



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes

Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

Utilisation du
« Référence Change Value »
En biologie médicale

Présenté par : Mle Bakkas Zineb

Encadré par : Pr Azzouzi Amal (FST Fès)

Dr Kettani Tayeb (Laboratoire SAADA)

Soutenu le : Mardi 06 juillet 2021

Devant le jury composé de :

- **Pr Azzouzi Amal**
- **Pr Squalli Hakima**
- **Dr Kettani Tayeb**

Stage effectué au Laboratoire Saada des analyses médicales

Année universitaire 2020-2021

Dédicace



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...

À mes chers parents

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

À ma sœur Fatima zahra et mes Frères Abdelali, Rachid et Brahim

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A toute ma famille

Je vous remercie tous particulièrement pour votre soutien et affection. Puissiez trouver dans ce travail le témoignage de mon affection et estime.

A mes amies Fatiha, Olaia, Zineb, Ikrame et Sihame

Merci pour votre soutien et votre sincère amour. Vous serez toujours dans mon cœur.

Remerciements

La réalisation de ce projet de fin d'études a été possible grâce à **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux qui m'a aidé, m'a donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste projet.

Je profite de ces quelques lignes pour remercier très sincèrement toutes les personnes qui, d'une façon ou d'une autre, m'ont aidé dans la conception de ce travail.

Je tiens à remercier **Dr Kettani Tayeb** pour avoir accepté de m'accueillir dans le laboratoire et de mettre à ma disposition tous les moyens nécessaires à l'aboutissement de ce travail.

Je voudrais aussi remercier mon professeur encadrante **Mme Azzouzi Amal** pour ses précieux conseils tout au long de stage et pour m'avoir dirigée lors de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également au membre de jury professeur **Mme Squalli Hakima** d'avoir accepté de juger ce travail.

Au terme de ce projet, je tiens à exprimer mes vifs remerciements et ma profonde gratitude à toute l'équipe du laboratoire Saada, notamment, Souhaila, Ibtissam et Aicha pour leur suivi, leurs explications, leurs conseils qui ont fait de mon stage une expérience enrichissante et pleine d'intérêt.

Pour tous ceux que j'ai oubliés, je vous dis Merci



Liste des Abréviations

RCV : Reference Change Value

CVi : Coefficient de variation biologique

CVp : Coefficient de variation pré-analytique

CVa : Coefficient de variation analytique

FI NIV : Fidélité Intermédiaire Niveau

ALTL : Alanine Aminotransférase

ALB2 : Albumine génération 2

ALP2S: Phosphatase alcalin acc to IFCC 2

AMYL2 : Alpha Amylase génération 2

AMYP : Alpha Amylase Pancréatique

ASTL : Aspartate Aminotransférase

BILD2 : Bilirubine Direct génération 2

BILT3 : Bilirubine Total génération 3

CRPHS : Cardiac C-Réactive Protein high sensitive

CRPLX : C-Reactive Protein

CA2 : Calcium génération 2

CHOL2 : Cholestérol génération 2

CKMBL : Créatine Kinase-MB

CKL : Créatine kinase

CREJ2 : Créatinine Jaffé, 2^{ème} génération

GLUC3 : Glucose HK génération 3

GGT : γ -Glutamyltransférase version 2

HDL : Lipoprotéine de haute densité

IGA : immunoglobuline A

IGM : Immunoglobuline M

IGG : Immunoglobuline G

IRON2 : le fer génération 2

LDLC : Lipoprotéine de basse densité – Cholestérol

LDHI2 : Lactate déshydrogénase version 2

LIPC: Lipase colorimétrique assay

MG: Magnésium

PHOS2 : Phosphate version 2

RFII: Facteur Rheumatoid II

TP2: Protein Total generation 2

TRIGL: Triglycerides

UREAL: Urea/BUN

UA2: Acide Urique

HBA1C : Hémoglobine glyquée

TRSF: Transferrine

Na+: Sodium

K+: Potassium

Cl-: chloride

CORTII: Cortisol generation 2

DHEAS: Dehydroepiandrosterone Sulfate

FSH: Follicule Stimulating Hormone

FT4: Thyroxine Libre

LH: Luteinizing Hormone

PRL: Prolactine

TESTO: Testosterone

TSH: Thyroid Stimulating Hormon

B12II: Vitamine B12 génération 2

PTH: Parathyroid Hormone

Fol III: Folate generation 3

AFP: alpha-foetoprotéine

CA125: cancer antigen 125

CA153: cancer antigen 153

CA199: cancer antigen 199

CEA: Carcinoembryonic Antigène

FPSA: Antigène Spécifique du Prostate libre

A-TPO : Anti-Thyroperoxydase

Liste des figures et tableaux

Figure :

Figure 1: Tubes sec avec gel séparateur.....	8
Figure 2: L'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus.....	9
Figure 3: Tubes hépariné.....	10
Figure 4: L'analyseur d'électrolytes Diamond Diagnostics SmartLyte.....	11
Figure 5: L'analyseur cobas e 411.....	12

Tableaux :

Tableau 1: La valeur RCV de certains paramètres analysé dans laboratoire SAADA d'analyses médicale	14
Tableau 2: Coefficient de variation analytique au cas du PSA.....	16
Tableau 3: Coefficient de variation analytique au cas d'hémoglobine.....	18

Sommaire

Dédicace

Remerciements

Liste d'abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction1

Partie bibliographique

I-	Généralité	4
1-	Définition de RCV	4
2-	But de RCV	4
3-	Etude Critique	4
a-	Avantages de RCV	4
b-	Inconvénients de RCV	5
II-	Calcul de RCV	5
1-	Coefficient de variation intra-individuel.....	5
2-	Coefficient de variation pré-analytique.....	6
3-	Coefficient de variation analytique.....	6
4-	Concept de la RCV	6

Partie pratique

I-	Matériel et méthodes	8
1-	Paramètres chimiques.....	8
a-	Récupération du sang	8
b-	Passage dans les appareils	8
2-	Paramètres sérologiques.....	9
a-	Récupération du sang.....	9
b-	Passage dans les appareils	10
II-	Résultats des analyses.....	13
1-	Calcul de RCV.....	13

2- Exemples d'application	15
a- PSA.....	15
i- Variation biologique (CVi) du PSA	16
ii- Variation analytique (CVa) du PSA.....	16
iii- Calcul.....	16
iv- Résultats	17
v- Discussion	17
b- Hémoglobine.....	17
i- Variation intra-individuelle de l'hémoglobine.....	17
ii- Variation analytique de l'hémoglobine :	17
iii- Résultats	18
iv- Discussion	18
Conclusion	19
Références Bibliographiques	20

Présentation de la structure d'accueil

Le laboratoire Saada d'analyses médicales a ouvert ses portes en Aout 2010 à Av Saint Louis, Quartier ZAZA, Ru Sindiane N°82 (Saada) Fès hay. Il est dirigé par le docteur Kettani Tayeb pharmacien et spécialisé : Hématologie, Bactériologie, Hormonologie, Virologie, Parasitologie, Mycologie, Toxicologie. Diplômé en biologie (Faculté de Médecine et Pharmacie de l'université de Bruxelles)

Le laboratoire présente plusieurs services où on pratique différents analyses médicales :

Services d'Hématologie :

- NFS (numération des GR, les GB, les plaquettes, le taux d'hémoglobine, VGM, CCMH...)
- Dosage d'hémoglobine glucosé HB1AC.
- Groupes sanguin ABO.
- Vitesse de sédimentation Vs.

Services de sérologie :

- Dosage de TSH, T3, T4, Ferritine, Vitamine D, Toxoplasmose, rubéole, BHCG quantitative, troponine.
- Hépatite A, Hépatite B, Hépatite C, VIH.
- Temps de saignement.
- Temps de prothrombine /INR.
- Fibrinogène

Services de biochimie :

- Analyses sanguines : Dosage de glycémie, urée, créatinine, calcium, potassium, sodium, magnésium, phosphore, protéine, réserve alcalin, cholestérol, triglycéride, HDL, LDL, GOT, GPT, GGT, bilirubine, fer sérique, CRP, ASLO, phosphate alcaline...
- Analyses urinaires : le débit urinaire, micro albumine, albumine, protéinurie 24h
- Recherche de BHCG
- Recherche d'anticorps irréguliers (RAI)

Services de bactériologie :

- Examen cytbactériologique des urines (ECBU)
- Examen mycologique des ongles et des cheveux
- Examen bactériologique des selles (Coproculture)
- Parasitologie des selles
- Spermogramme, Spermoculture
- Examen de crachat (BK)

Introduction

L'interprétation de n'importe quel examen de biologie médicale implique une comparaison des résultats du patient avec un intervalle de référence de l'examen, on l'appelle communément « intervalle de valeurs normales ». Ces intervalles de référence correspondent à l'intervalle spécifié de la distribution des valeurs obtenues à partir d'une population de sujets en bonne santé d'un groupe d'individus définis (par exemple, classes d'âge, sexe). Selon les recommandations internationales, les intervalles de référence doivent être déterminés par chaque laboratoire avec les méthodes qu'il utilise.

Les résultats d'analyses médicales sont interprétés premièrement en confrontant les valeurs obtenues à ces intervalles de références (avant la confrontation aux données médicales) et en analysant l'évolution des résultats dans le temps.

Cette évolution au cours du temps donne des différentes valeurs, cette différence peut être normale ou anormale à cause d'une erreur totale qui peut être en relation avec les variations pré analytiques (CVp) et/ou analytiques (CVa), plus les variations biologiques intra-individuelles (CVi).

Donc quel est la méthode utilisée pour résoudre ce problème de variation?

McCormack et Holmes ont mis au point une application destinée à faciliter l'évaluation, par les médecins et les patients, des variations des concentrations d'analytes lors du suivi d'un même individu dans le temps.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les changements dans les résultats en série. Les données RCV (Valeurs de Changement de Référence) de cette étude sont présentées comme un point de départ pour un guide à objectif largement applicable pour interpréter les changements dans les résultats en série.

Cet objectif est atteint en fournissant des valeurs de changement de référence (RCV) qui sont basées sur des estimations des données de variation biologique(CVw) et de variation analytique(CVa), en supposant que la variation pré-analytique(CVp) est négligeable .

Le but de notre travail est d'appliqué le calcul de la RCV sur certains paramètres analysé dans le laboratoire Saada. Pour se faire nous avons donné en premiers temps un aperçu général sur la RCV toute en précisant les différentes étapes à suivre pour son calcul.

En deuxième temps nous avons calculé la RCV de certains paramètres chimiques et sérologiques analysés dans le laboratoire en utilisant les différents coefficients de variations.

En fin pour mettre en exergue le détail du calcul de la RCV nous l'avons appliqué sur deux paramètres chimique et sérologique respectivement Hémoglobine et PSA.

Partie bibliographique

I- Généralité

1- Définition

Reference change value est les valeurs calculées à partir des coefficients de variation déterminé par chaque laboratoire des analyses médicales. Ces variation peuvent être biologique (intra-individuel), pré analytique (au cours du prélèvement, transport et conservation) et analytique (en relation avec les appareils qui analyse les paramètres testés).

2- But de RCV

Les valeurs de référence sont généralement utilisées pour permettre de décider si une valeur de laboratoire se situe dans la plage normale ou si elle reflète un processus pathologique. Aussi elles sont utilisées pour vérifier que la différence entre deux analyses consécutives est significative et biologiquement pertinente.

Cette décision est particulièrement difficile à prendre lorsque le processus pathologique vient de commencer et que les valeurs sont relativement proches de la normale.

3- Etude Critique

a- Avantages

- les RCV traditionnelles sont très simples à calculer puisque tous les laboratoires connaissent en détail le CVa de chacune de leurs méthodes grâce à des techniques internes. Autant que les estimations du CVi sont disponibles pour de nombreuses quantités [4]. En outre certains chercheurs suggèrent que les estimations du CVi sont constantes dans le temps, la géographie et la méthodologie [5]
- la formule est applicable même si l'échantillon est prélevé et analysé une seule fois [6]
- la probabilité de significative de tout changement peut être facilement calculée en utilisant un simple réarrangement de l'équation en faisant du score Z (et donc de la probabilité) l'inconnue [7], à savoir :

$$Z = \text{changement} / [\sqrt{2} \cdot \sqrt{(CVa^2 + CVi^2)}]$$

- le CVi peut être supposée constante dans la plupart des cas et ne doit donc pas être déterminée par tous les laboratoires, alors que le CVa peut varier d'un laboratoire à l'autre et d'une méthode à l'autre [7].

b- Inconvénients :

L'approche simple de RCV peut présenter certains inconvénients. Et ceux-ci ont été discutés récemment par Cooper et ses collègues [8]. Ils incluent les possibilités que

- l'information statistique submerge les cliniciens,
- l'utilisation du Z –score nie le jugement clinique,
- la RCV peut dépendre de la fréquence des tests
- une partie de la variation biologique peut dépendre de l'état de santé,
- une application correcte nécessite un système sophistiqué de gestion de l'information de laboratoire (LIMS).
- la formation du personnel de laboratoire et des cliniciens est nécessaire
- la terminologie peut prêter à confusion.

II- Calcul RCV

Pour calculer la RCV, chaque laboratoire doit utiliser sa propre imprécision analytique, dérivée du contrôle de qualité interne ou, mieux encore, des analyses en double d'échantillons provenant de patients. Cela doit être fait à des concentrations ou activités médicalement significatives, en minimisant tout effet négatif de l'hétéroscédasticité.

Il faut noter que, pour un très grand nombre de contrôles de quantité, l'utilisation d'une méthodologie et d'une technologie modernes fait que l'imprécision analytique, qu'elle varie ou non avec la valeur de la quantité, est en fait insignifiante, surtout si on la compare à l'incertitude découlant de la variabilité pré analytique [9].

Il s'agit notamment des facteurs liés à l'activité du laboratoire (variation pré-analytique et analytique) et de ceux qui sont liés aux variations biologiques normales intra-individuelles [10]. En tant que telle, la RCV définit le pourcentage de changement qui devrait être dépassé, en tenant compte de la variation analytique et biologique qui est inhérente à un test, pour qu'une différence significative soit observée entre deux mesures consécutives.

1- Coefficient de variation intra-individuel CV_i :

Ce sont les fluctuations naturelles et physiologiques des constituants biologiques autour d'un point homéostatique qui est spécifique à chaque individu [11]

2- Coefficient de variation pré-analytique CVp :

Les protocoles de standardisation mis en place dans les laboratoires permettent habituellement de considérer les variations pré-analytiques comme négligeables dans le cadre du calcul du RCV [11]

3- Coefficient de variation analytique CVa :

Il est relatif à la précision de la méthode de dosage utilisée. [11] Chaque laboratoire peut estimer les variations analytiques de ses appareils de mesure et dans ce cadre il convient de vérifier cette précision sur l'ensemble de la plage de mesure.

4- Concept de la RCV :

Le concept de RCV a été introduit par Harris et Yasaka [12], calculée comme suit :

$RCV = \sqrt{2} \cdot Z \cdot (CVp^2 + CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$, où Z est le nombre d'écart types correspondant à la probabilité souhaitée.

Les scores Z de 1,96 pour $p < 0,05$ et de 2,58 pour $p < 0,01$ sont souvent cités dans les ouvrages sur la production et l'application de données sur la variation biologique.

La formule se réduit à : $RCV = \sqrt{2} \cdot Z \cdot (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$ lorsque le CVp devient minimal. Ceci est dû à la bonne formation du personnel (En ce qui concerne la préparation de l'individu pour le prélèvement de l'échantillon, la manipulation et le stockage avant l'analyse) et l'adhésion à des procédures opérationnelles standard [12].

Pour établir qu'une variation entre un résultat et son antériorité est significative, il faut qu'elle soit supérieure à celle attendue en prenant en compte les facteurs de variations systématiques. Le modèle basé sur le calcul du Reference Change Value (RCV) ou valeur de référence pour un changement, permet de déterminer la probabilité qu'un résultat soit significativement différent de l'antériorité.

Partie pratique

I- Matériel et méthodes

Dans le laboratoire Saada des analyses médicales, il y a plusieurs paramètres à analyser dont les paramètres chimiques et sérologiques. Ces derniers passent par différents appareils en suivant plusieurs étapes à les respecter

1- Paramètres chimiques

a- Récupération du sang

Pour l'analyse de ces paramètres, le sang est récupéré dans les tubes jaunes ne contenant aucun anti-coagulant, mais par contre il renferme un gel séparateur. Ce sont des **Tubes secs avec gel séparateur (fig. 1)**.

Après centrifugation, le gel fait interface entre la partie liquide et les cellules, afin d'empêcher le remélange des 2 parties.



Figure 1: Tubes secs avec gel séparateur

b- Passage dans les appareils

Les paramètres chimiques qui comprennent ALTL, ALB2, ALP2S, AMYL2, AMYP, ASTL, BILD2, BILT3, CRPHS, CRPLX, CA2, CHOL2, CKMBL, CKL, CREJ2, GLUC3, GGT, HDL, IGA, IGM, IGG, IRON2, LDLC, LDHI2, LIPC, MG, PHOS2, RFII, TP2, TRIGL, UREAL, UA2, HBA1C, TRSF sont passés dans l'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus (figure 2)



Figure 2: Analyseur COBAS INTEGRA 400 plus

Cet appareil traite jusqu'à 400 échantillons par jour. Son large menu de tests comprend plus de 120 analyses et applications qui regroupent la chimie clinique avec des protéines spécifiques, la surveillance thérapeutique des médicaments et le dépistage des toxicomanies. Il utilise le format pratique des réactifs Cobas c pack, qui permettent de normaliser les résultats des patients dans les réseaux de laboratoires intégrés.

2- Paramètres sérologiques

a- Récupération du sang

Pour l'étude des paramètres sérologiques, le sang doit être récupéré dans des tubes verts. Ces tubes contiennent un anti coagulant : l'héparine de lithium. On les appelle des **Tubes héparinés (figure 3)**



Figure 3: Tubes héparinés

b- Passage dans les appareils

Avant de mettre les tubes héparinés dans l'appareil à analyser on les passe d'abord dans la centrifugeuse pour séparer le sérum des cellules.

Les paramètres sérologiques sont analysés dans 2 différents appareils :

- les **Na⁺**, **K⁺** et **Cl⁻** dans le sang total, le sérum, le plasma et l'urine sont analysés dans l'analyseur d'électrolytes Diamond Diagnostics SmartLyte analyse (fig .4)



Figure 4: Analyseur d'électrolytes Diamond Diagnostics SmartLyte

C'est un système entièrement automatisé qui utilise la technologie des électrodes sélectives d'ions (ISE). Le Diamond SmartLyte® Plus est conçu de manière unique avec un microprocesseur puissant permettant une interface facile avec des systèmes LIS externes. Un fonctionnement avec une nouvelle interface à écran tactile, un lecteur de codes-barres et le stockage et la récupération de plus de 10 000 résultats de patients.

- les **CORTII, DHEAS, FSH, FT4, INSULINE, LH, PRL, TESTO, TSH, B12II, FERRITINE, PTH, CA125, CA153, CA199, CEA, TROPONINE I, FPSA, A-TPO** sont analysés dans l'analyseur cobas E 411 (fig. 5)



Figure 5: Analyseur cobas E 411

L'analyseur cobas E 411 est entièrement automatisé et repose sur la technologie brevetée de l'électrochimiluminescence (ECL) pour réaliser des analyses de tests immunologiques. Il a été développé pour des dosages *in vitro* quantitatifs et qualitatifs pour une large gamme d'applications (notamment les marqueurs de l'anémie et les marqueurs osseux, cardiaques et tumoraux, les soins intensifs, la fertilité/les hormones, les soins de grossesse et les maladies infectieuses).

II- Résultats des analyses

1- Calcul du RCV

$$\text{RCV} = \sqrt{2} \cdot Z \cdot (\text{CVa}^2 + \text{CVi}^2)^{1/2}$$

Dans notre laboratoire le Z utilisé est de 1,96, donc la formule devient :

$$\text{RCV} = 2,77 \cdot (\text{CVa}^2 + \text{CVi}^2)^{1/2}$$

Le tableau(1) ci-dessous, présente la RCV calculée de ces paramètres chimiques et sérologiques.

Dans la 1^{ère} colonne nous avons présenté les différents paramètres étudiés. Alors que La 2^{ème} montre la concentration normale mesuré de chacun de ces paramètres. Le coefficient de variation analytique (CVa) de la concentration normale que nous avons obtenu des fiches techniques de laboratoire est représenté dans La 3^{ème} colonne. La 4^{ème} présente la concentration pathologique. Le coefficient de variation analytique (CVa) de la concentration pathologique pris des fiches techniques de laboratoire sont présenté dans La 5^{ème} colonne. La 6^{ème} montre le coefficient de variation biologique intra-individuel (CVi) pris à partir de tableau de RICOS. Les 2 dernières colonnes présentent le calcul final de RCV des 2 concentrations étudiées pour chacun des paramètres.

**Tableau 1 : la valeur RCV de certains paramètres analysé dans laboratoire SAADA
d'analyses médicale**

Paramètre	Concentration 1	FI NIV1 % (Cva)	Concentration 2	FI NIV2 % (Cva)	CVi %	RCV NIV 1 %	RCV NIV 2 %
ALTL	34,9 U/L	1,5	132 U/L	1,9	19,4	53,90	54,00
ALB2	32,6 g/L	1,5	32 g/L	1,5	3,2	9,79	9,79
ALP2S	90 U/L	1	229 U/L	0,8	8,9	24,81	24,75
AMYL2	73 U/L	1,4	181 U/L	1,4	8,7	24,41	24,41
AMYP	42,7 U/L	1,3	99,6 U/L	1,5	11,7	32,61	32,67
ASTL	39,2 U/L	1,7	198 U/L	1,5	12,3	34,39	34,32
BILD2	8,72 mg/L	2,6	22,7 mg/L	1,4	36,8	102,19	102,01
BILT3	9,36 mg/L	2,5	31,4 mg/L	1,4	21,8	60,78	60,51
CRPHS	3,3 mg/L	3,5	8 mg/L	2,2	49,7	138,01	137,80
CRPLX	6,2 mg/L	2,9	142 mg/L	2,7	42,2	117,17	117,13
CA2	92 mg/L	1,8	144 mg/L	1,9	2,1	7,66	7,84
CHOL2	0,893 g/L	1,6	1,88 g/L	1,6	5,95	17,07	17,07
CKMBL	40,2 U/L	1,7	98,7 U/L	1,5	6,9	19,68	19,56
CKL	154 U/L	1,1	301 U/L	0,9	22,8	63,23	63,21
CREJ2	244 mg/L	2,5	2160 mg/L	1,6	5,95	17,88	17,07
GLUC3	0,908 g/L	1,2	2,47 g/L	1,2	5,6	15,86	15,86
GGT	44,1 U/L	1,8	221 U/L	1,7	13,4	37,45	37,42
HDL	0,282 g/L	1	0,665 g/L	1,4	7,3	20,41	20,59
IGA	1,17 g/L	3	3,28 g/L	1	5,4	17,11	15,21
IGG	10,2 g/L	2,1	24,5 g/L	1,9	4,5	13,76	13,53
IGM	00,55 g/L	3,2	2 g/L	1,9	5,9	18,59	17,17
IRON2	1,12 mg/L	1,8	1,87 mg/L	1,3	26,5	73,57	73,49
LDLC	1,04 g/L	2,3	1,96 g/L	1,9	7,8	22,53	22,24
LDHI2	180 U/L	2,2	394 U/L	1,2	3,3	10,99	9,73
LIPC	46,2 U/L	1,5	100 U/L	1,3	32,2	89,29	89,27
MG	1,4 mmol/L	2,9	2,2 mmol/L	2,3	3,6	12,81	11,83
PHOS2	38,1 mg/L	1,4	63,2 mg/L	1,2	8,15	22,91	22,82
RFII	23,2 U/L	1,4	51,4 U/L	1,5	8,5	23,86	23,91
TP2	64,8 g/L	1	47,6 g/L	1,3	2,75	8,11	8,43
TRIGL	1,23 g/L	2	2,06 g/L	1,6	19,9	55,40	55,30
UREAL	0,246 g/L	3,9	1,86 g/L	2,8	12,1	35,21	34,40

UA2	44,7 mg/L	1,5	111 mg/L	1,6	8,6	24,18	24,23
HBA1C	5,60%	1,9	9,90%	2	1,9	7,44	7,64
TRSF	1,32 g/L	1,8	3,7 g/L	1,9	9,25	26,10	26,16
NA	111 mmol/L	0,9	134 mmol/L	0,7	0,6	3,00	2,55
K	3,66 mmol/L	1,1	6,77 mmol/L	0,8	4,6	13,10	12,93
CL	82,8 mmol/L	1,5	112 mmol/L	1	1,2	5,32	4,33
CORTII	132 µg/L	1,6	314 µg/L	1,4	15,2	42,34	42,28
DHEAS	153 µg/dl	2,6	123 µg/dl	3,1	6,5	19,39	19,95
FSH	11,1 MU/MI	3,7	28,9 MU/MI	2,9	11	32,15	31,51
FT4	15,7 pmol/L	1,8	40 pmol/L	2,9	5,7	16,56	17,72
LH	9,38 MU/ML	2	44,8 MU/ML	1,9	23	63,95	63,93
PRL	11,4 ng/L	2,4	40,4 ng/L	3,2	23	64,06	64,32
TESTO	6,3 ng/L	2,9	2,65 ng/L	3,7	9,25	26,85	27,60
TSH	2,45 µu/ml	2,2	10,67 µu/ml	1,8	19,3	53,81	53,69
B12 II	462 pg/ml	2,6	901 pg/ml	2,3	15	42,17	42,04
FERRITINE	0,134 mg/L	2,1	0,858 mg/L	2,5	14,2	39,76	39,94
FOL III	3,24 ng/ml	9,5	11,6 ng/ml	4,9	12	42,40	35,90
PTH	64,6 pg/ml	2	182 pg/ml	1,7	23,8	66,16	66,09
AFP	8,01 UI/ml	3,4	86,8 UILml	2,7	12,2	35,08	34,61
CA125	31,1 U/ML	2,5	97,9 U/ML	2,1	5,3	16,23	15,79
CA153	24,5 U/ML	3,6	67,6 U/ML	4,2	1,7	11,03	12,55
CA199	19,2 U/ML	4,8	60,6 U/ML	3,8	4,1	17,49	15,48
CEA	4,9 ng/ml	3,6	34,1 ng/ml	3	12,7	36,57	36,15
FPSA	1,69 ng/ml	3,5	12,7 ng/ml	3,4	18,1	51,07	51,01
Troponine I	0,439 ng/ml	6,7	17,8 ng/ml	3,6	37,1	104,43	103,25
A-TPO	38,6 U/ML	8,9	111 U/ML	5,6	5,9	29,58	22,53

2- Exemples d'application :

Pour mettre encore mieux en évidence les étapes suivies du calcul de la RCV des différents paramètres étudié dans le tableau, nous avons pris deux exemples : le PSA et l'Hémoglobine

a- PSA

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est le bio-marqueur sérique le plus largement utilisé dans les maladies de la prostate.

Dans le cas du PSA, les patients atteints de cancer de la prostate ne semblent pas présenter des variations intra-individuelles (CVi), mais significativement différentes des individus sains. [13][14]. Mais on note une augmentation de la variation intra individuelle du taux de PSA avec l'âge [14]

i- Variation biologique (CVi) du PSA :

Prenant en compte ces critères, la variation intra-individuelle est estimée à 18,1% dans le méta analyse de référence [15]. Cette valeur sera utilisée dans le calcul du RCV

ii- Variation analytique (CVa) du PSA:

La variation analytique est, quant à elle, déterminée spécifiquement sur l'unité analytiques (Cobas E411)

La précision analytique pouvant différer en fonction de la concentration en PSA dosée, il a donc été nécessaire de faire l'analyse sur une large gamme de concentrations (Tableau 2). Les variations étant plus importantes pour des taux faibles.

Tableau 2 : coefficient de variation analytique au cas du PSA

Echantillon	Concentrations ng/ml	CVa %
Sérum humain 1	0,543	4,7
Sérum humain 2	1,36	4,9
Sérum humain 3	24,3	4,2
FI NIV 1 (normale)	1,69	3,5
FI NIV 2 (pathologique)	12,7	3,4

On prend le CVa de la fidélité intermédiaire normale et pathologique respectivement 3,5% et 3,4%

iii- Calcul

$$RCV = \sqrt{2} \cdot Z \cdot (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$$

Où **Z=1,96**

iv- Résultats

En prenant en compte la variabilité intra-individuelle de la méta-analyse donnée à 18,1%, on peut calculer RCV pour les 2 CVa des concentrations testées.

+ RCV du FI NIV 1

$$RCV=2,77. (3,5^2+18,1^2)^{1/2}$$

$$RCV= 51,07\%$$

+ RCV du FI NIV 2

$$RCV=2,77. (3,4^2+18,1^2)^{1/2}$$

$$RCV=51,01\%$$

v- Discussion :

La RCV obtenu est de 51% selon la concentration, il est très proche de 50 %, ce qui correspond au RCV obtenu dans plusieurs autres études, [14] [16]. Le poids de la précision analytique par rapport au coefficient de variation intra individuel est faible ($C_{va}/C_{vi}=0.20$) et n'impacte que peu la valeur du RCV permettant d'appliquer une seule valeur de RVC pour l'ensemble de la gamme de mesure étudiée.

Concernant Le taux de PSA des patients ayant subi une prostatectomie il semble plus pertinent de ne pas tenir compte de la variation intra individuelle et que seule la variation analytique soit prise en compte.

b- Hémoglobine (HbA1C)

i- Variation intra-individuelle de l'hémoglobine :

La variation intra-individuelle du taux d'hémoglobine a été fixée à 1,9 % par la méta-analyse de référence.

ii- Variation analytique de l'hémoglobine :

La variation analytique de l'hémoglobine a été déterminée pour 2 valeurs de concentrations (5,6 % et 9,9 %) Les variations analytiques correspondantes aux deux concentrations ont pu être déterminées grâce aux résultats des solutions de contrôle utilisées quotidiennement pendant 3 mois sur 10 analyseurs.

Tableau 3 : coefficient de variation au cas d'hémoglobine

Echantillon	Concentrations%	CVa%
FI NIV 1 (Normal)	5,6	1,9
FI NIV 2 (Pathologique)	9,9	2
Sérum humain 1	5,5	1
Sérum humain 2	6,7	1,5
Sérum humain 3	8,1	1,4
Sérum humain 4	11,5	1,8

iii- Résultats :

Le CVa de ces 2 concentrations est de 1,9 % et 2 %

✚ RCV du FI NIV 1 :

$$RCV=2,77. (1,9^2+1,9^2)^{1/2}$$

$$RCV=7,4\%$$

✚ RCV du FI NIV 2 :

$$RCV=2,77. (1,9^2+2^2)^{1/2}$$

$$RCV=7,6\%$$

iv- Discussion

Dans le cas de l'hémoglobine, le poids de la variation analytique par rapport à celui de la variation intra-individuelle est plus important que pour le PSA-T, en effet le rapport (CVa/CVi = 1).

La précision analytique est relativement stable sur toute la plage de mesure et ne modifie que très faiblement le RCV.

Les RCV obtenus sont compris entre 7,4 % et 7,6 % en fonction du niveau de concentration. La variation est donc relativement faible et nous choisissons d'appliquer la valeur la plus haute (7,6%) pour toute la gamme de concentration.

Conclusion

Le concept de RVC a été développé pendant près de trois décennies. La base théorique est simple et le calcul de la RCV est facile. L'utilisation de toutes les données disponibles à partir de tests répétés avant ou après un événement clinique permet une estimation plus précise du véritable point de consigne homéostatique du patient, ce qui permet de détecter avec plus de certitude les petits changements.

Actuellement tous les laboratoires doivent connaître leur CVa et CVi qui sont disponibles pour un grand nombre de quantités. D'autant plus que les CVi sont constants dans le temps, la géographie et la méthodologie et qu'ils peuvent être utilisés de manière ubiquitaire.

Par ailleurs l'étude de RCV présente une proposition de calcul et d'utilisation de la valeur de changement de référence (RCV) comme guide objectif pour l'interprétation des résultats numériques obtenus dans les tests en série des laboratoires cliniques.

Dans notre travail nous avons calculé la valeur RCV de certains paramètres chimiques et sérologiques que nous avons analysés dans le laboratoire. Ensuite nous avons détaillé la méthode de calcul des deux exemples (PSA, Hémoglobine)

Références Bibliographiques :

1. Clin Chem Lab Med 2012; 50(5):807–812 © 2012 by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/CCLM.2011.733 (Abstract)
2. [The concept of reference change values (RCV). Will it supersede reference intervals?] [Article in German] Brigitte Walz, Walter Fierz Affiliations expand PMID: 25630296 DOI: 10.1024/0040-5930/a000655
3. Reference change values of blood analytes from physically active subjects La'zaro Alessandro S. Nunes • Rene' Brenzikofer • Denise Vaz de Macedo Accepted: 20 April 2010 Springer-Verlag 2010 110(1):191-8
4. Ric ó s C, Garc í a-Lario J-V, Alvares V, Cava F, Domenech M, Hern á ndez A, et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2010 update Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACCC Press, 2001.
5. Fraser CG. Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines. Clin Chim Acta 2004;346:19 – 24.
6. Clin Chem Lab Med Walter de Gruyter • Berlin • Boston 2012;50(5):807–812
7. Cooper G, DeJonge N, Ehrmeyer S, Yundt-Pacheco J, Jansen R, Ricos C, et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. Clin Chem Lab Med 2011; 49:793 – 802.
8. Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med 2011; 49:1113 – 26.
9. Reference change values of blood analytes from physically active subjects Article in European Journal of Applied Physiology • May 2010 DOI: 10.1007/s00421-010-1493-8 • Source: PubMed
10. Camille Bouverot. ECPM-ESBS, Strasbourg Stéphane Blachier. Biologiste Médical, groupe Oriade Noviale, Grenoble 2011 ; 7 ; 2
11. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. Clinical Chemistry. 1983; 29:25–30.
12. RG Nixon, MH Wener, KM Smith, RE Parson, AB Blasé, MK Brawer. Day to day changes in free and total PSA: significance of biological variation. Prostate Cancer and Prostatic Diseases (1997) 1. 90-96.

13. G erden, G tezcán, oa Soydas, mm Yildirimkaya. Biological variation and reference change value (RCV) of prostate specific antigen (PSA) levels in the serum of healthy young individuals. gazi medical journal (2009). 20, 4, 152-156.
14. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:491-500. This database was last updated in 2014.
15. G Soletermos, A Semjonow, P EC Sibling, R Lamerz et al. Biological Variation of Total Prostate-Specific Antigen: A Survey of Published Estimates and Consequences for Clinical Practice. Clinical Chemistry (2005) 1. 90-96.

Références webographiques :

9. <https://www.researchgate.net/publication/44576618>