

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
PARIS VI

MEMOIRE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME UNIVERSITAIRE
« ASSURANCE QUALITE ET GBEA »

VERIFICATION DES VALEURS DE REFERENCE
DU LABORATOIRE

LARANJEIRA Biatrix
Année 2008

Directeur du mémoire :
Dr VASSAULT Anne
Biologiste des hôpitaux

« NOTE AU LECTEUR »

« Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité et Guide de bonne pratique des analyses de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné. »

AUTEUR :

LARANJEIRA Biatris

Technicien de laboratoire

LABM DESMOULINS-PHILIPPAKIS

91120 PALAISEAU

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr VASSAULT Anne

Biologiste des Hôpitaux

Hôpital NECKER,

75743 PARIS cedex 15

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, en premier lieu Monsieur Philippakis et Monsieur Desmoulins pour m'avoir permis d'accéder à cette formation.

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour avoir assuré le travail tout au long de l'année et pour leurs encouragements en leur témoignant ma plus grande sympathie.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mme Boisserie pour l'aide et le soutien qu'elle m'a apportés.

Je tiens à remercier mon directeur de mémoire Dr Vassault Anne pour l'attention qu'elle m'a accordée et ces précieux conseils.

A tous un grand merci.

VERIFICATION DES VALEURS DE REFERENCE DU LABORATOIRE

SOMMAIRE

GLOSSAIRE

| | | |
|-------|---|----|
| I- | INTRODUCTION..... | 7 |
| II- | CONTEXTE..... | 7 |
| | 1. Présentation du laboratoire..... | 7 |
| | a. Description..... | 8 |
| | b. Activité..... | 9 |
| | c. Politique qualité..... | 9 |
| | 2. Réglementation actuelle et normes en vigueur : exigences en matière de valeurs de référence..... | 9 |
| III- | OJECTIFS DU TRAVAIL..... | 10 |
| IV- | ETATS DES LIEUX / EVALUATION..... | 11 |
| V- | PLAN D'ACTION..... | 12 |
| | Analyse de l'existant | |
| | 1. Description du processus..... | 13 |
| | 2. Détermination des exigences..... | 14 |
| | 3. Calendrier prévisionnel..... | 16 |
| | 4. Plan de communication..... | 16 |
| VI- | VERIFICATION DES VALEURS DE REFERENCE..... | 17 |
| | 1. Matériel et méthodes..... | 17 |
| | a. Choix de la population ? effectifs et critères..... | 18 |
| | b. Définition de la population de référence..... | 18 |
| | c. Conditions opératoires..... | 19 |
| | d. Choix des analyses..... | 19 |
| | 2. Exploitation des données..... | 20 |
| VII- | BILAN / INTERPRETATION..... | 24 |
| VIII- | CONCLUSION..... | 25 |
| IX- | BIBLIOGRAPHIE..... | 27 |
| X- | ANNEXES..... | 29 |

GLOSSAIRE

CV : Coefficient de Variation : Rapport de l'écart-type à la moyenne, s'exprime en %

$$CV \% = ET / \text{moyenne} \times 100$$

DU : Diplôme Universitaire

ET : Ecart-Type ou déviation standard : Paramètre statistique indiquant la dispersion des valeurs d'une série de mesures par rapport à la moyenne

GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses

IFCC : Fédération Internationale de Chimie Clinique

ISO : Fédération internationale de normalisation

NF : Norme Française

NORME : Les normes sont des accords documentés contenant des exigences ou autres critères précis destinés à être utilisés systématiquement en tant que règles, lignes directrices pour assurer que activités, processus ou produit sont réalisés de manière conforme à satisfaire le besoin des clients. Les organismes respectant scrupuleusement les exigences dictées par ces normes sont des organismes dit "certifiés ISO" par des auditeurs accrédités dans le domaine.

RAQ : Responsable Assurance Qualité

Référentiel : Disposition de référence, servant de guide pour la construction et la vérification d'un système. Ce sont des modèles d'exigences.

SIL : Système Informatique de Laboratoire

Valeurs de références : Résultats obtenus pour un constituant donné dans une population de référence dont les individus sont exempts de pathologie ou de traitement susceptibles de modifier leurs valeurs.

VERIFICATION DES VALEURS DE REFERENCE DU LABORATOIRE

I- INTRODUCTION

Ce mémoire est réalisé dans le cadre du diplôme universitaire « Assurance qualité et Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie Médicale ».

En accord avec les membres de la cellule qualité du laboratoire, il a été décidé d'approfondir les données relatives à l'exigence du GBEA (chapitre X) sur la vérification des valeurs de référence utilisées. Ce travail fait l'objet du mémoire présenté.

La première partie de ce mémoire, est consacrée à l'analyse du contexte dans lequel le travail a été conduit, l'organisation du laboratoire d'une part, les exigences réglementaires applicables d'autre part. Un état des lieux est donné qui récapitule comment sont établies les différentes limites de l'intervalle des valeurs de référence utilisées pour interpréter les résultats des analyses pratiquées au laboratoire. La deuxième partie du travail présenté rapporte l'analyse des données, expose la problématique, et propose un plan d'action. Enfin la dernière partie de ce mémoire est dédiée à l'évaluation et à la discussion des résultats obtenus.

II- CONTEXTE

1. Présentation du laboratoire :

a- Description des locaux et organisation :

Le laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale dans lequel j'exerce, a été créé en 1971, par deux pharmaciens biologistes Mr Alain CHAMPAGNAT, et Mr Robert DESMOULINS. Depuis 2005, le laboratoire est dirigé par Mr Robert DESMOULINS et Mr Serge PHILIPPAKIS, Mr CHAMPAGNAT, ayant pris sa retraite. Le laboratoire est situé en région parisienne au

63 rue de Paris

91 120 PALAISEAU

Tel : 01 60 14 39 64

Fax : 01 60 14 54 90

Le laboratoire est ouvert au public du lundi au vendredi de 7h30 à 12h et de 14h à 18h30, et le samedi de 8h à 12h et de 14h à 16h. Il est divisé en deux parties :

- Au rez-de-chaussée sont regroupées toutes les activités relatives à l'accueil des patients, les commodités nécessaires et une salle de prélèvement (un parking privé est prévu à l'attention des patients motorisés). Un escalier intérieur, facile d'accès, permet d'accéder aux autres parties du laboratoire :
- A l'étage, une grande salle d'attente, trois salles de prélèvements et les locaux techniques. L'accès y est réglementé par une porte interdite au public. Un deuxième accès direct est assuré sur le palier de l'immeuble.
- Le SIL (système informatique du laboratoire), BIOSCREEN®, comprend un serveur central équipé d'un triple système de sauvegarde, dont un déporté, 3 postes d'accueil, 6 postes techniques, un système polyvalent assurant télécopie automatisée ou manuelle, numérisation et photocopie.

b- Activité :

Le laboratoire est polyvalent, c'est-à-dire qu'il assure la majorité des analyses de biologie médicale prescrites par les praticiens, l'hémostase, l'hématologie, l'immuno-hématologie, la biochimie, l'immunologie, l'hormonologie, la microbiologie et la parasitologie. Certaines analyses, hautement spécialisées, sont sous-traitées auprès de laboratoires spécialisés (Laboratoire BIOMNIS, Laboratoire Demay). D'autres analyses peu fréquemment prescrites sont traitées par un laboratoire partenaire grâce à un contrat de collaboration. L'activité du laboratoire est de 140 dossiers par jour environ, l'ensemble des éléments transmis représente environ 5% de l'activité totale du laboratoire.

Le laboratoire est parfaitement équipé, à tous ses postes, d'automates ou semi automates récents, fabriqués et distribués par des entreprises certifiées ISO 9001. Tous ces appareils font l'objet de contrats de maintenance auprès des constructeurs. La majorité des appareils est en connexion bidirectionnelle avec le SIL (Système Informatique de Laboratoire) BIOSCREEN®. Ce dernier est lui-même sous télémaintenance et contrat de maintenance auprès du prestataire.

(Cf. ANNEXE I : Organigramme nominatif du laboratoire)

c- Politique qualité :

La politique qualité du laboratoire est de répondre aux exigences réglementaires de la profession décrites dans le GBEA et la norme ISO 15189. Dans ce sens, le laboratoire s'est inscrit en 2005, à un organisme indépendant « Bioqualité », qui a été créé par l'ensemble des syndicats de la profession pour accompagner les laboratoires d'analyses médicales dans leur démarche qualité.

Le biologiste responsable de l'assurance qualité au laboratoire est Mr Philippakis, l'organisation et la gestion du système qualité sont déléguées à une technicienne Mme Boisserie. Actuellement, le laboratoire a atteint le niveau Phase II du programme « Bioqualité », cette phase devant déboucher sur une qualification « Bioqualité » dans un délai maximum de 18 mois.

2. Réglementation actuelle :

A partir des textes réglementaires actuels, GBEA et norme ISO 15189, nous avons répertorié toutes les informations concernant les intervalles de référence.

Les textes réglementaires actuels exigent que figurent sur les comptes rendus de résultats biologiques les valeurs de références : c'est une obligation.

GBEA :

Chap. III 4.1 : expression des résultats : « *l'expression des résultats doit être précise et sans équivoque. Les valeurs de référence doivent être indiquées.* ».

Les 222 exigences du GBEA II :

Chapitre X point 135 : expression des résultats et comptes rendus d'analyses; « indiquer les valeurs de référence ».

NORME 15189 :

Chap. 5.8 Compte rendu des résultats : «... *Le compte rendu doit comprendre, sans y être limité, les renseignements suivants :...*

i) les intervalles de référence biologique, le cas échéant ;... »

Le GBEA donne la définition de valeurs de référence, il appartient au biologiste de les définir dans son laboratoire.

La norme 15189, recommande que les limites de l'intervalle de référence soient revues périodiquement.

GBEA :

Chap. I 2.14 : valeurs de référence : *« résultats obtenus pour un constituant donné dans une population de référence dont les individus sont exempts de pathologie ou de traitement susceptibles de modifier leurs valeurs.*

Les valeurs de référence peuvent varier notamment en fonction de l'origine géographique, du sexe et de l'âge des individus. Elles sont exprimées généralement en tenant compte des limites inférieures et supérieures déterminées par étude statistique. Elles peuvent être établies par le biologiste, en fonction des techniques analytiques qu'il utilise, ou éventuellement vérifiées lorsqu'il emploie les données des publications scientifiques.

L'expression « valeur de référence » est préférable à celle de « valeur usuelle » ou de « valeur normale ». ».

NORME 15189 :

Chap. 5.5.5 : procédures analytiques : *« les intervalles de référence biologiques doivent être revus périodiquement. Si le laboratoire a des raisons de croire qu'un intervalle particulier ne convient plus à la population de référence, il faut alors procéder à une investigation, suivie si nécessaire d'une action corrective. Une telle revue doit être réalisée, le cas échéant, lorsque le laboratoire modifie une procédure analytique ou pré-analytique. ».*

III- OBJECTIFS

Le travail présenté a pour but de mettre en conformité les pratiques du laboratoire avec la réglementation et les normes en vigueur. Cette mise en conformité permettra de vérifier que les valeurs de référence du laboratoire par une étude statistique sont toujours en adéquation avec la population du laboratoire, dans le cadre de la revue périodique des valeurs de référence. En choisissant une population selon des critères bien définis, il s'agit de montrer que les valeurs de référence sont toujours cohérente par rapport aux patients suivis, et d'envisager dans le cas contraire, de les ajuster.

Le travail consiste à établir un état des lieux des pratiques actuelles de la définition des valeurs de référence des différentes analyses pratiquées pour mettre en évidence les améliorations à y apporter pour appliquer les exigences du GBEA et celles de la norme ISO 15189.

La seconde partie du travail consistera à vérifier en utilisant un échantillonnage d'échantillons biologiques provenant de patients ne présentant pas de pathologie sous jacente la viabilité des valeurs retenues pour répondre en partie au point n° 5.5.5 de la norme ISO 15189.

IV-ETATS DES LIEUX / EVALUATION

La norme ISO 15189 :

5-5-5 Valeurs de référence : révision périodique

- * Production des valeurs en suivant les recommandations de l'IFCC¹⁻⁶
- * Production simultanée des valeurs avec des laboratoires utilisant le même système analytique dans la même zone géographique en suivant les recommandations de l'IFCC
- * Adoption, après validation d'intervalles publiés par d'autres
- * Adoption sans validation préalable, d'intervalles publiés par d'autres
- * Adoption sans validation préalable, d'intervalles fournis par le fabricant

¹ Solberg HE. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:337-42

² PetitClerc C, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:639-44.

³ Solberg HE, PetitClerc C. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1988; 26:593-8.

⁴ Solberg HE, Stamm D. Approved recommendation on the theory on reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29:531-5.

⁵ Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:645-56.

⁶ Dybkær R, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:657-62.

Les méthodes proposées dans la littérature pour déterminer les valeurs de références sont multiples, et trop théoriques pour être appliquées en laboratoire de ville qui ne dispose ni des moyens financiers, ni du recrutement nécessaire pour disposer des échantillons biologiques nécessaires. La Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC) a publiée depuis les années 1980, une série de documents relatant les recommandations concernant les valeurs de référence parmi lesquels : The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. Solberg Hedge Erik. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:710-714. La sélection des individus de référence est un processus difficile, et les recommandations sont importantes, les critères de sélection sont nombreux, et fonction de l'analyse traitée. Ex : les individus choisis devraient faire l'objet d'une série d'analyses à intervalles de temps réguliers afin d'éliminer toute pathologie existante. Ils devraient également répondre à un questionnaire rigoureux concernant des antécédents familiaux (ex : pour les valeurs de référence de la glycémie, il faudrait exclure toute personne ayant dans sa famille des diabétiques pour exclure de l'échantillonnage des individus susceptibles de développer la maladie). De plus, les valeurs ne peuvent être obtenues par un traitement statistique paramétrique (moyenne, variance, écart type), car la distribution des valeurs est le plus souvent non gaussienne. Elles doivent être déterminées par traitement statistique qui tient compte des recommandations de l'IFCC : RefVal. Dans notre laboratoire, les biologistes ont décidé d'utiliser les valeurs de références communiquées par les fournisseurs de bio-réactifs sans validation préalable. La Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 fait obligation aux fournisseurs/fabricants de bio-réactifs de communiquer aux laboratoires les limites de référence spécifiques à la technique utilisée avec une description de la population de référence choisie.

Lors d'une réunion d'information avec la cellule qualité il a été décidé, dans un premier temps, dans le cadre de ce mémoire de s'intéresser aux valeurs de références des analyses, pour une population adulte, réalisées sur les automates de chimie : Konelab 30i de THERMO FISHER et d'immunologie : AIA21 de TOSOH Biosciences.

Avant d'entreprendre toute action au niveau du laboratoire, nous avons réalisé un état de la situation.

Analyse de l'existant :

- Inventaire des analyses et des valeurs de référence actuelles du laboratoire,
- Relever des valeurs de références fournies par le fabricant,
- Comparer les valeurs de référence du laboratoire et celles du fournisseur,

- Adopter les normes usuelles définies au laboratoire s'il n'existe pas de normes du constructeur.

(Cf. ANNEXE II : A - Valeurs de référence de Thermo Fischer et du laboratoire

B - Valeurs de référence de Tosoh Bioscience et du laboratoire)

V- PLAN D'ACTION

1. Description du processus :

- ❖ Dans un premier temps on va répondre aux questions : QQQQCPC,

Qui ? Ce sont les techniciennes

Quoi ? Sélection de la population «normale», recueil des résultats, et l'interprétation

Où ? En salle de prélèvement, et partie technique

Quand ? Au moment des prélèvements, et en fin de journée

Comment ? Avec un protocole de sélection des individus, recueil de résultats d'analyse, application d'un article scientifique validé par la profession

Pourquoi ? Pour être en conformité avec la réglementation concernant les intervalles de références du laboratoire, valider un point de la norme ISO 15189.

Combien ? Vérifier les intervalles de référence des analyses du laboratoire, pour un échantillon de la population constitué de 20 individus.

- ❖ **Diagramme d'Hishikawa :**

Application de la méthode dite des 5 M :

- Méthode
- Milieu
- Main d'œuvre
- Matériel et Moyens
- Management

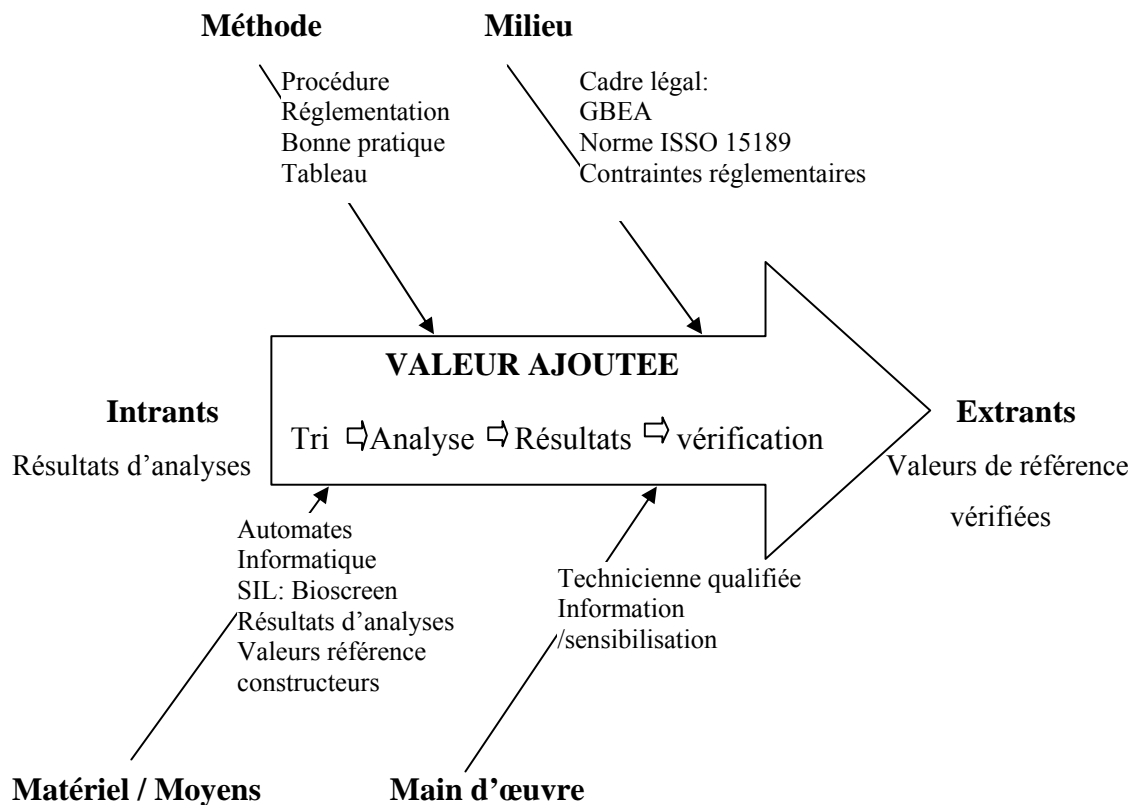


Figure a – diagramme d'Ishikawa

2. Détermination des exigences :

Dans un premier temps, nous avons étudié d'une part la réglementation (GBEA), et la norme ISO 15189 d'autre part, pour définir la stratégie à adopter.

Les valeurs de références :

- doivent figurer sur les comptes rendus de résultats pour toutes les analyses réalisées au laboratoire
- doivent être revues périodiquement.

| Etapes | Exigences | Indicateurs |
|---|--|--|
| Vérification du paramétrage des analyses concernant les intervalles de référence. | Sur les comptes rendus d'analyses, les résultats doivent être accompagnés des valeurs de références correspondantes. | * Nombre d'analyses sans valeurs de référence |
| Comment définir les intervalles de références devant figurer sur les comptes rendus ? Quelles valeurs de références choisir ? | Choix du biologiste, en accord avec les textes réglementaires. | * nombre d'analyses pour lesquelles les valeurs de référence doivent être modifiées |
| Vérification des intervalles de référence choisis : * choix de la population | Critères de sélection de la population de référence | * Nombre d'analyses pour lesquels l'intervalle de référence a été vérifié * Nombre d'analyses pour lesquels les valeurs observées avec l'échantillonnage d'individus sélectionné ne correspond pas aux valeurs de références utilisées. |

Tableau 1 – Détermination des exigences et des indicateurs pour la qualité

3. Calendrier prévisionnel :

| PERIODE | OBJECTIF |
|--------------------|---|
| JANVIER | Réunion cellule qualité : choix du sujet du mémoire |
| FEVRIER – MARS | Analyse de l'existant Etat des lieux Méthodologie |
| MARS | Réunion d'information du personnel : techniciennes préleveuses |
| AVRIL - MAI – JUIN | Choix de la population Extraction de résultats |
| JUIN | Interprétation des résultats obtenus Rédaction du mémoire |
| JUILLET | Rédaction du mémoire |

Tableau 2 – Calendrier des actions à mener

4. Plan de communication :

❖ Au personnel du laboratoire

Destinataires : l'ensemble des techniciennes en charge des prélèvements

Quels messages : information des techniciennes sur l'étude en cours, la méthodologie utilisée, et le travail supplémentaire qui leur est demandé au moment du prélèvement. Ce sont les techniciennes qui vont sélectionner les patients dont les résultats vont servir à vérifier nos valeurs de référence, qui constitueront notre population « normale ».

Recueillir des renseignements auprès des patients lors de la prise de sang afin de sélectionner les patients qui répondent aux critères de sélection définis.

Quels supports : information orale, discussion ouverte, présentation de tableaux (cf. ANNEXE IV : A - tableau A)

Qui prend en charge : moi en accord avec la cellule qualité

❖ A la clientèle du laboratoire

Autorisation - information

Il n'y a pas eu de communiqué d'information auprès des patients du laboratoire de l'étude qui a été conduite au laboratoire. Il n'a pas été nécessaire de demander de consentement des patients pour lesquels les résultats d'analyses ont été utilisés, puisque les échantillons ont été anonymisés. (annexe C- NF EN ISO 15189, octobre 2007, : Ethique et laboratoires d'analyse de biologie médicale)

C.6 Communication des résultats

C.6.1 « ...*les résultats des analyses de laboratoire qui ont été rendus anonymes peuvent être utilisés dans le cadre d'études épidémiologiques, démographiques ou d'autres études statistiques.* »

VI-VERIFICATION DES VALEURS DE REFERENCE

1. Matériel et méthodes :

Dans un premier temps, pour vérifier les valeurs de références, il fallait disposer d'un échantillonnage important, pour réaliser l'étude statistique (moyenne et l'écart-type) par analyse. La collecte des résultats pendant trois mois permettait de rassembler $n > 100$ résultats. Ce travail n'était pas réalisable, trop long en temps et en personnel. J'ai choisi d'utiliser la base de données et d'extraire directement du système informatique, BIOSCREEN®, les informations nécessaires : la moyenne et l'écart-type par analyse pour un large échantillon. Le biologiste a donc, à ce sujet contacté l'informaticien, qui a activé cette fonction, celle-ci était paramétrée mais non active dans le système d'exploitation statistique. Avec cette fonction, on a accès à la moyenne et à l'écart-type par analyse pour toutes les analyses faites au laboratoire pour une période déterminée. Mais ceci, finalement, n'a pas pu être utilisé, car on ne tient pas compte des facteurs de variations, on n'a pas accès au choix de la population. Cette fonction ne permet pas de différencier les catégories de population : séparer les hommes des femmes en fonction de l'âge, de distinguer les individus en bonne santé des individus présentant une pathologie. On a donc décidé de sélectionner un échantillon de la population.

a- choix de la population ? effectifs et critères

La sélection d'individus pour vérifier les valeurs de référence choisies est une étape difficile, mais indispensable, en théorie, on doit tenir compte de tous les facteurs de variation biologique et surtout éliminer toute affection perturbante. Dans notre laboratoire, cette

sélection rigoureuse est impossible, (cf. ANNEXE III : Facteurs de variations biologiques) on ne peut tenir compte de tous les paramètres. Exemple : il ne m'a pas semblé judicieux de tenir compte de l'origine ethnique comme critère de sélection.

Les critères physiologiques dans lesquels le patient doit se trouver au moment des prélèvements en vue de faire partie de notre échantillon ont été clairement définis. On ne tiendra compte, en pratique, que des facteurs de variations biologique ayant une signification clinique liés aux analyses prescrites, c'est de cette façon que j'ai établi une liste exhaustive de critères de variation biologique pour sélectionner l'échantillon de population de cette étude.

Au moment de la prise de sang, la technicienne au vu de l'ordonnance et des analyses demandées, par un interrogatoire approprié s'assurera que le prélèvement est effectué dans les conditions requises. Elle posera les questions d'usage aux patients, renseignements cliniques nécessaires utiles à la réalisation et à l'interprétation des examens biologiques demandés en respectant la législation (par exemple : statut physiologique (date de grossesse), statut thérapeutique (prise de médicaments), poids). Lors de la réunion d'information du personnel, un rappel des procédures de l'étape pré-analytique concernant les conditions physiologiques dans lesquelles doit se trouver le patient au moment du prélèvement a été fait.

Un tableau (cf. ANNEXE IV : A - tableau A) de recueil de données a été mis en salles de prélèvements, à la disposition des préleveuses afin qu'elles y notent les numéros de dossier des patients susceptibles de faire partie de la population de référence en fonction des critères définis.

b- Définition de la population de référence

Nous avons constitué la population « normale » en tenant compte des paramètres suivants :

- l'âge, nous avons choisi comme population « normale », de référence, des individus âgés de 18 à 75 ans, nous avons décidé de prendre des sujets âgés jusqu'à 75 ans, car de nos jours une personne de 75 ans, avec l'allongement de la durée de la vie et l'amélioration de l'état de sante de la population est une personne en bonne santé. Ce qui fait une moyenne d'âge de 47 ans ce qui correspond plus à la population du laboratoire.
- le sexe, c'est un facteur de variation important, on en tiendra compte pour les analyses sous la dépendance de mécanismes hormonaux par exemple la ferritinémie.
- le poids, on ne prendra aucune valeur d'analyse de sujet en surcharge pondérale (poids entre 45 et 85 kg)

- la grossesse, on ne prendra aucune femme enceinte,
- l'état de jeûne, tous les patients pour référence étaient à jeun de 10 heures.
- les médicaments, les sujets malades avec traitement médicamenteux ou antécédent pathologique, n'ont pas été retenus.

c- Conditions opératoires

Les prélèvements sanguins ont été effectués sur les sujets à jeun, prélevés sur tube VACUETTE® Z Serum Clot Activator (4,5 ml Greiner Bio-one ; réf : 474727) pour l'ensemble des analyses réalisées en chimie et en immunologie et sur tube VACUETTE® LH Lithium Heparin (4,5 ml Greiner Bio-one ; réf : 474784) pour les ionogramme sanguins. Les échantillons sanguins ont été centrifugés à 3000 g pendant 10 mn, et les dosages sanguins ont été effectués en biochimie sur le KoneLab 30i (Thermo Fishers) et en immunologie sur l'AIA 21 (Tosoh Bioscience) dans les 2 heures qui ont suivi le prélèvement en respectant les procédures analytiques du laboratoire.

Après validation analytique et biologique, les résultats des analyses effectuées ont été collectés de manière anonyme, à partir des numéros de dossier des patients notés dans les tableaux A, dans un tableau (cf. ANNEXE IV : B - tableau B, recueil de données)², nous avons constitué ainsi, un groupe d'individus « en bonne santé ». Cette étude a été réalisée sur une période de deux mois, mai - juin 2008. Nous avons recueilli uniquement les résultats des analyses demandées par le médecin prescripteur, nous n'avons pas effectué d'analyses supplémentaires. D'une part d'un point de vue éthique, il aurait fallu informer le patient, et d'autre part cela aurait entraîné un surcoût pour le laboratoire. De ce fait le recueil des résultats d'analyse a été long.

Les tableaux A, où étaient notés les numéros de dossier des patients ont été détruit de manière à garantir l'anonymat des résultats.

d- Choix des analyses :

On a trié les résultats d'analyse en fonction :

- 1- Analyses pour lesquelles le sexe de l'individu n'a pas d'importance :

Les analyses qui ont été traitées sont pour la chimie : le calcium, le glucose, la LDH, le phosphore, l'urée, l'HDL-cholestérol, la transferrine, le sodium , le potassium, le chlore, l'amylase, la lipase, la bilirubine, et pour l'immunologie : la TSH et la T4L.

² En annexe ne figure qu'un extrait des valeurs recueillies au cours de cette étude.

2- Analyses qui varient en fonction du sexe des sujets :

Les analyses qui ont été traitées sont en chimie : l'acide urique, la CK, la créatinine, le fer, la γ GT, la PAL, et en immunologie : la PSA et la ferritine.

3- Analyses qui varient en fonction de l'âge des sujets :

Le cholestérol (et la PSA)

4- Analyses qui varient en fonction de l'âge et du sexe des sujets :

Les triglycérides

2. Exploitation des données :

Toutes les valeurs d'analyses des patients ont été recueillies et notées dans le tableau B, ce qui a servi de base pour la suite du travail.

- Vérification des valeurs fournies

On a décidé d'appliquer l'article de : Fuentes-Arderiu X, Biological reference intervals and ISO 15189, *Clin Chim Acta*, 2005, 07, 014 :

Vérification des valeurs fournies

20 échantillons provenant de 20 individus différents :

Si $n < 2$ en dehors des limites proposées : adoption

Si $n > 2$ en dehors des limites proposées : mesurer 20 échantillons supplémentaires, si $n < 2$ en dehors des limites proposées : adoption

sinon, ne pas les adopter

Les résultats obtenus sont regroupés en annexe (cf. ANNEXE V : Application de l'article : Vérification des valeurs fournies)

Pour chaque paramètre choisi le recueil des valeurs s'est fait en fonction des valeurs de référence du fournisseur. Ex pour un paramètre donné, si le fournisseur opte pour une différenciation des valeurs homme / femme, nous avons travaillé sur 20 échantillons provenant de 20 individus différents de sexes masculins et sur 20 échantillons provenant de 20 individus différents de sexes féminins. Si le fournisseur opte pour ne pas différencier les valeurs homme / femme, nous avons travaillé sur 20 échantillons provenant de 20 individus sans tenir compte du sexe.

Pour l'essentiel des analyses les valeurs de référence du laboratoire respectent les critères du fournisseur, on admet que les valeurs de référence du fournisseurs ont été déterminées sur une étude plus approfondie, en respectant les recommandation de l'IFCC en fonction des paramètres étudiées.

** Paramètres d'immunologie :

1- Analyses pour lesquelles le sexe de l'individu n'a pas d'importance

- TSH : valeurs de référence du laboratoire 0,25 - 5,0 μ UI/ml

Nombre de n = 0 , sur les 20 valeurs recueillis, la valeur la plus basse est 0,50 μ UI/ml et la plus haute à 4,12 μ UI/ml ; n < 2 nos valeurs de référence sont vérifiées.

- FT4 : valeurs de référence du laboratoire 9,0 - 20,0 pmol/l

Nombre de n = 0, sur les 20 valeurs recueillis, la valeur la plus basse est 9,5 pmol/l et la plus haute à 19,32 pmol/l ; n < 2 nos valeurs de référence sont vérifiées.

2- Analyses qui varient en fonction du sexe des sujets

- Ferritine : valeurs de référence laboratoire homme : 40 - 400 ng/ml ; valeurs de référence laboratoire femme : 20 - 150 ng/ml

Les valeurs de référence du laboratoire prennent en compte l'âge des patients de 15 - 50 ans, Notre population de référence pour l'étude va de 18 à 75 ans, une étude complémentaire serait souhaitable pour conclure sur ce paramètre. Toutefois les valeurs de référence fournisseurs semblent plus judicieuses quand à la présentation des résultats. Dans l'hypothèse ou le biologiste déciderait de reconsidérer les valeurs de référence laboratoire, l'étude serait approfondie en différenciant les tranches d'âges et en considérant une population plus importante.

3- Analyses qui varient en fonction de l'âge des sujets

- PSA : valeurs de référence du laboratoire 0,05 - 5,0 ng/ml

Nombre de n = 0 ; n < 2 nos valeurs de référence sont vérifiées.

Les valeurs de référence fournisseur font une différence par tranche de 10 ans contrairement aux références du laboratoire. Une étude complémentaire menée également sur 20 patients par tranche d'âge, < 59 ans et de 60 - 69 ans, permet de constater que l'on pourrait ajuster nos valeurs de référence en fonction de l'âge du patient. Nos valeurs de référence pourrait être

éventuellement affinées, ce serait une information intéressante pour le médecin prescripteur. Cette information fera l'objet de discussion avec les membres de la cellule qualité puis avec les médecins.

**** Paramètres de chimie :**

1- Analyses pour lesquelles le sexe de l'individu n'a pas d'importance

- Calcium : valeurs de référence du laboratoire 85 - 105 mg/l
- Glycémie : valeurs de référence du laboratoire 0,7 - 1,05 g/l
- Sodium : valeurs de référence du laboratoire 136 - 146 mmol/l
- Potassium : valeurs de référence du laboratoire 3,7 - 4,5 mmol/l
- Chlore : valeurs de référence du laboratoire 95 - 110 mmol/l
- HDL : valeurs de référence du laboratoire 0,45 - 0,80 g/l
- LDH : valeurs de référence du laboratoire 135 - 225 U/l
- Lipase : valeurs de référence du laboratoire 7 - 58 U/l
- Bilirubine totale : valeurs de référence du laboratoire 1,0 - 11,0 mg/l
- Phosphore : valeurs de référence du laboratoire 25 - 46 U/l
- Bilirubine directe : valeurs de référence du laboratoire < 4,0 U/l

Pour toutes ces analyses, nombre de $n = 0$, ou $n = 1$; $n < 2$ nos valeurs de référence sont vérifiées. Les intervalles de références retenus sont applicables. En ce qui concerne le paramètre HDL-cholestérol, le fournisseur propose une interprétation des valeurs en fonction du risque, nous avons repris ces valeurs sous forme de tableau sur les comptes rendus du laboratoire afin de faciliter l'interprétation au médecin.

Pour les analyses suivantes :

- Amylase : valeurs de référence du laboratoire < 82 U/l
- Transferrine : valeurs de référence du laboratoire 2,0 - 3,6 g/l

Nombre de $n = 2$; $n < 2$ nos valeurs de référence sont vérifiées.

- Urée : valeurs de référence du laboratoire 0,20 - 0,50 g/l

Nombre de $n = 0$; l'intervalle de référence est correct, mais si l'on considère l'intervalle de référence du fournisseur qui est de 0,13 - 0,43 g/l, le nombre de $n = 5$; avec ce résultat on

constate que l'application directe des valeurs de référence données par le fournisseur ne peut être appliquée car l'intervalle fourni n'est pas adapté à la population de notre laboratoire. Choisir d'adopter les valeurs constructeurs sans les vérifier ne semble pas un choix judicieux concernant cette analyse. Les biologistes par leur connaissance de la population du laboratoire ont établi, et considérablement affiné les valeurs de référence du laboratoire ce qui constitue aujourd'hui les valeurs de référence sur lesquelles j'ai basé mon étude.

2- Analyses qui varient en fonction du sexe des sujets

- Acide urique : valeurs de référence du laboratoire : homme : 30 - 70 mg/l, n = 1 ;
femme : 25 - 60 mg/l, n = 1,
- CK : valeurs de référence du laboratoire : homme : 25 - 200 U/l, n = 1 ;
femme : 25 - 170 U/l, n = 0,
- Créatinine : valeurs de référence du laboratoire : homme : 7 - 15 mg/l ;
femme : 5 - 13 mg/l ; n = 0,
- GGT : valeurs de référence du laboratoire : homme : 11 - 45 U/l ;
femme : 7 - 32 U/l ; n = 0,
- PAL : valeurs de référence du laboratoire : homme : 53 - 128 U/l, n = 0 ;
femme : 42 - 98 U/l, n = 2,

pour ces cinq analyses $n < 2$, les valeurs de référence du laboratoire sont vérifiées.

- Fer : valeurs de référence du laboratoire :

homme : 70 - 140 $\mu\text{g/l}$, n = 4 ; femme : 50 - 130 $\mu\text{g/dl}$; n = 0

Les valeurs de référence pour le fer chez les femmes sont correct ($n < 2$), par contre pour les hommes $n > 2$, il faudrait recommencer l'étude, en sélectionnant 20 individus de sexes masculins selon les mêmes critères et conclure sur l'ajustement des valeurs de référence. Au moment, où je rédige ce mémoire cette sélection est en cours.

Cas particulier ; valeurs de référence pour lesquelles le laboratoire ne différencie pas les hommes des femmes, mais pour lesquelles le fournisseur fait une différence :

- ASAT / GPT : valeurs de référence du laboratoire : $< 37 \text{ U/l}$
- ALAT / GOT : valeurs de référence du laboratoire : $< 40 \text{ U/l}$

Si l'on tient compte des valeurs de référence du laboratoire, ou celle du fournisseur, cela ne modifie pas le résultat ($n = 1$), les valeurs de référence du laboratoire ont dues être ajustées à la population du laboratoire.

Notre étude menée sur une population de 20 hommes et 20 femmes montre des résultats similaires et un $n < 2$. Nous voyons que les valeurs de référence du laboratoire restent adaptées à notre population et que nous continuerons avec des valeurs de référence non différenciées.

3- Analyses qui varient en fonction de l'âge des sujets

- Cholestérol : valeurs de référence du laboratoire :

15 - 50 ans : 1,50 - 2,30 g/l ; > 50 ans 1,50 - 2,35 g/l ;

$n < 2$, les valeurs de référence du laboratoire sont correctes.

4- Analyses qui varient en fonction de l'âge et du sexe des sujets

- Triglycéride : valeurs de référence du laboratoire

Hommes : 15 - 50 ans : 0,50 - 1,50 g/l ; > 50 ans 0,45 - 1,75 g/l ;

Femmes : 15 - 50 ans : 0,35 - 1,50 g/l ; > 50 ans 0,35 - 1,50 g/l ;

$n < 2$, les valeurs de référence du laboratoire sont correctes.

- Pour aller plus loin dans l'exploitation des données :

Pour les analyses où le nombre de valeur est important, >100 , on peut adopter un calcul statistique en fonction de l'écart type et de la moyenne, ce qui nous permet d'établir des intervalles de références qui confirment les valeurs de référence choisies. Nous voyons que quand l'échantillon est plus important les valeurs de référence du laboratoire restent pertinentes. C'est une méthode de calcul que nous pourrons adopter si un paramètre se trouvait très éloigné de nos valeurs de référence. (cf. ANNEXE VI : Résultats, calculs statistiques).

VII- BILAN / INTERPRETATION

Cette étude montre que le recueil des données doit être fait à partir de critères de sélection de patient très rigoureux. De cette façon nous arrivons à obtenir des informations pertinentes pour vérifier, ou ajuster nos valeurs de référence.

Les analyses qui nous restent à vérifier concernent, d'une part les analyses rarement demandées, nous n'avons pas eu un nombre suffisant de résultats (< 20) et d'autre part, les analyses pour lesquels nos critères de sélection de départ n'étaient pas adaptés (ex : analyses concernant les hormones on doit affiner nos critères de sélection) (cf : ANNEXE VII : Bilan) Nous vérifions que la méthode de travail utilisée peut être adoptée régulièrement au sein du laboratoire, et peut être étendue à l'ensemble des paramètres pour vérifier les valeurs de référence choisies. Les critères de sélection de la population sont bien fait et objectifs. Les études complémentaires pourront être menées sur la même base de travail.

En cas de changement de fournisseur ou d'automate, le biologiste se fiera aux valeurs de référence proposées par les fournisseurs, et ceci pour une durée limitée, le temps nécessaire pour acquérir un échantillonnage suffisant pour procéder à ses calculs.

VIII- CONCLUSION

Si les critères du GBEA II sont appliqués pour ce qui concerne l'essentiel des exigences cartographie des automates, mise en route, étalonnage, du contrôle de qualité, validation technique, gestion des réactifs, la définition de l'intervalle des valeurs de référence utilisés reste à améliorer.

Une grandeur biologique n'est pas une constante, chaque grandeur biologique peut être influencée par un facteur biologique, variabilité intra-individuelles (variations concernant l'individu lui-même), variabilité inter-individuelles (variations concernant l'individu à l'intérieur d'une population), variabilité selon l'âge de l'individu.

Il est donc indispensable de faire une sélection de la population pour vérifier les valeurs de références, c'est en cela que les critères de sélection pertinents nous permettent d'obtenir des données intéressantes et fiables.

Les objectifs que nous nous étions fixés pour ce mémoire ont été en partie atteints, mais il reste encore un certain nombre d'analyses pour lesquelles les valeurs de références n'ont pas été vérifiées, l'étude reste à poursuivre.

Un des points forts du travail effectué ces derniers mois pour ce mémoire c'est qu'il a permis de sensibiliser l'ensemble du personnel à la qualité. Il a permis de créer une dynamique, de faire travailler l'ensemble du personnel à la qualité.

Ce qui se faisait auparavant de façon empirique et non écrite pourrait être formalisé dans des documents de travail et les conclusions des études appliquées. Nous montrons l'importance de cette étude dans la démarche qualité du laboratoire, elle nous permettra de travailler de façon précise et rigoureuse pour un meilleur rendu des résultats dans le but d'une satisfaction patient toujours croissante.

IX-BIBLIOGRAPHIE

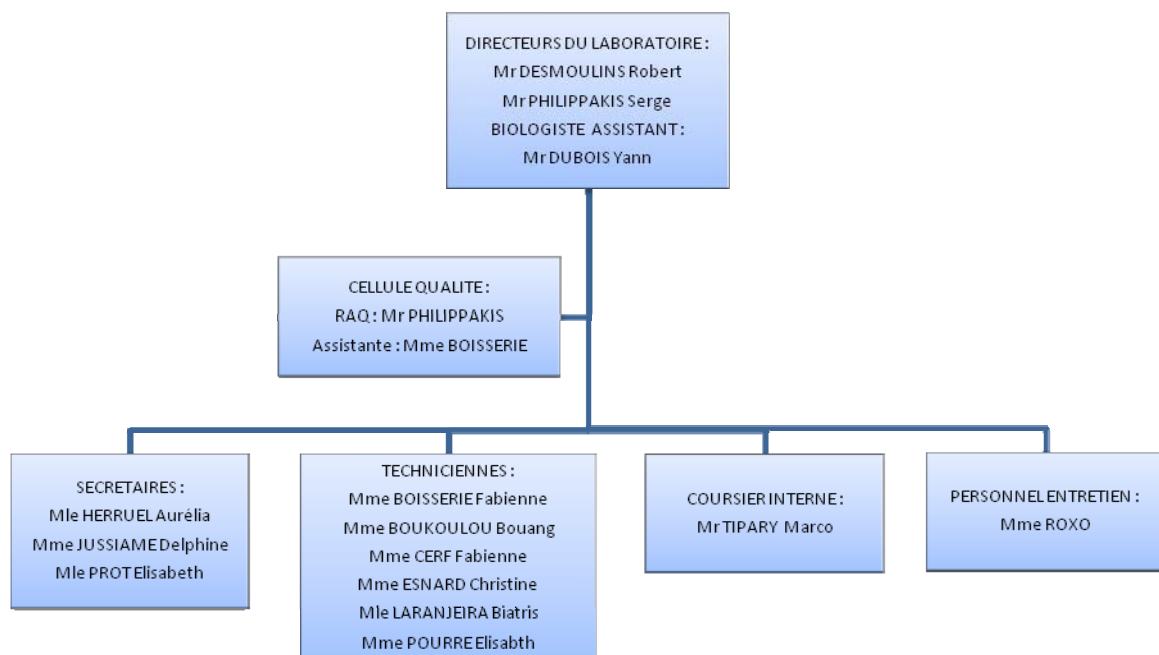
- Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officie*, 11 décembre 1999. 18441
- Les 222 exigences du GBEA II. *Spectra biologie*, janvier - février 2000 ; 19 : 108
- Norme NF EN ISO 15189 « Laboratoires d'analyses de biologie médicale. Exigences particulières concernant la qualité et la compétence ». octobre 2003
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:710-714.
- 1 - Solberg HE. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:337-42
- 2 - PetitClerc C, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:639-44.
- 3 - Solberg HE, PetitClerc C. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26:593-8.
- 4 - Solberg HE, Stamm D. Approved recommendation on the theory on reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:531-5.
- 5 - Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:645-56.
- 6 - Dybkær R, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:657-62.
- Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyse de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin*, 1999 ; 57 : 685-95.
- Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X, et al. Réviser le concept de valeurs de référence : une nécessité. *Ann Biol Clin*, 2001; 59 : 383-92.

- Fuentes-Arderiu X, Biological reference intervals and ISO 15189, *Clin Chim Acta*, 2006, 364 : 365-366.
- PFisher P¹ Valeur de référence en biologie médicale. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1998; 64 (182): 83-84.
- Drosdowsky SC (1980). Facteurs à prendre en compte en compte pour le prélèvement sanguin en vue de l'établissement des valeurs de référence. *Ann Biol Clin* 38.25 1-260.
- Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004 ; 42:692-7.
- Gräsbeck R. Establishment and use of normal values. *Scand J Clin Lab Invest* 1969 ; 110 : - 62-3.
- Guide méthodologique mémoire. Diplôme universitaire assurance qualité et guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. 2007-2008 version 6.
- Documentation D.U «Assurance qualité et Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie Médicale», cours de l'Université Pierre et Marie Curie – Paris VI année 2007 – 2008.
- Guide de bonne exécution des analyses (GBEA). Arrêté du 2 novembre 1994. *Journal Officiel* du 4 décembre 1994.
- Chimie Clinique et Médecine de laboratoire : « valeurs de référence et les intervalles » volume 42, numéro 7, 2004.

X- ANNEXES

| | |
|--|----|
| Annexe I : Organigramme nominatif du laboratoire..... | 30 |
| Annexe II : A - Valeurs de référence de Thermo Fischer et du laboratoire..... | 31 |
| B - Valeurs de référence de Tosoh Biosciences et du laboratoire..... | 32 |
| Annexe III : Facteurs de variations biologiques..... | 33 |
| Annexe IV : A - tableau A et B - tableau B..... | 34 |
| Annexe V : Application de l'article : vérification des valeurs fournies (n)..... | 36 |
| Annexe VI : Résultats calculs statistique..... | 45 |
| Annexe VII : Bilan..... | 46 |

ANNEXE I : ORGANIGRAMME NOMINATIF DU LABORATOIRE



ANNEXE II : A - VALEURS DE REFERENCE DE THERMO FISHER ET
DU LABORATOIRE

B - VALEURS DE REFERENCE DE TOSOH BIOSCIENCE ET DU
LABORATOIRE

[annexe IIA IIB.xls](#)

ANNEXE III : FACTEURS DE VARIATIONS BIOLOGIQUES

(Annales de biologie clinique)

Liste non exhaustive

| | | |
|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| A jeun | Apesanteur | Rythmes circadiens |
| Médicaments | Position | Exposition à la lumière |
| Age | Café | Rythmes hebdomadaires |
| Ménopause | Pression artériel | Fièvre |
| Agression | Cycles menstruel | Rythmes saisonniers |
| Tabac | Race | Grossesse |
| Alimentation | Déficiencie nutritionnelle | Sexe |
| Obésité | Repos | Groupe sanguin |
| Alitement | Environnement | Stress |
| Heure de prélèvement | Rythmes biologiques | |
| Poids | Exercice physique | |
| | Etc.... | |

ANNEXE IV : A - TABLEAU A

Tableau recueil de données mis en salle de prélèvement

| Numéro de dossier | Age | Sexe | commentaires |
|-------------------|-----|------|--------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

ANNEXE IV : B - TABLEAU B

Tableau recueil de données

[annexe IVB.xls](#)

ANNEXE V : Application de l'article : vérification des valeurs fournies (n)

[vérification n annexes V.xls](#)

ANNEXE VI : Résultats calculs statistique

[annexe VI.xls](#)

ANNEXE VII : Bilan

[annexe VII.xls](#)

RESUME

Le GBEA, ainsi que la norme ISO 15189, a de nombreuses exigences concernant les valeurs de références, mais ne donne aucune directives quand au choix de ces valeurs, c'est au biologiste que revient le choix de ces valeurs. Suivre les recommandations de l'IFCC, pour la détermination de ces valeurs au sein de notre laboratoire est impossible. Les biologistes ont décidé d'appliquer les valeurs de référence fournies par les constructeurs d'automates, en ajustant celles-ci au fil du temps pour que ces valeurs soient représentatives de la population.

Au cours de cette étude, par une sélection rigoureuse d'un échantillon de la population « référence », nous avons vérifié que les valeurs de référence choisies correspondent bien à la population de notre laboratoire. C'est le choix de la population de départ qui nécessite du temps, de ce choix dépend la qualité des résultats obtenus.

ANNEXE II : A - VALEURS DE REFERENCE DE THERMO FISCHER ET DU LABORATOIRE

automates [konelab 30i](#)

| | Analyses | unités | référence de THERMO FISHER | | référence du laboratoire | | analyse | | |
|----|--------------------|---|--|------------------------|---|-------------|---------------------|--------------------------|--|
| | | | homme | femme | homme | femme | sans valeurs de réf | à contrôler / à modifier | |
| 1 | acide urique | μmol/l mg/ml | 210 - 420 35 - 72 | 150 - 350 26 - 60 | 30 - 70 | 25 - 60 | 0 | | |
| 2 | albumine | g/l | 35 - 52 | | 38 - 54 | | 0 | | |
| 3 | ALT/GPT 37 | U/l | < 45 | < 34 | < 40 | | 0 | ** | |
| 4 | AST/GOT 37 | U/l | < 35 | < 31 | < 37 | | 0 | ** | |
| 5 | amylase | U/l | <= 100 | | < 82 | | 0 | | |
| 6 | apolipoprote | g/l | 1,09 - 1,84 | 1,06 - 2,28 | 1,10 - 2,0 | 1,20 - 2,20 | 0 | | |
| | risque accrue | | < 1,09 | < 1,25 | | | | | |
| 7 | apolipoprote | g/l | 0,63 - 1,88 | 0,56 - 1,82 | 0,55 - 1,35 | 0,55 - 1,25 | 0 | | |
| | valeur souhaitable | | < 1,41 | < 1,29 | | | | | |
| | risque accrue | | 1,41 - 1,59 | 1,29 - 1,55 | | | | | |
| | haut risque | | > 1,59 | > 1,55 | | | | | |
| 8 | bilirubine dir | μmol/l mg/l | < 7 < 4,1 | | < 4,0 | | 0 | | |
| 9 | bilirubine tot | μmol/l mg/l | 5,0 - 21,0 3,0 - 12,0 | | 1,0 - 11,0 | | 0 | ** | |
| 10 | calcium | mmol/l mg/l | 2,15 - 2,57 86 - 103 | | 85 - 105 | | 0 | | |
| 11 | cholesterol | souhaitable mmol/l g/l limite superie mmol/l g/l elevation mmol/l g/l | < 5,2 < 2,00 5,2 - 6,2 2,00 - 2,39 >= 6,2 >= 2,40 | | 15 - 50 ans 1,50 - 2,30 > 50 ans 1,50 - 2,35 | | 0 | | |
| 12 | CK 37°C | U/l | < 171 | < 145 | 25 - 200 | 25 - 170 | 0 | ** | |
| 13 | créatinine | μmol/l mg/l | 62 - 115 7 - 13 | 53 - 97 6 - 11 | 7 - 15 | 5 - 13 | 0 | | |
| 14 | proteine c ré | mg/l | < 10 | | < 10 | | 0 | | |
| 15 | fer | μmol/l μg/dl | 11,6 - 31,3 65 - 175 | 9,0 - 30,4 50 - 170 | 70 - 140 | 50 - 130 | 0 | ** | |
| 16 | glucose | mmol/l g/l | 4,1 - 5,9 0,74 - 1,06 | | 0,7 - 1,05 | | 0 | | |
| 17 | gamma-gt 37 | U/l | <= 55 | <= 38 | 11 - 45 | 7 - 32 | 0 | | |
| 18 | hdl-cholester | aucun risque mmol/l g/l risque modér mmol/l g/l risque élevé mmol/l g/l | > 1,45 > 0,55 0,90 - 1,45 0,35 - 0,55 < 0,90 < 0,35 | | > 1,68 > 0,65 1,15 - 1,68 0,45 - 0,65 < 1,15 < 0,45 | | 0,45 - 0,80 | 0 | |
| 19 | LDH 37°C | U/l | 135 - 225 | | 135 - 225 | | 0 | | |
| 20 | lipase colorit | U/l | <= 60 | | 7 - 58 | | 0 | ** | |
| 21 | lithium | mmol/l | 0,6 - 1,2 | | 0,5 - 1,20 | | 0 | | |
| 22 | magnesium | mmol/l mg/l | 0,66 - 1,07 16 - 26 | | 15 - 25 | | 0 | | |
| 23 | phosphatase | U/l | 53 - 128 | 42 - 98 | 53 - 128 | 42 - 98 | 0 | | |
| 24 | phosphore | mmol/l mg/l | 0,87 - 1,45 27 - 45 | | 25 - 46 | | 0 | | |
| 25 | prealbumine | g/l | 0,20 - 0,40 | | 0,20 - 0,40 | | 0 | | |
| 26 | transferrine | g/l | 2,0 - 3,6 | | 2,0 - 3,6 | | 0 | | |
| 27 | triglycerides | normales mmol/l g/l limite superie mmol/l g/l élevé mmol/l g/l très élevé mmol/l g/l | < 1,70 < 1,50 1,70 - 2,25 1,50 - 1,99 2,26 - 5,64 2,00 - 4,99 >= 5,65 >= 5,00 | | 15 - 50 ans 0,50 - 1,50 0,35 - 1,50 > 50 ans 0,45 - 1,75 0,35 - 1,50 | | | | |
| 28 | urée | mmol/l g/l | 2,2 - 7,2 0,13 - 0,43 | | 0,20 - 0,50 | | 0 | | |
| 29 | ise K+ | mmol/l serum mmol/l plasma | 3,5 - 5,1 3,4 - 4,5 | | 3,7 - 5,0 | | 0 | | |
| 30 | ise Na+ | mmol/l | 136 - 145 | | 136 - 146 | | 0 | | |
| 31 | ise Cl- | mmol/l | 98 - 107 | | 95 - 110 | | 0 | | |

nombre d'analyse sans valeurs de reference

0

ANNEXE V : APPLICATION DE L'ARTICLE : VERIFICATION DES VALEURS FOURNIES

4 - Analyses qui varient en fonction de l'age et du sexe des individus

référence de THERMO FISHER
automates
konelab 30i

triglycerides

| unité intervalle de référence thermc intervalle de référence labc | HOMME | | | | FEMME | | | |
|---|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
| | 15 - 50 ans | | > 50 ans | | 15 - 50 ans | | > 50 ans | |
| | g/l < 1,99 0,50 - 1,50 | AGE | g/l < 1,50 0,45 - 1,75 | AGE | g/l < 1,50 0,35 - 1,50 | AGE | g/l < 1,99 0,35 - 1,50 | AGE |
| 19 | 0,63 | 50 | 1,04 | 19 | 0,94 | 50 | 1,07 | |
| 23 | 0,65 | 51 | 0,72 | 21 | 1,06 | 51 | 1,28 | |
| 26 | 0,74 | 52 | 0,88 | 24 | 0,73 | 53 | 0,61 | |
| 27 | 0,58 | 53 | 1,10 | 25 | 1,37 | 53 | 0,68 | |
| 28 | 0,70 | 54 | 1,82 | 26 | 0,77 | 55 | 0,89 | |
| 30 | 0,92 | 57 | 1,01 | 28 | 1,08 | 56 | 0,74 | |
| 32 | 0,59 | 58 | 1,15 | 31 | 0,49 | 58 | 0,78 | |
| 33 | 0,62 | 59 | 0,57 | 32 | 0,53 | 59 | 0,56 | |
| 36 | 0,91 | 60 | 1,40 | 33 | 0,81 | 59 | 0,63 | |
| 37 | 1,12 | 61 | 0,72 | 35 | 1,28 | 59 | 1,14 | |
| 38 | 0,83 | 62 | 1,31 | 37 | 1,09 | 60 | 0,89 | |
| 39 | 1,24 | 63 | 0,65 | 38 | 0,67 | 61 | 1,47 | |
| 41 | 0,68 | 66 | 1,46 | 41 | 0,76 | 62 | 1,15 | |
| 42 | 1,95 | 67 | 1,09 | 42 | 0,88 | 62 | 1,49 | |
| 44 | 0,59 | 68 | 1,45 | 43 | 1,03 | 64 | 0,99 | |
| 45 | 1,47 | 70 | 1,66 | 44 | 1,07 | 65 | 1,48 | |
| 46 | 0,66 | 71 | 0,76 | 45 | 0,67 | 67 | 0,76 | |
| 47 | 1,02 | 72 | 1,71 | 46 | 0,69 | 69 | 1,11 | |
| 48 | 0,63 | 73 | 1,23 | 47 | 1,52 | 72 | 1,47 | |
| 49 | 0,80 | 73 | 1,44 | 48 | 0,51 | 73 | 0,72 | |
| nbre de n > intervalle moy age | 37 | 1 | 62 | 0 | 35 | 1 | 60 | 0 |

ANNEXE VI : RESULTATS CALCULS STATISTIQUES

HOMME / FEMME

| age < 75 | TSH | CA | G | U | HDL | NA | K | CL | OT | PT |
|-----------------|--------|------|------|------|------|--------|--------|--------|-----|-----|
| unité | μUI/ml | mg/l | g/l | g/l | g/l | mmol/l | mmol/l | mmol/l | U/l | U/l |
| MOY | 1,84 | 95 | 0,93 | 0,32 | 0,57 | 140 | 4,3 | 102 | 18 | 18 |
| Moy age | 47 | 47 | 45 | 44 | 49 | 47 | 47 | 46 | 46 | 46 |
| Nbre de patient | 124 | 75 | 159 | 65 | 130 | 105 | 115 | 90 | 150 | 148 |
| ECART TYPE | 0,97 | 4 | 0,08 | 0,08 | 0,12 | 2 | 0,3 | 2 | 5 | 8 |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|
| estimation de l'intervalle | 0,87 - 2,81 | 91 - 99 | 0,85 - 1,01 | 0,24 - 0,40 | 0,45 - 0,69 | 138 - 142 | 4,0 - 4,6 | 100 - 104 | 13 - 23 | 10 - 26 |
| valeur de référence labc | 0,25 - 5,0 | 85 - 105 | 0,70 - 1,05 | 0,20 - 0,40 | 0,45 - 0,80 | 136 - 146 | 3,7 - 5,0 | 95 - 110 | < 40 | < 37 |

| age < 75 |
|-----------------|
| unité |
| MOY |
| Moy age |
| Nbre de patient |
| ECART TYPE |

HOMME

| PSA | CR |
|-------|------|
| mg/ml | mg/l |
| 1,47 | 9,3 |
| 61 | 48,0 |
| 63 | 87 |
| 1,01 | 1,2 |

FEMME

| FERT | CR |
|-------|------|
| ng/ml | mg/l |
| 55 | 8,0 |
| 41 | 48,0 |
| 61 | 92 |
| 39 | 1,2 |

Cholestérol

| < 50 ans | 50 - 75 |
|----------|---------|
| g/l | g/l |
| 1,97 | 1,98 |
| 36 | 61 |
| 85 | 75 |
| 0,27 | 0,36 |

| |
|----------------------------|
| estimation de l'intervalle |
| valeur de référence labc |

| | |
|--------------|------------|
| 0, 46 - 2,48 | 8,1 - 10,5 |
| 0,05 - 5,0 | 7 - 15 |

| | |
|----------|-----------|
| 16 - 94 | 6,8 - 9,2 |
| 70 - 140 | 5 - 13 |

| | |
|-------------|-------------|
| 1,7 - 2,24 | 1,62 - 2,34 |
| 1,50 - 2,30 | 1,50 - 2,35 |

ANNEXE VII : BILAN

| | Analyses | unités | référence du laboratoire | | intervalle de référence | | |
|----|------------------------|--------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--------------------|
| | | | homme | femme | vérifié | non vérifié | COMMENTAIRE |
| 1 | acide urique | mg/ml | 30 - 70 | 25 - 60 | HF | | |
| 3 | ALT/GPT 37°C | U/l | < 40 | | X / HF | | |
| 4 | AST/GOT 37°C | U/l | < 37 | | X / HF | | |
| 5 | amylase | U/l | < 82 | | X | | |
| 6 | apolipoprotéine A-1 | g/l | 1,10 - 2,0 | 1,20 - 2,20 | | HF | |
| 7 | apolipoprotéine B | g/l | 0,55 - 1,35 | 0,55 - 1,25 | | HF | |
| 8 | bilirubine directe | mg/l | < 4,0 | | X | | |
| 9 | bilirubine totale | mg/l | 1,0 - 11,0 | | X | | |
| 10 | calcium | mg/l | 85 - 105 | | X | | |
| 11 | cholestérol | g/l | 15 - 50 ans | 1,50 - 2,30 | X | | |
| | | g/l | > 50 ans | 1,50 - 2,35 | X | | |
| 12 | CK 37°C | U/l | 25 - 200 | 25 - 170 | HF | | |
| 13 | créatinine | mg/l | 7 - 15 | 5 - 13 | HF | | |
| 14 | protéine c réactive | mg/l | < 10 | | | | |
| 15 | fer | µg/dl | 70 - 140 | 50 - 130 | F | H | refaire série 20 H |
| 16 | glucose | g/l | 0,7 - 1,05 | | X | | |
| 17 | gamma-gt 37°C | U/l | 11 - 45 | 7 - 32 | HF | | |
| 18 | hdl-cholestérol | g/l | 0,45 - 0,80 | | X | | |
| 19 | LDH 37°C | U/l | 135 - 225 | | X | | |
| 20 | lipase colorimétrie 37 | U/l | 7 - 58 | | X | | |
| 21 | lithium | mmol/l | 0,5 - 1,20 | | | HF | |
| 22 | magnésium | mg/l | 15 - 25 | | | HF | |
| 23 | phosphatase alcaline | U/l | 53 - 128 | 42 - 98 | HF | | |
| 24 | phosphore | mg/l | 25 - 46 | | X | | |
| 25 | prealbumine | g/l | 0,20 - 0,40 | | | HF | |
| 26 | transferrine | g/l | 2,0 - 3,6 | | X | | |
| 27 | triglycérides | g/l | 15 - 50 ans | | | | |
| | | g/l | 0,50 - 1,50 | 0,35 - 1,50 | HF | | |
| | | g/l | > 50 ans | | | | |
| | | g/l | 0,45 - 1,75 | 0,35 - 1,50 | HF | | |
| 28 | urée | g/l | 0,20 - 0,50 | | X | | |
| 29 | ise K+ | mmol/l | 3,7 - 5,0 | | X | | |
| 30 | ise Na+ | mmol/l | 136 - 146 | | X | | |
| 31 | ise Cl- | mmol/l | 95 - 110 | | X | | |
| 32 | TSH | µU/ml | 0,25 - 5,0 | | X | | |
| 33 | T4L | pmol/l | 9,0 - 20,0 | | X | | |
| 34 | T3L | pmol/l | 4 - 8,3 | | | X | |
| 35 | IGE2 | UI/ml | 0 - 250 | | | X | |
| 36 | AFP | ng/ml | < 10 | | | X | |
| 37 | ACE | ng/ml | < 10 | | | X | |
| 38 | PSA | ng/ml | 0,05 - 5,0 | | X | | |
| 39 | SLA CA 19-9 | U/ml | < 37 | | | X | |
| 40 | OVCA CA 125 | U/ml | < 35 | | | X | |
| 41 | 27-29 CA 15-3 | U/ml | < 31 | | | X | |
| 42 | TEST | ng/dl | 3 - 10,6 | 0,10 - 0,90 | | HF | |
| 43 | CORT | µg/dl | 60 - 285 | | | X | |
| 44 | CKMB | ng/ml | 0 - 5,0 | | | X | |
| 45 | c TNI | ng/ml | < 0,1 | | | X | |
| 46 | Vit B12 | pg/ml | 100 - 700 | | | X | |
| 47 | FOL | ng/ml | 2 - 16 | | | X | |
| 48 | FERT | ng/ml | 25 - 380 | 15 - 150 | HF | | |

BILAN

29

19

H : 20 hommes

F : 20 femmes

X : 20 individus