



**UFR Sciences
Pharmaceutiques
et Biologiques**

Année : 2017 – 2018

N°1902/18

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

N'CHO BEHOU JEAN CLAUDE MAGLOIRE

ETAT DES LIEUX DES VALEURS DE REFERENCE BIOCHIMIQUES IVOIRIENNE CHEZ L'ADULTE PRESUME SAIN

Soutenue publiquement le 13 Avril 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L, Professeur Titulaire
Asseseurs	: Monsieur YAVO WILLIAM, Professeur Titulaire Madame SANGARE TIGORI Béatrice, Maitre de conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET
PERSONNEL ENSEIGNANT DE
L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN KlaAnglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mme AKE Michèle	Chimie analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
M. INWOLEY Kokou André	Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M. MALAN KlaAnglade	Chimie analytique, contrôle de qualité
M. MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
M. MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.AMARI Antoine Serge G.	Législation
M. AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique, contrôle qualité
M. BONY François Nicaise	Chimie analytique, contrôle qualité
M. DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
M. DEMBELE Bamory	Immunologie
M. DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mme. BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M. GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme SACKOU-KOUAKOU Julie	Santé Publique
M.KOUASSI Dinard	Hématologie

M. LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
M. OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
M. OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
M. OUATTARA Mahama	Chimie organique et thérapeutique
Mme POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
Mme SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré	Chimie organique et thérapeutique
M.ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M.ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
M. ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme AKA ANY-GRAH Armelle A. S.	Pharmacie Galénique
Mme ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme AYE-YAYO Mireille	Hématologie
Mme. BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
M. CABLAN Mian N'DedeyAsher	Bactériologie-Virologie
M. CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique

M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M. MANDA Pierre	Toxicologie
M. N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M. YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

M. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
M. AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mme AKOUBET-OUAYOGODE A.	Pharmacognosie
Mme ALLOUKOU-BOKA Paule-M.	Législation
Mme APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
Mme BEDIKON-GOKPEYA M.	Santé publique
Mme BLAO-N'GUESSAN Amoin R. J.	Hématologie
M. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
M. BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
M. COULIBALY Songuigama	Chimie organique et thérapeutique
M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
M. DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mme DONOU-N'DRAMAN Aha E.	Hématologie
Mme DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
M. KACOU Alain	Chimie organique et thérapeutique
M. KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
M. KOFFI Kouamé	Santé publique
M. KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M. KOUAHO AviKadio Tanguy	Chimie organique et thérapeutique
M. KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
M. KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
M. KOUAME Jérôme	Santé publique
M. KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-A.	Bactériologie-Virologie
M. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M. MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
M. N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
M. N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie organique et thérapeutique
Mme N'GUESSAN Kakwokpo C.	Pharmacie Galénique
Mme N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Législation
Mme ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
Mme SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique et thérapeutique
Mme TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique

Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
Mme OUATTARA N'gnôhDjénéba	Santé publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M. DIAINE Charles	Biophysique
M. OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
M. YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

M. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
M. COULIBALY Gon	Activité sportive
M. DEMPAN Anoh Joseph	Zoologie
M. GOUPEO Evariste	Techniques officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
M. KOFFI ALEXIS	Anglais
M. KOUA Amian	Hygiène
M. KOUASSI Ambroise	Management
M. N'GOZAN Marc	Secourisme
M. KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES
LABORATOIRES ET
DEPARTEMENTS DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Professeur ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteur CABLAN Mian N'DédeyAsher	Maître-assistant
Docteur KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maitre-assistant
Docteur APETE Sandrine	Assistante
Docteur DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
Docteur DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
Docteur KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
Docteur LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur HAUHOUOT ép. A. M.L.	Professeur Titulaire
Professeur AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
Professeur AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteur KONAN Konan Jean Louis	Maître-assistant
Docteur YAYO Sagou Eric	Maître-assistant
Docteur KONE Fatoumata	Assistante
Docteur SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
Docteur YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. **BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
Professeur DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Professeur KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteur ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-assistant
Docteur ADJAMBRI AdiaEusebé	Maitre-assistant
Docteur AYE-YAYO Mireille	Maître-assistante
Docteur BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-assistant
Docteur ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
Docteur DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
Docteur KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
Docteur KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
Docteur KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
Docteur N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
Docteur YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. **CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur MALAN KlaAnglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur AKE Michèle	Professeur Titulaire
Professeur AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
Professeur BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Professeur GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteur BROU Amani Germain	Assistant

Docteur KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
Docteur TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur COULIBALY Songuigama	Assistant
Docteur KACOU Alain	Assistant
Docteur KOUAHO AviKadio Tanguy	Assistant
Docteur N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Assistant
Docteur SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur YAVO William	Professeur Titulaire
Professeur DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteur BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
Docteur ANGORA Kpongbo Etienne	Maître -assistant
Docteur KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
Docteur KONATE Abibatou	Maître-assistante
Docteur VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
Docteur MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
Docteur TANOAH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Professeur DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteur AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-assistante
Docteur N'GUESSAN Alain	Maître-assistant
Docteur ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
Docteur LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
Docteur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
Docteur N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Assistante
Docteur TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur ADJOUQUA Attoli Léopold	Maitre-assistant
Docteur FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-assistant
Docteur ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
Docteur AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
Docteur ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur KOUAKOU SIRANSY N. G.	Professeur Titulaire
Professeur IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteur AMICHIA Attoumou M.	Assistant
Docteur BROU N'Guessan Aimé	Assistant
Docteur DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
Docteur EFFO Kouakou Etienne	Assistant
Docteur KAMENAN Boua Alexis	Assistant
Docteur KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur KONAN Jean-Fréjus	Maître-assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeur DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
Professeur OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Professeur SACKOU-KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé

Professeur SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteur CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
Docteur MANDA Pierre	Maître-assistant
Docteur DIAKITE Aissata	Maître-assistante
Docteur HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-assistante
Docteur KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-assistante
Docteur OUATTARA N'gnôhDjénéba	Chargée de Recherche
Docteur BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
Docteur KOFFI Kouamé	Assistant
Docteur NGBE Jean Verdier	Assistant



DEDICACES

JE DEDIE CETTE THÈSE

A l'éternels, Dieu des armées

Merci seigneur pour la force et la victoire que tu me donnes dans tous les combats tant sur le plan social que scolaire et universitaire.

Tu m'as toujours permis de sortir vainqueur que ton saint nom soit béni et loué à jamais.

« Quand je marche dans la vallée de l'ombre de la mort, je ne crains aucun mal ta houlette et ton bâton me rassure. »

Psaume 23(4).

A JESUS-CHRIST, RESSUSCITE,

Par son sang versé sur la croix, nous sommes victorieux de la mort et de la vie aide nous toujours à être des « Winners »

A l'esprit saint consolateur saint esprit de Dieu, toi esprit Vainqueur de feu, brule toujours en moi.

Que ta lumière nous éclaire en tout temps et lieux

A la sainte vierge marie

Divine mère, merci ton intercession constante auprès de ton Fils Jésus-Christ et pour ta protection par ton manteau virginal.

IM MEMORIUM

A MonPere N'CHO BEHOU AUGUSTIN

« Je suis la résurrection et la vie celui qui croit en moi vivra même si il
meurt » ton absence aujourd'hui me rend triste combien de fois j'aurai apprécié ta
présence à mes côtés.

J'ai foi en cette parole de l'éternel « nous nous reverrons un jour »

Repose en paix.

A ma mère TCHIMOU ORO JULIETTE,

Maman, femme courageuse qui s'est toujours battue pour ses enfants ce travail est pour toi.

En effet, dès mes premiers pas à l'école, tu m'as inculqué le goût du travail bien fait. Ce travail vient donc couronner tes souffrances et tes peines.

Je demande au seigneur tout puissant de t'accorder une bonne santé surtout une longue vie, afin que nous puissions ensemble partager cette grâce. Merci pour tout maman je t'aime.

A mes sœurs ACHY OLGA et ACHY HORTENSE,

En souvenir de tout ce que nous avons vécu ensemble et de tout ce que vous m'avez apporté au cours de mes études, Je vous dédie ce travail.

Que Jésus-Christ notre seigneur fortifie cette harmonie qui a toujours Résigné entre nous. Je vous aime tous.

A ma très chère, Amie sœur, SAKO MADOUBA,

Aujourd'hui est un grand jour pour moi mais aussi pour toi.

Ton ardeur, ton acharnement au travail et ton amour indéfectible mon toujours permis de tenir bon dans les périodes difficiles. Ton aide matérielle et morale ont été pour moi d'un grand secours. Ma sœur et amie chérie, reçois les honneurs que cette thèse récolte. Que Dieu te bénisse et te comble de ses grâces.

Je t'aime, et merci pour tout.

A mon « fils » N'GORAN OHOUÉ THIERRY,

Aujourd'hui est ton jour ; en effet lorsque la paresse et le découragement me fréquentait tu as été toujours là pour me motiver.

Les moments difficiles au campus m'ont permis de savoir que tu es pour moi plus qu'un ami, mais plutôt un frère que mes parents n'ont pas eu je t'appelle affectueusement mon fils car tu as une grande valeur.

Que le Seigneur bénisse ta famille et toi.

A ma fille chérie MARIE EMMANUELA,

Papa te dédie ce beau travail en espérant ardemment te voir suivre le chemin que je trace aujourd'hui. Que Dieu te guide et te bénisse abondamment.

A mes frères, et sœur THIBAUT et DAVILA,

Votre amour sans faille a été pour moi d'un véritable secours vous méritez tous les fruits rattachés à ce travail car sans vous je serais dans un doute déconcertant.

Au personnel de la pharmacie Saint André de yopougon

Que Dieu vous bénisses d'avantages, du patron au technicien de surface.

A MES AMIES DE LA 29IEME PROMOTION DE L'UFR DES SCIENCESPHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES.

Du courage nous arriverons tous soyer des pharmaciens digne et solidaire.

A ma très chère GEORGETTE,

C'est un grand plaisir pour moi de te dédie ce travail car tes encouragements tes prières j'y suis en fin. Que Dieu te bénisse.

A tous ceux que je n'ai pas nommément cités.

Ne pas être cité ne signifie pas être oublié.

Mon amour pour vous je l'ai toujours extériorisé. Ne laissez pas vos pensées se colorer de rancœur je opus porte indubitablement dans mon cœur.



A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de biologie clinique*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher maître,

Le privilège que vous nous faites en acceptant de présider ce jury nous offre l'opportunité de vous exprimer notre gratitude. Avec une spontanéité singulière, vous nous avez ouvert vos portes. La qualité remarquable de l'enseignement reçu de vous durant notre cycle a renforcé notre amour pour la Pharmacie. Soyez assuré cher maître de notre profond respect.

A notre maître et Directeur de thèse

Madame le Professeur ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L

- *Professeur Titulaire de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- *Pharmacienne biologiste des hôpitaux,*
- *Titulaire d'une thèse d'université à L'université Claude Brenard, Lyon I*
- *Chef du laboratoire de biologie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan,*
- *Membre de la société française de biologie clinique (SFBC)*
- *Membre de la société ivoirienne de parasitologie et de mycologie (SIPAM)*
- *Membre de la société pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la société de la pharmacie de la méditerranée latine (SPML)*
- *Membre fondateur du groupe de travail sur la fertilité en Côte d'Ivoire (GEFCI)*
- *Membre de la société française d'endocrinologie*

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse, la rigueur et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Retrouvez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A notre maitre et juge

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- *Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie,*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie),*
- *Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé,*
- *Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique*
- *Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP,*
- *Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie,*
- *Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France),*
- *Membre de la Société Africaine de Parasitologie.*
- *Sous-directeur chargé de la recherche et de la formation a l'INSP.*
- *Vice-président de la Société Ivoirienne de Parasitologie*

Cher Maitre,

Nous sommes honorés par votre présence dans ce jury pour juger notre travail. Votre simplicité, votre disponibilité et surtout votre esprit de formateur nous ont profondément marqués.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

A notre maître et Juge

Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE

- *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Docteur en pharmacie*
- *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie*
- *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques auprès des Tribunaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *1er Prix de Communication Orale au IVe Congrès International de Toxicologie de Rabat (2012)*

Cher Maître,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXVIII
LISTE DES FIGURES.....	XXXI
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXII
TABLE DES MATIERES	XXVIII
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
I-HISTORIQUE	5
II. NOTION DE VALEURS DE REFERENCE	5
1.DEFINITION	5
2.IMPORTANCE DES VALEURS DE REFERENCE EN CLINIQUE.....	6
3. CONDITIONS D'OBTENTION DES VALEURS DE REFERENCE	6
3.1-CHOIX DES INDIVIDUS DE REFERENCE.....	7
3.1.1. DIFFERENTES PATHOLOGIES	8
3.1.2. FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES	8
3.1.3. CRITERES DE NON INCLUSION.....	9
3.1.4. CRITERES DE PARTITION.....	9
3.2- OBSERVATOIRE DES INDIVIDUS DE REFERENCE	10
3.3- MODALITES TECHNIQUES DE PRELEVEMENT	11
4. SELECTION DES METHODES.....	12
4.1-EXACTITUDE	12
4-3-1 - METHODE INTUITIVE	15
4-3-2 -METHODE NON PARAMETRIQUE	16
4-3-3- METHODE PARAMETRIQUE	21
III. EXPLOITATION DES VALEURS DE REFERENCE.....	25
A.COMPARAISON DES VALEURS DE REFERENCE	27
1. CONCEPT D'ETAT DE REFERENCE.....	27
B- COMPARAISON D'UNE VALEUR OBSERVEE A DES VALEURS DE REFERENCE.....	33
1. PROCEDURE DE VALIDATION D'UNE VALEUR OBSERVEE.....	33
2. COMPARAISON PROPREMENT DITE.	34
3. UTILISATION POUR LE SUIVI DES SUJETS SOUS MEDICATION	37
C-EVOLUTION SOUHAITABLE DE L'UTILISATION DES VALEURS DE REFERENCE.....	37
1. VALEURS DE REFERENCE DE L'INDIVIDU	37

2. VALEURS DE REFERENCE DE LA FAMILLE	38
3. VALEURS DE REFERENCE MULTIVARIEES	38
DEUXIEME PARTIE :PARTIE EXPERIMENTALE	39
I-METHODOLOGIE.....	40
II-MATERIEL	40
III -RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	44
IV-DISCUSSIONS.....	63
CONCLUSION.....	64
RECOMMANDATIONS.....	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

GBEA : Guide de bonne exécution des analyses

TGP : Transaminase Glutamo Pyrique

PAL :Phosphatases alcalines

TGO : Transférase glutamyl-oxaloacétate

UFR : Unité de formation et de recherche

SPB : Sciences pharmaceutiques et biologiques

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : VARIATION THEORIQUE DE LA DISPERSION POUR UN CONSTITUANT BIOLOGIQUE EN FONCTION DE L'AGE (THESE PHARMA. NTAYE SIALAODILE	28
--	----

LISTE DES TABLEAUX

TABBLEAU I : LES FACTEURS DE VARIATIONS BIOLOGIQUES (11)	8
TALBLEAU II : PARAMETRES STATISTIQUES DE L'EXACTITUDE A L'AIDE D'UN SERUM DE CONTROLE.....	13
TALBLEAU III : PARAMETRES STATISTIQUES DE L'ETUDE DE LA PRECISION EN BIOCHIMIE CLINIQUE	13
TABBLEAU IV: TABLEAU BRUT DES OBSERVATIONS	17
TABBLEAU V : TABLEAU DES VALEURS ORDONNEES.....	18
TABBLEAU VI : VALEUR DE RANGS PERMETTANT DE CONSTRUIRE L'INTERVALLE DE CONFIANCE AU NIVEAU 0,10.	20
TABBLEAU VII EFFICIENCE DE DIAGNOSTIC DE L'HYPERTHYROÏDIE BASEE SUR LES VARIABLES DE LABORATOIRE JUGEE D'APRES TAIRE DE RECOUVREMENT DES COURBES DE DISTRIBUTION DES DEUX POPULATIONS).....	31
TABBLEAU VIII : THESE N°1 RECENSER ET RESUMER	43
TABBLEAU IX : THESE N°2 RECENSER ET RESUMER	44
TABBLEAU X : THESE N°3 RECENSER ET RESUMER	45
TABBLEAU XI : THESE N°4 RECENSER ET RESUMER	46
TABBLEAU XII : THESE N°5 : RECENSER ET RESUMER.....	47
TABBLEAU XIII: LES VALEURS DE REFERENCE BIOCHIMIQUES DE ROUTINE DE L'IVOIRIEN ADULTE SAIN.	58

INTRODUCTION

Les pays en voie de développement font face à d'énormes problèmes de santé publique. Les maladies infectieuses, la malnutrition sont les plus fréquentes malgré l'accroissement des outils de diagnostic. Les examens cliniques sont accompagnés d'analyse biologique, biochimique afin d'orienter ou de confirmer le diagnostic clinique. L'interprétation des résultats de ces analyses se fait par comparaison avec des valeurs de références des populations européennes fournies par le fabricant.

Les études faites sur les normes biologiques des africains sont rares sinon quasi-inexistantes. Des études menées par Yapo en Côte d'Ivoire [39] Boum et Tantchou au Cameroun [24] Acers au Congo [25] ont montré qu'il existe des différences entre les valeurs moyennes de certains paramètres biologiques de l'africain et de l'européen. Ces différences seraient dues entre autres à des variations d'ordre nutritionnel et environnemental. Si on y ajoute la notion de variation biologique intra et interindividuelles, on comprend que l'on ne peut transposer indifféremment les valeurs de référence d'un pays à l'autre. Au cours d'une étude coopérative internationale sur la transférabilité des valeurs de références, adaptées à l'origine géographique et prenant en compte le facteur ethnique en Afrique, l'établissement des valeurs de référence revêt une importance capitale pour une population donnée au plan scientifique, diagnostic, et thérapeutique.

On comprend aussi pourquoi la première tâche de tout biochimiste est d'établir les valeurs de référence de sa population de travail. La valeur de référence étant celle obtenue par l'observation ou la mesure sur un individu supposé sain et sélectionné à l'aide de critères bien définis; c'est-à-dire, se trouvant dans un état de santé décrit avec clarté et précision.

L'objectif général de faire l'état des lieux des thèses soutenues à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologique (SPB) portant sur les valeurs de référence des paramètres biochimiques chez l'ivoirien adulte présumé sain.

Les objectifs spécifiques sont ;

- Recenser les thèses portant sur la détermination de ces valeurs et normes

- Vérifier la pertinence des méthodes de dosages, les tests statistiques utilisés pour la détermination des paramètres de référence à l'aide d'une grille de lecture.
- Etablir un tableau synthétique de normes des valeurs de référence à partir de notre analyse bibliographique.

Notre étude comportera deux grandes parties ;

- une première, présenter les généralités et une revue bibliographique sur la notion des valeurs de référence et l'exploitation de celles-ci.
- Une deuxième, l'étude proprement dite qui décrit la méthodologie et rapporte les résultats obtenues, les commentaires et la conclusion qui en découle.

PREMIERE PARTIE :GENERALITES

I-HISTORIQUE

L'interprétation des résultats de toute analyse biologique nécessite; la connaissance de valeurs de référence.

Le concept des valeurs de références issu des travaux des Sociétés savantes nationales et internationales (notamment la SFBC et PIFCC-LM) est maintenant adopté par 'ensemble des professionnels de santé, biologistes, médecins cliniciens, ainsi que par la plupart des organismes officiels en charge de la mise en place du dispositif législatif et réglementaires (par exemple : norme ISO 15189, guide de bonne exécution des analyses (GBEA) et France, concernant les laboratoires de biologie médicale, directive 98/79/CED du 27 octobre 1998, concernant les fabrications de l'Union européenne).

Le concept de «*valeur de référence* » vient se substituer au terme très répandu il y a encore quelques années de «*valeur* » qui est peu précis, la définition de la «*valeur de référence* » vise donc à standardiser, à harmoniser, et à rendre plus rigoureuse la présentation des résultats, la comparaison des résultats d'un laboratoire à l'autre, d'une technique à une autre, donc d'améliorer des résultats de laboratoire par le clinicien.

II. NOTION DE VALEURS DE REFERENCE

1. Définition

On entend par la valeur de référence, une observée dans un groupe particulier d'individus présentant un état de santé défini en fonction des propriétés à observer. [32]. Les valeurs de référence sont présentées sous forme d'intervalle défini par deux limites.

2. Importance des valeurs de référence en clinique

L'interprétation correcte des résultats d'analyses biochimiques nécessite la connaissance des valeurs et intervalles de référence correspondants, qui, on le sait, peuvent varier de manières significatives d'une population à une autre en fonction de critères divers. [19]

Les valeurs observées d'un constituant biologique chez un individu ne présentent d'intérêt que si elles sont comparées à des valeurs dites de référence recueillies chez le même individu ou chez un groupe d'individus semblables défini par des critères d'exclusion et de partition. [27]

3. Conditions d'obtention des valeurs de référence

La production des valeurs de référence la définition d'une méthode logique conduisant d'une part, à la des ensembles de référence, d'autre part, à l'obtention de valeurs de référence pour un individu donné[19] et cette production nécessite aussi la collaboration des cliniciens, de biologistes, d'épidémiologistes, de statisticiens et de techniciens.

L'établissement des valeurs de référence se fait à partir d'échantillons de population homogène ou ensemble de référence Les valeurs de référence peuvent être obtenues par tri à posteriori des valeurs d'une population importante ou par mesure directe des constituants biologiques sur une petite population bien triée à priori. [19]

Les étapes ci-dessous doivent être suivies :

- Etablir la liste des variations biologiques
- Décider parmi celles-ci les facteurs de partition à prendre en compte pour avoir des groupes homogènes

- +Décider quels facteurs d'exclusion à prendre en compte pour sélectionner un sous-ensemble de référence
- Préparer les sujets pour le prélèvement
- Traiter tes spécimens biologiques
- Effectuer les analyses dans les conditions biens définies
- Traiter les résultats obtenus par des méthodes statistiques adéquates.

3.1-Choix des individus de référence

L'échantillon de référence doit être représentatif de la population dont on désire établir les valeurs de référence. La sélection de cet échantillon est généralement effectuée :

- Soit après l'examen clinique de ces individus
- Soit à l'aide d'un questionnaire édité sous forme d'un fichier individuel de renseignements et auquel chaque sujet est soumis.

Dans les deux cas, la sélection est guidée par un certain nombre de critères ou facteurs de variations des paramètres biochimiques analysés.

- **Les facteurs de variations biologiques** (Tableau 1)

Il existe plusieurs facteurs de variations biologiques et ceux-ci peuvent être répartis en plusieurs groupes.

Tableau I : les facteurs de variations biologiques (11)

<ul style="list-style-type: none"> • Age • Agression • Bruit • Café, caféine • Chaleur • Environnement • Etat de jeûne • Exercice musculaire • Froid • Grossesse • Groupe sanguin • Médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause • Menstruation • Poids • Position (debout, assise, couchée) • Rythme biologique • Rythme saisonnier • Tabac • Taille • Race • Sexe • Stress • Couvre-feu
---	---

3.1.1. Différentes pathologies

Les pathologies sont responsables des perturbations
Caractéristiques subies par certains paramètres biochimiques.

3.1.2. Facteurs susceptibles d'induire les variations physiologiques

Parmi ces facteurs, nous avons ceux qui proviennent du sujet lui-même et ceux qui existent entre les sujets.

Les variations entre les sujets résultent des différences d'ordre génétique, d'âge, de sexe etc.

3.1.3. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont, par définition, non maîtrisables. Ils entraînent un biais incontrôlable variable d'un individu à un autre. [19] En pratique courante, il faut essentiellement chercher à exclure :

-Les sujets atteints d'affections pathologiques

La non-élimination des sujets malades d'une population de référence va introduire un biais important. Ces sujets seront éliminés soit par l'examen clinique, soit par un interrogatoire sur questionnaire.

-Les sujets prenant des médicaments.

L'influence de la prise des médicaments sur les constituants biologiques sanguins et urinaires est de plus en plus C'est pourquoi, afin d'éviter une augmentation artificielle de l'intervalle de référence, il faut en général éliminer d'un échantillon de référence les sujets prenant des médicaments.

- Les sujets étant dans des états physiologiques particuliers tels que Sa grossesse, l'exercice musculaire intense," la surcharge pondérale et la maigreur.

- Les sujets consommant de façon régulière et importante de l'alcool.

3.1.4. Critères de partition

Ces critères permettent de définir les individus en sous-ensembles homogènes. Ils dépendent de la constitution des individus et aussi de leur environnement.

Ces critères sont nombreux, mais nous ne citerons que les principaux (l'âge, le poids, le sexe, la race, la taille, l'ethnie). Outre ses facteurs physiologiques, on peut également énumérer les facteurs analytiques. Ces facteurs se subdivisent en deux :

- Les facteurs analytiques de type pré instrumental définis comme une erreur rassemblant toutes les sources de variations.
- Les facteurs analytiques de type instrumental : ils sont dus aux techniques de dosage donc liés :
 - à la technicité du réalisateur de l'examen
 - aux qualités de la méthode qui sont.
 - l'exactitude de la méthode
 - la précision de la méthode
 - à la qualité de l'appareillage.

Les variations analytiques doivent être maintenues à un faible niveau pour ne pas augmenter l'incertitude d'un résultat individuel lors de son interprétation.

3.2- Observatoire des individus de référence

Les individus de référence doivent se conformer à diverses conditions ;

- éviter toute activité physique intense 24 h avant le prélèvement
- ne pas modifier les habitudes alimentaires la veille du jour de prélèvement
- dormir au moins 7 heures pendant la nuit qui précède le jour de prélèvement
- être totalement à jeun depuis 10-12 heures
- éviter de boire du café, du thé ou toute boisson
- ne pas fumer entre le moment du réveil et celui du prélèvement
- éviter le stress qui est un facteur capital de perturbation des valeurs de référence.

Il apparaît donc Indispensable de tranquilliser les individus de préférence avant et au moment du prélèvement des spécimens biologiques.

En effet, le stress provoque une libération anarchique de certaines hormones telles que les catécholamines, le cortisol, PACTH, le glucagon, les prostaglandines... susceptibles d'induire secondairement une élévation des taux

sanguins de divers autres paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, acides gras libres, cholestérol, acide urique).

3.3- Modalités techniques de prélèvement

Le prélèvement des spécimens biologiques s'effectue généralement Entre 7 et 10 heures.

Pour une prise de sang, certaines recommandations sont nécessaires:

- Repos de 15 minutes, avant le sujet doit être, assis
- Le prélèvement s'effectue au pli du coude sur le bras tendu avec ou sans garrot et après désinfection à l'alcool.

Ce prélèvement est généralement veineux.

- la durée totale de la pose du doit être limitée à 2 minutes afin de ne pas se transformer en garrot artériel qui bloquerait tout apport sanguin dans le membre.
- proscrire les manœuvres telles queles massages ou autres contractions des muscles de bras.
- recueillir le volume de sang nécessaire dans les tubes stériles, secs pouvant contenir ou non un anticoagulant antiglycotytique selon le paramètre à doser.

Les prélèvements sanguins doivent être centrifugés pour séparer le surnageant des éléments figurés.

Les spécimens hémolyses doivent être éliminés.

Lorsque les analyses ne peuvent être dans un délai de 2 heures après la centrifugation, le sérum ou le plasma est convenablement conservé à 4° C, au mieux sous forme congelée.

Le non-respect de l'ensemble des recommandations décrites ci-dessus est susceptible d'induire des perturbations significatives des résultats ; on parle de «variations analytiques de type pré-instrumental».

4. Sélection des méthodes

Le choix des méthodes doit reposer sur l'évaluation des principaux critères de fiabilité.

Cette fiabilité est essentiellement définie par la précision et l'exactitude qui doivent être réévaluées au sein même du laboratoire d'analyses.

De plus, un contrôle de qualité doit être institué en permanence pendant la durée des déterminations afin de maintenir constante la variabilité analytique. Celle-ci étant liée essentiellement aux méthodes d'analyses utilisées mais aussi à la technicité du manipulateur et à la qualité du matériel employé.

4.1-Exactitude

L'exactitude de la justesse d'une méthode est la qualité existante entre la valeur mesurée (X_{mi}) et la valeur vraie (X_o).

Elle est généralement mesurée à l'aide d'un étalon de contrôle dont la valeur vraie est connue (tableau 11).

A défaut d'un étalon primaire ou secondaire, on détermine l'exactitude de la méthode testée par comparaison à une méthode de référence dont l'exactitude est reconnue.

TableauII : Paramètres statistiques de l'exactitude à l'aide d'un sérum de contrôle [11]

$\bar{X} = \frac{\sum X_{mi}}{N}$	\bar{X} = moyenne des Ni dosages effectués
$S = \sqrt{\frac{\sum (X - X_{mi})^2}{N - 1}}$	X_{mi} = valeur des Ni dosages réalisés sur le sérum de contrôle
$S_x = \frac{S}{\sqrt{N_i}}$	N = nombre de dosages effectués
$T_c = \frac{ \bar{X} - X_o }{S_x}$	S = écart type
X_o = valeur vraie du sérum de contrôle	
T_c = valeur de student utilisée pour comparer une moyenne observée (\bar{X}) à une valeur théorique (X_o).	
S_x = écart type de la distribution	

TableauIII : Paramètres statistiques de l'étude de la précision en biochimie clinique [11]

$\bar{X} = \frac{\sum X_{mi}}{N}$	\bar{X} : moyenne des Ni dosages effectués
$S = \sqrt{\frac{(X - X_{mi})^2}{N - 1}}$	S : Ecart type
$CV = \frac{S \cdot 100}{X}$	CV : coefficient de variation

4-2) Précision

La précision ou la fidélité d'une méthode est l'accord existant entre plusieurs valeurs mesurées (X_{mi}) d'un constituant biochimique contenu dans un même spécimen. Elle reflète la dispersion des résultats obtenus.

La précision est évaluée par détermination de la répétabilité et de la reproductibilité lorsque les mesures sont effectuées simultanément sur le même échantillon par la technique considérée et te même technicien au cour de la même série d'analyse.

La reproductibilité infra-laboratoire inter sérielle est calculée à partir de plusieurs résultats issus des fractions d'un même spécimen distribué au hasard dans différentes séries de dosages réalisés au sein du laboratoire soit «dans la journée» soit «jour après jour».

Enfin, la reproductibilité dite «inter laboratoire » est effectuée comme précédemment à partir des fractions d'un spécimen distribuées à plusieurs laboratoires, l'analyse étant exécutée par la même méthode et dans les mêmes conditions.

Dans tous tes cas, la précision (répétabilité et reproductibilité) est appréciée par l'écart type (S) et notamment par *le* coefficient de variation (CV) (Tableau III).

Plus ceux-ci sont faibles, plus la précision est bonne. Le degré de précision est une caractéristique technique qui varie selon la nature de la substance dosée, le niveau de concentration de la substance et la méthode de dosage utilisée.

4-3) Choix de la méthode de détermination des paramètres de référence

L'estimation des intervalles de référence se fait par différentes méthodes statistiques dont le choix dépend de la nature de la distribution des valeurs de

références. Par conséquent, il faut au préalable examiner la distribution obtenue afin de déterminer la méthode statistique devant être utilisée pour établir l'intervalle de référence.

Trois types de méthodes sont ainsi proposés:

- les méthodes intuitives
- les méthodes non paramétriques
- les méthodes paramétriques.

On dispose d'un échantillon de n valeurs de référence d'un constituant biologique X noté X_1, X_2, \dots, X_n duquel, on a éliminé les valeurs aberrantes.

On doit ensuite procéder au choix de la méthode la plus appropriée pour déterminer l'intervalle de référence. Si l'effectif n de l'échantillon est faible, on se contentera généralement de déterminer les limites de référence en faisant appel au bon sens (voir la méthode intuitive). Ceci est aussi valable lorsque les méthodes statistiques classiques sont inappropriées, par exemple pour les tests qualitatifs. Dans le cas contraire, on estimera les quantiles $X_{0,025}$ et $X_{0,975}$ par des méthodes non paramétriques ou paramétriques.

4-3-1 - Méthode intuitive

Il arrive que le laboratoire ne dispose que d'un nombre très faible de valeur de référence, par exemple une vingtaine de données. C'est notamment lorsqu'il est difficile d'obtenir des individus répondant aux caractéristiques requises par les critères de partition et d'exclusion. Dans ces circonstances, aucune règle générale ne s'impose, car chaque situation est un cas particulier. Bien sûr, on peut appliquer les méthodes paramétriques ou non paramétriques décrites plus loin mais en considérant les résultats avec les réserves qui s'imposent.

La méthode non paramétrique conduit le plus souvent à prendre comme limites de référence les valeurs extrêmes observées, c'est-à-dire la plus petite et la plus grande valeur de référence. Pour utiliser la méthode paramétrique, il faut vérifier que "l'échantillon obtenu provient d'une distribution de type connu, par exemple normale et ici aussi, l'effectif réduit de l'échantillon requiert d'être prudent. La règle qui prévaut est donc celle du bon sens. Une solution consiste à fournir à l'utilisateur la liste complète des valeurs de référence obtenues ou l'intervalle défini par les valeurs extrêmes ou tout autre point de repère permettant d'interpréter une valeur observée. Il est souhaitable que le laboratoire cumule au fil des temps davantage de valeurs de référence afin d'étendre l'échantillon de départ et de raffiner l'intervalle de référence initial.

4-3-2 -Méthode non paramétrique

La méthode décrite est celle d'estimation des quantiles soit $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ les n valeurs de référence observées.

Ordonnons de manière croissante telles que :

$$X_1 \leq X_2 \leq \dots \leq X_{n-1} \leq X_n$$

L'indice donne le rang de l'observation, donc X_1 est la plus petite valeur, X_2 la seconde plus petite valeur et ainsi de suite; X_n est donc la plus grande valeur.

Des valeurs égales ont forcément des rangs différents, ainsi que le montre l'exemple des autres valeurs de référence (voir exemple 1).

Exemple 1 :

Soit un échantillon $n = 143$ valeurs de référence exprimées en $\mu\text{mol/l}$ Récoltéeschez des individus présumés sains (30 - 60 ans).

Supposons que nous disposons de n de référence notées $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ Ces valeurs constituent ce que l'on appelle en statistique le tableau brut des observations (tableau IV).

Tableau IV: Tableau brut des observations [27]

33	37	28	32	29	32	23	36	42	30
29	42	28	36	34	30	33	34	35	32
26	31	29	27	32	30	32	28	27	35
30	39	31	33	27	38	18	32	37	30
27	29	33	30	32	33	34	29	35	29
28	30	29	33	36	30	31	37	31	36
28	25	30	26	32	28	29	33	31	34
36	39	37	27	34	28	31	34	26	30
30	29	37	28	29	22	24	31	33	28
30	26	40	30	24	28	26	22	32	34
25	31	28	34	34	33	38	30	27	38
28	31	29	30	28	27	34	30	38	31
37	27	30	41	27	30	19	27	31	26
29	32	27	35	25	31	34	41	24	33
27	30	34							

Pour pouvoir établir le diagramme des fréquences ainsi que celui des fréquences cumulées, il convient d'effectuer certaines manipulations du tableau brut. On obtient alors le tableau ordonné (tableau V).

La lecture du tableau se fait en ligne.

Tableau V : Tableau des valeurs ordonnées[27]

18	19	22	22	23	24	24	24	25	25
25	26	26	26	26	26	26	27	27	27
27	27	27	27	27	27	27	27	27	28
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
28	28	29	29	29	29	29	29	29	29
29	29	29	29	30	30	30	30	30	30
3	30	30	30	30	30	30	30	30	30
30	30	30	31	31	31	31	31	31	31
31	31	31	31	31	32	32	32	32	32
32	32	32	32	32	33	33	33	33	33
33	33	33	33	33	34	34	34	34	34
34	34	34	34	34	34	34	35	35	35
35	36	36	36	36	36	37	37	37	37
37	37	38	38	38	38	39	39	40	41
41	42	42							

$X_{1=18}$ est la plus petite valeur et $X_{143=42}$ est la plus grande valeur de référence.

La différence $X_{M3}-X_f= 42-18 = 24$

24 est l'étendue de l'effectif (Tableau V) ; cette quantité donne une Idée de la dispersion des valeurs de référence

❖ Estimation des quantités

Pour estimer la quantité $X_{0,025}$, il suffit de prendre la valeur dont le rang est égal à $0,025 (n+1)$. De même pour estimer la quantité $X_{0,975}$, on recherche la valeur dont le rang est égal à $0,975 (n+1)$.

Il arrive souvent que les nombres $0,025 (n+1)$ et $0,975 (n+1)$ ne soit pas des entiers, dans ce cas on interpole la quantité entre les deux rangs qui contiennent ce nombre. Pour l'exemple des valeurs de référence : $N= 143$ et $0,025 \times 144= 3,60$

De ce fait la quantité $X_{0,025}$ est obtenu en interpolant entre les valeurs de rang 3 et 4. En effet, le rang 3,60 est compris entre 3 et 4 ($3 < 3,60 < 4$). Comme $X_3=X_4=22$, la limite inférieure de référence $X_{0,025}$ est aussi égale à 22. De même, la quantité $X_{0,975}$ s'obtient en interpolant les valeurs de rang 140 et 141 car $0,975 \times 144= 140,40$.

Comme X_{140} et $X_{141}= 41$, la limite supérieure de l'intervalle de référence $X_{0,975}$ vaut 41 également. Donc par la méthode non paramétrique, l'intervalle de référence obtenu pour le constituant biologique s'écrit 22-41 $\mu\text{mol/l}$.

❖ Intervalles de confiance des limites de référence

Après avoir estimé $X_{0,025}$ et $X_{0,975}$, on peut déterminer les intervalles de confiance pour chacune des deux limites et il des tables à cet effet (4).

Toutefois leur utilisation requiert que l'on dispose d'au moins 120 observations.

Ainsi en utilisant le tableau (VI), les intervalles de confiance au niveau d'incertitude 0,10 des limites de référence 22 et 41 valent respectivement 18-24 et 38-42 $\mu\text{mol/l}$.

Tableau VI : Valeur de rangs permettant de construire l'intervalle de confiance au niveau 0,10. (25)

Nombre d'observations	Valeurs de rangs
120-131	1 7
132-159	1 8
160-187	1 9
188-189	1 10
190-216	2 10
217-246	2 11
247-251	2 12
252-276	3 12
277-307	3 13
308-310	3 14
311-338	4 14
339-366	4 15
367-369	5 15

Ce tableau nous donne les valeurs de permettant de construire, en fonction de l'effectif n de l'échantillon, l'intervalle de confiance au niveau 0,10 des quantiles 0,025 de la distribution d'un constituant biologique X .

Les valeurs des rangs correspondant à l'intervalle de confiance au même niveau d'incertitude que la quantité 0,975 s'obtiennent en soustrayant de $n+1$ les rangs de la table (14).

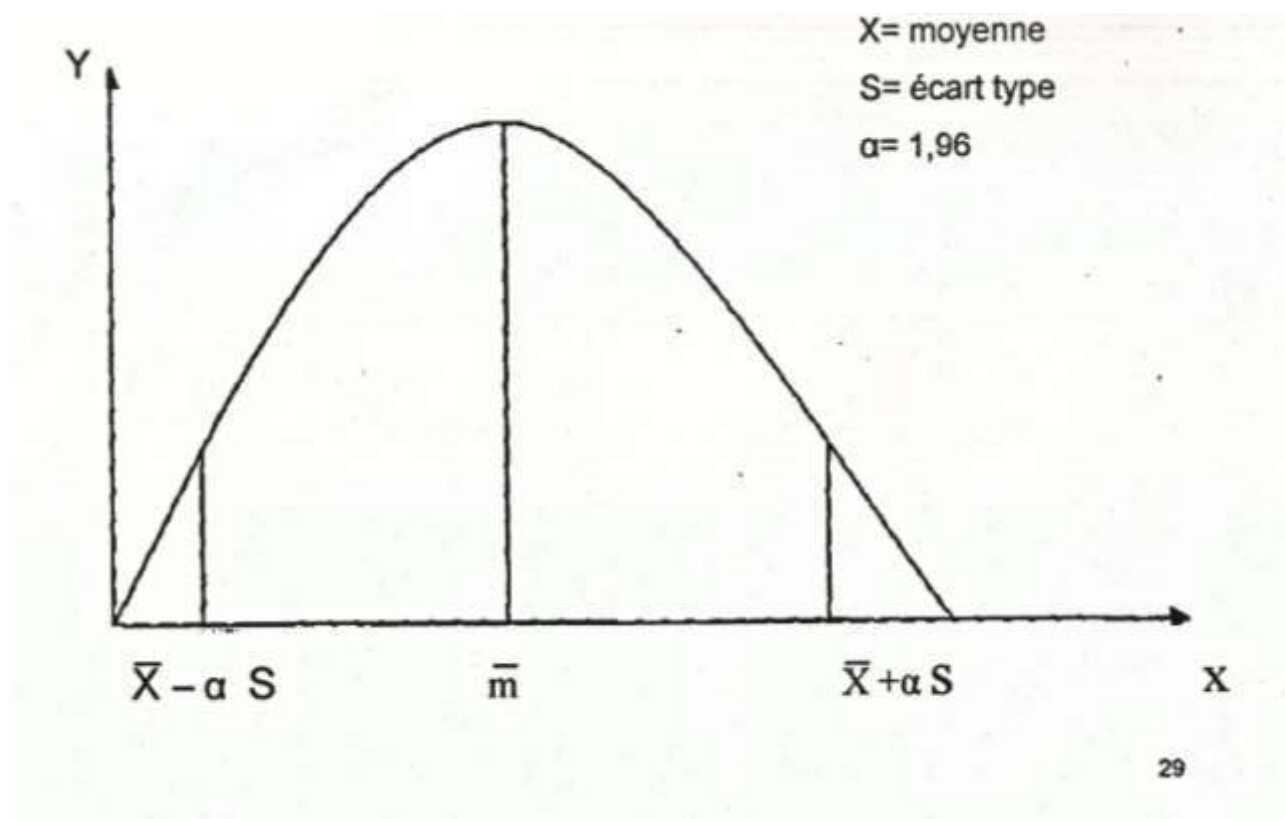
4-3-3- Méthode paramétrique

La méthode paramétrique décrite est applicable à des distributions normales. La distribution normale est la loi de probabilité la plus connue. Elle se caractérise par sa forme en cloche et par la remarquable d'être déterminée entièrement à partir de deux paramètres; Sa moyenne et l'écart type.

❖ Tests de normalités

Il existe de très nombreuses techniques statistiques permettant de vérifier l'hypothèse que l'échantillon des valeurs de référence dont on dispose est extrait d'une population normale.

Exemple de distribution normale



Si la distribution des valeurs n'est pas normale, on peut essayer l'une ou l'autre transformation des valeurs et réévaluer l'hypothèse sur les valeurs transformées.

Si le test s'avère encore négatif, on utilisera la méthode non paramétrique : voir exemple 2.

On vérifiera alors si les valeurs transformées suivent ou non une loi normale.

On estime ensuite les quantités $X_{0,025}$ et $X_{0,975}$ à partir des valeurs originelles en appliquant la transformation inverse. Il convient d'insister ici sur le fait que la transformation mathématique des valeurs de référence est un simple outil pour estimer les quantiles et n'a aucune signification biologique de soi.

Par contre, l'existence d'une distribution log-normale ou autre peut avoir un substratum physiologique.

Les différentes transformations mathématiques de la distribution sont :

- le logarithme
- la racine carrée
- la puissance de 10
- le carré des valeurs

Exemple 2: Transformation des données

Lorsque les valeurs de référence ne suivent pas une loi normale, une simple transformation mathématique des permet souvent de normaliser la distribution statistique (16).

Si la distribution des valeurs de référence est dissymétrique à droite, c'est-à-dire $g_s \gg 0$.

Les deux transformations couramment utilisées sont les suivantes

T1 : la transformation « logarithme ».

$$y_i = {}^{log}_{10}(X_i + C)$$

T2 : la transformation « racine carrée ».

$$y_i = \sqrt{(X_i + C)}$$

où «c» est une constante que l'on ajoute avant d'effectuer la transformation. Souvent $c=0$. Il importe de s'assurer que $X_i + c > 0$ avant de prendre le logarithme ou la racine carrée. L'effet de ces deux transformations est de réduire la dissymétrie à droite de la distribution, c'est à dire amener g_s proche de 0.

Si la distribution des valeurs de référence est dissymétrique à gauche c'est à dire $g_s \ll 0$; on utilisera les transformations inverses de T_1 et T_2 .

T_1^{-1} : la transformation « puissance 10 ».

$$y_{i=10}^{(xi+c)}$$

T_2^{-1} : la transformation « au carrée ».

$$y_{i=10}^{(X_i+C)^2}$$

Il est possible de rechercher la meilleure transformation avec la meilleure valeur de c en minimisant les critères de normalisation. Mais ceci nécessite le recours à l'ordinateur, afin de corriger la curiosité_c de la distribution, il peut s'avérer nécessaire aux valeurs transformées y une deuxième transformation.

❖ Estimation des quantités

Si les tests de normalité s'avèrent concluants éventuellement après transformation des valeurs, on calcule la moyenne arithmétique \bar{X} et l'écart type S de l'échantillon des n valeurs de référence. Les quantiles estimés sont alors donnés par les deux relations :

$$X_{0,025} = \bar{X} - 1,96 S$$

$$X_{0,975} = \bar{X} + 1,96 S$$

En fait la valeur 1,96 est le quantile 0,975 de la distribution gaussienne, c'est-à-dire normale de moyenne 0 et l'écart type 1.

Le fait que Ton ait 1,96 de chaque côté provient du caractère symétrique de la distribution normale. Si l'effectif n est faible, il convient de remplacer la valeur 1,96 par $Q_t(0,975; n-1)$ c'est-à-dire le 0,975 de la distribution du t de Student à $n-1$ degrés de liberté.

❖ intervalle de confiance des limites de référence

L'intervalle de confiance au niveau d'incertitude 0,10 des limites de référence $X_{0,025}$ et $X_{0,975}$ est obtenu en soustrayant et en ajoutant la quantité

$$d = \frac{2,81S}{\sqrt{n}} \text{ de chacun des deux quantités (11)}$$

III. EXPLOITATION DES VALEURS DE REFERENCE

L'utilisation des valeurs de référence doit guider toutes les étapes nécessaires au développement du concept de valeurs de référence, et en particulier leur production, leur traitement et leur présentation (34). Il ne faut pas oublier que les limites de référence obtenues ne sont que des limites descriptives.

L'utilisation incomplète des résultats des examens de laboratoire vient du fait que l'évolution d'un certain nombre de notions et leur diffusion ont introduit plusieurs points de confusion dans l'esprit des cliniciens.

Au début des analyses biologiques, la majorité des documents mis à la disposition des cliniciens, donnaient aux valeurs dites "normales" deux limites qui servaient à définir un intervalle à l'intérieur duquel se trouvaient les sujets «normaux» sains, et sont considérés comme «malades» les sujets dont les valeurs étaient en dehors de cet intervalle.

Après la diffusion des notions de distribution gaussienne, le concept de «valeur normale» s'est enrichi de la moyenne, et les limites ont été définies à partir de l'écart type.

Cette étape a introduit une première habitude qui consiste à toujours calculer une moyenne et un écart-type ; surtout elle a généralisé l'habitude de définir un intervalle à 95 % à partir de ces deux paramètres, sans tenir compte si de tels calculs étaient autorisés, en particulier sans vérifier si la distribution était gaussienne (28).

Or, les distributions des valeurs des constituants biologiques des sujets sains sont rarement gaussiennes.

Cependant, les utilisateurs ont retenu l'image de la distribution (dans le sens de l'association à une valeur d'un intervalle, d'une fréquence) et la possibilité d'un recouvrement des distributions des sujets sains et des sujets malades.

Un nouveau type de confusion est apparu entre les limites tirées des distributions, qui sont descriptives et les limites de décision, qui sont des valeurs à partir desquelles une action diagnostique ou thérapeutique est induite.

Plusieurs auteurs en particulier Sundermann (36) et plus récemment Statland (35) ont tenté de proposer des notions de valeur discriminante ou de limites de distribution dans un but d'interprétation clinique.

Le concept de valeurs de référence propose de définir plusieurs états de santé (par exemple, les femmes prenant ou non des contraceptifs oraux), comme il existe différents états pathologiques.

Pour chaque état, deux types de limites peuvent être définis :

- des limites de référence qui englobent des intervalles de référence comprenant habituellement 0,95 des sains et ne servent qu'à décrire les populations, 0,05 n'en faisant pas partie. Elles ne varient pas en fonction des objectifs.
- des limites de décision qui sont fondées sur des connaissances scientifiques et médicales du moment, ainsi que parfois sur les conditions économiques.

Elles tiennent compte aussi de la prévalence des différents états de santé ou de maladie. Elles varient donc en fonction des objectifs.

Le clinicien doit avoir à sa disposition toute une série de distributions de sujets sains et malades disponibles éventuellement dans une banque de données qui lui permettent de fixer une limite de décision adaptée à chaque cas particulier, de vérifier un état de santé, d'alerter le patient sur les risques encourus, de confirmer un diagnostic et de prendre une décision thérapeutique.

Une valeur mesurée chez un individu devra être ainsi interprétée en fonction du contexte physiologique, clinique, et économique. Une fois produites et traitées par

des méthodes statistiques, les valeurs de peuvent être utilisées selon deux approches indépendantes mais complémentaires (35).

- la comparaison de valeurs de référence entre elles,
- la comparaison d'une valeur isolée à des valeurs limites de référence.

A.COMPARAISON DES VALEURS DE REFERENCE

1. Concept d'état de référence.

A ce stade, de l'utilisation "des valeurs de référence, la notion d'état de référence peut être utile pour faciliter des travaux de comparaison de population, à l'échelon régional, national ou international (29).

Pour cela, il est souhaitable que l'influence des variations soit réduite au minimum.

Pour la plupart des constituants, les variations sont en général plus faibles entre l'âge de 20 et 30 ans que celles correspondant aux sujets plus âgés et après exclusion des autres facteurs de variation (Figure 1).

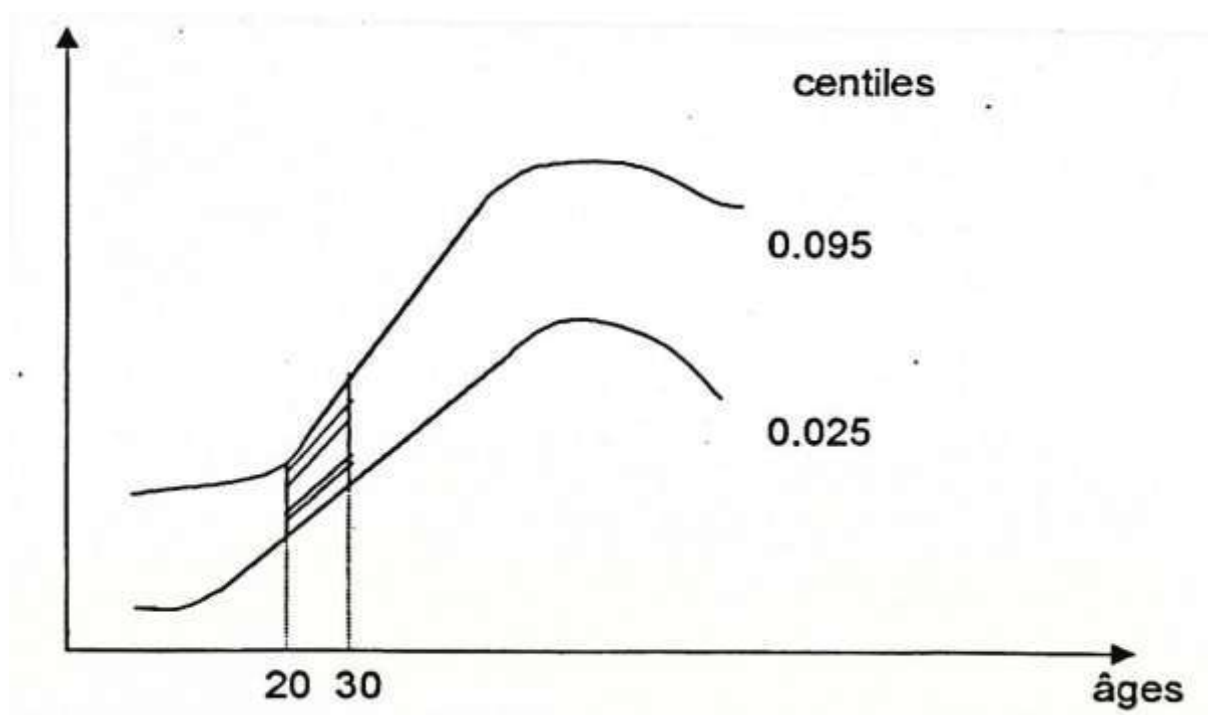


Figure 1 : Variation théorique de la dispersion pour un constituant biologique en fonction de l'âge (Thèse Pharma. NTAYE SIALAODILE)

En effet, sachant que pour un sexe donné, l'âge, la surcharge pondérale, les médicaments, l'alcool sont parmi les facteurs de variation les plus importants, on pourrait proposer la définition suivante de l'état de référence :

- âge: 20-30 ans
- sans surcharge pondérale
- à jeun depuis 10 heures
- ne prenant pas de médicament
- ne consommant pas plus de 45 g d'alcool par jour

- ne fumant pas plus de 12 cigarettes par jour.

Les prélèvements et les mesures sont dans des conditions normalisées [28].

Cet état de référence correspond donc à la situation d'une classe de population dont tous les facteurs d'adaptation à l'environnement auront été maîtrisés ou exclus.

La dispersion de chaque classe de population devrait être équivalente et ne dépendre que de la variation analytique (soit tout à fait comparable) ; en théorie, la différence observée ne devrait être due qu'à des applications génétiques.

Une autre application pratique du concept d'état de référence est la suivante : pour certains examens nouveaux, coûteux, difficiles à exécuter. On peut envisager de réaliser un grand nombre de mesures.

Aussi pourrait-on au départ se limiter à des mesures sur des sujets dans l'état de référence tel qu'il est défini ci-dessus.

Enfin, le concept d'état de référence est extrêmement utile pour suivre l'état de santé d'une population. Le pourcentage de sujets de l'état de référence dans la population globale étant utilisé comme index réel de santé : on mesurerait donc la prévalence de l'état de santé.

2. Utilisation en épidémiologie et en anthropologie

La comparaison des valeurs observées sur des populations très différentes est une autre application épidémiologique des valeurs de référence. On peut aussi étudier des différences ethniques, de régime alimentaire, de régime socioculturel ou génétique.

Exemple :

L'activité de P-phosphatases alcalines totales est plus élevée chez les individus des groupes sanguins O et B que ceux du groupe A, celle des sujets des groupes AB est intermédiaire, j Le cholestérol des sujets Rhésus négatif est légèrement plus élevé que celui des sujets Rhésus positif (14).

On peut également suivre l'évolution à long terme des conditions de santé d'une population. De même, les conditions de transmissibilité des valeurs de référence d'un laboratoire à l'autre ou d'un pays à l'autre, pourront être précisées (30).

L'étude des variations d'un constituant biologique d'un organisme soumis à certaines conditions physiologiques ou placé dans un environnement défini pourra également être réalisée.

Par exemple, on a pu mettre en évidence que l'épreuve d'effort provoque une augmentation de la créatine Kinase, variable selon l'âge et le sexe (9). On observe ainsi un glissement de l'intervalle de référence après effort pour une dispersion équivalente.

3. Utilisation pour le choix des examens**3-1) Validation des examens existants.**

L'étude comparative des valeurs de référence des populations saines et des valeurs des populations malades permet de classer les examens suivant leur pouvoir discriminant.

A titre d'exemple, on peut citer la remarquable étude de Lamberg et Coll. (9).

La mesure de la Thyroxine libre est le test le plus spécifique dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie. Au contraire, le cholestérol ne permet pratiquement pas de distinguer la population malade de la population saine car la zone de recouvrement des deux populations est très importante.

(Tableau VII).

Tableau VII : Efficience de diagnostic de l'hyperthyroïdie basée sùr les Variables de laboratoire Jugée d'après Taire de Recouvrement des courbes de distribution des deux Populations (30).

	Surface de la zone de recouvrement
Index de thyroxine libre(Tal)	0,09
Iode protéique	0,14
Thyroxine libre dans le sang	0,15
Iode protéique radioactif 72 heures après l'injection	0,27
Tri-iodothyronine	0,28
Iode radioactif après 25 heures dans la thyroïde	0,30
Iode radioactif après 24 heures dans la thyroïde	0,31
Excrétion journalière urinaire d'iode radioactif	0,35
Activitéde la glucose-6 phosphate déshydrogénase dans les hématies	!0,37
Proportion de thyroxine libre	0,40
Cholestérol sérique	0,61

3-2) Stratégie nouvelle pour le choix des examens.

Le biologiste doit connaître les variations biologiques observables chez l'homme sain, afin de mieux participer à l'interprétation des examens de laboratoire.

La connaissance des variations biologiques est importante pour effectuer dans l'avenir des choix de nouveaux examens biologiques.

Ces choix seront fondamentalement différents lorsqu'ils s'appliqueront aux diagnostics d'états pathologiques ou à la capacité d'adaptation des sujets sains.

Un examen biologique utile pour un diagnostic doit être relativement stable dans le temps, chez un sujet sain, même si ce dernier est soumis à des modifications transitoires de son environnement, de ses habitudes nutritionnelles ou de ses activités. Un tel examen doit augmenter la discrimination entre un individu sain et un individu malade [15].

Au contraire un examen biologique adapté à la surveillance de l'étude de santé doit être sensible aux facteurs d'environnement afin de pouvoir mettre en évidence une déviation le plus tôt possible. Mais pour une interprétation aussi fine, le clinicien doit avoir toute une gamme de valeurs de référence à sa disposition.

4. Utilisation pour l'étude de l'effet des médicaments.

La comparaison de deux populations d'apprécier le sens et l'importance d'une variation introduite par des xénobiotiques [15].

On peut ainsi évaluer la position d'une isolée par rapport aux limites de distribution d'une population saine ou la même thérapeutique et en tirer des conclusions quant à la suite du traitement (le poursuivre ou le modifier).

Par ailleurs, l'effet des médicaments sur les examens de laboratoire peut également être apprécié en comparant les distributions d'individus soumis à une

thérapeutique et celles composées d'individus témoins (à des fins de surveillance pharmacovigilance).

Parmi les exemples les plus significatifs, on peut citer l'influence qu'exercent les médicaments anovulatoires et anticonvulsivants[15]. On peut ainsi noter une augmentation nette des TGP et une diminution des phosphatases alcalines(PAL) plasmatique chez les femmes sous contraceptifs oraux, cette augmentation de la médiane est accompagnée d'un glissement de l'histogramme. On observe un phénomène similaire pour les thérapeutiques anticonvulsivantes, quoique beaucoup plus marqué pour certaines enzymes plasmatiques l'augmentation importante de TGP, PAL et une diminution très sensible de la bilirubine (8). Enfin, les effets de plusieurs médicaments d'action pharmacologique voisine pourront être comparés entre eux.

B- COMPARAISON D'UNE VALEUR OBSERVEE A DES VALEURS DE REFERENCE.

Cette utilisation des valeurs de référence est la plus connue actuellement. D'un point de vue pratique, il faut un premier temps vérifier la validité de la valeur observée. Les difficultés rencontrées sont très différentes suivant qu'il s'agit d'appliquer démarche à des sujets supposés sains ou à des médicaments au long cours.

1. Procédure de validation d'une valeur observée.

Pour interpréter une valeur observée, il faut successivement :

- S'assurer qu'elle n'est pas invraisemblable,
- Exclure les facteurs de variations biologiques. Il est nécessaire avant tout de vérifier que les conditions recommandées de prélèvement, de traitement de l'échantillon et de réalisation de l'analyse ont été respectées.

- Contrôler la relation logique, sur une base physiologique, entre différentes informations (entre examens de laboratoire et donnée clinique ou biométrique ...etc.).

- Vérifier si la valeur est intra référencée. Il faut noter la position de la valeur observée par rapport aux limites de la distribution. Il faut comparer cette valeur éventuellement avec les valeurs obtenues lors d'un examen précédent et apprécier la variation éventuelle de position dans la distribution.

- Interroger une banque de données.

- La comparer à d'autres valeurs de référence.

- Intégrer les distributions habituelles de pathologies bien étiquetées

2. Comparaison proprement dite.

La comparaison d'une valeur observée à un système de référence peut se faire de deux façons différentes :

- Par comparaison à des valeurs de référence, en particulier dans le cas d'observation simple.

L'utilisation pour le suivi de la santé des individus ; observation simple, acte de prévention ou dépistage, s'appliquant à des sujets «sains».

- Par comparaison à une limite de décision quand la comparaison débouche sur une action de suite. Par opposition à l'interprétation d'une valeur observée chez un patient.

2-1) Comparaison à des valeurs de référence.

L'application principale de cette procédure correspond à l'observation simple de sujets sains, il peut s'agir de :

- la comparaison de bilans successifs, par à 5 ans d'intervalle.

- l'exploration ergométrique où l'on compare les valeurs au repos et à l'exercice entre elles et aux valeurs de référence.

Cette utilisation peut se faire :

- soit par comparaison de la valeur observée aux limites de référence.
- soit par positionnement de cette valeur observée à l'intérieur de l'intervalle par rapport aux centiles habituellement utilisés

2-2) Comparaison à une limite de décision.

Toute la difficulté de cette comparaison provient du fait que la limite de décision, contrairement aux limites de référence, varie avec l'objectif fixé.

L'importance de cette variation, en particulier par rapport aux valeurs des limites de référence est fondamentalement différente selon que la valeur observée provient d'un sujet sain ou d'un patient

Dans l'utilisation chez le sujet sain, en particulier pour le suivi de la santé des individus, la limite de décision est souvent superposée à une limite de référence. Parfois certains facteurs en particuliers économiques, fonction des objectifs fixés, font que la limite de décision est légèrement décalée dans un sens ou dans l'autre, de la limite de référence. En revanche, l'interprétation d'une valeur observée chez un patient revêt certaines particularités et échappe souvent aux règles relativement simples et strictes que le biologiste propose au clinicien.

Par le fait que les conditions de prélèvement recommandées ne peuvent pas toujours être respectées, par exemple dans une situation d'urgence, le sens d'une comparaison de la valeur observée avec des valeurs de référence en est changé.

Si l'écart de la valeur observée par rapport aux limites de référence a toutes les chances d'être majoré par la situation pathologique, la signification que le clinicien accorde à cet écart en termes de limites de décision peut être très

différente selon les circonstances. Un exemple peut être donné à partir de l'interprétation d'une élévation du glucose plasmatique selon les circonstances où elle est observée.

Chez des sujets sains, dans un but de prévention, la limite de décision pour une action de suite (surveillance, action de vue "d'une modification comportementale) peut être superposée à la limite supérieure de l'intervalle de référence correspondant au centile 0,975 par exemple à 6,5 mmol/l. Dans un but de dépistage, chez un individu ayant des antécédents familiaux, pour une même valeur, on sera amené à déclencher une action complémentaire (épreuve d'hyperglycémie provoquée).

Chez les patients, dans des circonstances d'urgence, la limite de décision est souvent très supérieure à cette limite supérieure de l'intervalle de référence.

Ainsi, chez un diabétique connu, en d'un coma initialement non diabétique (par exemple : traumatique ou vasculaire), la question n'est pas de savoir si la glycémie est un peu élevée, mais si cette élévation traduit ou non la survenue d'une complication sous forme d'un coma diabétique justifiant la mise en route d'une thérapeutique appropriée (insuline). Il est évident que la limite de décision peut être à 10 ou 15 mmol/l surtout qu'elle est variable avec chaque cas et qu'aucune valeur unique ne peut être établie à priori.

Il peut apparaître, dans ces conditions illusoires de vouloir définir des limites de décision.

En fait ces considérations devraient induire les deux conclusions suivantes:

- Il convient d'une part d'établir un certain nombre de cas stéréotypés (nombre qui peut être non négligeable) des règles pratiques de définition des limites de décision, règles fondées sur l'expérience clinique.

- Il faut d'autre part toujours avoir présent à l'esprit l'originalité propre de chaque situation clinique, qui tout en pouvant être très simple dans son individualité, induit des schémas très complexes dans toute tentative de généralisation en raison du polymorphisme des cas individuels.

3. Utilisation pour le suivi des sujets sous médication

L'interprétation d'une valeur observée des sujets sous médicaments cours est une éventualité de plus en plus fréquemment rencontrée.

La connaissance encore fragmentaire de l'effet des médicaments sur les de laboratoire est alors utilisable (32). Il s'agit d'évaluer l'effet thérapeutique et ou de surveiller un risque dû à Sa médication.

Dans le cas des effets des anovulatoires sur les valeurs des triglycérides, jugera de l'opportunité de modifier ou d'arrêter la prescription des contraceptifs oraux.

Un autre exemple peut être donné par l'adaptation d'un traitement liant en fonction des activités TGO (Transaminase Glutamo Pyrique) TGP.

D'autres effets individuels peuvent également être contrôlés comme inducteur.

C-EVOLUTION SOUHAITABLE DE L'UTILISATION DES VALEURS DE REFERENCE

1. Valeurs de référence de l'individu

Les meilleures valeurs de référence celles du sujet lui-même, obtenues à une époque de bonne santé. Dès 1962 Williams (38) proposait la mesure des constituants biologiques de chaque individu. Un graphique représentait la localisation des valeurs de 10 paramètres situés entre les limites de références haute et basse, (figure 1)

Chaque paramètre serait obtenu par trois mesures effectuées au cours d'une période de 10 ans de bonne santé.

Ce schéma hypothétique recevait, 8 ans plus tard, confirmation dans la série d'articles de l'équipe de Williams, Marris, Cotlove et Young (38). On retrouve d'ailleurs déjà cette notion d'individualité biochimique dans les articles de Garrod en 1902, de Lohner en 1923 et enfin dans un ouvrage de synthèse de Williams paru en 1956. La réalisation du profil biochimique et biologique de chaque individu est en effet idéale car il supprime tout le problème des variations interindividuelles. Il ne subsiste que les variations analytique et les variations intra-individuelles. Ce profil pourrait être entièrement appliqué à l'état de référence individuel, c'est-à-dire aux sujets de 20 à 30 ans.

2. Valeurs de référence de la famille

Dans une même famille, il est courant de remarquer que certains constituants ont des valeurs plus élevées ou des valeurs plus basses que la moyenne de la population. Ces valeurs de référence pourraient, dans des cas particuliers, être utilisées. Une recherche très utile.

3. Valeurs de référence multivariées

Dans toute la partie précédente, nous n'avons volontairement discuté que de chaque examen pris séparément ; mais dans la définition de l'état de santé, comme en pathologie, le raisonnement doit se faire sur plusieurs d'entre eux par une approche multidimensionnelle. La santé est un tout global et la variation d'un constituant isolé ne peut être interprétée séparément. La valeur de la somme de plusieurs micro-variations prises individuellement est souvent sans signification, mais celles-ci envisagées associées correspondent à une tendance vers un profil de risque.

DEUXIEME PARTIE :PARTIE EXPERIMENTALE

I- METHODOLOGIE

I-1- Cadre d'étude

Notre étude a été initiée par le Département de biochimie, biologie moléculaire, et biologie de la reproduction de l'Unité de Formation et de Recherche UFR SPB de l'Université Félix Houphouët-Boigny.

I-2- Type et durée de l'étude.

Notre étude est une revue bibliographique qui fait l'état des lieux des travaux de recherches relatifs à l'établissement des valeurs de références des paramètres biochimiques Ivoiriennes chez l'adulte sain. Cette étude s'est étendue de 2010 à 2015.

II- MATERIEL

Nous avons utilisé le registre de thèse de L'UFR SPB en vue de recenser les thèses relatives à l'établissement des valeurs de références de paramètre biochimiques chez l'Ivoirien adulte sain.

II-1 Critère d'inclusion

Thèses soutenues, corrigées et présentent à la bibliothèque de l'UFR SPB.

II-2 Critère de non inclusion

N'ont pas été incluses dans notre étude les thèses non corrigées et les thèses non disponibles dans le registre des thèses de l'UFR SPB.

II-3 Méthodes d'investigation

Le travail d'analyse consistait à collecter des thèses grâce au registre et l'utilisation d'une grille de lecture scientifique.

Cette étude rétrospective en association avec une grille de lecture nous a permis d'analyser les résultats de nos recherches.

Cette grille de lecture comprenait les éléments d'appréciations suivant :

- La pertinence des méthodes de dosages
- les textes statistiques appliqués

A travers cette grille de lecture nous avons établi des critères et sous critères que nous avons codifiés en score ainsi représenté ci-dessous

CRITERES	SOUS CRITERES	SCORE
I- LA SELECTION DES INDIVIDUS DE REFERENCE : ECHANTILLONNAGE	1- Population homogène	1
	2- Une sélection des individus selon un examen clinique ou à l'aide des questionnaires qui est fonction des critères d'inclusion et d'exclusion.	1
	3- Une sélection a priori	1
II- CHOIX DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	1- Etre ivoirien	1
	2- Etre en bonne santé	1
	3- Ne pas être sous traitement	1
	4- Etre âgé de 15 à 60 ans	1
	5- Pas de tabac ni d'alcool	1
III- LA PREPARATION DES INDIVIDUS POUR LE PRELEVEMENT	1- Origine du spécimen	1
	2- Choix de la méthode	1
	3- Normalisation du matériel	1
	4- Recommandation de base	1
IV- METHODE DE DOSAGE, FIABILITE DES RESULTATS DE L'ANALYSE	1- Précisions	1
	2- Exactitude	1
V- TRAITEMENT STATISTIQUE	1- Les tests paramétriques	1
	2- Les tests non paramétriques	1
TOTAL SCORE		16

II-3-1 Méthode statistique des données

Le traitement des données obtenues a été effectué à l'aide du logiciel EXCEL 2010.

III-RESULTATS ET COMMENTAIRES

Pour la période allant de 2010 à 2015 nous avons recensé 5 thèses portant sur la détermination des paramètres de référence.

III-1- Recensement des thèses portant sur la contribution à la détermination des paramètres de références.

Tableau VIII : Thèse N°1 recenser et résumer

Thèse N°1	
titre de la thèse	le lipidogramme chez l'ivoirien adulte mesuré sain : application chez l'hypertendu et chez l'insuffisante rénale chronique hypertendue par FANTHA Koné
Année de la thèse	1999-2000
paramètres	<ul style="list-style-type: none"> Les lipoprotéines : les lipides le cholestérol les triglycérides les phospholipides Les apolipoprotéines les AI A-I A-II A -IV
ECHANTILLON	249 sujets âgés de 15 à 83ans 147 sujets sains et 102 malades [49 hypertendus, 25/ RC non analysé 28/ RC analysé hypertendu
méthode de dosage	Dosage du cholestérol, Dosage HDC cholestérol, Dosage TG, électrophorèse
test statistiques utilisés	test student test anova test de kruskalwallis
critère d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Sujet présume sains âge de 15-83ans
Critère de noninclusion	-le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme la fumé, la pancréatite, hyperthyroïdie HTA, la prise de médicament aura agi sur la lipidogramme
RESULTATS	après cette étude : on note que les valeurs de la littérature sont à quelques différences près de celle adaptées aux œuvres

Tableau IX :Thèse N°2 recenser et résumer

Thèse N°2	
titre de la thèse	Détermination des valeurs de référence des paramètres de l'urico-élimination chez l'Ivoirien adulte de présumé sain : application à quelques cas des malades des insuffisants rénaux. par N'Gohesse Parfait
Année de la thèse	1997-1998
paramètres	Acide urique, urates plasmatique
Echantillon	124 ivoiriens de 22 à 53 ans de sexe masculin
méthode de dosage	Dosage de l'acide urique. Méthode colorimétrique Falin et Denis Méthode enzymatique
test statistiques utilisés	Méthode de Gausse Méthode non paramétrique
Critère de non inclusion	les non ivoirien. les sujets sous traitement médicamenteux, les sujets atteints d'affections particulières
critère d'inclusion	Population adulte saine ivoirienne, être ivoirien, être en bonne santé apparente, ne pas être atteint des pathologies particulières, ne pas être sous traitement médicamenteux être âgé de 16ans et plus ne pas fumer. Ne dois pas être alcoolique
RESULTATS	Hétérogénéité de nos valeurs par rapport à celle de la littérature

TableauX : Thèse N°3 recenser et résumer

Thèse N°3	
titre de la thèse	Etude comparée des valeurs de référence de la clairance de la durée chez l'ivoirien adulte présumé sain par : la méthode de mesure avec diurèse de 24h la méthode de mesure avec diurèse de 2 heures Applications à quelques cas d'insuffisance rénale chronique par Yobouet Serge
Année de la thèse	1997-1998
paramètres	Urée : urée urinaire urée sanguine
ECHANTILLON	123individus sains de 22 à 53ans sujet malade insuffisance rénale
méthode de dosage	Dosage d l'urée cimétrique Méthode gazométrique si hypobromite de sodium Méthodes colorimétriques Méthodes enzymatique à l'urease
test statistiques utilisés	Méthode de Gausse Comparaison de moyennes test student
Critère de non inclusion	les non ivoirien. les sujets sous traitement médicamenteux, les sujets atteints d'affections particulière la connaissance de leur néphropathie
critère d'inclusion	Population adulte saine ivoirienne, être ivoirien, être en bonne santéapparente, ne pas être atteint des pathologiesparticulières, ne pas être sous traitement médicamenteux être âgé de 16ans et plus ne pas fumer. Ne dois pas être alcoolique
RESULTATS	valeur ivoirienne non superposable à celle des occidentaux et à celle de la littérature

TableauXI : Thèse N°4 recenser et résumer

Thèse N°4	
titre de la thèse	Bilan des activités portant sur la détermination des paramètres de référence biochimique de routine chez l'ivoirien présumé sain. Pa NtayeSiala Odile
Année de la thèse	2001-2002
paramètres	glucose, urée, créatininecholestérol, protéine total, acide urique,triglycérides,transaminase, bilirubine total
échantillon	cas population 35et 530 individus
méthode de dosage	méthode de dosage de différents paramètres méthode enzymatique
test statistiques utilisés	Les méthodes non paramétriques des quantiles Le test de Chi deux La méthode de la droite d'Henry méthode paramétrique de T student
critère inclusion	Population adulte saine ivoirienne, être ivoirien, être en bonne santéapparente, ne pas être atteint des pathologiesparticulières, ne pas être sous traitement médicamenteux être âgé de 16ans et plus ne pas fumer. Ne dois pas être alcoolique
Critère de non 'inclusion	Etre non ivoirien. les sujets sous traitement médicamenteux, les sujets atteints d'affections particulières
RESULTATS	ces valeurs de référence ne sont pas superposables à celle de la littérature

Tableau XII : Thèse N°5 : recenser et résumer

Thèse N°5	
titre de la thèse	Contribution à la détermination des valeurs de référence de quelques paramètres biochimique par Kisshy
Année de la thèse	1982-1983
paramètres	sodium chlore potassium urée créatinine
ECHANTILLON	226 cas d'individus sains
méthode de dosage	méthode de dosage de différents paramètres méthode enzymatique
test statistiques utilisés	Test de Gausse Test non paramétrique des quantiles test student
critère d'inclusion	Population adulte saine ivoirienne, être ivoirien, être en bonne santéapparente, ne pas être atteint des pathologiesparticulières, ne pas être sous traitement médicamenteux être âgé de 16ans et plus ne pas fumer. Ne dois pas être alcoolique
critère de non inclusion	les non ivoirien. les sujets sous traitement médicamenteux, les sujets atteints d'affections particulières
RESULTATS	les valeurs des normes propre à l'ivoirien se rapprochent à la littérature

III-2- Etude de la pertinence des méthodes de dosage selon la grille de lecture

III-2-1- La sélection des individus de référence échantillonnage

Elle se doit de remplir certains nombre de ligne à savoir :

- Homogénéité de la population (HP)
- Une sélection des individus selon un examen clinique ou à l'aide des questionnaires qui est fonction des critères d'inclusion et d'exclusion (SI)
- Une sélection à priori (SP)

a- Homogénéité de la Population (HP)

Population homogène	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	4	80
Non	1	20
Total	5	100

La population était à 80% homogène dans l'ensemble des thèses analysés à 100%.

b- Une sélection des individus selon un examen clinique ou à l'aide des questionnaires qui est fonction des critères d'inclusion et d'exclusion (SI)

Sélection des individus(SI)	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

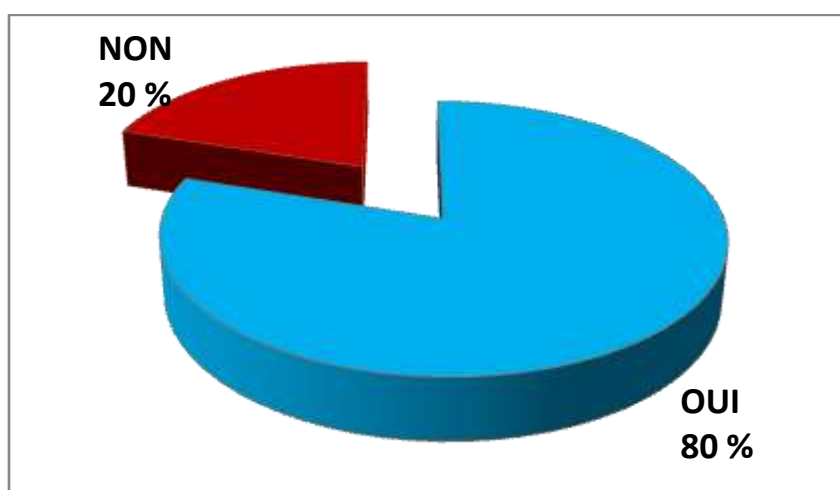
Le critère de sélection des individus a été respecté a 100% dans l'ensemble des thèses

c- Une sélection à priori (SP)

Sélection à Priori (SP)	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	4	80
Non	1	20
Total	5	100

La sélection à priori n'a pas été respectée car 80% sur la totalité de thèses analyse
Nous notons 80 % des thèses.

Sur les 5 thèses étudiés, nous constatons que 4 thèses remplissent les conditions
soit 80% d'entre elles ont essayé de respecter les critères de la sélection des
individus de référence d'échantillonnage qui est un critère capital pour
l'établissement d'une valeur de référence.



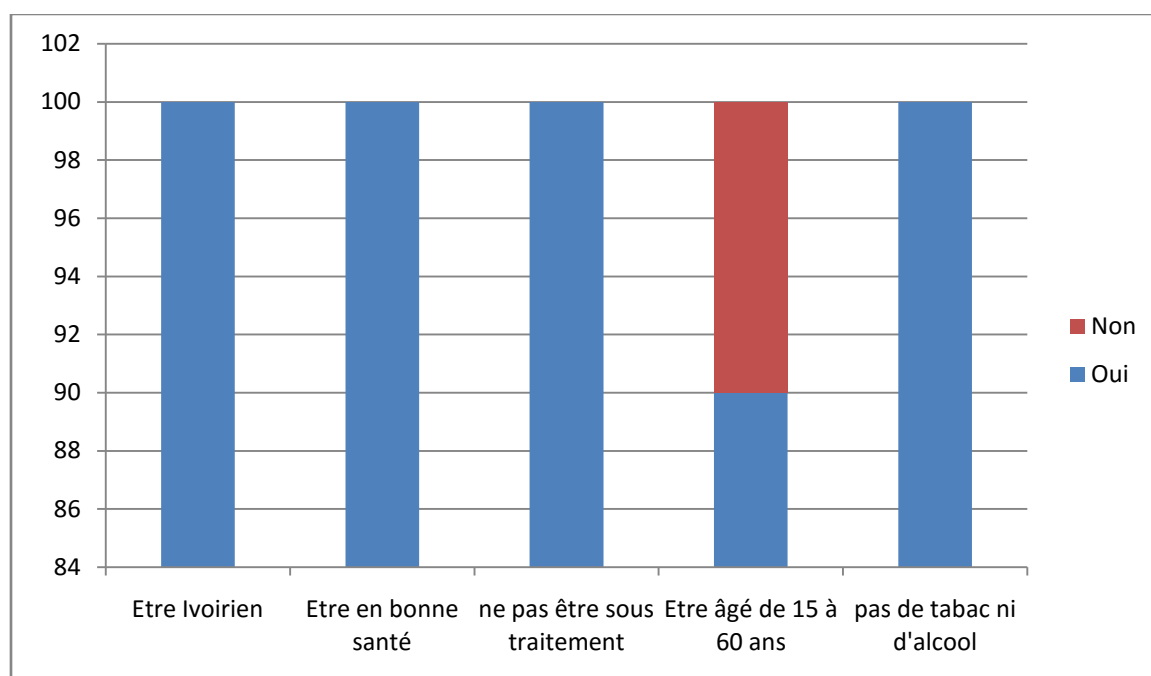
SCHEMA REPRESENTATIF DE LA SELECTION A PRIORI

III-2-2- choix de critères d'inclusion et de non inclusion

a- Critère d'inclusion

Nous remarquons que les thèses étudiées doivent respecter le degré de l'homogénéité qui est fonction des critères d'exclusion et d'inclusion retenus pour caractériser les ensembles de références.

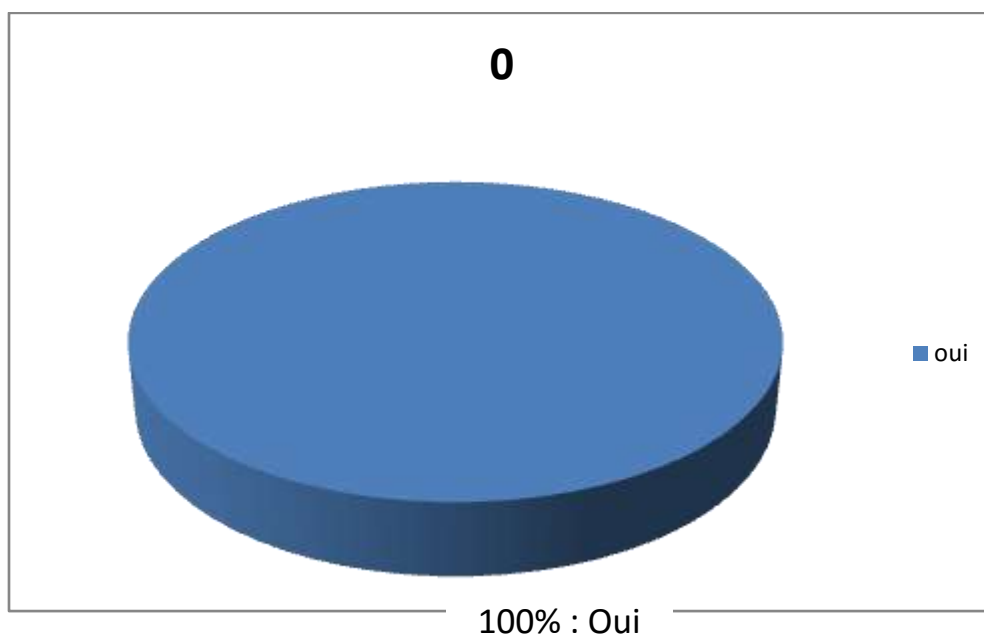
		Oui	Non
SC1	Etre Ivoirien	5 (100%)	0
SC2	Etre en bonne santé	5 (100%)	0
SC3	Ne pas être sous traitement	5 (100%)	0
SC4	Etre âgé de 15 à 60 ans	4 (90%)	1
SC5	Pas de Tabac ni d'alcool	5 (100%)	0



Nous remarquons ici que 4 des thèses soumises à notre étude soit 80% répondent aux choix des critères d'inclusion.

b- Critère d'exclusion

Les critères d'exclusion sont des variables non maîtrisables en pratique courante, il faut chercher à les exclure. Toutes les thèses ont suivi la méthode conventionnelle d'où une valeur de 100%.



SCHEMA REPRESENTATIF DU CRITERE D'EXCLUSION

III-2-3- la préparation des individus pour le prélèvement

Une étape à ne pas négliger, car elle pourrait influencer les résultats.

a- Origine du spécimen

Origine du spécimen	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

La quasi-totalité des tests analysés représentent 100% des origines du spécimen.

b- Choix de la nature du spécimen

Choix du spécimen	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

100% des thèses analysés répondaient au critère de choix de la nature du spécimen.

c- Normalisation du matériel

Normalisation du matériel	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

Le critère de normalisation du matériel a été respecté 100% dans toutes les thèses analysées.

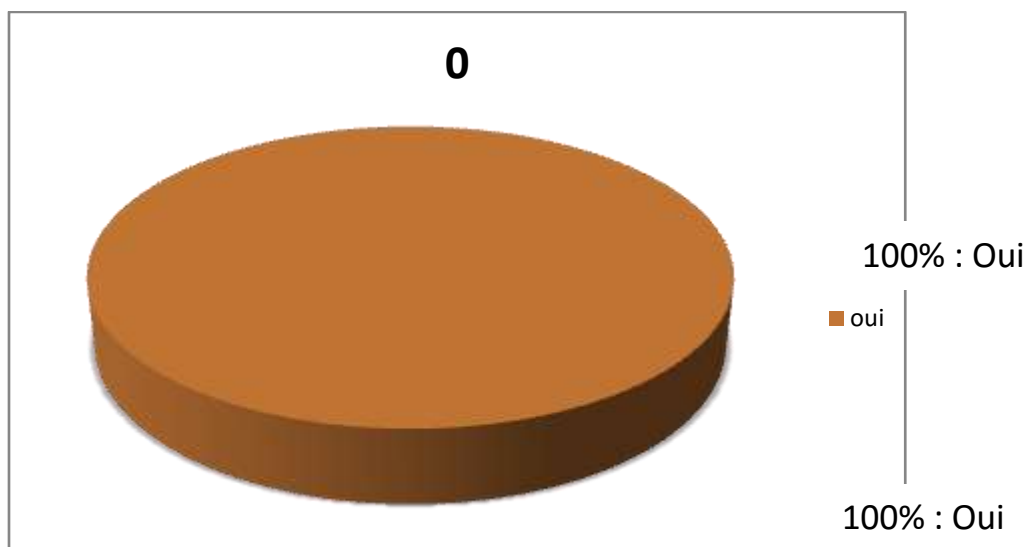
d- Recommandation de base

Recommandation de base	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

Le critère de recommandation de base a été respecté à 100% dans toutes les thèses analysées.

En ce qui concerne la préparation des individus pour le prélèvement toutes les thèses soumises à notre analyse ont respecté les critères d'où un pourcentage de 100%.

III-2-4-méthode de dosage et fiabilité des résultats de l'analyse biochimiques



SCHEMA REPPRESENTATIF DES METHODES DE DOSAGE

Les méthodes de dosage utilisées par les thèses étudiées sont toutes des méthodes conventionnelles dont l'exactitude et la précision ont été prouvées. Nous pouvons évaluer un pourcentage 100% pour cette étape.

III-2-5- traitement statistique

Les tests statistiques utilisés par nos auteurs pour leurs travaux :

	Nombre de thèse	Pourcentage
Test T student	5	100
Test de l'écart réduit	2	40
Test fisher (AnovaSne...)	5	100
Test de Kruskal Wallis	4	80
Test de Wilcoxon	0	0

Les Tests les plus utiliséssont les tests de Sudent et de Fisher Anova après les tests de Kruswalis. Ces tests statistiques sont admis et adéquats pour la détermination des références de paramètres biochimiques.Pour cette rubrique, nous pouvons affirmer que 100% des thèses étudiées ont utilisé des tests statistiques adéquats.

Tests adaptés	Nombre de thèse	Pourcentage (%)
Oui	5	100
Non	0	0
Total	5	100

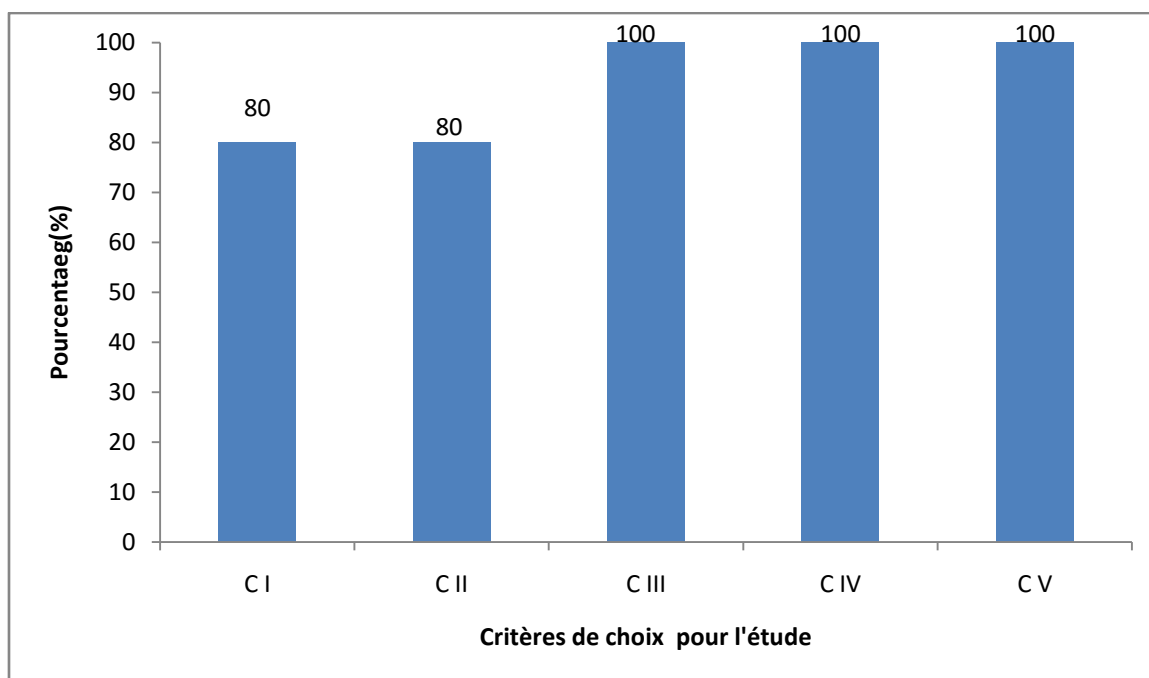
Critère I C_I : La sélection des individus de référence échantillonnage

Critère II C_{II} : Choix des critères d'inclusion et d'exclusion

Critère III C_{III} : La préparation des individus pour le prélèvement

Critère IV C_{IV} : Méthode de dosage et fiabilité des résultats de l'analyse biochimique

Critère V C_V : Traitement statistique



Cette figure traduit la fréquence des critères de choix dans les différentes thèses analysées.

Au vue de notre analyse nous ressortons ces résultats de score suivants :

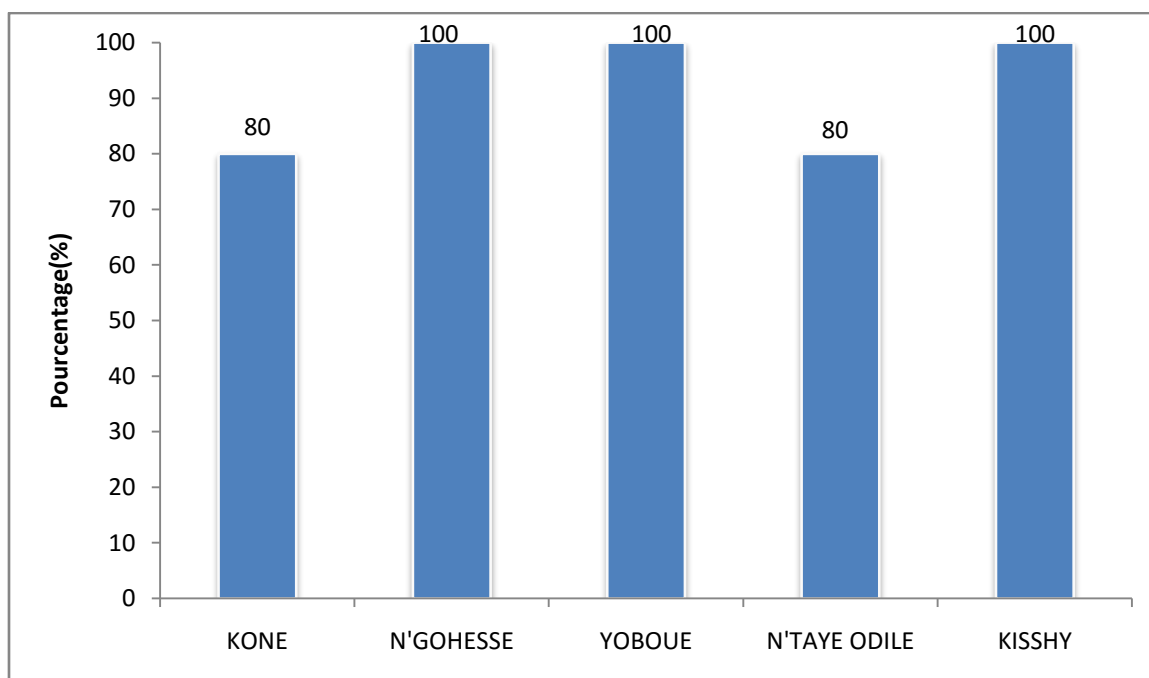
Tableau Des Score (Tableau VIII, IX, X, XI, XII)

		THESE 1	THESE 2	THESE 3	THESE 4	THESE 5
C I	SC 1	1	1	1	1	1
	SC 2	1	1	1	1	1
	SC 3	1	1	1	0	1
C II	SC 1	1	1	1	1	1
	SC 2	1	1	1	1	1
	SC 3	1	1	1	1	1
	SC 4	0	1	1	1	1
	SC 5	1	1	1	1	1
C III	SC 1	1	1	1	1	1
	SC 2	1	1	1	1	1
	SC 3	1	1	1	1	1
	SC 4	1	1	1	1	1
C IV	SC 1	1	1	1	1	1
	SC 2	1	1	1	1	1
C V	SC1	1	1	1	1	1
	SC2	1	1	1	1	1
TOTAL	16	15	16	16	15	16

	C I	C II	C III	C IV	C V	Score	Pourcentage
KONE	1	0	1	1	1	4/5	80%
N'GOHESSE	1	1	1	1	1	5/5	100%
YOBOUE	1	1	1	1	1	5/5	100%
N'TAYE ODILE	0	1	1	1	1	4/5	80%
KISSHY	1	1	1	1	1	5/5	100%

Oui : 1

Non : 0



Cet histogramme représente les cinq thèses étudiées : KONE et N'TAYE ODILE respectent 80%, YOBOUET, N'GOHESSE et KISSHY avec 100% chacun.

III-3- Etablissement d'un tableau synthétique des normes à partir de notre analyse et des données des auteurs

Tableau XIII: les valeurs de référence biochimiques de routine de l'ivoirien adulte sain.

PARAMETRE	UNITE	INTERVALLE DE REFERENCE
Sodium	mEq / l	132,70 - 144,70
Chlore	mEq / l	96,00 - 106,00
Calcium	mg / l	88,65 - 111,44
Potassium	mEq / l	3,44 - 4,98
Glucose	g/l	0,74 - 1,15
Protides totaux	g/l	68,70 - 89,90
Albumine	g/l	46,75 - 48,70
Alpha-1 globulines	g/l	1,30 - 3,00
Alpha-2 globulines	g/l	0,50 - 11,42
Beta globulines	g/l	4,10 - 11,40
Gamma-globulines	g/l	9,40 - 45,20
Urée	g/l	0,08 - 0,33
Acide urique	mg / l	16,50 - 61,00
Créatinine	mg / l	5,00 - 12,000
Bilirubine	mg / l	2,20 - 15,90
Triglycéride	g/l	0,30-1,20
Cholestérol	Hommes Femmes	g/l
		0,98 - 1,96 1,07 - 1,79
HDL –Cholestérol	Hommes Femmes	g/l
		0,23 - 0,59 0,21 - 0,67
TGO	UI/l	7,00 - 30,00
TGP	UI/l	5,00 - 28,00

IV- DISCUSSION

Ce travail nous a permis de constater que les études sur la détermination des valeurs de référence sont bien menées, toutefois nous constatons des limites dans certaines thèses. Le recensement des 5 thèses qui ont été soumis à notre étude n'ont contribué qu'à quelques paramètres. Nous notons déjà une insuffisance dans la détermination de ces paramètres.

Edwige Annick Bouabré participe à la contribution de l'établissement des valeurs de référence de paramètres biochimiques chez le burkinabé sain. Elle détermine presque tous les paramètres biochimiques avec les détails.

Sur nos 5 thèses recensées 80% ont proprement suivi la démarche de la stratégie.

Yapo et coll ont participé à la détermination de certaines valeurs avec précision et exactitude.

Nebavi a fait de même en déterminant 19 paramètres biochimiques avec précision et exactitude.

Nous retenons que ses auteurs se limitent seulement à quelques paramètres.

En ce qui concerne la pertinence de la méthodologie, les méthodes de dosage et statistiques, tous ont mené leurs analyses selon les normes et conditions adéquates. La sélection à priori qui est fixé d'emblée retient 50 à 150 individus pour chaque classe NTAYE Siala (thèse N° 4) a sélectionné 35 à 350 individus pour la classe de population étudiées. Donc la thèse ne répond à la démarche qu'à 80%. Déplus l'un des critères d'inclusion stipule que l'âge de l'individu doit être compris entre 15 et 60 ans. Mais L'auteur Fanta (thèse N° 1) a étendu l'âge de sa population jusqu'à 83 ans, sachant qu'à cet Age le sujet reste vulnérable et exposé à tout genre de germes. Par conséquent, sa thèse ne répond qu'à 80% à la démarche conventionnelle.

L'auteur KISSHY (thèse N°5) ayant respecté toutes les conditions dont l'exactitude la pertinence de méthodes appliquées, conçoit ainsi une thèse qui répond à 100% des méthodes conventionnelles. L'interprétation de ces résultats se fait par comparaison avec des valeurs de référence des populations européennes fournit par le fabricant.

Cependant, les études menées par Yapo en Côte d'Ivoire ont montré qu'il existe des différences entre les valeurs moyennes de certains paramètres biologiques de l'Africain et de l'Européen. Ces différences seraient dues à une variation biologique intra et inter individuel. On comprend alors que l'on ne peut transposer indifféremment les valeurs de référence d'un pays à l'autre. C'est ainsi qu'au cours d'une étude coopérative internationale de la transférabilité des valeurs de référence.

Vincent et coll avaient conclu à la nécessité d'établir des valeurs de référence adaptées à l'origine géographique et prenant en compte le facteur ethnique en Afrique.

Les auteurs des thèses de notre étude ont contribué et amélioré l'interprétation des résultats des laboratoires en Côte d'Ivoire par l'établissement des valeurs de référence propre aux populations de ce pays.

CONCLUSION

La conduite d'une bonne thérapie nécessite un bon diagnostic, qui lui mérite des examens cliniques et para cliniques judicieux. Mais jusque-là, en Côte d'Ivoire, le bilan biochimique réalisé chez nos patients est comparé aux résultats des pays occidentaux. Pourtant de 1980 à nos jours des études de détermination des paramètres de référence biochimiques sont réalisées.

Notre étude a consisté à faire l'état des lieux des thèses de l'UFR de Pharmacie se rapportant à la détermination des valeurs de référence biochimique propre à l'ivoirien adulte sain et à vérifier la pertinence des méthodes de dosage de statistique.

La méthodologie utilisée a été une enquête rétrospective et descriptive réalisée à l'aide de fiche de collecte de thèses soutenues.

Les résultats obtenus révèlent que parmi les cinq thèses sélectionnées, seulement trois d'entre elles ont respecté la stratégie de la détermination des paramètres biochimiques à un pourcentage de 100%.

Cette étude vient confirmer l'importance des valeurs de références biochimique dans notre société, corolaire d'un bon diagnostic et une bonne prise en charge médicale pour tous.

Ainsi pouvons-nous considérer ces valeurs comme étant les normes ivoiriennes et par conséquent les utiliser dans nos différents laboratoires d'analyses biologiques.

Nous exhortons donc nos successeurs à poursuivre ces travaux afin d'établir d'autres paramètres de valeurs de référence de l'ivoirien sain pour une meilleure prise en charge de nos patients.

RECOMMANDATIONS

Nous préconisons à l'issu de notre analyse :

- L'extension de notre étude pour rendre nos paramètres de référence biochimiques plus représentatifs et plus fiables.
- La détermination des paramètres de références ivoiriens dans toutes les disciplines afin d'éviter d'utiliser les valeurs des occidentaux.
- Une maîtrise des valeurs par nos biologistes et médecins pour une meilleure interprétation des résultats d'analyse et par conséquent pour un meilleur diagnostic et une décision thérapeutique adéquate.
- Le choix judicieux des examens para cliniques pour éviter aux patients des dépenses inutiles.
- Comment faire pour utiliser nos normes ivoiriennes .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ACAFOUA.P., Triglycérides, fibrinogène, JMC (Indice de masse corporelle}, RTH (rapport tour de taille sur tour de hanche) facteurs, potentiels de risque cardiovasculaire objectivés par une élévation de l'indice d'athérogénicité chez 215 diabétiques non-insulino-dépendants (DNID) ivoiriens suivis au centre antidiabétique d'Abidjan (CADA) à l'Institut National de Santé Publique (INSP).
Thèse pharm., Abidjan 1999, 395.77 p.

2 - ALBERT A., GUEGUEN R., et SACHS CH. Traitement des valeurs de référence et détermination de l'intervalle de référence (document H).
Ann.Biol.Clin., 1983, 4170-72 .

3 - ALBERT A., SIEST G., GALTEAU M.M., Organisation des laboratoires Biologie prospective IV^e colloque de Pont-à-Mousson 1978.157-160.

4-ASSAYIM.J., Etude comparée des constances biochimiques des porteurs d'une hémoglobinopathie Hbs de l'ivoirien sain. Thèse pharm. Abidjan 1985, **21**, 44 p.

5-ANIOUSSOUG.H.P., Contribution à l'étude comparée de quatre méthodes de détermination des valeurs de référence de clairance de la créatinine chez les enfants ivoiriens âgés de 05 -15 ans.
Application au diagnostic, à l'appréciation des degrés d'insuffisance rénale.
Thèse pharm. Abidjan 1999, 466.79 p.

6 - BAANE M. P., Profil de la variation de l'indice d'athérogénicité chez la femme ivoirienne enceinte. Thèse Pharm. Abidjan 1994, 139, 84 p.

7 - BARRY O., Profil de variation de l'indice d'athérogénicité de l'ivoirien atteint d'affection cardiovasculaire. Thèse pharm. Abidjan 1999.476.101 p.

8 - BATT A.M., SIEST G., KHODJET EL KHIR R., LE PERRON B_M

WEBER M., TRIDON P., YOUNG O.S., Drug interférence and drug measurement in clinical chemistry. Bêlé, Karger, 1976, **33**, 24-41.

9- BROCHET J.C., Etude statistique des variations de la créatine phosphokinase avant et après l'effort. Application en médecine préventive. Thèse Pharm._T Nancy 1973, 105p.

10 - CLERC M., LAROCHE D., HOUVET D_M. Les hypocholestérolémies particulières de l'africain Ann. de l'université d'Abidjan, 1974, J, 4-24.

11 - ELVE BACK L. R., TAYLOR, W.L., Statistical methods of estimating percentiles. Ann.NYAcadSci., 1969. 161.538-555.

12-GALLÉA.A., Application de l'électrophorèse en gel de polyacrylamide SDS à l'étude des protéines urinaires chez l'ivoirien. Intérêt physiopathologique de la méthode. Thèse Pharm. Abidjan 1984, 13, 99 p.

13-GBETEA.J., Diabète et fibrinolyse: évaluation chez le diabétique non insulino-dépendant en Côte d'Ivoire. Thèse Pharm. Abidjan, 2000 **526**. 98P.

14- HAGERUP L, FROWI HANSEN P., SKOU F., Sérumcholestérol, sérumtriglycéride and ABO blood groups in a population of 50 years old danish men old and women. Am.J.Epidemiol., 1972, **95**, 99 -123.

15-HARKIS E.K., Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distributions to gaussian form. Clin.chem.1972, **18**, **605**-613.

16-HARRIS E.K., DE METS D.L., Abstract of the 8th Internal congress of clinical, chemistry, Copenhagen, ScandJ.Clin.Lab.Invest 1972, 29, 105-126.

17-IDOHOUS. R. I-Bilan lipidique chez la femme ivoirienne ménopausée;indiced'athérogénicité et risque cardiovasculaire. Thèse Pharm., Abidjan 2000**682**.140p.

18-KHISSYB, F.Contribution à la détermination des valeurs de référence de quelques paramètres biochimiques africains. Thèse Pharm., Abidjan 1983**19**,150p.

19 - KHSSSY B.F., DIOMANDE M., ABADJNAN K.A., COMOIE U LONDSORFER A.YAPO A.E. Principe de l'élaboration d'un questionnaire en vue de la production des valeurs de référence biochimiques de l'ivoirien, sa présentation et son codage Rev. Med, Côte d'ivoire 1983, 64,8-11.

20 - KONE F.Le lipidogramme chez l'ivoirien adulte présumé sain. Application chez l'hypertendu et chez l'insuffisante rénale chronique hypertendue. Thèse Pharm., Abidjan 2000, **380,115 p.**

21 - NEBAVI N. G. F.,Profil de variation de 24 constituants biochimiques sanguins de l'enfant ivoirien présumé sain de 0 à 15ans Thèse Pharm., Abidjan 1993,**202**,**120p.**

22 - NGOHESSE P.,Détermination des valeurs de référence des paramètres de l'urico-élimination chez l'ivoirien adulte présumé sain Application à quelques cas de malades insuffisants rénaux. Thèse Pharm., Abidjan 1998, 368,147p.

23 - PETIT CLERC C., KELLY A., GRASBERCK R.,ALSTROM T.,Reference values in SaboratorymedicineNew-York, Wiley sons, 1981,192 p.

24- -REED A. H., HENRY R.J., WIASON W.B.,Influence of statistical method use on the resulting estimate of normal range Clin. Chem. 1971, 17, 275 -305.

25- SACHS CH., AELLI G. A., ALBERT A.,BLIN G , BURET J., DAUBROSSE E., DROSDOWSKY M., FAVRE H., GOUGET B.,GUEGUEN R., GUIZEL L., HENNY J., PETIT CLERC C., QUERALTO J., RAWION F., SIEST G., VERNET WI,Traitement des valeurs de référence et détermination de l'intervalle de référence(document H, stade 3, version 1.) Ann. Biol. Clin., 1983, 41, 79-113.

26- SACHS CH., AELLI G. A., ALBERT A., BURET J., DAUBROSSE E.,GUIZEL L., HENNY J., PETIT CLERCK C., QUERALTO J., RANION F., SIEST G., VERNET NI,Production des valeurs de référence de sujets sains (document G) Ann.Bioi.Clin., 1981, 39, 235-244.

27 - SACHS CH., AELLI G. A., ALBERT A., BURET J., BLING G., DAUBROSSE E., DROSDOWSKY NI., FAVRE H., GOUGET B.,GUEGUEN R., GUIZEL L., HENNY J., PETIT CLERC C., QUERALTO J., RAWION F., SIEST G., VERNET M.,Utilisation des valeurs de référence (document J) Ann. Biol. Clin., 1982, 40, 697-708.

28 - SACHS CH_M AELLI G. A., ALBERT A., BURET J», BLING G., DAUBROSSE E., DROSDOWSKY M-, H., GOUGET B.,GUEGUEN R., GUIZEL L, HENNY J., PETITCLERC C., QUERALTO J., RAWION F., SSESTG.,VERNETM.Facteurs à prendre en considération pour le prélèvement sanguin en vue de rétablissement des valeurs de référence (document ! stade 3} Ann. Biol. Clin. 1980.38, 251-262.

29-SIEST G., Abstracts of the Ninth International Congress of clinical chemistry Toronto 1975.

30- SIEST G. Les valeurs de référence en biologie Utilisation et intérêt particulier en médecine préventive Pathol. Biol., 1975, 23, 47-63.

31» SIEST G., BASTIDE P., BRAQUET A., CHAUVEL A., DELATTRE J., NOTTER D., PIGNARD D., TRIVIN F., AZRA F., BACHMANN C., CORTES M., DELAWAIDE P., GALIMANY R., HAECKEL R., SALWAY J. JOGNONI G., Notions générales concernant l'effet des médicaments sur les examens de laboratoire (texte A) Ann. Biol. Clin., 1981, 39, 83-91.

32 - SIEST G., BRETAUDIERE J. P., BURET J., DORCHE J., GUEGUEN R., HEUSCH EMC., SACHS C., VERNET M., ZENDER R., Le concept des valeurs de référence en biologie clinique (document A) Ann. Biol. Clin.. 1977., 35, 269-270.

33 - SIEST G., HENNY J., HEUSGHEWI C., ALBERT A., Medical decisions and Laboratory use .2. The use of reference values and the concept of reference state in **BENSON E. S., BURKE M. D., CONNELLY D.**, Clinical decision making and laboratory use University of Minnesota Press Publ, 1982, 40, 3-9

34 - SIEST G., HENNY J., SCHIELLE F., Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques Karger, 1981, 88p.

35 - STATLAND B. E., Establishing decision levels in clinical chemistry In Reference values in laboratory medicine Ed: **GRASBECK R., ALSTROM T.**, New-York, Wiley and sons. 1981. 207-222.

36 - SUNDERMANN F. W., Current concepts of "normal values» "reference values "and"distribution values" in clinical chemistry Clin. Chem., 1975, **21**, 1873-1879.

37 - VAUGHAN V, C., JAMES M. R., Tableau de quelques constantes biologiques normales in; Traité de pédiatrie. Paris. Doin, 1980, Tome II, 2031 p.

38-WILUAMS G. Z., Clinical pathology tomorrow Ann. J, Pathol. 1962, 37, 118-121

39 - YAPO A., ASSAYI N., AKA N. BONETTO R., COMOE L. LONSDORFER A., MONNET D., DIANE C. Les valeurs de référence de 21 constituants biochimiques de l'ivoirien présumé sain Pharm. Afr 1989, **44**, 13-24.

40-YAPO A. S. D., Profil protéique dans les affections ORL chroniques et /ou récidivantes: influence d'un immuno stimulant BIOSTIM Thèse Pharm., Abidjan 1998. **319.93p.**

41-YAYOS.S.E., Profil de variation du protidogramme sérique et de la vitesse de sédimentation chez le donneur ivoirien présumé sain au centre national de transfusion sanguine d'Abidjan. Thèse Pharm., Abidjan 2001, 533.70P.

42-YOBOUES.H.H., Etude comparée des valeurs de référence de la clairance de l'urée chez l'ivoirien adulte présumé sain par la méthode de mesure avec diurèse de 24 heures la méthode de mesure avec diurèse de 2 heures Application à quelques cas d'insuffisance rénale chronique Thèse Pharm., Abidjan 1998, **415,75**

RESUME

Justification

L'importance des valeurs de références biochimiques de routine dans la confirmation du diagnostic du clinicien, dans l'évolution et dans la prévention de certaines pathologies justifient l'intérêt de ce travail.

Objectif

Faire l'état des lieux des thèses soutenues à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques portant sur les valeurs de références des paramètres biochimiques chez l'ivoirien adulte présumé sain.

Matériel et méthodes

Notre étude est une revue bibliographique qui fait l'état des lieux des travaux de recherches relatifs à l'établissement des valeurs de références des paramètres biochimiques ivoiriennes chez l'adulte sain.

Cette étude s'est étendue de 2010 à 2015. Nous avons utilisé le registre de thèses de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et recensé cinq thèses.

Résultats

Sur les cinq thèses, trois thèses remplissent les 100% de la démarche et méthodologie.

Les méthodes de dosage utilisées par les thèses étudiées sont toutes des méthodes conventionnelles dont l'exactitude et la précision ont été prouvées.

Conclusion

Les résultats d'analyse biochimiques doivent au-delà de l'objectif diagnostique, permettre la prévention de maladies chroniques, ce grâce à leur comparaison avec des valeurs fiables. Cette étude confirme l'importance des valeurs de références des paramètres biochimiques dans la conduite d'une bonne thérapie et d'un bon diagnostic. Ces informations bien que s'adressant une frange de population donnée et un nombre restreint de thèse doivent servir de charpente à une étude à plus grande échelle qui aurait pour l'objectif d'établissement du profil des autres paramètres biologiques couramment étudiés.

Mots clés : Valeur de référence, paramètres biochimiques, thèse, analyse