Grande journée de Charleroi 15 janvier 2010

Cas cliniques en biologie clinique: quoi de neuf docteur?

M.Lambert

Cas N°1: bilan phospho-calcique

- Femme 64 ans
- Polyarthrite rhumatoide
  - R/ methylprednisolone 5mg/j
- Densitométrie: T-Score -2,0
- Quel bilan utile?
  - Ostase?
  - Cross laps?
  - Vit.D?
  - Calcémie?

Cas n°1: Bilan phospho-calcique

- Facteurs de risque ostéoporose :
  - Femme de 64 ans
  - Ménopause (date?)
  - Hormonothérapie substitutive ?
  - Corticothérapie au long cours
  - ODM : T-score -2,0 (ostéopénie selon OMS)
  - ↑ marqueurs biologiques du turn-over osseux (Ostase, CTX)?
  - Carence en Vit.D?
  - Calcémie : ≠ marqueur du turn-over osseux! anomalie incidente?

- Intérêt du dosage des marqueurs du turn-over osseux

1. OSTASE :

- immunodosage simple, fiable, sensible et spécifique de la phosphatase alcaline osseuse sérique, marqueur de l'activité ostéoblastique
- ↑ si turn-over osseux accéléré (os = équilibre constant formation/résorption)
- Indications :
  - **Suivi de l'ostéoporose post-ménopausique sous traitement: diminution précoce (3-6 mois vs 2 ans avec ODM)- facteur prédictif de gain de masse osseuse et de prévention fracturaire – évaluation de la compliance**

- Indications (suite)
  - Maladie de Paget : chute plus rapide et plus importante sous traitement vs phosphatases alcalines totales
  - Diagnostic et suivi des métastases osseuses du cancer prostatique, avec le PSA (vs scinti os)
  - Ostéodystrophie rénale avec hyperparathyroïdie secondaire par ↓ 1,25(OH)2D3 (vs PTH)
- Avantages
  - Peu ou pas de variations circadiennes
  - Pas influence de la fonction rénale
  - Interférence possible avec phosphatases alcalines hépatiques (faux positifs)
  - Dosage remboursé

2. CROSS-LINKS/CROSS-LAPS

- Ponts aldéhydes entre les résidus lysine et hydroxyproline du collagène)
- Reflet de la dégradation du collagène et de la résorption osseuse plus sensible que ODM
- Télopeptide C-terminal du collagène I (matrice protéique de l'os) : CTX sérique et urinaire
- Marqueur plus précoce (3-6 mois) que ODM (changements significatifs après 1 à 2 ans de traitement seulement)
- Valeur prédictive du risque fracturaire?

- Intérêt du dosage de la vitamine D
  - 25(OH)D3
  - Reflet des apports (≠ 1,25(OH)2D3)
  - Carence fréquente, surtout en hiver
  - A traiter +/- supplément calcique (1,25 g/j)
- Dosage de la calcémie
  - À corriger pour l'albuminémie
  - Calcémie mg/dl = calcémie + (4-albuminémie g/dl)
  - Ou dosage du calcium ionisé

CHIMIE COURANTE

CREATININE	0,73	mg/dL	0,50 - 0,90
ACIDE URIQUE	4,5	mg/dL	2,4 - 5,7

IONOGRAMME

SODIUM	141	meq/l	136 - 145
POTASSIUM	4,4	meq/l	3,5 - 5,1
CHLORURES	106	meq/l	98 - 107
BICARBONATE ARTERIEL	18		22 - 29
CALCIUM	10,7	mg/dL	8,6 - 10,2
Calcium ionis, (calcul,)	4,9	g/l	4,0 - 5,0
PHOSPHORE	3,1	mg/dL	2,7 - 4,5
MAGNESIUM	2,1	mg/dL	1,6 - 2,6

PROTEINES

PROTEINES TOTALES	6,6	g/dl	6,4 - 8,3
DOSAGE D'ALBUMINE	4,5	g/dl	3,5 - 5,2

BILAN PHOSPHOCALCIQUE

PARATHORMONE	76	pg/ml	12 - 65
VIT D 1.25 DI(OH)	22	ng/ml	30 - 100

Déficience : < 10 ng/ml
Insuffisance : 10 - 30
Toxicité : > 100

BILAN THYROIDIEN

TSH	1,22	micro u/ml	0,30 - 4,00

ENVOIS EXTERIEURS

METABOLISME PHOSPHO-CALCI

Ostase	12	mcg/l	6 - 26
Cross laps	263	pg/ml	< 580

< Référence = 1102881231 >

VOLUME URINE
3100 mL
Temps de r,colte UR
24 Heures
CREATININE URINE
22.0 mg/dL [28,0 - 217,0]-
CALCIUM URINE
9.8 mg/dL
CREATININE URINES 24 H.
682 mg/24H [740 - 1570] -
CALCIUM URINES 24 H.
304 mg/24H [100 - 300] +
RAPPORT CALCIUM:CREATININE U 445 mg [90 - 220]

Cas n°1 : vignette clinique

- Hypercalcémie vraie modérée (calcémie corrigée 10,3 mg/dl – Ca^{++} 4,9 mg/dl)
- Hypercalciurie (304 mg/24 h- Ca/créat >0,15)
- Hyperparathyroïdie primitive
  - Anomalie fréquente :
    - incidence ~ 7/1000
    - ↑ avec l'âge – pic 70-75 ans
    - 2.5 ♀/ 1♂
  - Facteur de risque supplémentaire de l'ostéoporose
  - ≠ contre-indication au traitement par Vit D si carence
  - Ici forme fruste à suivre (calcémie/6 mois - marqueurs turn-over osseux – ODM)

Cas N° 2: le métabolisme du fer…

- Homme 54 ans
- Que faire devant une ferritine modérément élevée?

Causes fréquentes hyperferritinémie

- Syndrome métabolique avec obésité abdominale, stéatose hépatique (NASH), dyslipidémie, intolérance glucidique (insulino-résistance) et HTA
- Alcoolisme chronique (même sans cirrhose) - ↓ après 15j de sevrage
- Syndrome inflammatoire
- Hépatopathies aiguës et chroniques (virales, auto-immunes,…)
- Néoplasies (cancer solides, hémopathies malignes)
- Hémolyse

Causes fréquentes hyperferritinémie

- Hémochromatose autosomique récessive débutante (mutation C282Y et H63D du gène HFE)
  - Prévalence +++
    - La plus fréquence des maladies autosomiques récessives
    - Homozygote 2-5 % (1/300 en France)
    - Hétérozygote 10-15 %

HEMOGLOBINE	11.8	g/dl	[14 - 18]
HEMATOCRITE	34.3	%	[41 - 54]
ERYTHROCYTE	3.3	x10exp12/litre	[4,4 - 6]
Biologie médicale / Microbio			
vérifié après incubation préalable à 37°C			
MCV	104	fl	[80 - 99]
MCH	35.8		[26 - 32]
MCHC	34.4	g/dl	[32 - 36]
GB	9.9	x10exp9/litre	[4 - 10]
NEUTROPHILES RELATIF	67.4	%	[45 - 70]
LYMPHOCYTES RELATIF	25.1	%	[20 - 50]
MONOCYTES RELATIF	4.3	%	- 12]
Eosinophiles (%)	2.6	%	[0 - 5]
BASOPHILES RELATIF	0.6	%	[0 - 4]
NEUTROPHILES	6666	/µl	[2000 - 7500]
LYMPHOCYTES	2482	/µl	[1500 - 4000]
Eosinophiles	257	/µl	[40 - 400]
PLAQUETTES	336	x10exp9/litre	[150 - 400]
MPV	7.9	fl	[6 - 13]
FERRITINE	572		[30 - 400]
VITAMINE B12	254		[150 - 1000]
ACIDE FOLIQUE SERIQUE	6.0		[1,7 - 17,0]
CRP	0.59	mg/dL	[0 - 0,50]
PHOSPHATASE ALCALINE	309		[100 - 270]
Phosphatase osseuse antigène			
21 µg/l [3 - 19] ++			
Y-GT	351		[8 - 49]

Cas n°2 : vignette clinique

- ♂ 54 ans
- Ferritine 572 ng/ml
- γGT 351 U/L
- VGM 104 µ³
- = alcoolisme chronique (stéatose ?)

Biologie de base face une hyperferritinémie

- Fer et transferrine sériques – saturation Tf
- Saturation Tf>45-50% = hémochromatose (bilan génétique)
- LDH - GOT - GPT - γGT - PAlc - bilirubine
- Glycémie - Hb A1C - profil lipidique - ac. urique
- Hémogramme, haptoglobine
- CRP

Cas N°3: biologie de la maladie inflammatoire digestive?

- Homme 29 ans
- Maladie de Crohn
- Insuffisance rénale probablement d'origine médicamenteuse (néphrite interstitielle) (prise de 5ASA)
- Dosage de la calprotectine: 1628 ng/g de selles.

HEMOGLOBINE	12.3	g/dl	[14 - 18]
HEMATOCRITE	38.2	%	[41 - 54]
ERYTHROCYTE	4.23	x10exp12/litre	[4,4 - 6]
MCV	90	fl	[80 - 99]
MCH	29.2		[26 - 32]
MCHC	32.3	g/dl	[32 - 36]
GB	7.3	x10exp9/litre	[4 - 10]
NEUTROPHILES RELATIF	67.4	%	[45 - 70]
LYMPHOCYTES RELATIF	20.9	%	[20 - 50]
MONOCYTES RELATIF	8.0	%	- 12]
Eosinophiles (%)	3.2	%	[0 - 5]
BASOPHILES RELATIF	0.5	%	[0 - 4]
NEUTROPHILES	4920	/µl	[2000 - 7500]
LYMPHOCYTES	1526	/µl	[1500 - 4000]
Eosinophiles	234	/µl	[40 - 400]
PLAQUETTES	263	x10exp9/litre	[150 - 400]
MPV	7.6	fl	[6 - 13]
UREE	0.58	g/l	[0,15 - 0,45]
CREATININE	20.0	mg/l	[5 - 12]
ACIDE URIQUE	84	mg/l	[35 - 72]
SODIUM	145	meq/l	[136 - 146]
POTASSIUM	4.95	meq/l	[3,5 - 5]
CALCIUM	4.44	meq/l	[4,05 - 5,20]
PHOSPHORE	34	mg/l	[20 - 50]
CRP	0.96	mg/dL	[0 - 0,50]
Index d'hémolyse du sérum	0	mg/dL	- 15]
Index ictérique du sérum	1	mg/dL	- 2]
Index de turbidité du sérum	9	mg/dL	- 30]

Cas n°3: calprotectine fécale (CF)

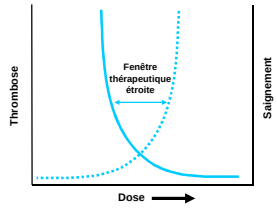
- Protéine (Ca-Zn) en forte concentration dans les neutrophiles, libérée en cas d'inflammation
- Intérêt clinique : dosage de la CF dans les IBD
- Dosage par ELISA (VN<50µg/g)
- Outil diagnostique dans les diarrhées chroniques de l'enfant et de l'adulte (DD IBS) - sensiblité 93%, spécificité 96%
- Meilleure sélection des patients pour endoscopie (↓ colonoscopies 67% adultes- 35% enfants)
- Valeur pronostique : suivi réponse au traitement et activité de la maladie (rechute)

Cas N° 4:
Et pour éviter les prises de sang:

- Femme de 54 ans
- Tétralogie Fallot avec cyanose et décompensation cardiaque chronique
- Saturation 02: 75%
- Accès de FA transitoires et AVC à répétition
- Intolérance majeure AAS, Sintrom
- Est sous Fraxodi 0,6
- Quelle alternative, évitant les contrôles biologiques et tenant compte des intolérances?

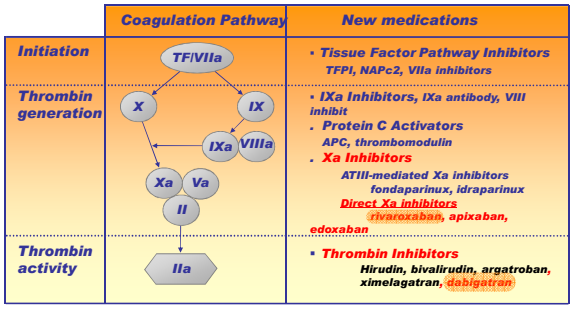
Antivitamine K

- Variabilité dépendant facteurs génétiques et environnementaux
- Multiples interactions médicaments et alimentation
- Monitoring contraignant
- Index thérapeutique étroit
- Efficacité et sécurité dépendent de la qualité du contrôle de l'INR.



Ansell *et al.*, *Chest* 2004; Hirsh *et al.*, *Chest* 2004

Nouveaux agents…



DABIGATRAN ETEXILATE (Pradaxa®)

- Inhibiteur thrombine, actif par voie orale
- Dose fixe, pas de monitoring
- Prodrogue, convertie par estérase sérique et hépatique; 36% liaison protéique
- Pas interaction alimentaire
- Action rapide : Cmax : 2-4 h
- T1/2 : 17-20 heures; élimination rénale
- Indépendant cyt P450 (≠ polymorphisme génétique des AVK)
- Interaction avec glycoprotéine P (amiodarone, verapamil, kétoconazole)

RIVAROXABAN (Xarelto ®)

- Inhibiteur facteur Xa, actif par voie orale
- Dose fixe, pas de monitoring
- Action rapide; Cmax : 2-4 h
- T1/2 : 7-11 h
- Elimination mixte : rénale (1/3) et métabolisation hépatique (2/3)(élimination bilio-fécale 50%, rénale 50%)
- Pas interaction alimentaire
- Interactions médicamenteuses peu nombreuses (inhibiteurs Cyt3A4 : ketoconazole, inhibiteurs protease) et glycoprotéine P

Nouveaux Anticoagulants

- Administration orale.
- Dose fixe, sans monitoring.
- Pas d'interaction alimentaire.
- Interactions médicamenteuses réduites.
- Selon les cas, profil efficacité/sécurité équivalent ou supérieur aux AVK
- Possibilité de choisir la molécule ou la posologie en fonction du profil individuel du patient : recherche d'une efficacité accrue ou d'un risque hémorragique moindre, pathologies ou médications associées.
- Antidote si surdosage (= saignement) ? PPSB?

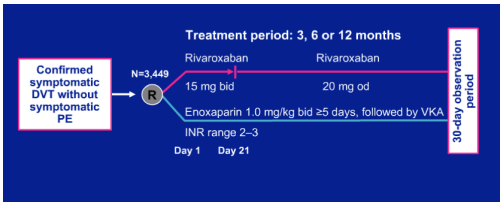
Nouveaux Anticoagulants

Status Janvier 2011

Molécule	Prévention Orthopédie			Fibrillation auriculaire			R/TVP EP		
	Data	AMM	Disp/ Rb	Data	AMM	Disp/ Rb	Data	AMM	Disp/ Rb
Dabigatran Pradaxa®	+	+	+	+	USA Canad	-	+	-	-
Rivaroxaban Xarelto®	+	+	+	+	-	-	+ TVP	-	-

Rivaroxaban et TVP

Einstein - DVT

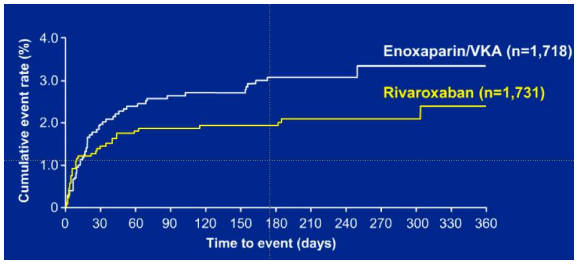


Einstein investigators N Engl J Med 2010

Rivaroxaban

Einstein - DVT

Efficacité : récidive TVP/EP, mortalité

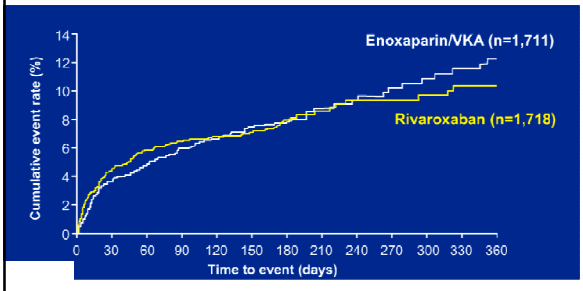


Einstein investigators N Engl J Med 2010

Rivaroxaban

Einstein - DVT

Sécurité : hémorragies graves



Nouveaux Anticoagulants

Molécule	Prévention Orthopédie		Fibrillation auriculaire		TVP EP	
	Efficacité	Risque Hémorrag	Efficacité	Risque Hémorrag	Efficacité	Risque Hémorrag
Dabigatran Pradaxa®	=	=	300 mg ↗ 220 mg =	= ↘	=	↘
Rivaroxaban Xarelto®	↗	=	↗ ?	=	=	=

Cas N° 5: interpréter des résultats:

- Homme 76 ans
- Dégradation de l'état général avec troubles du comportement.
- Polyarthralgies
- Comment interpréter la biologie?

- Albumine : 4140 mg/dL (v.n. 3500-5200).
- C.R.P. : 0,46 mg/dL (v.n. 0,00-0,60).
- Préalbumine : 31 mg/dL (v.n. 20-40).
- Indice - hémolyse : Négatif Indice - ictère : Négatif Indice - lipémie : Négatif
- TSH (3 EME GEN) : 1,46 µUI/mL (v.n. 0,27-4,20).
- Waaler rose 164 u.i./ml (<20) – Facteur rhumatoide 119 (<14)
- FAN négatif
- Anti CCP3 – anti-citrulline : négatif

Cas n°5: facteur rhumatoïde +

- IgM (IgG ou IgA) anti-IgG/Fc
- Waaler-Rose ou Latex (IgG coated)

1. Affections rhumatismales – connectivites (FAN +)
   - PR 80-90% (négatif dans formes débutantes→ dosage Ac anti-peptides citrullinés)
   - Sjögren 75%
   - LED 30-40%
   - MCTD (SHARP) 50%
   - Sclérodermie 33%

Cas n°5: facteur rhumatoïde +

2. Hypergammaglobulinémie
   - Monoclonale : Waldenström
   - Polyclonale :
     - Infections chroniques (endocardite lente, Tbc, brucellose, parasitose…)
     - Hépatopathies chroniques (CBP, HBV, HCV et cryoglobulinémie mixte
     - Stimulation antigénique post-vaccination
     - Fibrose pulmonaire idiopathique – sarcoïdose
3. Population normale : 5-10% - titres faibles
   Prévalence ↑ avec âge (25-30% > 70 ans)