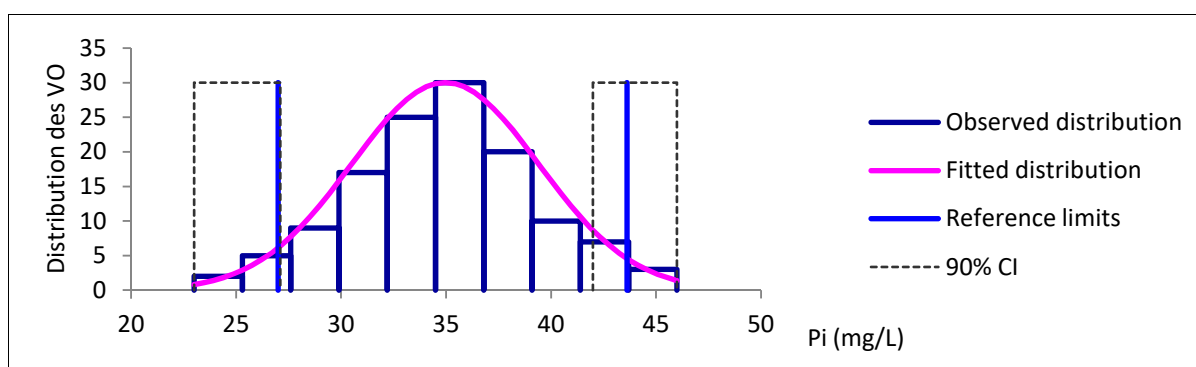


Figure 55: Limites de référence de la phosphatémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 27- 43,62 mg/L.**

2.7.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la phosphatémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 48 : Comparaison entre l'IR observé de la phosphatémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Pi (mg/L)	24	51	27,0 [23; 27,1]	43,62 [42; 46]	NS 0,9620	98	2

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure

✓ Interprétation

- $P > 0,05 (=0,9620)$: Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de la phosphatémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- 125 valeurs observées (98%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 3 valeurs observées (2%) sont hors l'IR ADVIA.

2.7.3. Fluctuation de la phosphatémie en fonction de l'âge et du tour de taille

• En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

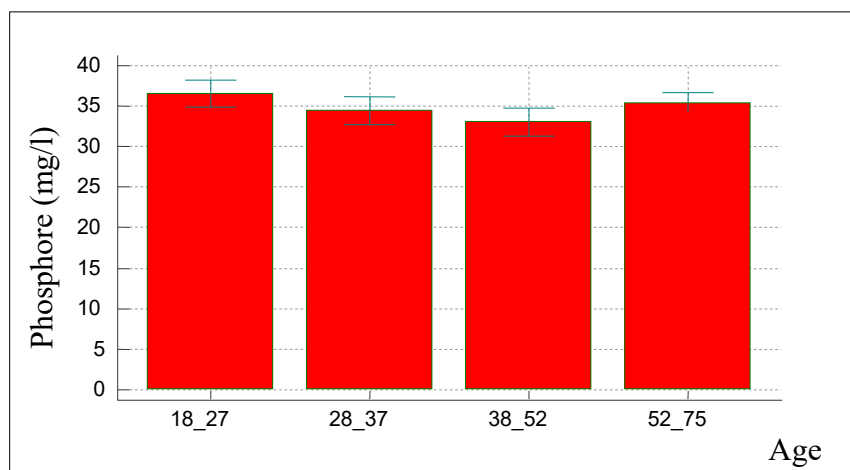


Figure 56: Variation de la phosphatémie en fonction des tranches d'âge.

✓ Interprétation

- Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge

➤ En fonction du tour de taille

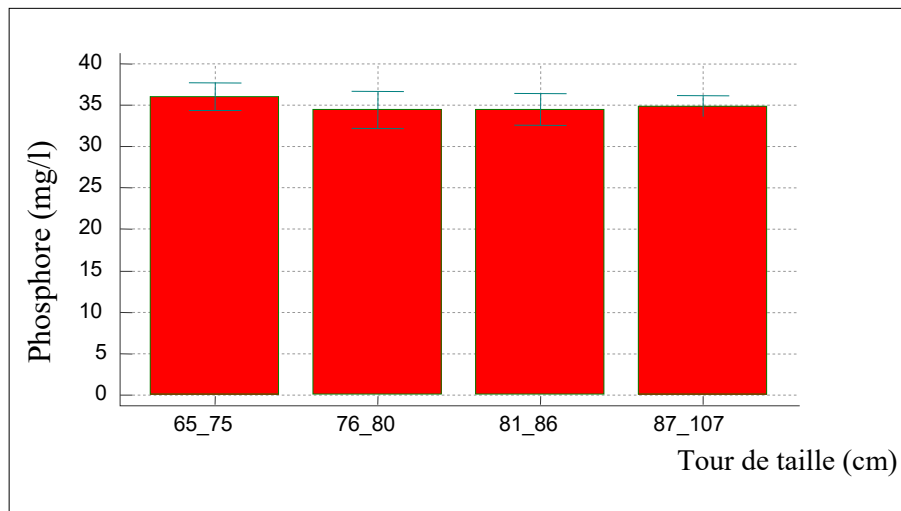


Figure 57: Variation de la phosphatémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

– Le teste d'ANOVA ne montre pas de différence significative en fonction du tour de taille

• **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ En fonction de l'âge

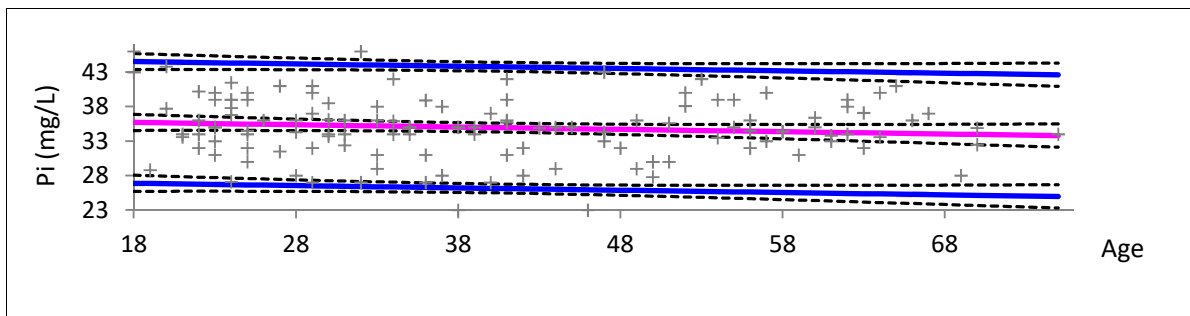


Figure 58 : Evolution de la phosphatémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

– $P=0,211$: Il n'existe pas d'influence de l'âge sur la phosphatémie.

➤ En fonction du tour de taille

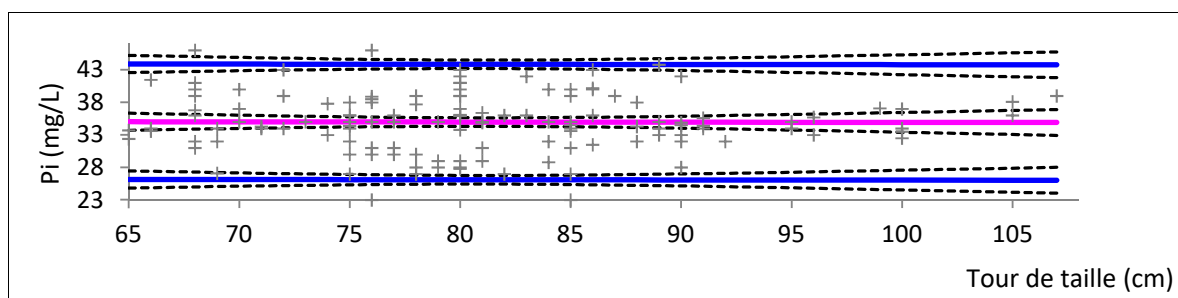


Figure 59: Evolution de la phosphatémie en fonction du tour de taille.

✓ Interprétation

- $P=0,94$: Il n'existe pas d'influence du tour de taille sur la calcémie.

2.8. Magnésium sanguin

2.8.1. Détermination de l'IR

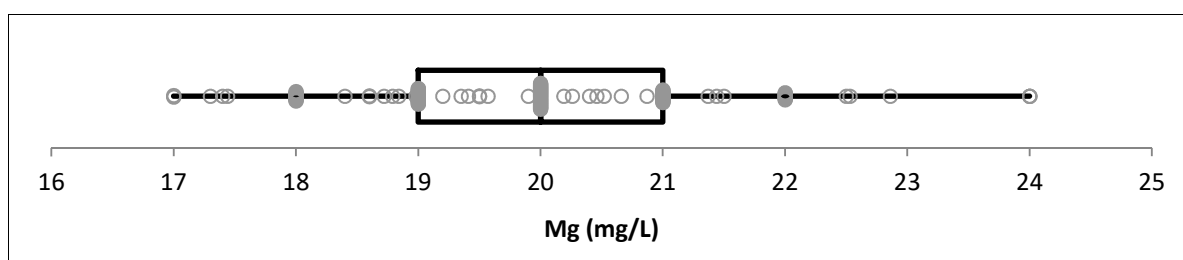


Figure 60: Distribution des différentes valeurs de la magnésémie (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 49 : Données quantitatives (statistiques descriptive) de la magnésémie après élimination des valeurs aberrantes

Statistique	Mg (mg/L)
Nombre d'observations	131
Minimum	17,000
Maximum	24,000
1 ^{er} Quartile	19,000
Médiane	20,000
3 ^{ème} Quartile	21,000
Moyenne	19,909
Variance (n-1)	2,058
Ecart-type (n-1)	1,435

- Méthode de détermination de l'IR

Pour la détermination de l'IR nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

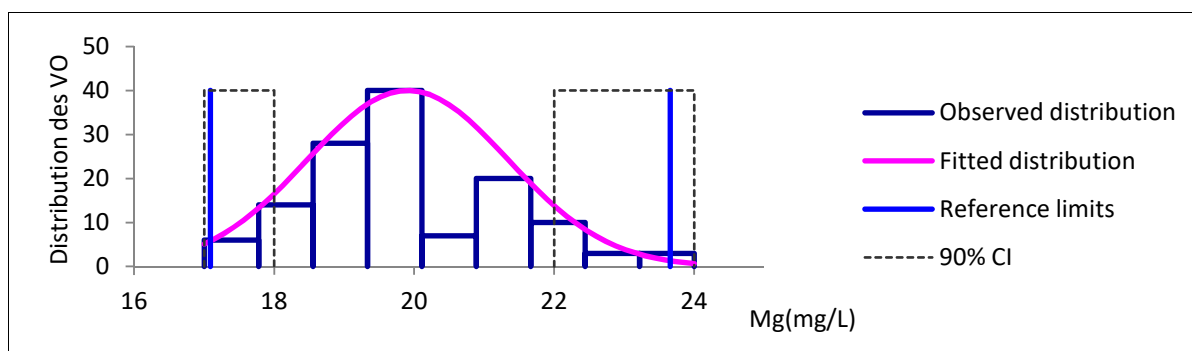


Figure 61 : Limites de référence de la magnésémie et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 17,09-23,658 mg/L.**

2.8.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la magnésémie sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 50: comparaison entre l'IR observé de la magnésémie et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
Mg (mg/L)	13	27	17,09 [17; 18]	23,658 [22; 24]	NS 1,0000	100	0

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure

✓ **Interprétation**

- $P > 0,05$ ($=1,0000$) : Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de la magnésémie observé et l'IR de l'ADVIA.
- Toutes les valeurs observées (100 %) appartiennent à l'IR ADVIA

2.8.3. Fluctuation de la magnésémie en fonction de l'âge, l'IMC

- En utilisant le test d'ANOVA

➤ En fonction de l'âge

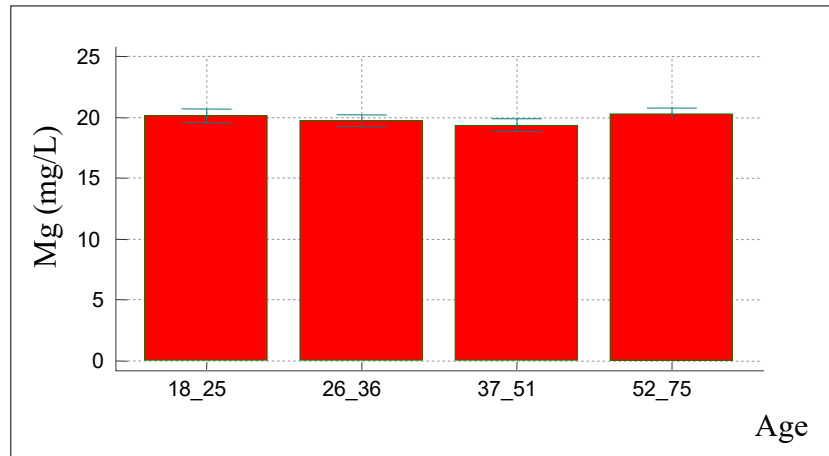


Figure 62 : Variation de la magnésémie en fonction des tranches d'âge.

✓ **Interprétation**

- Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes d'âge.

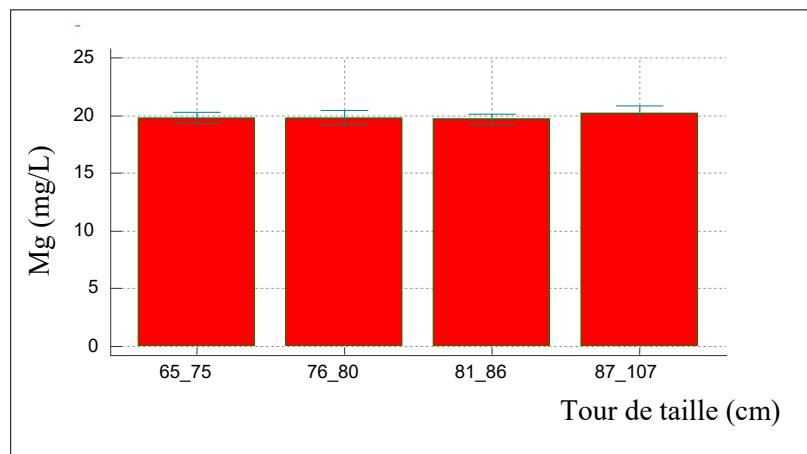


Figure 63 : Variation de la magnésémie en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- Le test d'ANOVA ne montre pas de différence significative entre les groupes du tour de taille.

- En utilisant une méthode paramétrique

➤ En fonction de l'âge

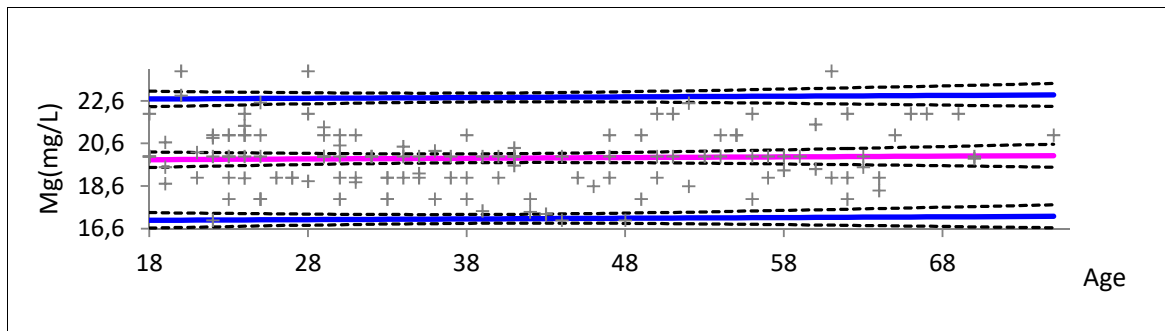


Figure 64 : Evolution de la magnésémie en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

- $P=0,697$: Il n'existe pas d'influence d'âge sur la magnésémie.

➤ En fonction du tour de taille

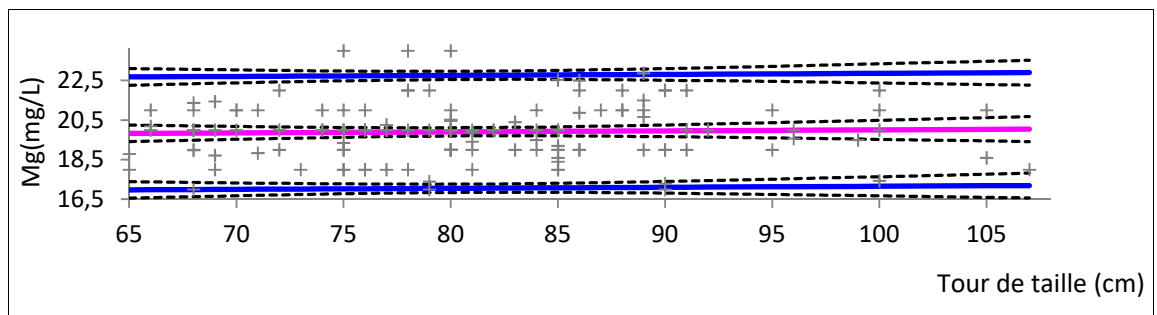


Figure 65: Evolution de la magnésémie en fonction du tour de taille

✓ **Interprétation**

- $P=0,71$: Il n'existe pas de différence significative en fonction du tour de taille.

2.9. CK sanguine

2.9.1. Détermination de l'IR

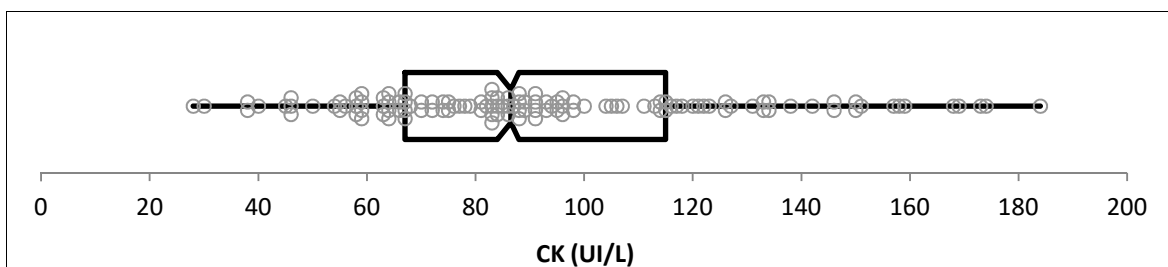


Figure 66: Distribution des différentes valeurs de la CK sanguine (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 51: Données quantitatives (statistiques descriptives) de la CK sanguine après élimination des valeurs aberrantes

Statistique	CK (UI/L)
Nombre d'observations	124
Minimum	28,000
Maximum	184,000
1 ^{er} Quartile	67,000
Médiane	86,500
3 ^{ème} Quartile	115,000
Moyenne	92,589
Variance (n-1)	1166,277
Ecart-type (n-1)	34,151

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR, nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

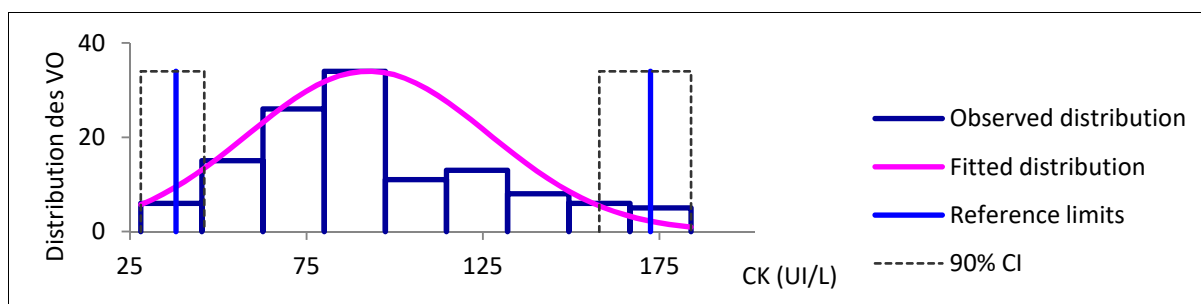


Figure 67: Limites de référence de la CK sanguine et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 38-172,5 UI/L.**

2.9.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison entre les deux IR de la CK sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 52: comparaison entre l'IR observé de la CK sanguine et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
CK (UI/L)	33	211	38,0 [28; 46]	172,5 [158; 184]	NS 0,9870	98	2

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure

✓ Interprétation

- $P > 0,05 (=0,9620)$: Le test binomiale montre une différence non significative entre l'IR de la CK sanguine observé et l'IR de l'ADVIA.
- 122 valeurs observées (98%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- Valeurs observées (2%) sont hors l'IR ADVIA.

2.9.3. Fluctuation de la CK sanguine en fonction de l'âge et de l'IMC

• En utilisant une méthode paramétrique

➤ En fonction de l'âge

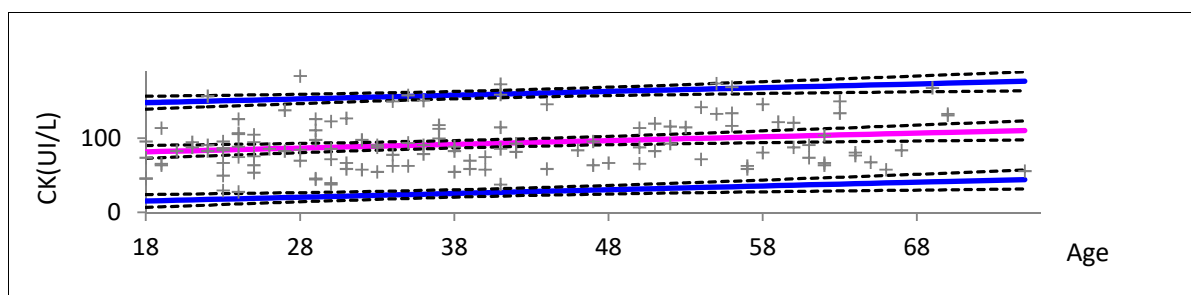


Figure 68 : Evolution de la CK sanguine en fonction de l'âge.

✓ Interprétation

- $P=0,01$: La méthode paramétrique montre une légère augmentation avec l'âge

➤ En fonction de l'IMC

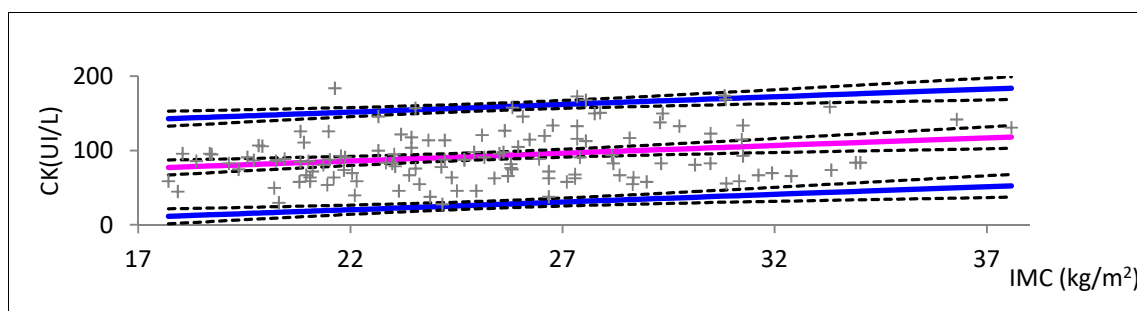


Figure 69 : Evolution de la CK sanguine en fonction de l'IMC.

✓ Interprétation

- P= 0,004 : Il existe une augmentation significative avec IMC.

2.10. LDH sanguine

2.10.1. Détermination de l'IR

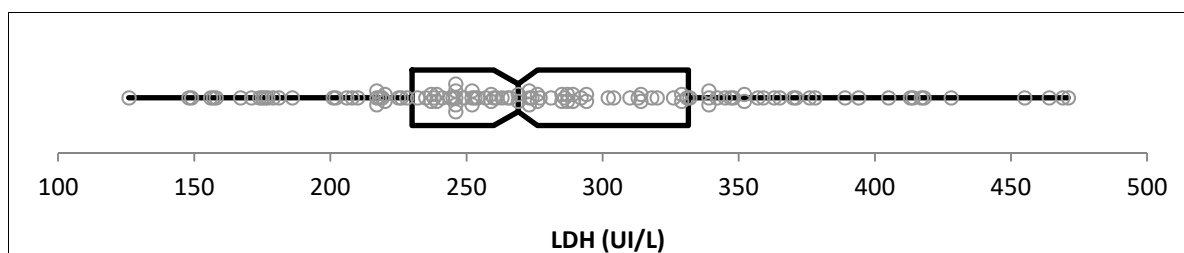


Figure 70 : Distribution des différentes valeurs de la LDH (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 53: Données quantitatives (statistiques descriptive) de la LDH après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	LDH (UI/L)
Nombre d'observations	121
Minimum	126,000
Maximum	471,000
1 ^{er} Quartile	232,000
Médiane	269,000
3 ^{ème} Quartile	331,000
Moyenne	280,025
Variance (n-1)	5738,691
Ecart-type (n-1)	75,754

- Méthode de détermination de l'IR

Pour la détermination de l'IR nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

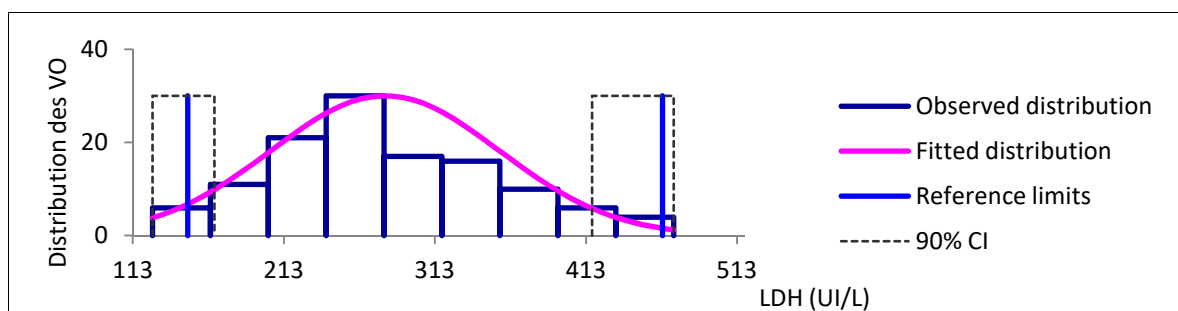


Figure 71: Limites de référence de la LDH et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ **IR observé : 149,35-463,55 UI/L.**

Remarque

Durant notre pratique, le laboratoire a utilisé une deuxième méthode du dosage de la LDH (Pyruvate/NADH). Comme cette dernière n'a pas été appliquée sur un nombre suffisant d'échantillons (ne dépassant pas une douzaine), il n'était pas possible d'établir un deuxième IR propre à cette technique.

2.10.2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de comparaison des deux IR de la LDH sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 54: Comparaison entre l'IR observé de la LDH et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
LDH (UI/L)	120	246	149,35 [126; 167]	463,55 [417; 471]	S <0,0001	37	63

LRI : Limite de Référence Inférieure ; **LRS** : Limite de Référence Supérieure ;
IC : Intervalle de confiance

✓ **Interprétation**

- $P < 0,05$ ($< 0,0001$) : Il existe une différence significative entre l'IR observée et l'IR ADVIA.
- 45 valeurs observées (37%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 76 valeurs observées (63%) sont hors l'IR ADVIA.

2.10.3. Fluctuation de la LDH en fonction de l'âge et du tour de taille

• **En utilisant une méthode paramétrique**

➤ **En fonction de l'âge**

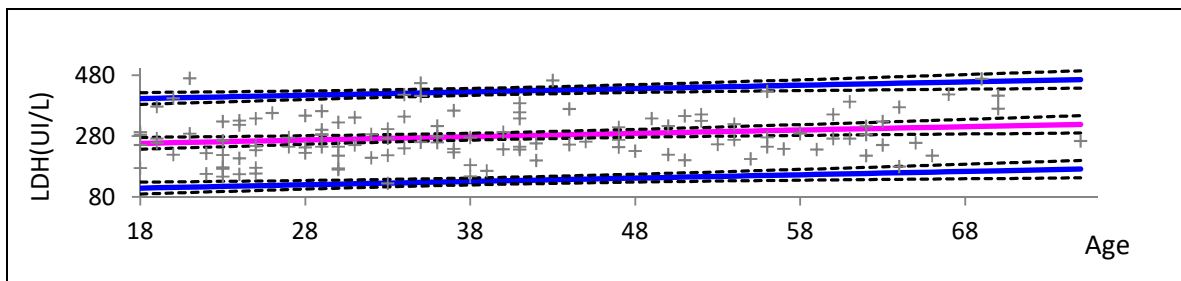


Figure 72: Evolution de la LDH en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

- $P=0,01$: La méthode paramétrique montre une légère augmentation en fonction de l'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

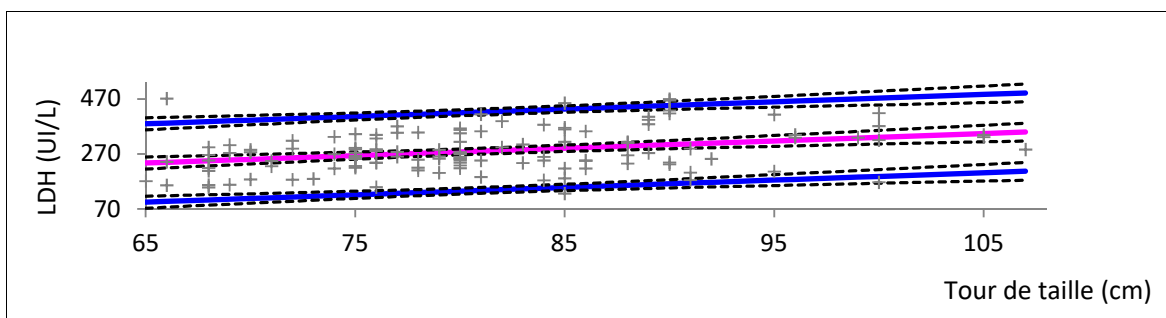


Figure 73 : Evolution de la LDH en fonction du tour de taille.

✓ **Interprétation**

- $P < 0,0001$: La méthode paramétrique montre une augmentation significative en fonction du tour de taille.

2.11. Fer sérique

2.11.1. Détermination de l'IR

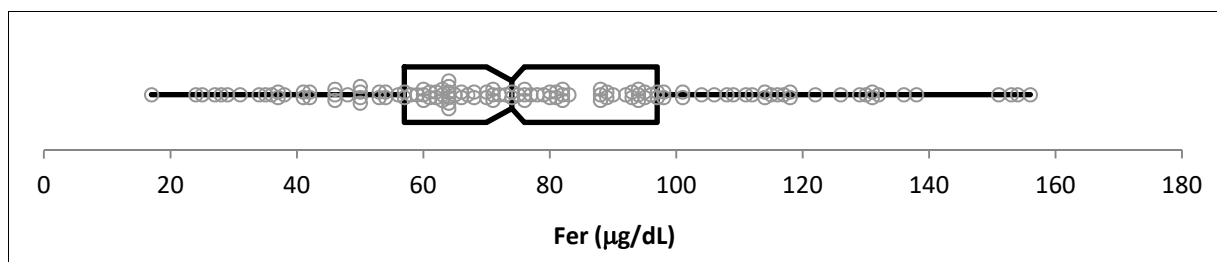


Figure 74: Distribution des différentes valeurs du fer sérique (sans les valeurs aberrantes).

Tableau 55: Données quantitatives (statistiques descriptives) du fer sérique après élimination des valeurs aberrantes.

Statistique	Fer (µg/dl)
Nombre d'observations	127
Minimum	17,000
Maximum	156,000
1 ^{er} Quartile	57,500
Médiane	74,000
3 ^{ème} Quartile	96,500
Moyenne	77,992
Variance (n-1)	959,897
Ecart-type (n-1)	30,982

- **Méthode de détermination de l'IR**

Pour la détermination de l'IR nous avons utilisé la méthode non paramétrique recommandée par CLSI C28-A3.

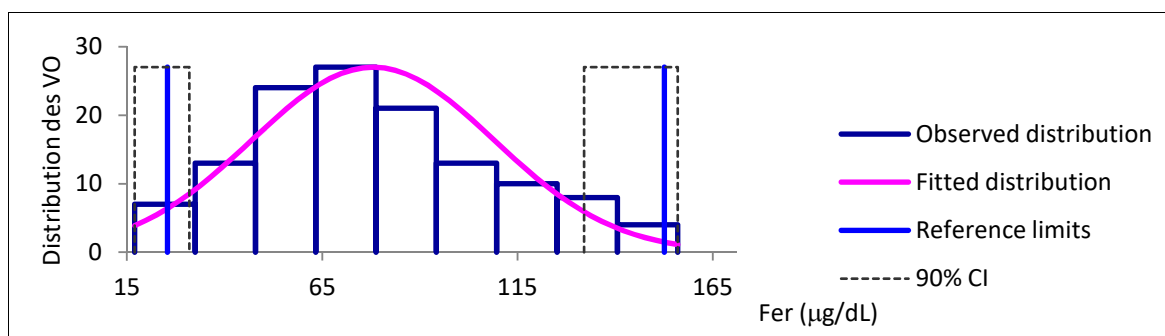


Figure 75 : Limites de référence du fer sérique et distribution de ses différentes valeurs observées sur l'échantillon de référence.

❖ IR observé : 25,4-152,6 µg/dL.

2.11. 2. Résultat de comparaison entre l'IR déterminé et celui utilisé sur l'ADVIA 1800

Les résultats de la comparaison entre les deux IR du fer sérique sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 56: comparaison entre l'IR observé du fer sérique et l'IR de l'ADVIA par le test binomiale.

	IR ADVIA		IR observé		P	Témoins ∈ IR ADVIA %	Témoins ∉ IR ADVIA %
	LRI	LRS	LRI [IC90%]	LRS [IC90%]			
FER (µg/dl)	50	170	25,4 [17; 31]	152,6 [132; 156]	S <0,0001	83	17

IC : Intervalle de confiance ; **LRI** : Limite de Référence Inférieure ;
LRS : Limite de Référence Supérieure

✓ **Interprétation**

- $P < 0,05$ (0,0001) : Le test binomiale montre une différence significative entre l'IR du fer sérique observé et l'IR de l'ADVIA.
- 105 valeurs observées (82%) appartiennent à l'IR ADVIA.
- 22 valeurs observées (17%) sont hors l'IR ADVIA.

2.1.3. Fluctuation du fer sérique en fonction de l'âge et du tour de taille

- **En utilisant une méthode paramétrique**
- **En fonction de l'âge**

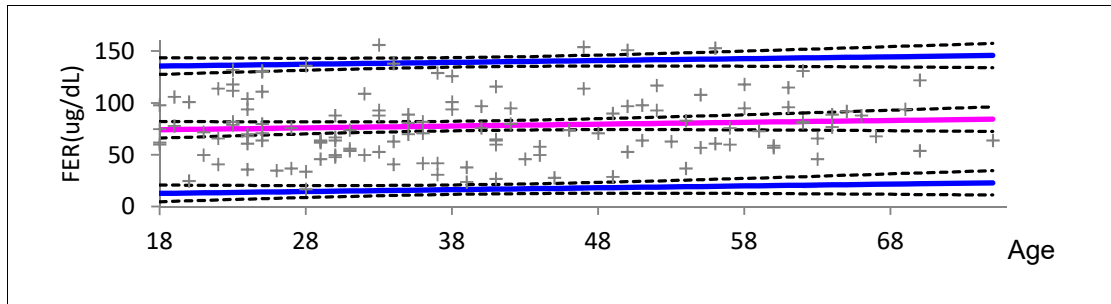


Figure 76 : Evolution du fer sérique en fonction de l'âge.

✓ **Interprétation**

- $P=0,336$: La méthode paramétrique ne montre aucune influence ou différence significative avec l'âge.

➤ **En fonction du tour de taille**

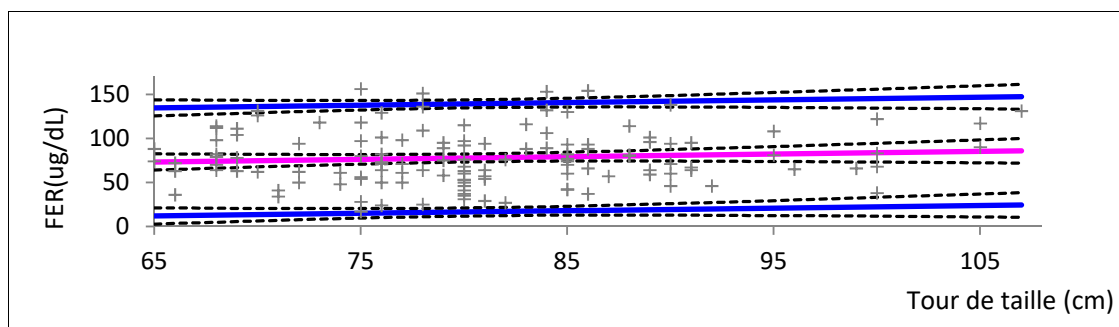


Figure 77: Evolution du fer sérique en fonction du tour de taille

✓ **Interprétation**

- $P= 0,326$: La méthode paramétrique ne montre aucune différence significative en fonction du tour de taille.

DISCUSSION

Cette étude portant sur les VR sanguines de 11 paramètres biochimiques chez la femme adulte présumé saine a été réalisée en vue d'une meilleure interprétation des examens de notre laboratoire.

- Notre échantillon est assez large avec un effectif suffisant selon les recommandations internationales de l'IFCC-LM et du CLSI (nombre d'individus ≥ 120), qui est de 133 femmes en bonne santé.
- Toutes les participantes ont été interrogées à l'aide d'un questionnaire poussé et approfondi en vue d'une meilleure sélection de la population de référence.
- Le rythme circadien de certains paramètres mesurés a été pris en compte dans ce travail (prélèvements réalisés le matin entre 7h-10h).
- Une bonne partie de ce travail a été consacrée à la vérification des IR utilisés sur l'ADVIA 1800 de notre laboratoire compte tenu des difficultés rencontrées dans l'application du protocole de base d'établissement des VR recommandés par différents organismes (IFCC, CLSI,...). Ceci nous permettra de valider ou non le transfert de ces derniers et justifier leur emploi sur notre population en vue d'une interprétation plus fiable des paramètres biochimiques mesurés.

Les résultats de cette comparaison sont résumés dans la figure et le tableau ci-dessous :

Tableau 57: Résultats de la comparaison entre l'IR ADVIA adoptés par notre laboratoire et l'IR observés.

Paramètres	IR ADVIA	IR observé	P	VO \in IR ADVIA %	VO \notin IR ADVIA %
Urée (g/L)	[0,19-0,49]	[0,14-0,37]	S <0,0001	82	18
Créat (mg/L)	[5-11]	[5-11]	NS 0,9990	98	2
Na (mmol/L)	[132-146]	[135-143]	NS 1,0000	100	0
K (mmol/L)	[3,4-4,4]	[3,6-5]	S <0,0001	76	24
UA (mg/L)	[31-78]	[22-59]	S <0,0001	81	19
Ca (mg/L)	[83-106]	[82-104]	NS 0,9620	98	2
Pi (mg/L)	[24-51]	[27-44]	NS 0,9620	98	2
Mg (mg/L)	[13-27]	[17-24]	NS 1,0000	100	0
CK (UI/L)	[33-211]	[38-173]	NS 0,9870	98	2
LDH (UI/L)	[120-246]	[149-464]	S <0,0001	37	63
Fer (μg /dl)	[50-170]	[25-153]	S <0,0001	83	17

Seuil de significativité : $P < 0,05$.

;

VO : valeurs observées

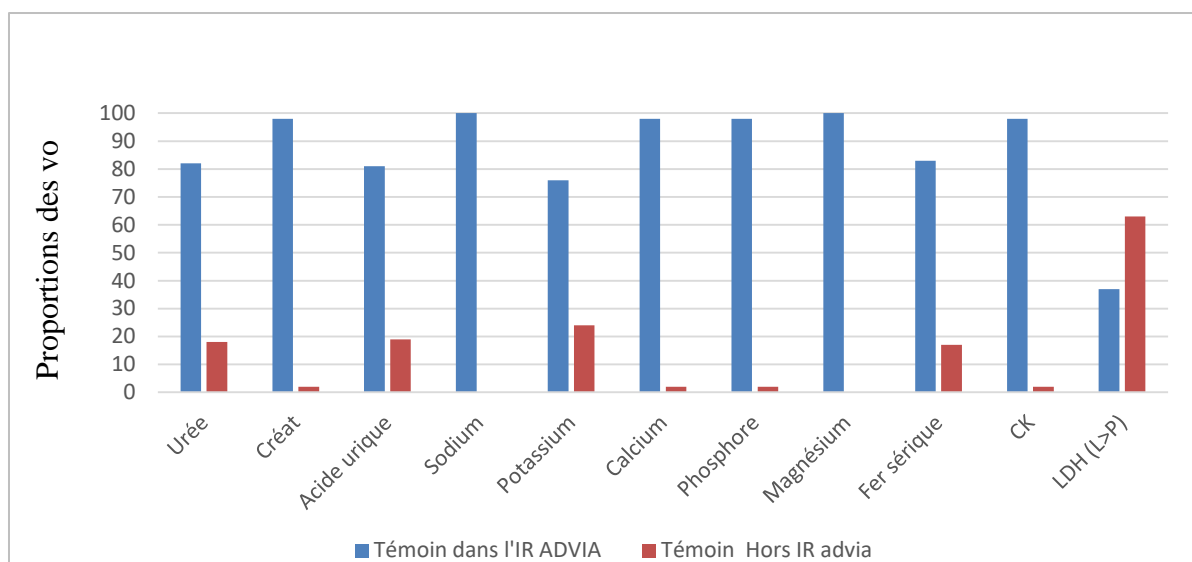


Figure 78 : Proportions des valeurs observées pour chaque paramètre appartenant ou pas à l'IR ADVIA 1800.

Les résultats de notre population féminine comparés aux VR de l'ADVIA 1800 montrent que 6 /11 des paramètres mesurés ne présentent pas de différence significative ($P \approx 1$) entre les deux IR, impliquant ainsi la validation des IR fournis par Siemens Diagnostics et la possibilité de les utiliser avec les résultats de l'ADVIA 1800 du laboratoire.

Cependant, en comparant visuellement les deux IR, on constate que :

- Pour la créatininémie et la calcémie, l'étude de transférabilité montre une similitude entre les deux IR, ce qui permet leur transfert avec succès.
- La natrémie et la magnésémie présentent une différence assez tolérable entre les deux IR (les IR ADVIA sont légèrement plus étendus).
- Concernant la CK et la phosphatémie, on constate qu'il existe une différence appréciable entre les limites supérieures des deux IR, notamment pour la CK qui présente une limite supérieure ADVIA 20 % plus élevée (211 UI/L) que celle déterminée dans notre étude (173 UI/L), ainsi que pour la phosphatémie (15 % plus élevée). Par conséquent, l'utilisation des IR de l'ADVIA pourrait masquer des taux sériques élevés pour les résultats situés entre 173-211 UI/L pour la CK et 44 – 51 mg/L pour la phosphatémie (résultats normaux pour IR ADVIA et pathologiques pour IR observés). Pour cela, nous préconisons l'utilisation des IR observés.

Les résultats de cette vérification montrent qu'il existe une différence hautement significative ($P < 0,0001$) entre les deux IR des autres paramètres étudiés. Cependant :

- Pour l'urée et l'acide urique, nous remarquons que les 18 % des VR de notre population sortant des IR ADVIA se situent au-dessous des limites inférieures de ces derniers ($< 0,19$ g/L pour l'urémie et < 31 mg/L pour l'uricémie).

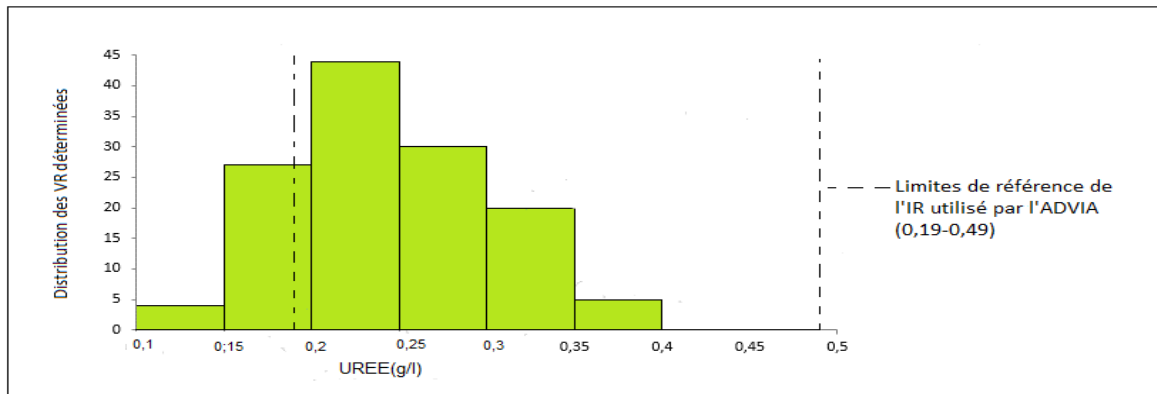


Figure 79: Situation des VR de l'urémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.

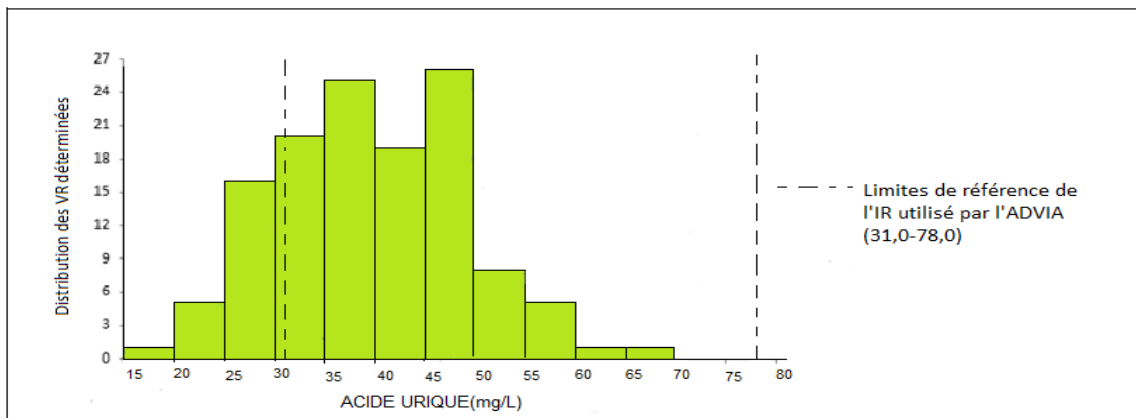


Figure 80: Situation des VR de l'uricémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.

Nous estimons que la différence entre les deux limites des IR même si statistiquement elle est significative, elle reste faible et n'influence pas l'interprétation biologique. Les manifestations pathologiques pour ces deux paramètres sont essentiellement observées lorsqu'ils sont augmentés d'une manière franche (annexe 06) malgré l'existence des hypo uricémies et hypo urémies.

Toutefois, il serait utile de confirmer et d'expliquer par une étude plus ciblée cette tendance baissière de l'urée et l'acide urique chez notre population par rapport à la population utilisée par le fournisseur.

- Pour la kaliémie, les résultats montrent une différence significative et le transfert n'est pas validé. Nous remarquons que la limite supérieure de l'IR ADVIA se trouve réduite (4,4 mmol/L) par rapport à la VR maximale déterminée dans cette étude (5,1 mmol/L) et 24 % de notre population se situent au-dessus de la limite supérieure de l'IR ADVIA. Aussi, dans la littérature, les valeurs de références du potassium peuvent atteindre 5,2 mmol/L. Ce qui nous amène à préconiser l'utilisation de 5,1 mmol/l comme limite supérieure de l'IR.

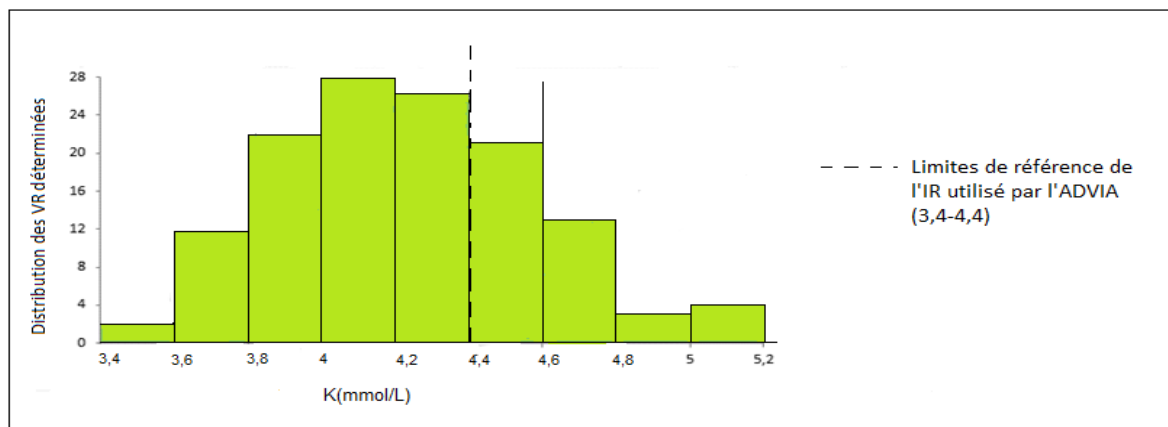


Figure 81: Situation des VR de la kaliémie déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.

Remarque

Le dosage de la kaliémie sur plasma exclue toute cause d'hyperkaliémie pouvant être à l'origine de ce résultat qui est observé généralement avec les échantillons de sérum.

Le laboratoire se réfère à un IR de 3,5-5,0 mmol/L rendant acceptable l'utilisation de 5,1 mmol/l comme limite supérieure.

- Pour la LDH, la différence entre les deux IR est hautement significative, et la plupart des VR observées (63%) se trouvent en dehors de l'IR de ADVIA (essentiellement supérieure à l'IR ADVIA). Cette différence illustre clairement que l'IR ADVIA ne peut pas être appliquée chez notre population. Ainsi l'établissement des VR propre à notre laboratoire est un besoin réel et nécessaire pour mieux interpréter nos résultats.

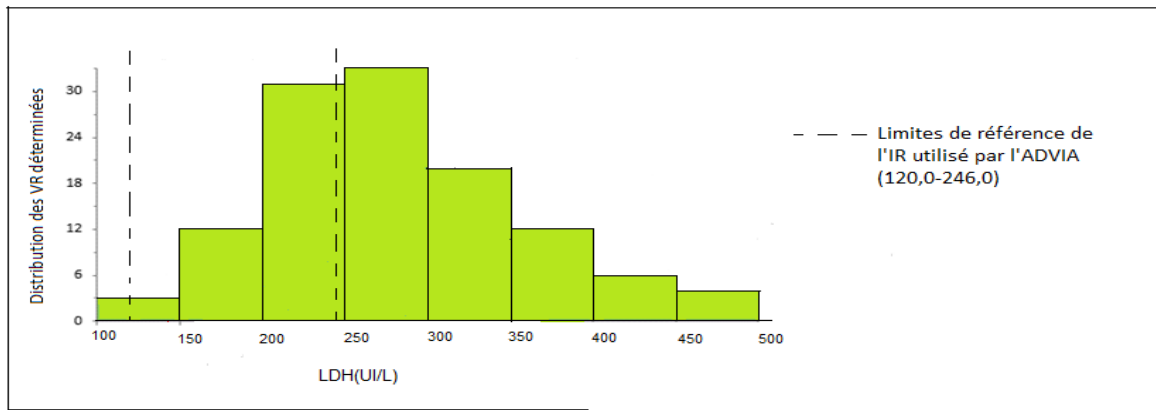


Figure82 : Situation des VR de la LDH déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.

- Concernant le fer sérique, la différence entre les deux IR est significative, et le transfert n'est pas possible. IR observé est plus bas que IR de ADVIA ([25-153] # [50-170]). Les 17 % des VR observées hors l'IR ADVIA se trouvent en dessous de la limite inférieure de ce dernier. Par conséquent, nous préconisons de faire une étude ciblée et globale (enquêtes alimentaires, ..., etc.) et une confrontation avec les données hématologiques pour confirmer et expliquer cet IR (plus bas).

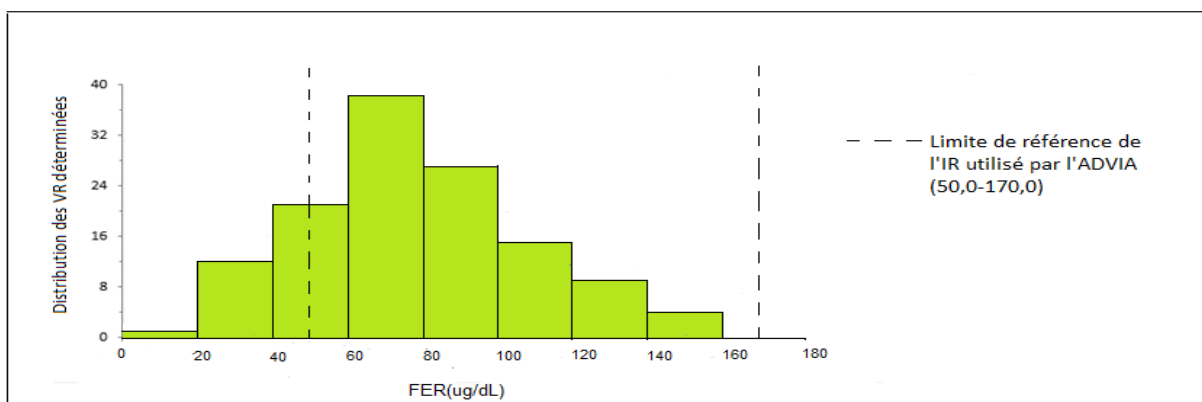


Figure83 : Situation des VR du fer sérique déterminées par rapport à l'IR utilisé sur l'ADVIA 1800.

Remarque

Une FNS a été faite que pour une quinzaine de femmes et les prélèvements ont été effectués en dehors des périodes de menstruations qui n'ont ainsi aucune influence sur les résultats obtenus.

Nous avons aussi étudié la variation des différents paramètres en fonction de l'âge et des autres données anthropométriques (tour de taille,...) pouvant influencer sur les VR de chaque paramètre (tableau).

Tableau 58: Influence des facteurs âge, tour de taille, IMC et DFG sur les différents paramètres étudiés.

	Age		Tour de taille, IMC et/ou DFG	
	Test paramétrique	ANOVA	Test paramétrique	Test ANOVA
Urée	Augmentation P< 0,0001	S (Surtout de 52-75) P<0,0001	NS avec (IMC) Augmentation avec une baisse du (DFG) P<0,0001	NS S P<0,0001
Créa	Légère augmentation P=0,001	NS	Légère augmentation avec (IMC) P=0,01 Augmentation avec une baisse du DFG P<0,0001	S P <0,01 S P<0,0001
Na	Légère augmentation P=0,013	NS	NS	NS
K	NS	NS	Légère augmentation P=0,018	S (surtout 87-107) P=0,0168
UA	NS	NS	Légère augmentation P=0,001	S P<0,0075
Ca	Légère diminution NS P=0,175	NS	NS	NS
P	NS	NS	NS	NS
Mg	NS	NS	NS	NS
CK	Légère augmentation P=0,01	/	Augmentation avec IMC P=0,004	/
LDH	Légère augmentation P=0,01	/	Augmentation S P<0,0001	/
Fer	NS	/	NS	/

S : Significative ; **NS** : Non significative ; **Seuil de significativité** : P< 0,05.

Ces résultats soulignent l'existence de nombreux effets des différents facteurs sur certains paramètres. Cependant, dans notre étude, nous n'avons relevé aucune différence qui nécessite une modification des IR, en fonction de l'âge ou autre facteurs.

- Pour le facteur âge et DFG, les variations observées sur certains paramètres peuvent être expliquées en invoquant des modifications métaboliques comme pour :
 - l'urée et la créatinine qui augmentent avec la baisse du DFG de façon significative ainsi qu'avec l'âge (légère augmentation). Ces variations classiquement décrite en littérature sont

expliquées par le phénomène de déshydratation (diminution du flux sanguin rénal) et de diminution physiologique de la fonction rénale observés avec l'âge à l'origine de la baisse du DFG et des fonctions d'excrétion justifiant ainsi cette évolution [51] [55] [79].

-Le sodium qui présente une légère augmentation avec l'âge. Ceci pourrait être dû à un déficit d'apport hydrique (diminution de la sensation de soif) ou encore au phénomène de déshydratation et du vieillissement physiologique du rein observé généralement chez les sujets âgés [80].

- Le calcium montre une légère diminution avec l'âge pouvant être expliqué par un défaut d'apport ou un déficit en vitamine D qui est très fréquent chez le sujet âgé [65].

- Pour l'IMC, les variations sont observées avec la créatinine et la CK qui montre une légère augmentation, en rapport avec leur origine musculaire qui entraîne une élévation de leur taux sérique en fonction de l'IMC [71].
- Pour le tour de taille, les variations sont observées beaucoup plus avec la LDH qui présente une augmentation significative. Ceci peut être dû aux désordres métaboliques et inflammatoires provoqués par le surpoids (exemple stéatose), qui engendrent une cytolyse.

Cependant, des études plus poussées sont nécessaires pour arriver à des explications physiologiques claires et plus compréhensibles de ces fluctuations.

Contraintes et limites

➤ **Sélection de la population de référence**

- Le recrutement de nos volontaires reste non représentatif de la population de notre région, car il n'a pas été fait dans les règles de l'échantillonnage aléatoire (par tirage au sort,...etc).
- Les fiches de renseignements ont été remplies en fonction des informations fournies par les femmes sélectionnées. Ceci aurait constitué un biais dans la mesure où certains critères d'exclusion ne sont pas maîtrisables, notamment la prise de médicaments ... etc.
- L'effectif de notre échantillon décline avec l'âge passant de 39% chez la catégorie <32 ans vers 13% pour la catégorie > 60 ans (prédominance de la catégorie jeune) et ceci revient aux

difficultés rencontrées dans la sélection des femmes âgées en bonne santé entraînant ainsi un déséquilibre de répartition selon les tranches d'âge.

- L'âge maximum de notre population d'étude s'est arrêté à 75 ans puisqu'il nous a été difficile de trouver des femmes plus âgées répondantes à nos critères d'inclusions. Ceci est confirmé par les dernières études statistiques réalisées sur les femmes algériennes concernant l'espérance de vie à la naissance qui est limitée à 77 ans [81].
- Les normes OMS du tour de taille utilisées peuvent ne pas être appliquées sur notre population, raison pour laquelle les normes algériennes doivent être établies pour une meilleure classification voir une meilleure sélection.

➤ **L'étape préanalytique**

Idéalement, pour une optimisation de la qualité des résultats des VR établies sur notre population de référence, l'harmonisation de toutes les étapes préanalytiques était indispensable allant du prélèvement jusqu'à l'exécution des analyses qui devaient être lancées le même jour et au même temps pour tous les échantillons éliminant toute variation d'ordre préanalytique ou analytique dans nos résultats. Cependant, la charge énorme du travail rencontrée quotidiennement au laboratoire nous a obligé de limiter le nombre d'échantillons à analyser chaque jour empêchant d'optimiser cette étape.

➤ **L'étape analytique**

Pour des contraintes financières et suite au nombre important des demandes d'analyses que reçoit le laboratoire, notre travail a été limité à la détermination des VR sanguines sans pouvoir les coupler aux valeurs urinaires pour certains paramètres (l'urée, la créatinine,... etc), à l'ensemble des paramètres biochimiques et hématologiques pour le fer sérique (la ferritine, la transferrine, l'FNS...etc), qui nous auraient permis de mieux évaluer nos résultats. Cependant, nos résultats ne sont que préliminaires et donc au stade d'une contribution.

➤ **Organisation du laboratoire**

La vérification des IR est une démarche qualité inscrite dans les recommandations et les réglementations, et elle concerne chaque automate utilisé par le laboratoire. Il aurait été très

intéressant d'étudier dans ce travail, les autres automates présents au niveau du laboratoire (Cobas 6000, Architect 4100, et Xpand, ..), ce qui était notre objectif de départ. Cependant, nous n'avons pas pu le concrétiser pour des raisons organisationnelles.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les VR de populations sont un des auxiliaires que les cliniciens doivent maîtriser pour contribuer au diagnostic, au pronostic ou au suivi des différentes affections. Par conséquent, il est essentiel qu'une distinction claire soit faite entre les limites de référence et les limites de décision clinique pour une utilisation optimale des tests de laboratoire et éviter tout diagnostic erroné.

La combinaison fréquente de différents facteurs influant sur ces valeurs (âge, sexe, origine ethnique, environnement,...etc) incitent à réaliser des VR pour chaque population voire pour chaque laboratoire d'analyse permettant une meilleure interprétation des résultats. Cependant, la détermination des VR et l'évaluation de la variabilité biologique, mettent en œuvre des procédures et des méthodes longues et coûteuses, qui ne sont pas à la portée de tous les laboratoires. C'est ainsi que des IR communs ont été signalés et déterminés à partir d'un certain nombre d'études multicentriques en se basant sur le protocole de base. Toutefois, ces IR communs devraient être validés localement, et ce travail réalisé au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de TIZI OUZOU portant sur les VR de certains paramètres biochimique chez les femmes adultes de la région kabyle, s'est intéressé en grande partie à la vérification des IR adoptés par notre laboratoire.

Cette étude comparative a permis de déceler pour certains paramètres des écarts potentiels entre les VR établies sur notre population et celles couramment utilisées. Ces disparités devront par la suite faire l'objet d'étude plus approfondie et élargies à d'autres populations pour garantir l'utilité clinique des résultats du laboratoire.

Les études dans ce domaine restent très actives, notamment avec l'intégration de l'information génétique qui augmenterait la précision des IR en éliminant les résultats extrêmes liés à la variation génétique, et ceci en se basant sur les données du génome entier qui doivent être cliniquement disponibles ainsi que sur des études permettant de déceler de nombreuses associations entre les polymorphismes génétiques et les résultats des tests de laboratoire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Branger M. Démarche qualité en hématologie : application à la maîtrise du processus analytique de la numération formule sanguine [Thèse]. NANTES: Université de NANTES; 2014.
2. Djokpe CA. Importance de la réalisation de l'analyse médicale [En ligne]. 2016 [consulté le 16/06/2017]. Disponible sur : <https://bigcyrille.blogspot.com/>.
3. Organisation mondiale de la santé. Système de gestion de la qualité au laboratoire [En ligne]. 2013 [consulté le 16 juin 2017]. Disponible sur : <http://www.who.int>.
4. Ozarda Y. Intervalles de référence: état actuel, développements récents et considérations futures. Biochem Med [En ligne]. Fév 2016 [consulté le 10 juin 2017]; 26 (1) : [07 pages]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
5. Hitimana JL. Les outils stratégiques pour l'obtention et le maintien de l'accréditation [Thèse]. Lille : Université de Lille 2 ; 2012.
6. Geffré A. Nouvelles approches de la production d'intervalles de référence de populations [Thèse]. Toulouse. Université Toulouse III ; 2011.
7. Bouabre EA. Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez le burkinabe adulte : Evaluation de cinq paramètres représentatifs de l'activité enzymatique au service de chimie biologie du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou : université de Ouagadougou ; 2003.
8. Njikeutchi FN. Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez le Burkinabè adulte: Evaluation de cinq constituants biochimiques au service de chimie biologie du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou : université de Ouagadougou ; 2003.
9. Indrayan A, Satyanarayana L. Reference values in medicine and validity of diagnostic tests. Indian pediatrics. 2000; 37(3): [07 pages].
10. Siest G, Henny J, Schiele F. Interprétation des examens de laboratoire-valeurs de référence et variations biologiques, 2^e éd. Paris: Karger; 1981.
11. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó J M, Hyltoft Petersen P. La théorie des valeurs de référence: une symphonie inachevée. Clin Chem Lab Med [En ligne]. 2013 Jan [consulté le 14 avril 2017]; 51(1): [18 pages]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183761>
12. Henny J. Etablissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale. Ann Biol Clin [En ligne]. 2011 Mar [consulté le 23/12/2016]; 69(2): [09 pages]. Disponible sur : <http://www.jle.com/>
13. Norme NF EN ISO 15189: Laboratoire d'analyse de biologie médicale. Exigence particulière concernant la qualité et la compétence. Saint-Denis: AFNOR; 2012.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

14. Decool V. Etablissement des intervalles de référence au laboratoire d'analyses médicales. 2015.
15. Comité français d'accréditation. Guide technique d'accréditation en biologie médicale- Document SH GTA 01 [En ligne]. 2015 Avr [Consulté le 12 juin 2017]. Disponible sur : <https://www.cofrac.fr/>
16. Siest G, Henny J, Schiele F, Guéguen R. Le concept des valeurs de référence. Ses relations avec les sources de variations des examens de laboratoire. Dans: Référence en Biologie clinique, 2^e édition. Paris: Elsevier Paris; 2000.
17. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL, Blais D. Valeurs de référence des marqueurs biochimiques dans les âges pédiatrique, adulte et gériatrique: établissement d'intervalles de référence pédiatrique et adulte robustes sur la base de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé. Clin Chem[En ligne]. 2015 août [consulté le 11/04/2017]; 61(8): [14 pages]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
18. Kroo J, Saxtrup O. On the use of data for the definition of reference intervals in clinical chemistry. Scandinavian journal of clinicaland- laboratory- investigation. 1998. 58(6): [05 pages].
19. Henny J, Arnaud J, Giroud C, Vassault A. Intervalles de référence : détermination et vérification. Ann Biol Clin [En ligne]. 2010 Déc.[consulté le 09 janvier 2017]; 68(1): [09 pages]. Disponible sur : <http://www.jle.com/>
20. Millaret A. Prestation du conseil Biochimie/Immunochimie, EUROMED LAB, session du SDB (recommandation IFCC) ; 2015.
21. Karbasy K, Ariadne P, Gaglione S, Nieuwesteeg M, Adeli K. Avances dans les intervalles de référence pédiatriques pour les marqueurs biochimiques: établissement de la base de données Calibre dans des enfants et des adolescents en santé. J Med Biochem[En ligne]. 2015 janvier; 34(1): [08 pages].Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
22. Coulibaly JL. Contribution à l'établissement des valeurs de paramètres biologiques de référence chez le burkinabe adulte : Evaluation des paramètres témoins du profil lipidique au service de chimie biologique du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou ; 2003.
23. William p, Robinson D, Bailey A. High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men.International-journal-of-pharmaceutical-medicine.1998: [03 pages].
24. Le parlement européen et le conseil de l'union européenne. Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. JO n° L 331 du 07 décembre 1998 : p.1-37.
25. CLSI C28-A3 guideline. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory ; 28. 3^e éd. Wayne, PA. 2010.
26. Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatric : The Caliper initiative. Clin Biochem [En ligne]. 2009 Jul [consulté le 23/06/2017]; 42: [7 pages]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19591815>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

27. Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X, Hyltoft Petersen P, Schiele F, Siest G et al. Réviser le concept de valeurs de référence : une nécessité. *Ann Biol Clin* [En ligne]. 2001 Juil-Août [consulté le 10 :02 :2017];59(4): [10 pages]. Disponible sur : <http://www.jle.com/>
28. Meskini T. Les valeurs de référence de l'hémogramme dans la population marocaine adulte : Etude préliminaire au laboratoire d'hématologie et d'immuno-hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat [Thèse]. Rabat: université Mohamed v-Souissi ; 2014.
29. Petitclerc C. Approved recommendation on the theory of reference values Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* .1987 ; 25: [06 pages].
30. Shiele F, Floch AY. Description de la population utilisée pour l'établissement des valeurs de référence. Dans : *Interprétation des examens de laboratoires*. Centre de médecine préventive, Vandoeuvre-Nancy : Ed. Karger ; 1981.
31. Paul SH, Amadeo JP. Effect of Ethnicity on Reference Intervals. *Clinical Chemistry*. 2002; 48(10): [03 pages].
32. Szymanowicz A. Phase pré-analytique. In. Vauboudolle M. Recommandation pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale. Condé-sur-Noireau: John Libbey; 2010. P. 184-313.
33. Valdiguié P. Equilibre hydroélectrolytique. In: Valdiguié P, De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. *Biochimie clinique*. 2e éd. Bossée : Médicales internationales; 2000. p. 1-30.
34. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals. A user's guide. Washington, DC: AACC Press; 2005.
35. Guder WG, Ehret W, Da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schmitt Y, Wisser H et al. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations & stability of blood, plasma and serum samples. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2. Geneva, Switzerland. WHO -World Health Organization, 2002.
36. Vernet-Nyssen M, Blin G, Buret J. Facteurs à prendre en considération pour le prélèvement sanguin en vue de l'établissement des valeurs de référence. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. *Ann.Bio.Clin*. 1980; 38: [15 pages].
37. Khissy BF, Diomandé M, Yapo AE. Détermination des valeurs de référence de SIX constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte sain: résultats préliminaires. *Rev. Med. De Côte d'Ivoire*. 1984; 68: [07 pages].
38. LABOffice. Guide de prélèvement [En ligne]. [Mis à jour 2017; consulté le 22 avril 2017]. Disponible sur : <http://www.Laboffice.fr>
39. Comité français d'accréditation. Guide technique d'accréditation : Contrôle de qualité en biologie médicale -Document SH GTA 06 [En ligne]. 2012 Juin [consulté le 12 avril 2017]. Disponible sur : <https://www.cofrac.fr/>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

40. Vassault A, Grafmey D, Graeve J. Analyses de biologie médicale: spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation des techniques. *Ann. Biol. Clin.* 1999; 57: [11 pages].
41. Klein G, Junge W. Creation of the necessary analytical quality for generating and using reference intervals. *Clin Chem Lab Med* .2004 ; 42 : [07 pages].
42. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Valeurs de référence: une revue. *Veterinary Clinical Pathology* [En ligne]. 2009 Sept [consulté le 23/06/2017] ; 38(3) : [24 pages]. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com>
43. Audigié Cl, Dupont G, Zonszain F. Principes des méthodes d'analyse biochimique. 3^e éd. Paris: doin; 1992.
44. Tate JR, Koerbin G, Khosrow, Adeli K. Document d'opinion: dériver des intervalles de référence harmonisés - Activités mondiales [En ligne]. 2016 Fév [consulté le 17 avril 2017]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
45. Solberg HE, Gräsbeck R. Reference Values. *Adv Clin Chem* [En ligne]. 1989 [consulté le 14 mars 2017]; 27: [80 pages]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/>
46. De La Farge F, Valdiguié P. Constituants azotés non protéiques In : De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. *Biochimie clinique*. 2^e éd. Bossée : Médicales internationales ; 2000. p. 267-293.
47. Arock M, Chevet K, Couderc R, Del Corso A, Ducros V, Garnotel R et all. Guide des examens biologiques (collaboration de la Société Française de Biologie Clinique et de la section G de l'Ordre des pharmaciens). Paris; 2008 Fév.
48. Voet D, Voet JG. *Biochimie*. 2^e éd. Bruxelles : de boeck ; 2005.
49. Unilab Lg. Référentiel des examens. Biologie clinique-Génétique-Anatomie et cytologie pathologiques. Scope (ISO 15189) - Scope (ISO 17020) [En ligne]. Liège [consulté le 07 juillet 2017]. Disponible sur : <http://www.chu.ulg.ac.be/>
50. Odou MF. Urée-Urémie [En ligne]. [mis à jour 2017; consulté le 07 juillet 2017]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/>
51. Bakzinski A. Urée [En ligne]. 2012 Sept [mis à jour 2015; consulté le 25 juin 2017]. Disponible sur : <http://www.commentguerir.com/article/uree>.
52. Feneant-Thibault M. *Biochimie, service de biochimie du Pr. A. Le grand Hôpital BICETRE AP*. Paris ; 2016.
53. Caquet R. 250 examens de laboratoire [en ligne]. 12^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2015 [cité le 15 Aout 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/>
54. Canaud B. Élévation de la créatininémie. Orientation diagnostique. *Rev Prat*. 2008 [consulté le 18 février 2017] ; 58: [10 pages].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

55. Odou MF. Créatinine - Créatininémie – Créatininurie [En ligne]. [mis à jour 2017 ; consulté le 26 juin 2017]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/>
56. Caquet R, Bru A. Guide infirmier des examens de laboratoire[en ligne]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS; 2008 [cité le 21 Novembre 2011]. Disponible : <http://www.sciencedirect.com/>
57. Marshall WJ, Bangert SK. Traduction et adaptation de l'anglais Pr Raynaud E. Biochimie médicale physiologie et diagnostic. Elsevier; 2005.
58. Boutron A. Biochimie. Service de biochimie 1 du Pr. A. Le grand Hôpital Bicetre AP Paris ; 2016.
59. Wémeau J-L. Métabolisme de l'acide urique. In : Wémeau J-L, Schlienger J-L, Vialettes B. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien[en ligne]. Issy-les-moulineaux : Elsevier masson; 2014. p.483–86. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/>
60. Cardenas J. Acide urique [En ligne]. [mis à jour le 03 mars 2017 ; consulté le 07 juillet 2017]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr>
61. Saderne S. L'acide urique: Une molécule physiologique pouvant être pathologique [Thèse]. Limoges : Université de Limoges; 2013.
62. De La Farge F, Valdiguié P. Constituants azotés non protéiques In: De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. Biochimie clinique. 2e éd. Bossée : Médicales internationales; 2000. p. 267-293.
63. Houillier P, Blanchard A, Paillard M, Métabolisme du potassium. EMC-Endocrinologie[En ligne]. 2004 Juil [consulté le 12/03/2017]; 1(3): [19 pages]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com>
64. Odou MF. Potassium [En ligne]. [mis à jour 2013 ; consulté le 02 juillet 2017]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/>
65. Farhi A. Calcium ionisé [En ligne]. 2010 Nov [mise à jour 2015 ; consulté le 03 juillet 2017] Disponible sur : <http://www.commentguerir.com/>
66. Cherifi M. L'apport de la biochimie au diagnostic clinique. Alger: HOUMA Editions; 2005.
67. Boubkraoui MEM. Métabolisme phosphocalcique [En ligne]. 2011 Sept [consulté le 02 juillet 2017]. Disponible sur : <http://medecinsmaroc.vraiforum.com/>
68. Lagente M. Métabolisme phosphocalcique. In: De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. Biochimie clinique. 2e éd. Bossée : Médicales internationales; 2000. p. 61-98.
69. Odou MF. Phosphore [En ligne]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/>
70. Levade T, Valdiguié P. Métabolisme du magnésium, du cuivre et du lithium. In: De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. Biochimie clinique. 2e éd. Bossée : Médicales internationale; 2000. p. 119-131.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

71. Cornu F. Précis de biopathologie. Analyses médicales spécialisées [En ligne]. Lyon: Biomnis; 2016. Disponible: <http://www.biomnis.com/>
72. Gaw A, .Murphy M, Cowan R, O'Reilly D, Stewart M, Shepherd J. Biochimie clinique. Paris: Elsevier masson; 2004.
73. Lagente M. Métabolisme du fer. In: De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. Biochimie clinique. 2e éd. Bossée : Médicales internationales ; 2000. p. 99-117.
74. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. La Rev de Med Interne [En ligne]. 2013 Jan [consulté le 10/02/2017]; 34(1): [09 pages]. Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/>
75. De La Farge F. Enzymes plasmatiques. In: De La Farge F, Lagente M, Solera ML, De Graeve J, Levade T. Biochimie clinique. 2e éd. Bossée: Médicales internationales; 2000. p. 235-266.
76. Lessinger JM. Enzymologie clinique. In: Durand G, Beaudeau JL, association des enseignants de biochimie et biologie moléculaire des facultés de pharmacie (France). Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. 2e éd. Paris : Lavoisier; 2011.P.39-54.
77. Lactate déshydrogénase (LDH) [En ligne]. [mis à jour le 09 mars 2017]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/>
78. Charpentier A. Test, valeur critique et P-Value [En ligne]. 2012 Sept [consulté le 03 juin 2017]. Disponible sur : <http://freakonometrics.hypotheses.org/>
79. Evrard N. Créatinine : la créatinine élevée [En ligne]. [mis à jour 2016; consulté le 02 juin 2017]. Disponible sur : <http://www.onmeda.fr/symptomes/anatomicus.html>
80. Farhi A. Sodium sanguin – Natrémie. 2012 Juil [mis à jour 2015; consulté le 05 juillet 2017]. Disponible sur : <http://www.commentguerir.com/>
81. Ambassade d'Algérie au Canada. L'Algérie renforce en 2016 son classement dans la catégorie des pays ayant un niveau de développement humain élevé [En ligne]. 2017 Juin [consulté le 04 juin 2017]. Disponible sur : <http://www.embassyalgeria.ca/>

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 01 : Informations devant figurer sur le compte rendu de résultats selon la norme NF EN ISO 15189.

Informations devant figurer sur le compte rendu	Réglementation	Article de la norme [3]
Laboratoire : mention LBM (±spécialité) + adresse	R.6211-15 CSP	5.8.3b
Laboratoire : nom du biologiste médical responsable +noms des biologistes coresponsables +numéro d'inscription sur la liste des laboratoires en exercice dans le département (actuellement gérée par l'agence régionale de la santé)	R.6211-15 CSP	
Analyse : identification univoque et claire± méthode de mesures ±réactifs utilisés	NABM	5.8.3a
Patient : identification + localisation (adresse + unité d'hospitalisation) + destination du CRv	5.8.3c	
Prescripteur : identification + adresse		5.8.3d
Date de prélèvement		5.8.3e
Heure de prélèvement si pertinente pour les soins aux patients		5.8.3e
Heure de réception par le laboratoire		5.8.3e
Date et heure de diffusion du CR (sinon information tracée et récupérable dans le SIL)		5.8.3f
Echantillon primaire : origine ou type (nature)		5.8.3g
Résultats des analyses en unités SI (ou unités traçables par rapport aux unités SI, ou les deux le cas échéant)		5.8.3h
Valeurs /intervalles de référence		5.8.3i
Interprétation contextuelle des résultats	L.6211-2 CSP	5.8.3j
Interprétation des laboratoires sous- traitants		5.8.3k
Interprétation globale de l'ensemble des résultats, y compris ceux des laboratoires sous traitants	L.6211-19 CSP	

Annexe 02 : Gestion du prélèvement au LBM.

MANUEL DE PRÉLÈVEMENT		
Recommandations générales	Fiches techniques par examen	Formulaires téléchargeables
Préleveur À jeun / pas à jeun ? (quand et pourquoi ?) Contraintes d'horaires (pourquoi ?) Choix des conservateurs Ordre de prélèvements des tubes Identification	Classement Sang Urines Selles Prélèvements microbiologiques Divers	Consentement T21, tests génétiques, etc. Protocoles particuliers Explorations fonctionnelles, etc.
Laboratoire Critères généraux d'acceptation Gestion des délais d'attente avant analyse Centrifugation (comment ? pourquoi ?)	Items d'information Intitulé Préparation du patient (à jeun ?) Exigences d'horaires Conservateur/anticoagulant Température de conservation avant analyse Stabilité de l'échantillon primaire Stabilité après analyse Remarques particulières (le cas échéant)	

ANNEXES

Annexe 03 : Principales durées de conservation (selon les recommandations de la SFBC)

CONSERVATION DES SUBSTRATS			
(Sériques et /ou plasmatiques)			
Substrat	+4°C	20-25 °C	-20°C
Bilirubine*	oui	oui	oui ±
Cholestérol	< 6 jours	< 6 jours	au moins 6 mois
Créatinine	24 h	24 h	au moins 6 mois
Fer	< 7 jours	< 4 jours	?
Albumine	< 6 jours	< 6 jours	au moins 6 mois
Glucose	< 7 jours	<24h	+
Urates	5 jours	5 jours	au moins 6 mois
Urée	< 3 jours	<24h	au moins 6 mois
Triglycérides	< 3 jours	non	-
Phosphates	< 7 jours	< 2 jours	-
* A la condition que le tube soit toujours conservé à l'abri de la lumière.			
CONSERVATION DES ENZYMES (en tube fermé)			
Délai pendant lequel la perte d'activité des enzymes est < à 10 %			
Enzymes	+4°C	20-25 °C	-20°C
Aldolase	< 5 jours	< 3 jours	-
a-amylase	< 5 jours	< 5 jours	-
Cholinestérase	< 7 jours	< 7 jours	1 semaine
CK (NAC activée)	< 7 jours	< 2 jours	1 mois
CK-MB (NAC)	<24h	<1 h	-
TGO (ASAT)	< 3 jours	< 3 jours	1 mois
TGP (ALAT)	< 3 jours	< 3 jours	non, instable
GGT	7 jours	7 jours	1 mois
LDH	3 jours	3 jours	instable
Lipase	5 jours	24 h	-
Phosphatases alcalines	< 7 jours	< 2-3 jours	1 mois

Annexe 04 : Fiche de renseignements de l'étude

ETUDE SUR LES VALEURS DE REFERENCE BIOCHIMIQUES CHEZ LA FEMME ADULTE

Fiche de renseignements

Date : Heure : Jeûne (≥ 12 h) : Oui Non Fiche remplie par :

Critères d'inclusion

Etes-vous saine ? Oui Non

Etes-vous âgée de plus de 18 ans ? Oui Non

Critères d'exclusion

Avez-vous une maladie chronique? Oui Non

Avez-vous une maladie aigue ? Oui Non

Etes-vous enceinte ? Oui Non

Etes-vous allaitante ? Oui Non

Etes-vous fumeuse ou alcoolique ? Oui Non

Avez-vous pris des médicaments les 10 jours passés? Oui Non

Avez-vous été hospitalisée avant 1 mois de cela? Oui Non

Avez-vous donné du sang il y a 3 mois de cela ? Oui Non

Etes-vous volontaire dans un essai clinique d'une étude ? Oui Non

Identification :

Nom : Prénom :

Date et lieu de naissance :

..... Age : Origines des parents :

Père :

Mère :

Résidence :

Environnement : Ville Village
Montagne Altitude

Situation socio-économique: Etudiante
Femme au foyer Fonctionnaire

Niveau intellectuel : Illettrée Primaire
Moyen Secondaire Universitaire

Données anthropométriques

Taille (cm) : Poids (kg) : Tour de taille :
(cm) : Groupe sanguin : A B
AB O non déterminé

Cycle menstruel

Jour du cycle : Nature du cycle :
Régulier Irrégulier
Ménoposé Traitement contraceptif
S'il est régulier, quelle est sa durée moyenne ? jrs.

Mode de vie

Habitudes alimentaires : Traditionnelle
Fastfood Mixte

Activité physique : active sédentaire
sportive
Si vous pratiquer un sport, lequel ?
Combien d'heure par semaine :

Rythme du sommeil : régulier
irrégulier insomniaque

Antécédents pathologiques familiaux

Pathologies	Lien de parenté

Consentement éclairé :

.....

.....

.....

Signature :

Remarques :

.....

.....

.....

ANNEXES

Annexe 05 : modèle du compte rendu de résultats du laboratoire de biochimie.

CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI_OUZOU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

Compte rendu d'Analyse médicales

Service :

Nom :

Age : Adulte

Edité le :

Demande N° :

Date de prélèvement :



N°

Résultats

Valeurs de référence Antériorités

BIOCHIMIE DU SANG

UREE, Urémie (Advia 1800)	— g/L	0,1-0,5
CREAT, Créatininémie (Advia 1800)	— mg/L	4,0-12,0
ACIDE URIQUE, Uricémie (Advia 1800)	— mg/L	24,0-60,0
IONOGRAMME (Advia 1800)		
Kaliémie	— mmol/L	3,5-5,0
Natrémie	— mmol/L	135,0-145,0
TP, Protéines totales (Advia 1800)	— g/L	57,0-82,0
ALB, Albuminémie (Advia 1800)	— g/L	34,0-50,0
CA, Calcémie (Advia 1800)	— mg/L	80,0-105,0
PHOS, Phosphorémie (Advia 1800)	— mg/L	24,0-51,0
MG, Magnésémie (Advia 1800)	— mg/L	18,0-23,0
CK, Créatine Kinase (Advia 1800)	— UI/L	32,0-294,0
LDH L-P, Lactate DésHydrogénase (Advia 1800)	— UI/L	120,0-246,0
FE, FER (Advia 1800)	— µg /dL	50,0-160,0

Annexe 06 : Seuils critiques de certains paramètres en biologie médicale.

→ TABLEAU I. EXEMPLES DE SEUILS CRITIQUES EN BIOLOGIE MÉDICALE

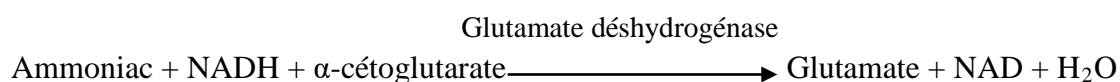
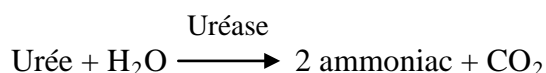
Examen de biologie médicale	Seuil bas	Seuil haut
Biochimie		
Acide urique (µmol/L)	–	773
Bicarbonates (mmol/L)	10	40
Calcium total (mmol/L)	1,6	3,3
Calcium ionisé (mmol/L)	0,8	1,6
Chlorures (mmol/L)	75	125
Créatinine sanguine (µmol/L)	–	530
Glucose sanguin (mmol/L)	2,5	25
Glucose dans le LCS (mmol/L)	2,2	11
Lactates (mmol/L)	–	30
Magnésium (mmol/L)	0,4	2,0
Osmolalité (mmol/kg = mOsm/kg)	250	325
Phosphore (mmol/L)	0,3	2,9
PO ₂ (mm Hg – kPa)	40 – 5,3	–
PCO ₂ (mm Hg – kPa)	20 – 2,7	70 – 9,3
pH	7,2	7,6
Potassium (mmol/L)	2,8	6,2
Sodium (mmol/L)	120	160
Troponine	–	N fois le seuil décisionnel (N à définir avec les cardiologues et urgentistes)
Urée (mmol/L)	–	100
Hémostase		
Taux de prothrombine (TP) (secondes)	–	30
INR (<i>International Normalised Ratio</i>)	–	> 6
Temps de céphaline activée (TCA) (secondes)	–	80
Fibrinogène (µmol/L)	2,6	23,5

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 16/06/2017.

Annexe 07 : Principe ADVIA 1800 de l'urée sanguine

La méthode ADVIA Azote uréique (UN) est basée sur la réaction enzymatique de Roch-Ramel, qui fait intervenir l'uréase et la glutamate déshydrogénase.

Equation de la réaction



L'urée est hydrolysée en présence d'eau et d'uréase pour former de l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec le 2-oxoglutarate en présence de la glutamate déshydrogénase et du NADH. L'oxydation du NADH en NAD est mesurée en cinétique inverse à 340/410 nm.

Remarque

Dans cette méthode, l'urémie est déterminée indirectement par le dosage de l'azote uréique, d'où la nécessité de multiplier par un facteur de conversion pour obtenir sa concentration plasmatique.

IR (plasma/sérum)

- ❖ UN : 0,09 -0,23 g/L (3,2 -8,2 mmol/L).
- ❖ Urée : 0,19-0,49 g/L (3,16-8,15 mmol/L).

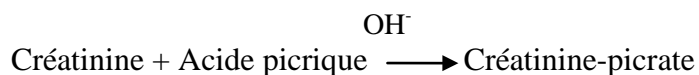
Facteur de conversion : 2,14.

Siemens recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 08 : Principe ADVIA 1800 de la Créatinine sanguine

La méthode ADVIA Créatinine 2 (CREA_2) est basée sur la réaction cinétique de l'acide picrique avec la créatinine dans un milieu alcalin, comme indiqué dans la procédure originale de Jaffé.

Equation de la réaction



En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique et forme alors le complexe créatinine-picrate de coloration rouge. La vitesse de formation du complexe est mesurée à 505/571 nm. Elle est proportionnelle à la concentration de la créatinine. La méthode CREA_2 a été adaptée à partir de la méthode de Jaffé avec compensation et correction du point d'interception. La compensation permet de minimiser l'interférence de la bilirubine. Les mesures sériques et plasmatiques sont automatiquement corrigées par une déduction de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) de chaque résultat suite aux interactions non spécifiques avec les protéines sériques et plasmatiques.

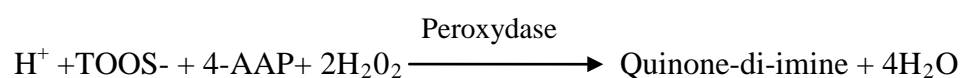
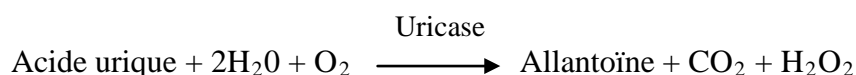
IR (plasma/sérum) : 5–11 mg/L (44,2–97,2 µmol/L).

Siemens recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine

Annexe 09 : Principe ADVIA 1800 de L'acide urique sanguin

La méthode ADVIA Acide urique (UA) est basée sur la réaction enzymatique de Fossati qui emploie l'uricase dans une réaction point final dont le point de virage est analogue à celui du réactif de Trinder.

Equation de la réaction



L'acide urique est transformé par l'uricase en allantoïne et en peroxyde d'hydrogène. Sous l'effet catalytique de la peroxydase, un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone et de la TOOS [*N*-éthyl-*N*-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-méthylaniline]. Le complexe produit a une concentration directement proportionnelle à la concentration en acide urique dans l'échantillon. L'absorbance du complexe est réalisée à 545/694 nm (au point de virage de la réaction).

IR (plasma/sérum) : 31 -78 mg/L (184-464 µmol/L).

Siemens recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 10 : Principe ADVIA 1800 du sodium sanguin

La méthode ADVIA Sodium (Na) repose sur une mesure potentiométrique indirecte utilisant une électrode sélective d'ions (ISE), diluée. L'électrode sélective d'ions sodium réagit sélectivement aux ions potassium conformément à l'équation de NERST.

Des changements de potentiel électrique se produisent lorsque l'échantillon tamponné (l'échantillon est mélangé à un tampon ISE pour former une solution à pH constant et à force ionique constant) circule à travers l'électrode sélective d'ions.

Ces variations de potentiel électrique mesurées par rapport à une électrode de référence, sont directement proportionnelles au logarithme de l'activité de l'ion en solution.

IR (plasma/sérum): 132–146 mmol/L (mEq/L).

Siemens recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 11 : Principe ADVIA 1800 du potassium sanguin

La méthode ADVIA Potassium (K) repose sur une mesure potentiométriques indirecte utilisant une électrode sélective d'ions (ISE), diluée. L'électrode sélective d'ions potassium réagit sélectivement aux ions potassium conformément à l'équation de NERST.

Des changements de potentiel électrique se produisent lorsque l'échantillon tamponné (l'échantillon est mélangé à un tampon ISE pour former une solution à pH constant et à force ionique constant) circule à travers l'électrode sélective d'ions.

Ces variations de potentiel électrique mesurées par rapport à une électrode de référence, sont directement proportionnelles au logarithme de l'activité de l'ion en solution.

IR (sur plasma) : 3.4-4.4 mmol/L (mEq/L).

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 12 : Principe ADVIA 1800 du calcium sanguin

La méthode Calcium (CA) est basée sur les travaux de Gitelman (*o*-crésolphthaléine complexone sans déprotéinisation).

Equation de la réaction



Les ions calcium forment un complexe de couleur violette avec la *o*-crésolphthaléine complexone en milieu alcalin. La réaction est mesurée à 545/658 nm.

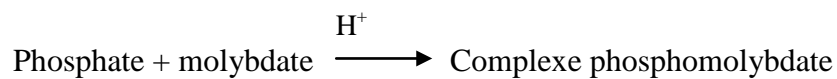
IR (plasma/sérum) : (83-106mg/L) (2,08-2,65mmol/L)

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 13 : Principe ADVIA 1800 du phosphore sanguin

La méthode Phosphore inorganique (IP) est basée sur la procédure de Daly et Ertinghausen, qui repose sur la formation d'un complexe absorbant dans l'UV entre le phosphore et le molybdate.

Equation de la réaction



Le phosphore inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique pour former un complexe phosphomolybdate non réduit qui est mesuré en point terminal à 340/658 nm.

IR (plasma/sérum) : 24 – 51 mg/L (0,78 – 1,65mmol/L).

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 14 : Principe ADVIA 1800 du magnésium sanguin

La méthode Magnésium (MG) est basée sur la réaction du bleu de xylidyl modifiée, qui a été décrite pour la première fois par C.K. Mann et J.H. Yoe. Le réactif a été modifié pour éliminer l'utilisation des solvants organiques.

Equation de la réaction



Les ions magnésium réagissent avec le bleu de xylidyl en milieu alcalin pour former un complexe coloré en pourpre-rouge soluble dans l'eau. L'augmentation de l'absorbance du bleu de xylidyl à 505/694 nm est proportionnelle à la concentration en magnésium dans l'échantillon. Le calcium est exclu de la réaction au moyen d'une complexation par l'EGTA.

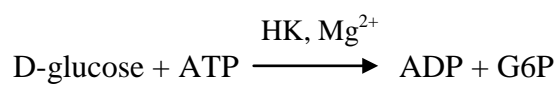
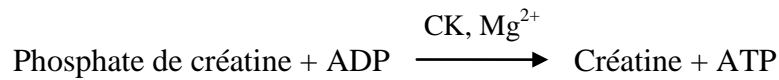
IR (plasma/sérum) : 13-27 mg/L (0.53-1,1mmol/L).

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

Annexe 15 : Principe ADVIA 1800 de la CK sanguine

La méthode Créatine kinase (CK) est adaptée de la méthode de référence de l'IFCC.
La réaction est basée sur une modification de la technique employée par Szasz.

Equation de la réaction



La CK réagit avec le phosphate de créatine et l'ADP pour former de l'ATP, qui entre dans la réaction catalysée par l'hexokinase et la G6PD pour produire du NADPH. La concentration en NADPH est appréciée par l'augmentation de l'absorbance mesurée à 340/410 nm.

IR (plasma/sérum) : 33 – 211 UI/L.

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum ou de plasma (héparinate de lithium) avec cette méthode.

Annexe 16 : Principe ADVIA 1800 de la LDH sérique

La méthode ADVIA LDH (LDLP) est basée sur la réaction cinétique de catalyse de la conversion du L-lactate en pyruvate, en présence du NAD. L'activité enzymatique de la LDH est proportionnelle à la vitesse de formation du NADH (forme réduite du NAD). La quantité de NADH produite est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340/410 nm.

Equation de la réaction



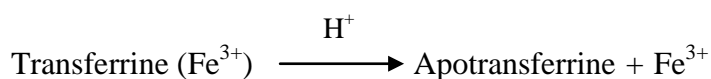
IR (Sérum/plasma) : 120 – 246 U/l.

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum ou de plasma (héparinate de lithium) avec cette méthode.

Annexe17 : Principe ADVIA 1800 du fer sérique

La méthode ADVIA fer (IRON_2) est basée sur la technique colorimétrique en point final par une procédure permettant de mesurer le fer directement sans passer par une étape de précipitation protéique et sans risque d'interférence de cuivre endogène. Cette méthode contient des concentrations élevées de chlorhydrate de guanidine et de détergent visant à prévenir le phénomène de précipitation protéique avec les échantillons de plasma et ceux contenant des concentrations élevées de paraprotéines.

Equation de la réaction



En milieu acide, le fer ferrique est dissocié de sa protéine de transport, la transferrine, et réduit simultanément en fer ferreux. Le fer ferreux est alors complexé avec la ferrozine, un indicateur sensible de la présence de fer, et donne un chromophore coloré dont le pic d'absorption se situe à 571/658 nm.

IR (plasma/ sérum) : 50-170 µg/dl (9,0- 30,4 µmol/L).

Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum ou de plasma (héparinate de lithium) avec cette méthode.

RESUME

La notion de valeurs de référence vise à rendre plus rigoureuse la présentation des résultats d'un laboratoire et donc d'améliorer leur interprétation clinique.

En effet, ces valeurs ne sont pas systématiquement transposables d'un pays à un autre ou d'un laboratoire à un autre, puisque celles-ci dépendent d'une part de la méthode analytique utilisée et d'autre part de la population de référence.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude sur les VR de quelques paramètres biochimiques figurant parmi les plus couramment prescrits dans le but de vérifier la transférabilité de leurs IR adoptés au niveau de notre laboratoire vue la complexité de la procédure de base de détermination des VR recommandée par les organismes nationaux et internationaux (IFCC, CLSI, SFBC, ... etc).

L'étude est portée sur la population féminine représentée par un groupe de 133 femmes adultes présumées saine de la région kabyle.

La comparaison de nos résultats avec ceux utilisés au laboratoire a permis de déceler des écarts potentiels pour certains paramètres nécessitant de procéder à l'établissement de nos propres IR à travers des études plus élargies suivant le protocole de base.

Mots clés : valeurs de référence, population de référence, transférabilité.

ABSTRACT

The notion of reference values aims at making the presentation of the results of a laboratory more rigorous and thus to improve their clinical interpretation.

These values are not systematically transposable from one country to another or from one laboratory to another since they depend, on the one hand, on the analytical method used and on the other hand on the reference population.

In this work, we studied the reference values of some of the most commonly prescribed biochemical parameters in order to verify the transferability of their reference intervals adopted in our laboratory, considering the complexity of the basic procedure of determination of reference values recommended by national and international organizations (IFCC, CLSI, SFBC, etc.).

The study focuses on the female population represented by a group of 133 healthy adults in the Kabyle region.

The comparison of our results with those used in the laboratory revealed potential deviations for certain parameters requiring the establishment of our own reference intervals through more extensive studies according to the basic protocol.

Keywords : reference values, reference population, transferability