

# Etablissement des intervalles de référence au laboratoire d'analyses médicales

Dr Vanessa Decool  
15 décembre 2015

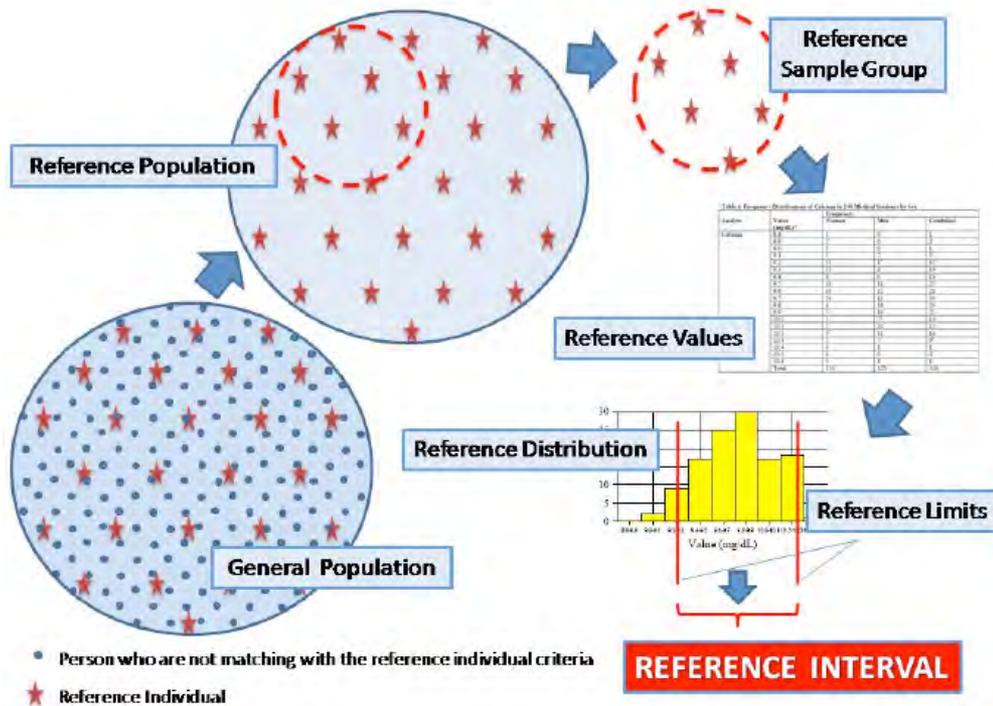
- Repose sur les travaux de la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC-LM) et du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), récemment révisées
- Basé sur des documents de normalisation et des recommandations de sociétés savantes (GBEA, norme ISO 15189, directive 98/79/CE)

# Norme ISO 15189

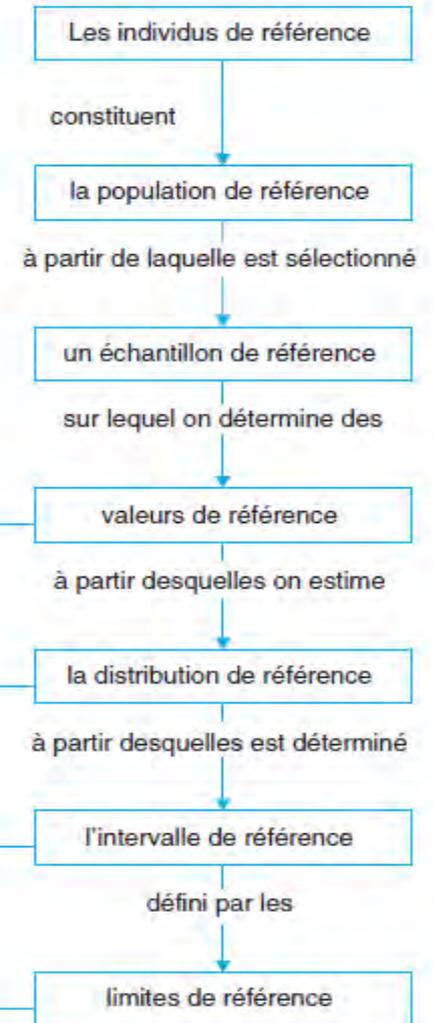
- « Le laboratoire doit définir les intervalles de référence biologique ou les valeurs de décision clinique, documenter la base des intervalles de référence ou valeurs de décision et communiquer ces informations aux utilisateurs »
- « Si la laboratoire modifie une procédure analytique ou préanalytique, 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

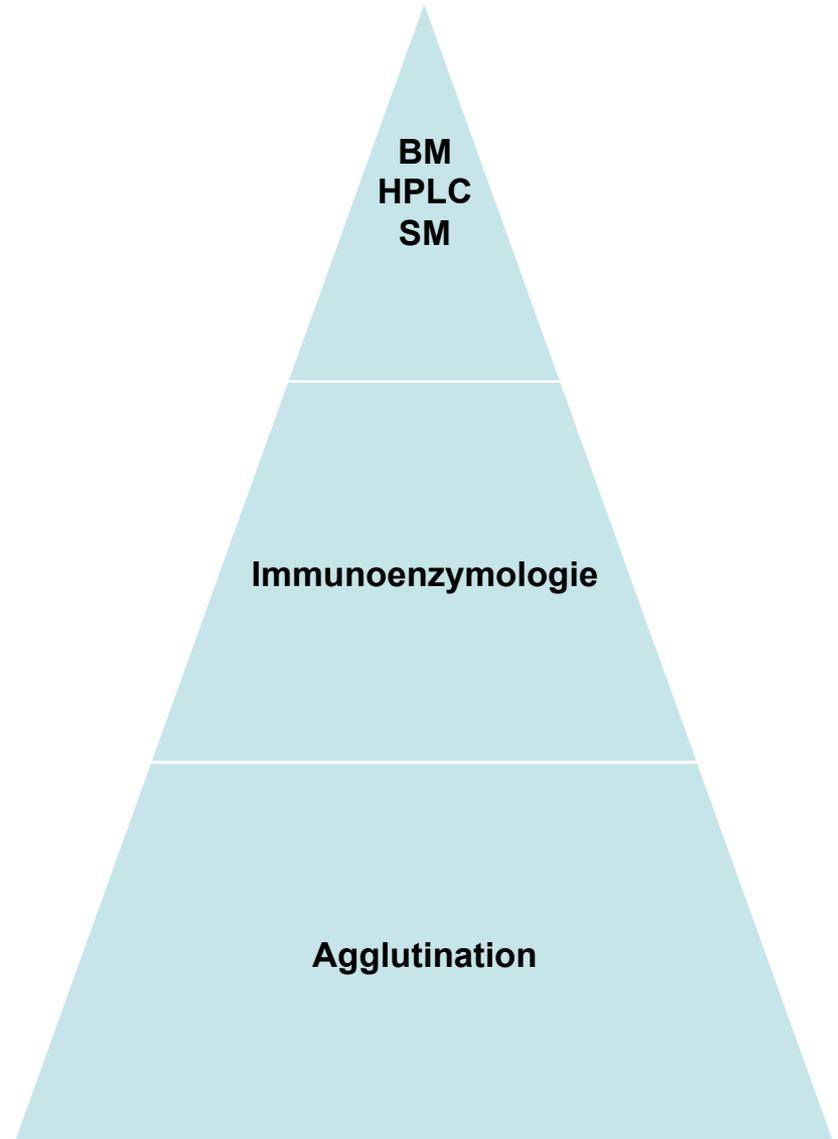
## Filiation entre les différents termes recommandés définissant le concept de valeur de référence



Pouvant être comparées aux valeurs mesurées chez un individu



- L'intervalle de référence correspond à l'intervalle calculé selon la distribution des valeurs obtenues à partir de populations de **sujets sains en bonne santé**
- Principaux facteurs d'exclusion dans le recrutement de la population de référence :  
pathologie aiguë ou chronique,  
prise de médicaments,  
surcharge pondérale,  
consommation de tabac et d'alcool
- L'intervalle généralement défini correspond à 95% de la population, centré sur la médiane
- **Il peut varier en fonction du type d'échantillon primaire et de la méthode utilisée**



# Détermination des limites de référence

- Fondée sur des calculs statistiques
- Descriptif d'une population de référence bien définie
- Constitue un des éléments contributifs à la prise de décision médicale en tenant compte des spécificités propres à la personne examinée

# L'exemple de la créatinine

- A titre d'exemple, un taux de 12 mg/L correspond à une clairance de 120 mL/min chez un homme jeune de musculature normale, mais à une clairance de 20 ou 30 mL/min, déjà fortement amputée, chez une femme cachectique ou un vieillard amaigri. L'examen clinique aide à faire la distinction, mais reste imprécis.
- Il est donc difficile de se fier à la créatininémie seule, en particulier pour déterminer le seuil correspondant à une insuffisance rénale en voie de constitution. Importance du calcul de la clairance, plus représentatif de la fonction rénale.

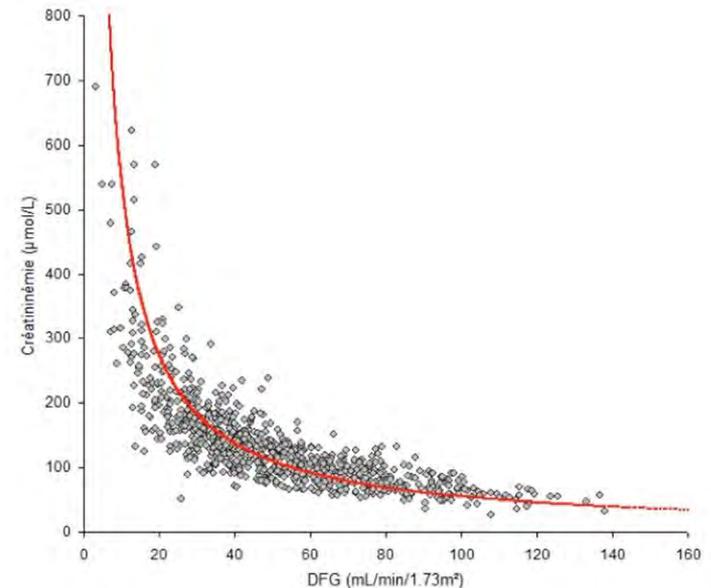
# Limites de référence vs limites de décision médicales

- Limites de décision médicales = seuil en dessous ou au dessus duquel une action médicale est recommandée
- Généralement il existe 2 limites de référence (limite inférieure et supérieure), alors qu'il existe un nombre variable de limites de décision selon l'examen de laboratoire et le contexte clinique
- Les limites de décision médicales sont établies par méthode statistique, par les études épidémiologiques ou plus fréquemment par consensus
- Parfois les limites de référence sont remplacées par des limites de décision (ex : cholestérol, hémoglobine glyquée). Pour ces analyses il est alors inutile de déterminer les limites de référence internes au laboratoire

- Attention, ne pas se baser uniquement sur les valeurs de référence pour interpréter le bilan, une variation même modérée d'une valeur observée restant dans l'intervalle de référence peut avoir une signification physiopathologique

# L'exemple de la créatinine, bis !

- La relation DFG-créatinine est exponentielle, notion fondamentale pour une bonne interprétation de la créatinine (surtout en suivi)
- Donc dans les valeurs basses de créatinine sérique, une petite variation de celle-ci aura une grande répercussion en terme de DFG, alors que, dans les valeurs hautes de créatinine, la même variation n'aura que très peu de conséquences en terme de DFG. Ainsi, une augmentation de créatinine de 5 à 10 mg/L représente une perte de 50% de fonction, équivalente à un passage de 45 à 90 mg/L pour un insuffisant rénal.



# Etudes permettant de déterminer les intervalles de référence

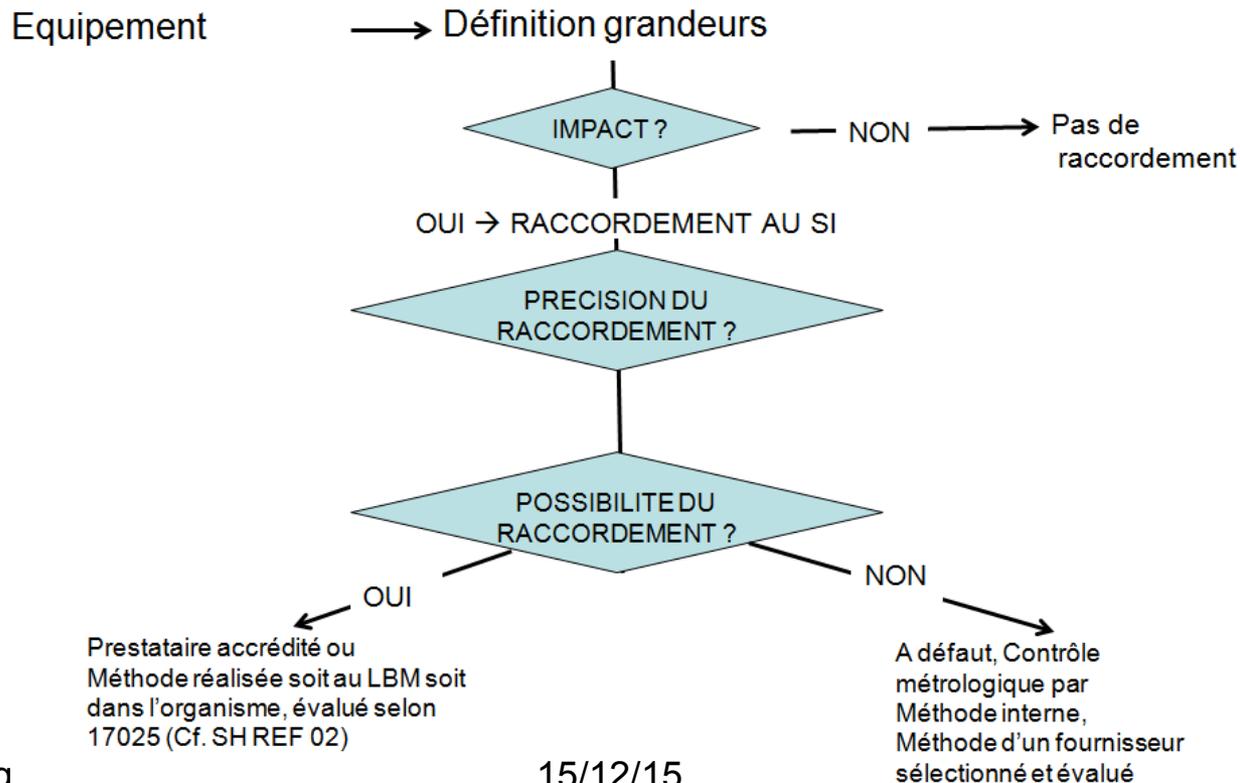
- Influence de la méthode analytique ++
- Efforts de standardisation pour réduire les effets de laboratoire à laboratoire
- Les intervalles de référence identiques entre laboratoires sont possibles uniquement si les systèmes analytiques sont comparables

# Raccordement métrologique

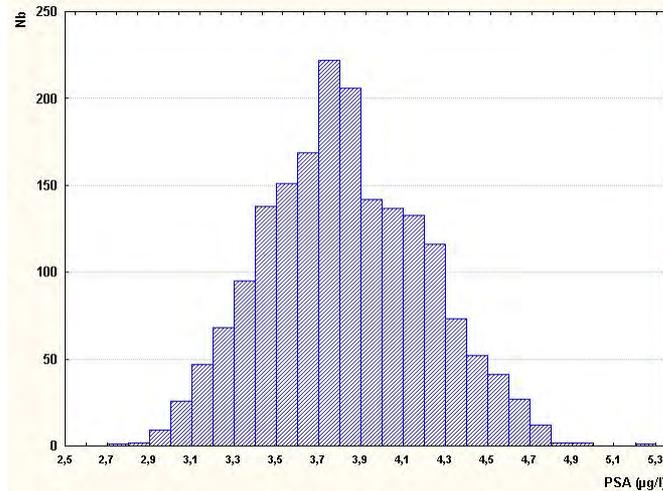
- La directive 98/79/CE indique d'une part que les dispositifs doivent être conçus selon l'état de la technique généralement reconnu et d'autre part que la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage doit être garantie par des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur

# Raccordement métrologique

- Le raccordement métrologique permet de relier à une référence (par exemple le système international de mesure (SI)) les mesures réalisées, à l'aide de comparaisons qui sont des étalonnages.

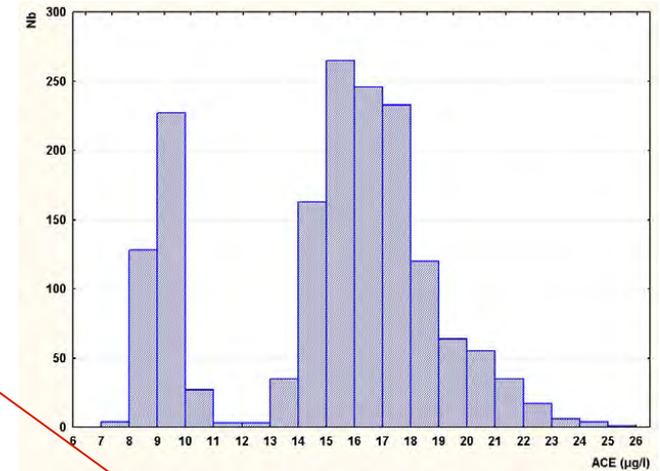


# Conséquences du raccordement sur la répartition des valeurs toutes techniques confondues, exemple d'un rapport de contrôle national de qualité

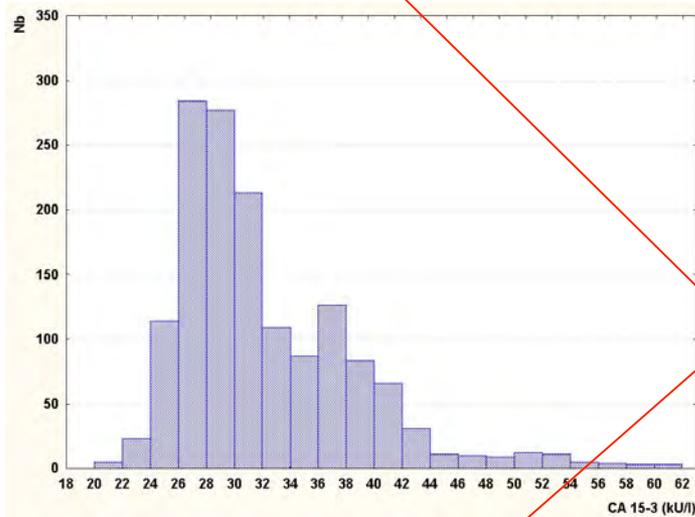


• PSA

Non raccordé  
au système  
international

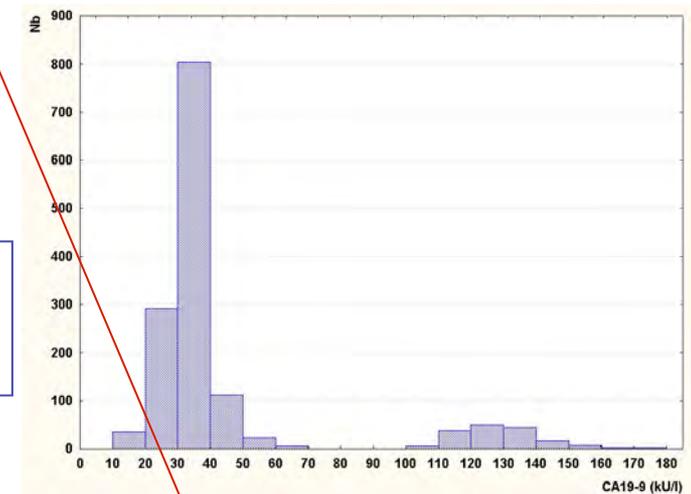


• ACE



• CA 15 3

Raccordés au  
système  
international



• CA 19 9



# L'exemple de la TSHus

THYREOSTIMULINE TSHus : 1,436 mUI/l  
(2)EIA chimiluminescence

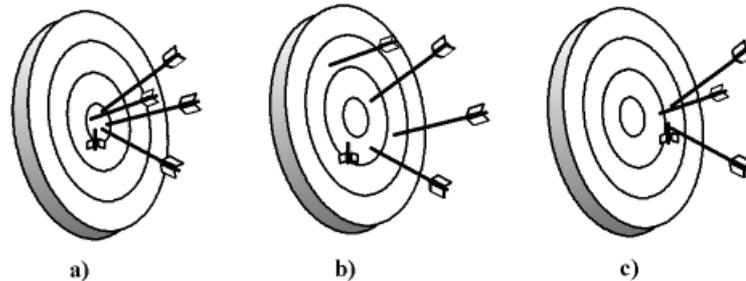
N: 0,400-4,0

09/02/13: 1,292

- En UI (consensus)

# Les incertitudes de mesure

- Chaque laboratoire doit calculer pour chaque paramètre des incertitudes de mesures. Elles correspondent à l'erreur totale analytique qui est la composante de l'erreur de justesse, de fidélité et d'étalonnage.



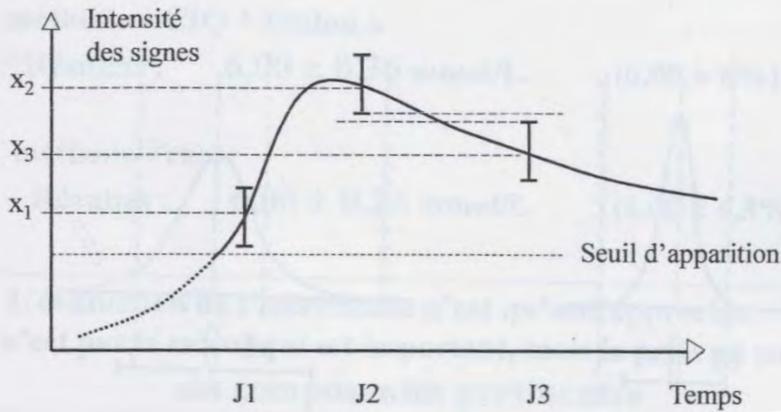
# Les incertitudes de mesure

- Exemples d'incertitudes moyennes au laboratoire Biocentre :
  - Créatinine : 0,3 % (+/- 0,23 mg/L)
  - PSA : 0,3 % (+/- 0,056 ng/mL)
  - ACE : 0,7 % (+/- 0,07 ng/mL)
  - CA 19.9 : 1,0 % (+/- 1,04 UI/mL)
  - CA 15.3 : 0,7 % (+/- 0,21 UI/mL)
  - TSH : 0,4 % (+/- 0,05 mUI/L)
- Reflet de la performance du laboratoire et de la robustesse du dosage

**Incertitude de mesure :**  
Conséquences sur la qualité des résultats

Suivi thérapeutique

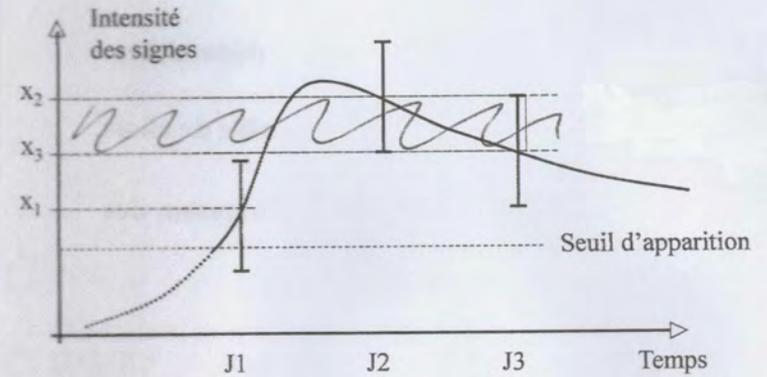
Comparaison d'un résultat aux antériorités



**Incertitude de mesure :**  
Conséquences sur la qualité des résultats

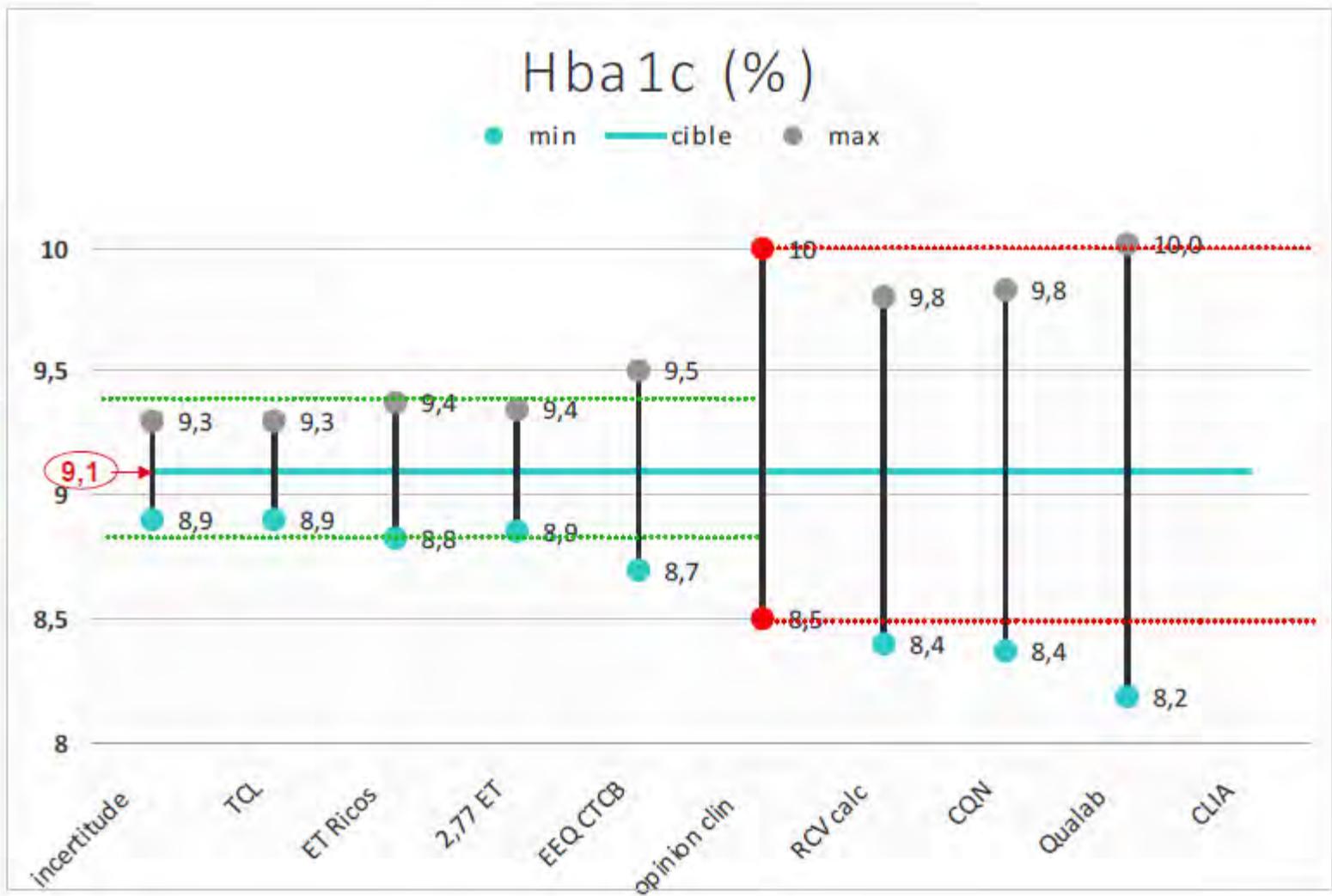
Suivi thérapeutique

Comparaison d'un résultat aux antériorités



ANALYTIQUE

CLINIQUE



# L'exemple de la PTH

- Il existe 2 techniques de dosage de la « PTH » :
  - dosage de la PTH intacte (= 2<sup>e</sup> génération) qui dose à la fois le fragment 1-84 mais aussi le fragment 7-84
  - dosage de 3<sup>e</sup> génération qui ne dose que le fragment 1-84
- Chez le sujet sain, les formes immuno-réactives circulantes de PTH sont composées de 10% de PTH (1-84) et de 90% de fragments non-(1-84). Chez l'insuffisant rénal chronique, les fragments non-(1-84) peuvent constituer jusqu'à 99% des formes immuno-réactives
- Les normes de PTH chez les dialysés ont été établies à partir d'une technique de 2<sup>e</sup> génération
- Or chez les dialysés le fragment 7-84 est en quantité importante (dû à un défaut de filtration) donc interprétation difficile si le laboratoire utilise une technique de 3<sup>e</sup> génération



# Références

- Etablissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale, J Henny, ABC 2011
- Norme NF EN ISO 15189 décembre 2012
- IFCC&CLSI C28-P3 Guideline for Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Proposed Guideline 3e Edition
- Ccurate reference intervals are required for accurate diagnonsis and monitoring of patients, *Aytekin and Emerk, eJIFCC 2008*
- Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la parathormone (PTH), Afssaps (Mars 2009)
- Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale, marqueurs tumoraux, 09HPA2
- Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la parathormone, mars 2009, ANSM
- SH GTA 01
- La créatinine : d'hier à aujourd'hui, *P Delanaye et all*
- Néphrologie, élévation de la créatininémie, *J Fourcade, 2006*