

# «AUTOUR DE LA BIOLOGIE acte 2»

**M. Philippe FRACHE:** biologiste a Haguenau au Laboratoire de la Redoute

**Dr. Jean CHERFAN:** médecin interniste a la Clinique Sainte-Odile de Haguenau

FMC du 11 Octobre 2011 - Haguenau

# L'Avis du Biologiste

la prescription et le prélèvement, les AVK,  
le diabète, le fer, le syndrome inflammatoire,  
le bilan thyroïdien, le bilan prépilule.



M. Philippe FRACHE  
Biologiste Haguenau  
(Cliquez sur l'image)

Si vous ne pouvez entendre le message sonore, il  
vous faut télécharger « VLC Média Player »



PC



MAC

# La biologie de tous les jours

- 600 000 patients sous AVK
- 2 500 000 diabétiques (II)
- 3 000 000 carencés en fer
- 3 000 000 dysthyroïdiens
- 7 000 000 femmes sous pilule
- centaines de milliers de Chlamydiae
- « quelques » inflammés

- **Importance de la prescription et du prélèvement**      *Ordonnance du 13 - 01 – 2010*

*Audit Cofrac, source des avis et interprétations*

- - **évolution de notre profession**
  - biologiste médical, non médecin, mais responsabilités
  - modification des analyses
  - transmission des résultats
  - intérêt pour patient et médecin
  - analyses plus ciblées, conditionnelles au résultat et/ou au contexte
- - **prescription :**
  - contexte clinique : LYME secondaire
  - indication : valeur cible de l'INR
- - **convention de collaboration avec les préleveurs**
  - obligation légale
  - informations sur les conditions préanalytiques
  - savoir s'il y a eu un problème (date et heure, conservation-) ex. : K+
- - **convention clinico-biologique**
  - obligation légale
  - recueillir l'accord du Prescripteur, fixer le cadre de modification des prescriptions
- - **évolution de la demande d'exams**
  - analyses demandées
  - contexte clinique - renseignements médicaux (poids - DdR ..)
  - coordonnées du patient ( + téléphone + facturation)

# Importance de la prescription et du prélèvement

- prestation de conseils
- convention de collaboration avec les préleveurs
- convention clinico-biologique
- nouvelle demande d'examens

## DEMANDE D'EXAMENS

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Mme  Melle  M.  enf. sexe M  F  Tél : /\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Nom de jeune fille : \_\_\_\_\_ né(e) le /\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/

obligatoire pour les groupes sanguins

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal /\_\_\_\_\_/ Ville : \_\_\_\_\_

Date : /\_\_/\_/\_\_/\_\_/\_/ Poids : /\_\_\_\_\_/ kg

A tél. à : \_\_\_\_\_ heures  A faxer  Copie au patient

Signature et cachet du Médecin

Copie au Dr \_\_\_\_\_

## RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

### Traitement aux AVK

Nom : \_\_\_\_\_

Posologie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Valeur cible de l'INR : \_\_\_\_\_

### Autres médicaments

Nom

dernière prise

date /\_\_/\_\_/\_\_/ heure /\_\_/\_\_/

### Statut physiologique

Grossesse  /\_\_/\_\_/ mois

Ménopause

D d R : /\_\_/\_\_/\_\_/

### Statut pathologique

Fièvre

Douleurs  \_\_\_\_\_

Infection  \_\_\_\_\_

    récidive  \_\_\_\_\_

Antibiothérapie  \_\_\_\_\_

    depuis le : \_\_\_\_\_

Traitement  \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## PRELEVEMENT

Date du prélèvement : /\_\_/\_\_/\_\_/ heure : /\_\_/\_\_/

Nom du préleveur : \_\_\_\_\_

N° de téléphone : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Remarque sur le prélèvement : \_\_\_\_\_

sang  urines  autre : \_\_\_\_\_

accueilli par : \_\_\_\_\_ le \_\_/\_\_/\_\_ à \_\_/\_\_/\_\_ heure  Conforme  Non conforme

## FACTURATION

Nom et Prénom de l'assuré : \_\_\_\_\_

N° de sécurité sociale : / / / / / / / / / /

Prise en charge à 100 % : oui  non

Motif 100 % : / / / / / / / / / /

Caisse complémentaire : \_\_\_\_\_

N° d'adhérent : \_\_\_\_\_

# Suivi des traitements par les AVK

- Quand prélever ?
- Quelle attitude ?

- **Suivi des traitements par les AVK**

*AFSSAPS 2004*

- - **quand prélever**

- date

- 3 à 4 jours après une modification de posologie

- - fréquence

- tous les 2 à 4 jours jusqu'à l'équilibre

- toutes les semaines pendant le 1<sup>er</sup> mois

- tous les 15 jours pendant le 2<sup>e</sup>— mois

- tous les mois

- - **quelle attitude en cas de surdosage asymptomatique**

*HAS avril 2008*

- posologie

- contrôle après modifications

- le lendemain si INR > 4

- idem instauration

- intérêt du N° de téléphone du patient

- hospitalisation en cas de risque individuel

# Suivi des traitements par les AVK

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement par AVK</li> <li>1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A<sup>2</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement par AVK</li> <li>5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

# Suivi du diabétique

- HbA1c
- EAL – créatinine  
    μalbumine/créatinine  
    urinaire

- **Suivi du diabétique (type II)**

*HAS avril 2007*

- - HBA1 tous les 3 mois (20% de nos patients)
- - EAL - Créatinine sérique  
Cockroft - MDRD  
MDRD après 60 ans et si surpoids  
Urée, inutile dépistage (suivi IRC, diurétiques - Anaes 2002)
- - rapport albumine créatinine urinaire MACR  
HAS mai 2011

Le calcul du rapport album inurie/créati ninurie sur un échantillon permet d'éliminer le risque d'erreur lié au recueil.

Les valeurs de référence (ANAES) pour ce rapport sont :

- |            |                                |
|------------|--------------------------------|
| < 2,0      | population normale             |
| 2,0 à 22,0 | microalbuminurie               |
| > 22,0     | protéinurie / macroalbuminurie |

# Carence en fer

- Ferritine
- CST - CRP - Numération sanguine

- **Carence en fer**  
*HAS mars 2011*
- - ferritine, si abaissée : carence en fer
- - CST - CRP
- - hémogramme

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de doser

- le fer sérique seul ;
- le fer sérique et la ferritine sérique (sans la transferrine)
- les récepteurs solubles de la transferrine, en dehors de rares situations qui relèvent d'une prise en charge spécialisée.
- Pas de réticulocytes, B12, folates, myélogramme

# Syndrome inflammatoire

- VS
- EPP – FIB
- CRP
- Profil protéique

- **Un point sur le syndrome inflammatoire**
- **Vitesse de sédimentation**
  - 15% des VS correctement effectuées sont erronées (faux + ou faux)
  - **causes d'augmentation de la VS sans inflammation**  
femme enceinte, gammopathies monoclonales, augmentations polyclonales des immunoglobulines (grippe, hépatopathie), anémies, microcytoses ...
  - **certains facteurs diminuent la VS**  
polyglobulies, macrocytoses, hypoprotéinémies
  - **difficultés d'interprétation**  
peu quantitative  
problèmes d'interprétation d'une VS à 30 ou 40 mm  
pour une VS à 80 mm, on peut avoir une inflammation légère (CRP= 14 mg/l) à intense (CRP = 70 mg/l )  
l'augmentation tardive et retour à la normale s'effectue en 2 à 6 semaines
- **Électrophorèse des protéines**
  - **c'est un examen sérai-quantitatif**  
chaque zone correspond à plusieurs protéines pouvant varier en sens opposé
  - **le diagnostic d'une inflammation est trop tardive**  
une CRP à 300 mg/l ne déforme pas le tracé.
  - **intérêt principal: détection d'un pic monoclonal**  
en fonction des situations dans lesquelles ces syndromes se retrouvent, dans certains cas, des hypothèses diagnostiques peuvent être évoquées .

- **Un point sur le syndrome inflammatoire** (SUITE)

- **Fibrinogène**

L'augmentation est très tardive, le retour à la normale est trop lent et ses variations sont peu spécifiques, ex. si CIVD, le fibrinogène est normal même s'il y a une inflammation.

- **CRP**

Augmente dès la 6<sup>e</sup>— heure, fois 500 à 1000, évolue rapidement. Non spécifique  
Quelques viroses sans CRP

- **Intérêt du profil protéique**

9 protéines (27 € - FERI + EPP 31€)

IgG IgA IgM C3 Orosomucoïde haptoglobine transferrine albumine préalbumine

**- détection de différents syndromes ou les éliminer:**

- inflammatoire
- réaction immunitaire
- dénutrition
- carence ou surcharge martiale insuffisance hépato-cellulaire ...

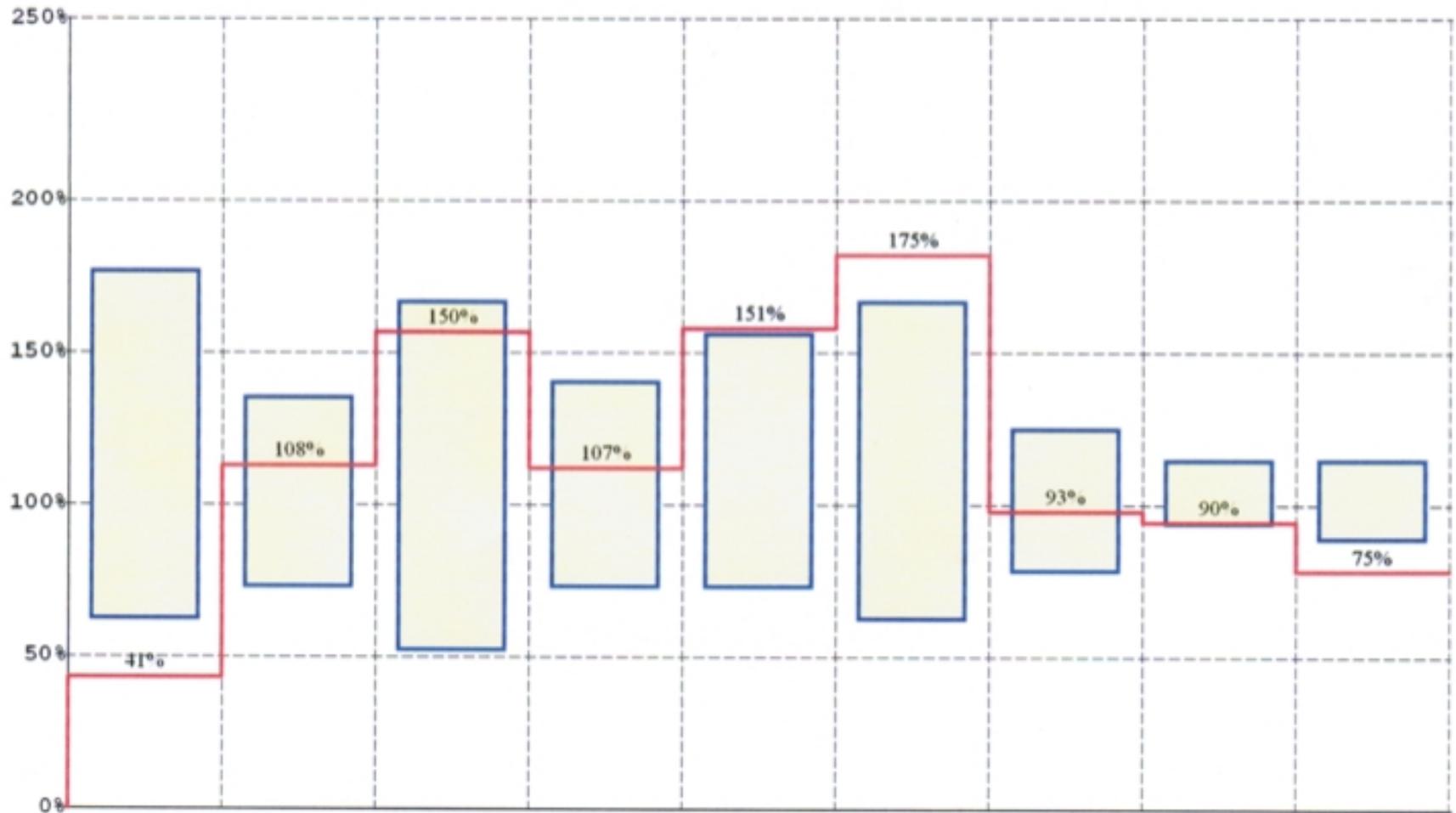
**- quantifier de façon précise ces variations :**

- la quantification est facilitée par l'expression en

**- hypothèses :**

en fonction des situations dans lesquelles ces syndromes se retrouvent, dans certains cas, des hypothèses diagnostiques peuvent être évoquées .

Ex: La procalcitonine augmente lors d'une infection bactérienne,  
elle diminue lors d'un syndrome inflammatoire.



	IGM	IGG	IGA	C3	ORO	HPT	TRF	ALB	PAB
Conc.	* 0,36	10,3	3,24	1,26	* 1,23	* 2,73	2,19	36,1	* 0,21
Inf.	0,52	6,7	1,08	0,82	0,57	0,94	1,75	35,9	0,24
Sup.	1,48	12,4	3,44	1,58	1,22	2,50	2,80	43,9	0,31
Unité	G/L	G/L	G/L	G/L	G/L	G/L	G/L	G/L	g/L

# Contraceptifs oraux

- cholestérol – triglycérides - glycémie
- toxoplasmose - rubéole
- selon antécédents et contexte

- **Bilan pré pilule**

*ANAES décembre 2004*

Avant **et** 3 à 6 mois après contraceptif

- Cholestérol - Triglycérides - Glycémie

- selon les antécédents et le contexte: bilan de risque de thrombose (mais pas en 1<sup>ère</sup> intention)

# Chlamydiae trachomatis

- Prévalence 5 à 10%
- Asymptomatique 50% H – 70%  
F
- Prélèvement
- Si positif : autres IST

- **Chlamydiae trachomatis**

*HAS juillet 2010*

- 5 à 10% de prévalence
- 50% asymptomatique chez l'homme (70% chez la femme)
- urines du le, jet chez l'homme (2 à 3 heures)
- écouvillon vaginal en auto-prélèvement
- pharyngé et/ou anal
- si positif rechercher autre IST

# Hypothyroidies

- diagnostic
  - TSH
  - FT4 – anti TPO
- surveillance
  - TSH

# Hyperthyroïdies

- diagnostic
  - TSH
  - FT4 – FT3 - anti TPO - Ac anti Rc TSH
- surveillance
  - TSH
  - FT3 - FT4 si aN

- Bilan thyroïdien

- Diagnostic et surveillance des hypothyroïdies

*HAS 1999*

- TSH

- En 2ème intention FT4, anti-TPO

- Surveillance TSH seule 6 - 12 mois

- Diagnostic et surveillance des hyperthyroïdies

*HAS février 2000*

- TSH

- En 2ème intention FT3, FT4, anti-Rc TSH, anti-TPO, étiologie

*HAS février 2000*

- Surveillance TSH et FT3 ou FT4 si aN au diagnostic tous les 3 — 6 mois (*Pas de consensus*)

# test ADN pour tout le monde ;-)



# L'Avis de l'Interniste

cas cliniques et réflexions autour  
de l'Hypothyroïdie Fruste et  
d'anomalies concernant le «Calcium».



Docteur Jean CHERFAN  
Médecine Interne Haguenau

# Une hypothyroïdie fruste est définie par :

- TSH  $>$  4mUI/L avec T4L élevée
- TSH  $>$  4mUI/L avec T4L normale
- TSH  $>$  4mUI/L avec T4L basse
- TSH  $<$  4mUI/L avec T4L élevée
- TSH  $>$  10MUI/l avec T4L basse

**L'hypothyroïdie fruste est définie par un taux de TSH > 4 mUI/L confirmé par un deuxième dosage à 1 mois sans anomalie de la concentration de la T4L**

# Adulte en dehors de la grossesse identifier les sujets à risque

signes cliniques évocateurs, goitre, hypercholestérolémie, antécédents thyroïdiens, auto-immunité thyroïdienne, irradiation cervicale, traitement à risque (amiodarone, lithium, interféron, autres cytokines...)

Dosage de TSH seulement chez les sujets à risque

TSH < 4mUI/L  
STOP !

TSH > 4mUI/L  
Contrôle à 1 mois  
TSH + T4L

TSH > 4 mUI/L  
+T4L normale

Doser AC anti-TPO  
influence probable sur la  
prise en charge

Si TSH très élevée  
chercher des  
interférences

TSH < 10mUI/L sans Ac  
anti-TPO : Contrôle TSH à  
6mois puis annuel en  
l'absence de  
normalisation

TSH < 10mUI/L +ac anti-TPO++,  
signes cliniques ou biologiques très  
évoqueurs, terrain à haut risque  
cardiovasculaire : envisager tt  
thyroxine

TSH > 10mUI/L  
Traiter les thyroxine cible TSH  
normale

# Prévalence

- Homme : 1,9%
- Femme : 3,3%
- Profil à risque :
  - âge sup à 60 ans
  - Antécédants thyroïdiens
  - Ttt à risque (Amiodarone, Lithium, Interferon)

# EVOLUTION

- 1/3 Normalisation
- 1/3 Stabilisation
- 1/3 Hypothyroïdie avérée

# **HYPOTHYROÏDIE FRUSTE CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

- Augmente le risque d'hématome rétro-placentaire
- Augmente le risque de prématurité
- Augmente le risque de détresse respiratoire
- Augmente le risque de fausse couche

Femme enceinte : Identifier les femmes à risque: signes évocateurs, contexte thyroïdien personnel ou familial, auto-immunité

Dosage de TSH seulement chez les femmes à risque

TSH < 3 mUI/L  
STOP !

TSH > 3mUI/L

Dosage  
TSH+T4L+Ac anti-TPO

TSH entre 3et4  
mUI/L  
T4L normale

TSH entre 3et4 mUI/L et Ac  
anti-TPO +

TSH > 4 mUI/L  
T4L normale  
hypothyroidie fruste

Surveillance mensuelle

Surveillance mensuelle  
traitement? Oui.

Traitement  
substitutif Cible :  
TSH normale < 2.5  
mUI/L

# L'HYPERCALCEMIE

Une femme de 60ans consulte pour asthénie évoluant depuis plusieurs mois, sans perte de poids.

Antécédant d'HTA bien équilibrée par un thiazidique. Examen clinique normal.

Au bilan biologique : NFS, CRP, ionogramme sanguin, créatinémie normaux. TSH normale. Calcémie à 2,80 mmol/L.

## Valeur de référence :

2,20 à 2,60 mmoles/litre  
(x40 =gr/litre)

# Classification des hypercalcémies

Sévérité		Calcémie sérique.
Légère		$< 2,88$ mmol/l
Modérée		2,88 à 3,5 mmol/l
Sévère		$> 3,5$ mmol/l

# Quels diagnostics évoquez-vous?

- Une métastase osseuse d'un cancer
- Une hyperparathyroïdie primaire
- Une sarcoïdose
- Myélome
- Une insuffisance rénale

Quels autres examens complémentaires biologiques demandez-vous?

- Albuminémie
- Calcium corrigée
- Phosphore sanguin
- Calciurie et phosphaturie de 24h.
- Vitamine D
- PTH

# Calcémie corrigée

= calcium sérique + (en cas d'hypoalbuminémie)  
ou – (en cas d'hyperalbuminémie) x0,02 mmol/l pour  
chaque gramme d'écart par rapport aux 40g/l  
d'albuminémie standard.

## Exemple :

- Pour un patient : calcémie sérique non corrigée de 2,75 mmol/l et une albuminémie à 48g/l :

$$\begin{aligned} \text{- Calcémie corrigée} &= 2,75 - (8 \times 0,02) \\ &= 2,59 \text{ mmol/l} \end{aligned}$$

# Fausse hypercalcémie:

- Déshydratation
- Traitement par immuno-globulines inhibition de la fraction du calcium aux protéines sériques
- Cirrhose
- Alcalose : réduit la fraction ionisée du Calcium sérique
- Dénutrition

# Suspicion d'hypercalcémie

- Coliques néphrétiques à répétition
- Fractures ostéoporotique inexplicées
- Pancréatite
- Chondrocalcinose

# Signes cliniques

- Nausées et vomissements
- Troubles cognitifs mineurs et modifications de l'humeur (syndrome dépressif)
- Constipation
- Myalgies et arthralgies modérées
- Léthargie
- Polyurie
- Céphalées

Les patients souffrant d'hypercalcémie aiguë sévère peuvent présenter les symptômes suivants

- Etat de choc

- Coma

- Insuffisance rénale

**Il s'agit alors d'une urgence médicale !**

Laquelle des affirmations suivantes concernant l'interprétation de la calcémie est exacte?

A) Dans la majorité des cas, une calcémie sérique de 2,8mmol/l est secondaire à une hyperparathyroïdie primaire .

B) Les pathologies myéloprolifératives, comme la thrombocytémie essentielle, peuvent induire une fausse hypercalcémie.

C) La déshydratation n'influence pas l'interprétation de la calcémie sérique .

D) L'état nutritionnel a une faible influence sur la calcémie sérique .

# Etiologies secondaires d'hypercalcémie

CAUSE

FREQUENCE

MECANISME

-Sarcoïdose



Affections communes



1-alpha hydroxylation de la 25 hydroxy-cholécalciférol dans le granulome sarcoïdosi- que

- Thyrotoxicose



Affection commune cause rare d'hypercalcémie

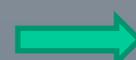


Augmentation de l'activité ostéoclastique

- Diurétiques thiazidiques



Utilisation commune



Réduit l'excrétion rénale tubulaire du calcium

- Traitement au lithium



Rare



Augmentation de la sécrétion de PTH

- Surdosage en vitamine D



Rare avec des doses <3000 IU/JOUR



L'utilisation excessive de suppléments pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose peut entraîner une hypercalcémie

- Immobilisation prolongées ou maladie de Paget



Cause rare d'hypercalcémie



Diminution de l'activité ostéoblastique (synthèse) avec activité ostéoclastique et réabsorption conservées

- Syndrome de Burnett



Rare. Associé à une insuffisance rénale



Ingestion excessive de calcium et d'alcalins

- Hypercalcémie hypocalciurique familiale



Rare (autosomique dominante)



Réduction de l'excrétion rénale tubulaire du calcium

- Trombocytémie essentielle



Rare



Artefactuelle in vitro : fuite du calcium à partir des plaquettes

Quels autres examens complémentaires biologiques demandez-vous?

- Albuminémie

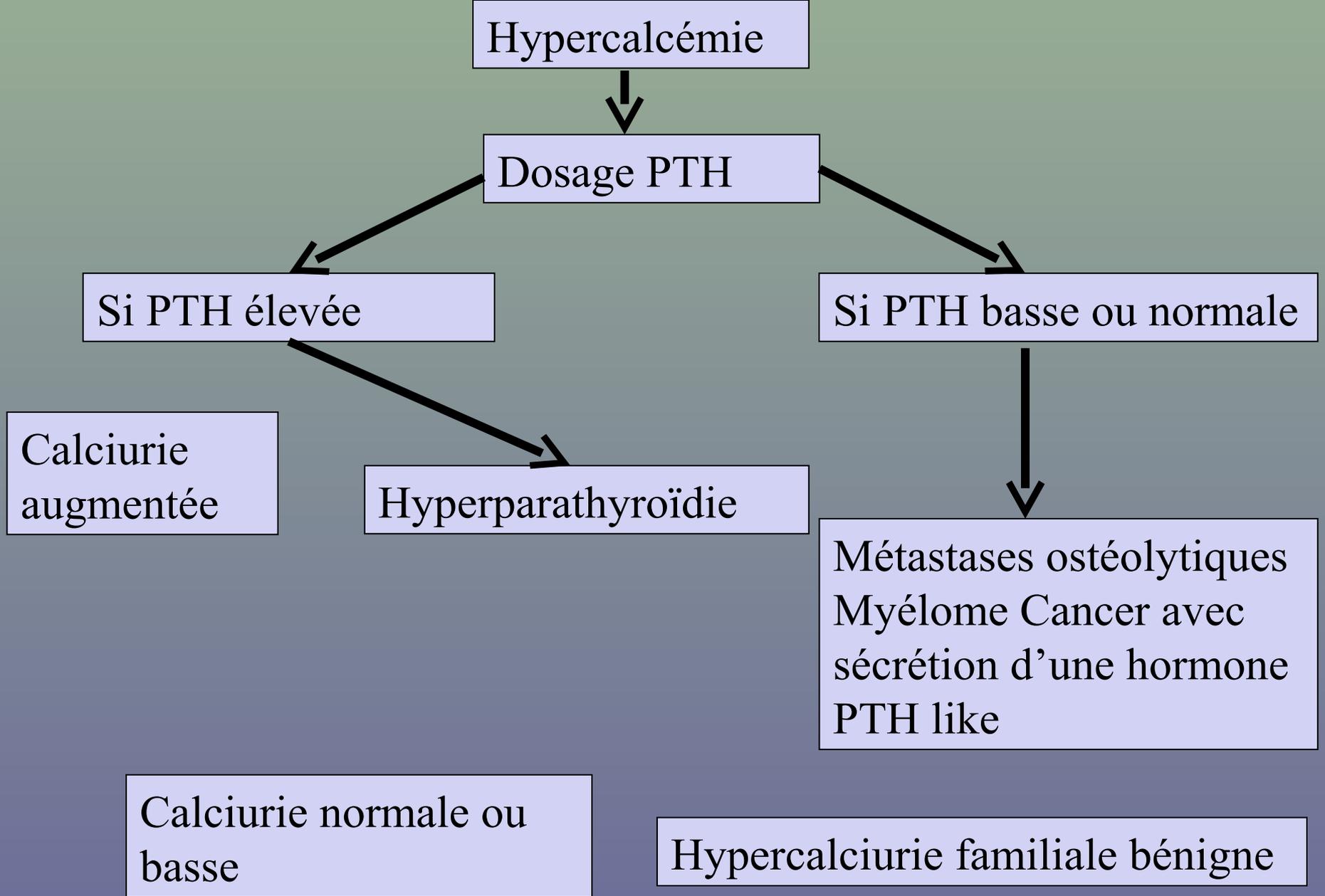
- Calcium corrigée

- Phosphore sanguin

- Calciurie et phosphaturie de 24h.

- Vitamine D

- PTH



Quels examens complémentaires allez-vous demander pour diagnostiquer et évaluer le retentissement de cette hyperparathyroïdie?

- ASP
- Echographie abdominale
- Scintigraphie osseuse
- Ostéodensitométrie
- Echographie cervicale

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie est confirmé. Avant toute exploration complémentaire, il faut s'assurer, même si le contexte clinique est peu évocateur, que cette hyperparathyroïdie ne s'intègre pas dans un cadre de néoplasie endocrinienne multiple.

Quelles autres pathologies devez-vous rechercher au minimum grâce à un examen clinique et un interrogatoire ?

- A) Diabète de type 1
- B) Hyperthyroïdie
- C) Adénome hypophysaire
- D) Phéochromocytome
- E) Insuffisance surrénalienne

## NEM 1

- Tumeurs endocrines  
pancréatiques (insulinome  
gastrinome)
- Adénome hypophysaire
- Tumeur surrénalienne
- Tumeurs endocrines
- Hyperplasie des parathyroïdes

Gène responsable : ménine

## NEM 2

- Cancer médullaire de la  
thyroïde
- Phéochromocytome  
bilatéral

Gène responsable :  
Gène oncogène :RET

## Critères opératoires :

Calcémie  Calcémie supérieure à 0,25mmol par rapport à la normale

Calciurie  Supérieure à 10mmol/24heures

Age  < 50 ans

Dmo  T score < -2,5

Clairance créatinine  < 30 %

# Conclusion :

- L'hypercalcémie est une anomalie fréquente et curable. Non traitée, elle entraîne une morbidité et une mortalité importante.
- Les causes les plus communes d'hypercalcémie sont les processus néoplasiques et l'hyperparathyroïdie primaire.
- Les biphosphnates constituent l'élément principal du traitement de l'hypercalcémie d'origine néoplasique, tandis que la chirurgie des parathyroïdes est le traitement le plus efficace pour l'hyperparathyroïdie primaire.

# Fonctions du calcium :

- métabolisme osseux
- fonction neuro-musculaire

# Lieu de stockage :

- 99% dans les os

- Une proportion beaucoup plus réduite est stockée dans les tissus mous et le compartiment liquidien extra-cellulaire

# Régulation du flux de calcium :

- Parathormone
- Calcitonine
- Vitamine D

# La parathormone PTH

- Régule la calcémie extracellulaire en agissant au niveau du tubule rénal distal
- Favorise la libération du calcium osseux
- Favorise la conversion de la vitamine D en calcitriol

# LA PTH

- Stimulée par la  $\searrow$  du calcium ionisé
- Inhibée par la  $\nearrow$  du calcium ionisé et par la calcitonine

# La calcitonine

- Diminue le taux de calcium extracellulaire
- Antagoniste de la PTH
- Stockée dans les cellules C de la thyroïde