

Rapport de stage : Clémentine ANSEL – CHU de Nîmes

Tuteur de Stage : Jean Christophe GRIS

Intitulé du projet : Etude de la déformabilité érythrocytaire chez le patient diabétique

Le stage s'est déroulé dans le cadre du projet de développement et de recherche conduit avec la société HORIBA, Montpellier.

Le but étant de mettre en place des conditions innovantes d'analyse du signal de variation d'impédance induit par le passage des globules rouges à travers un orifice de type Coulter, technologie traditionnellement utilisée pour mesurer le nombre de globules rouges et leur volume cellulaire dans les automates de numération globulaires sanguine.

Le signal ordinairement utilisé ne concerne que les globules rouges passant au centre de l'orifice, qui génèrent des données homogènes.

Les développements fondamentaux préliminaires réalisés au sein d'HORIBA en association avec l'UM on montré que l'analyse du polymorphisme des signaux générés par les globules rouges passant au contact des *parois* de l'orifice de comptage permet d'extraire des données dont l'interprétation approche la notion de déformabilité érythrocytaire, et par là de viscosité du sang total. Du fait des différents phénomènes hydrodynamiques et électriques mis en jeu lors du passage d'une cellule dans l'orifice, les pulses d'impédance contiennent de l'information sur la morphologie et la déformabilité des globules rouges présents dans l'échantillon sanguin. Les caractéristiques des pulses observées sont sensibles à ces paramètres notamment via leurs formes, allures, hauteur, largeur... Des métriques spécifiques ont donc été mises au point afin de quantifier des caractéristiques des pulses et d'identifier des catégories de signaux, l'objectif final étant d'identifier des paramètres susceptibles de distinguer des échantillons contenant des globules rouges pathologiques d'échantillons sains.

Il fallait donc vérifier cette impression fondamentale sur une pathologie humaine phare, acquise, fréquente, connue comme comportant une composante d'altération de la déformabilité érythrocytaire, pouvant avoir des conséquences cliniques (en particulier hémorrhéologiques, favorisant les dysfonctions microcirculatoires et leur risques trophiques délétères). *Donc essai preuve de concept.*

Une analyse approfondie de la bibliographie nous a permis d'identifier le diabète sucré comme étant la principale.

Clémentine Ansel a installé au laboratoire un exemplaire d'automate de numération globulaire Horiba (*ABX MICROS*), équipé d'un module pilote permettant l'acquisition des données électroniques citées plus haut.

Nous avons réalisé une étude cas témoin entre 225 échantillons de patients diabétiques dont l'HbA1c est connue, dont 138 correspondent à des diabètes non équilibrés, et 200 témoins non-diabétiques, à partir de fonds de tubes adressés au laboratoire pour analyse conventionnelle.

Différentes métriques ont été analysées (thèse d'université -UM- de Pierre Taraconat).

La répétabilité des signaux a été examinée et validée.

L'analyse statistique comparative élémentaire a permis de montrer des différences très significatives de valeurs de métriques entre les globules rouges diabétiques et les globules rouges sains, l'analyse par régression logistique univariée puis multivariée permettant in fine d'isoler, parmi tous les paramètres, ceux se comportant comme des facteurs de risque indépendants des autres de la caractéristique diabétique des globules rouges.

Les modèles de régression logistique multiparamétrique ont permis de construire deux scores, de valeur très différente entre patients et témoins, avec une aire sous la courbe ROC allant de 0,954 à

0,968 selon le modèle exploité ($p < 10E-4$), dont le seuil optimisé selon la formule de Youden possède une excellente valeur prédictive positive de l'état diabétique de l'échantillon.

Cette nouvelle modalité d'analyse des signaux d'impédance issus de l'exploration de la lignée rouge dans les automates de numération globulaire ouvre donc la voie à toute une série de développements diagnostics et pronostics centrés sur l'apport de l'analyse de la déformabilité érythrocytaire dans les pathologies humaines.