

Enseignement de Formation Continue

Séance du vendredi 23 octobre 2009

Docteur Edmond RENARD

Docteur en médecine – Spécialiste en biologie clinique et en médecine nucléaire

et

Monsieur Salah LALI

Pharmacien spécialisé en biologie clinique

1^{ère} partie :

Dr Edmond Renard

- Pourquoi y a-t-il une discordance entre les valeurs de référence, mentionnées par le laboratoire et le taux souhaité pour minimaliser le risque cardiovasculaire ?
- Rappel de recommandations actuelles (BLP et NCEP)
- Variabilité inter jours de la cholestérolémie d'un même individu
- Hypocholestérolémie, oui ou non, à partir de quelle valeur ?

- Vitamine D, discordance entre valeurs de référence et taux souhaité
- Rappel des effets démontrés de la vitamine D
- Effets non classiques de la vitamine D
- Etude de Joan Lappe, diminution risque de cancer chez patients recevant forte dose de VD

- Faut il dépister l'hémochromatose ? Quand et comment ?
- Le coefficient de saturation de la transferrine, un test simple pour le dépistage de l'hémochromatose

- Cinétique des différents marqueurs de la cardiopathie ischémique
- La troponine, un test cardiospécifique

- Les marqueurs de l'insuffisance cardiaques
- Intérêt et limite du dosage de NT proBNP

- Fréquence de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'HTA, données nouvelles
- Un test simple pour dépister l'hyperaldostéronisme primaire, le rapport aldostérone/Rénine

- DFG, clearance de la créatinine ou formule (MDRD ou Cockcroft)

- DFG, choix d'une formule, MDRD ou Cockcroft
- Polyarthrite rhumatoïde, rappel clinique
- Ac antiCCP, nouveau marqueur de la PR

2ème partie :

Monsieur Salah LALI

La thrombophilie

Ce terme signifie une tendance particulière à faire des thromboses
Origine ?

Classification :

- Thrombophilies héréditaires.
- Thrombophilies acquises.
- Thrombophilies mixtes.

Diagnostic d'une thrombose :

- Biologique
- Clinique

Importance de l'anamnèse :

Quand faire un bilan de thrombophilie ?

Le Bilan biologique d'une thrombophilie.

Que faut-il prescrire ?

Interprétation des résultats.

La biologie moléculaire

Les nouveaux remboursements

Histoire de la biologie moléculaire.

Principe.

Applications.

Modalité de prélèvements.

Les nouveaux remboursements de l'INAMI dans le domaine de la biologie clinique.

- Article 24
- Article 24 bis
- Article 33 bis

.

La grippe

H1N1 variant

Apport du laboratoire

Généralités sur les virus de la grippe

Les différentes méthodes de diagnostic de la grippe

En pratique :

- Recherche de l'antigène viral
 - Prélèvement
 - Sensibilité
 - Délais

- Recherche du génome viral
 - Prélèvement
 - Sensibilité
 - Délais

Cholestérol

Le cholestérol est indispensable au maintien de la structure et de la fonction de la membrane cellulaire. Il est également l'élément de base de la synthèse des hormones stéroïdiennes.

La cholestérolémie varie en fonction du sexe, de l'âge et du mode de vie.

Les valeurs de référence ne représentent pas un reflet de la réalité, mais un objectif qu'il est souhaitable d'atteindre. A titre indicatif, chez un individu de 35 à 45 ans :

- Taux souhaitable : <1.9 g/l.
- Risque modéré : 1.9 à 2.4 g/l
- Risque élevé : >2.4 g/l

La cholestérolémie est directement corrélée au risque coronaire. La démonstration la plus convaincante a été apportée par l'étude MRFIT portant sur 356 222 hommes de 35 à 57 ans. Pour une cholestérolémie entre 1.8 et 2.5 g/l, chaque augmentation du taux de cholestérol de 1 mg (0,001 g) entraîne une augmentation de risque de 1.4 %.

Les variations inter jours de la cholestérolémie sont assez importantes (variation de la cholestérolémie si l'analyse est répétée chez le même individu chaque jour à la même heure pendant x jours). CV inter jours 5%, CV analytique 0.5%. Cela signifie que si nous répétons le dosage du cholestérol chaque matin chez un individu qui a un taux moyen de 2.2 g/l, les résultats peuvent osciller entre 2 et 2.4 g/l. Les valeurs de référence sont plus basses chez l'enfant, plus élevées chez les personnes âgées, plus élevées l'hiver que l'été, nettement plus élevées pendant la grossesse.

Il est recommandé de faire la mesure lorsque :

- Le patient est dans un état métabolique stable, et a gardé son alimentation habituelle au cours des 2 semaines précédents la prise de sang.
- De ne prendre de décision que sur 2 analyses, séparées au moins par 1 semaine.
- Faire un contrôle 3 mois après un événement critique (infarctus, infection, traumatisme), car toutes ces conditions provoquent un abaissement du cholestérol.

Bilan lipidique complet : On a longtemps considéré que seul le cholestérol total devait être mesuré au cours d'un examen de screening. Cependant, les dernières recommandations du NCEP conseillent de faire d'emblée un bilan lipidique complet avec dosages du cholestérol, des triglycérides, du cholestérol HDL et calcul du cholestérol LDL.

Sur le plan fondamental, la pathogénie de l'athérosclérose est beaucoup mieux connue.

La responsabilité du LDL cholestérol circulant dans l'initiation et la pérennisation de l'inflammation au niveau des parois artérielles et dans le processus de formation et d'instabilité de la plaque athéromateuse est bien démontrée.

Dès lors le cholestérol LDL est un meilleur reflet du risque que le cholestérol total.

La réalisation d'un bilan lipidique complet requiert un jeûne de 12 heures.

La maladie coronaire est multifactorielle. L'athérosclérose est aggravée par des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe masculin, hérédité) et modifiables (tabac, HTA, LDL cholestérol, diabète, obésité, sédentarité).

Les grandes études d'intervention médicamenteuse ont permis de faire évoluer les bases de la prévention cardiovasculaire sur les points suivants:

- La prévention secondaire s'adresse également aux patients atteints d'une autre maladie vasculaire athéromateuse (AVC, AIT, AOMI)
- Une diminution du risque primaire d'AVC a été démontrée.
- L'efficacité de la prévention a des effets démontrés chez les sujets de 70 à 80 ans.
- Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier du traitement préventif au décours de l'accident aigu.

LDL cholestérol :

Le LDL cholestérol peut être soit mesuré, soit estimé via la formule de Friedewald :

Cholestérol LDL calculé = Cholestérol total – (cholestérol HDL + triglycérides/5).

Cette formule est généralement utilisée par les laboratoires. En effet, le dosage simultané des cholestérols LDL et HDL n'est pas autorisé, et le cholestérol HDL n'est pas suffisamment précis après calcul. La formule n'est pas applicable si les triglycérides sont >4 g/l.

Les recommandations concernant le niveau de LDL cholestérol à ne pas dépasser ont régulièrement diminué ces dernières années.

En 2004, le BLC (Belgian Lipid Club) recommandait de ne pas dépasser le taux de 1.15 g/l (1g/l si plusieurs facteurs de risque).

Les dernières recommandations du NCEP (National Cholestérol Education Programme) sont encore plus sévères : Ne pas dépasser 1 g/l (0.7 g/l chez les patients à haut risque)

HDL cholestérol : Les recommandations 2004 du BLC sont :

- Hommes > 0.4 g/l
- Femmes > 0.46 g/l

Un grand nombre d'enquêtes épidémiologiques mettent l'accent sur la relation inverse qui existe entre le taux de HDL cholestérol et le risque d'athérosclérose. La valeur du HDL cholestérol peut être exprimée en la comparant au cholestérol total. L'enquête de Framingham a étudié le risque en fonction du rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL : Homme : Rapport 5 = Risque moyen

Rapport 9.6 = Risque multiplié par 2

Rapport 23.4 = Risque multiplié par 3

Femme : Rapport 4.4 = Risque moyen

Rapport 7.1 = Risque multiplié par 2

Rapport 11 = Risque multiplié par 3

L'hypocholestérolémie peut être définie par une cholestérolémie < 1.30 g/l chez le patient de plus de 30 ans. Elle peut être génétique (quelques formes sévères), iatrogène ou secondaire.

Les causes principales d'hypocholestérolémie secondaire sont : malabsorption digestive, dénutrition, insuffisance hépatique, hyperthyroïdie, infarctus, infection, traumatisme.

Le risque lié à l'hypocholestérolémie est très discuté. Elle a été incriminée dans divers cancers. Dans le cancer du côlon, on observe une diminution de la cholestérolémie au stade infraclinique (5 ans avant).

Elle a été observée lors de certains cancers du cerveau, du poumon et lors de syndromes myéloprolifératifs. Diverses études observationnelles vont dans ce sens.

Mais cette hypocholestérolémie favorise t'elle le cancer ou est ce que ces cancers induisent une hypocholestérolémie ??? Le seul moyen d'y répondre serait de pratiquer des études d'intervention randomisées. A ma connaissance, aucune étude de ce type à ce jour.

La dépression et autres désordres affectifs (suicide, violence...) ont également été associées à une hypocholestérolémie, mais les résultats sont beaucoup plus controversés que pour le cancer.

Mise à jour 2009, Dr Edmond Renard

VITAMINE D

La vitamine D existe sous 2 formes :

- Vitamine D3 (cholécalférol), synthétisée par la peau, retrouvée dans de rares sources alimentaires d'origine animale (poissons gras)
- Vitamine D2 (ergocalciférol) qui est la vitamine D contenue dans les plantes.

Les traitements à base de vitamine D sont soit à base de VIT D3, soit à base de VIT D2.

En laboratoire d'analyse, les kits existants sur le marché dosent soit la VIT D3, soit le total VIT D2 + VIT D3. Le laboratoire doit choisir un kit dosant VIT D2 + VIT D3, sans quoi les patients recevant uniquement de la VIT D2 conservent un taux faible de VIT D.

- La vitamine D est hydroxylée une première fois en 25OH VITD par le foie (non régulé).

Elle est ensuite hydroxylée une seconde fois par le rein en 1,25(OH) VITD (régulé).

La 25OH VITD est la forme de réserve, mais elle exerce également des effets biologiques propres. Sa concentration est 500 à 1000 fois plus importante que celle de la 1,25OH VITD.

La 1,25OH VITD est la forme active. Sa concentration est régulée, notamment par la PTH.

En cas déficit modéré en VITD, la PTH entraîne une transformation plus importante de 25OH VITD en 1,25OH VITD, ce qui permet de maintenir un taux satisfaisant de VITD active, malgré une diminution des réserves (c à d de 25OH VITD). Il est actuellement consensuel de doser la 25OH VITD (reflet des réserves), plutôt que la 1,25OHVITD (sauf cas rares).

Effets de la vitamine D.

Effets démontrés de la vitamine D : Son rôle le mieux connu est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Un déficit profond peut avoir pour conséquence un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins profond entraîne une diminution de l'absorption intestinale du Ca et donc une tendance hypocalcémique. Celle-ci induit une hyperparathyroïdie secondaire qui stimule le remodelage osseux et qui à long terme contribue à l'ostéoporose du sujet âgé.

Une métaanalyse réalisée en 2005, randomisée, à l'aveugle, contre placebo a conclu à une diminution du risque fracturaire pour une dose de VITD de l'ordre de 800 UI/j (aucun effet antifracturaire n'a été noté dans les études qui utilisaient 400 UI/j)

Effets « non classiques » de la vitamine D : La répartition géographique de l'incidence du rachitisme et de l'ostéomalacie est bien connue. Une répartition géographique similaire a été identifiée pour un certain nombre de pathologies (diabète type I, SEP, cancers de la prostate, du colon et du sein, HTA). Par ailleurs, on sait que de très nombreuses cellules, n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os, expriment la 1-alpha hydroxylase et possèdent le récepteur cytosolique VDR (récepteur de la 1,25OHVITD). Le rôle exact de la vitamine D pour ces tissus reste inconnu. On peut supposer que certaines pathologies puissent être influencées, au moins en partie, par une insuffisance en VITD, même en l'absence de signes osseux.

- **Vitamine D et fonction musculaire** : Plusieurs études (d'observation) ont retrouvé une association très significative entre taux faible de VITD et faiblesse musculaire du sujet âgé (sarcopénie). D'autres études (d'intervention) ont montrés qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés.

- **Vitamine D et cancers** : Une étude récente (JM Lappe), réalisée chez plus de 1100 femmes ménopausées ayant reçu soit un placebo, soit Ca seul, soit Ca + VIT D (1100 UI/j), a montré une réduction de 60% du risque de cancer (ensemble des cancers) dans le groupe Ca + VIT D par rapport au groupe placebo. Notons cependant que cette étude n'était pas planifiée pour étudier le risque de cancer. Le nombre de cas de cancers (20/288 et 13/446) était assez faible. Ces résultats nécessitent une confirmation par de nouvelles études qui utiliseront de fortes doses de vitamine D, avec ou sans Ca, pendant une longue durée.

Une explication de cet effet antitumoral pourrait être que dans certains tissus, la 1,25OH VITD régule certains gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, et stimule d'autres gènes qui eux induisent l'apoptose des cellules tumorales

- **Vitamine D et système immunitaire** : De nombreuses études observationnelles, non confirmées à ce jour par des études d'intervention, sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise. Ces études montrent une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes (diabète type I, SEP, PR) lorsque la concentration en VITD est basse.

- **Vitamine D et système cardiovasculaire** : Plusieurs études observationnelles rapportent une association risque CV et concentrations basses en VIT D. Mais ici, plus qu'ailleurs, il faut se garder de conclusions trop hâtives, car obésité et sédentarité sont des facteurs de risque CV, et ils sont particulièrement associés à des taux faibles de VIT D.

Valeurs de référence, taux souhaité de vitamine D :

- Depuis 2000, de nombreux experts ont discuté le fait que les normes de la VITD sont inadaptées, et que les supplémentations recommandées sont insuffisantes.
- Lorsqu'un biologiste établit des valeurs de référence, il fait en général un dosage chez un grand nombre de sujets en bonne santé, et il calcule un intervalle de référence qui correspond à 95% de la population. Si nous étudions la limite basse de la concentration en VITD à la manière des biologistes (95% de la population belge bien portante), elle est de 10 ng/ml. Cliniquement, cela correspond aux patients à risque d'ostéomalacie ou de rachitisme.
- Certains experts ont proposé de définir l'insuffisance en VITD par les concentrations à partir desquelles il peut exister des effets délétères pour l'os. Cette manière de travailler est assez inhabituelle pour les biologistes. Divers experts se sont réunis en table ronde en 2005. Ils ont estimé que le taux souhaité se situe entre 30 et 80 ng/ml.
- Risque intoxication si taux > 150 ng/ml (il est conseillé de ne pas dépasser 100 ng/ml)

Correction d'une insuffisance en VITD, maintien statut vitaminique optimal.

Des experts connus (Holick, Souberbielle) proposent le schéma suivant :

Si taux < 10 ng/ml, 4 ampoules de 100 000 unités toutes les 2 semaines pendant 2 mois.

Si taux 10 à 20 ng/ml, 3 ampoules de 100 000 unités à prendre toutes les 2 semaines (6 sem).

Si taux 20 à 30 ng/ml, 2 ampoules de 100 000 unités à prendre toutes les 2 semaines (4 sem).

Pour assurer le maintien d'une concentration sérique > 30 ng/ml, prescrire selon la compliance du patient, 100 000 unités tous les 2 à 3 mois ou 800 à 1200 unités par jour (800 ou 1200 ?, varie selon les experts).

Remarques :

- Des doses plus faibles de vitamine D (par exemple 400 unités / jour) sont considérées comme insuffisantes.

- Importance d'un bilan phosphocalcique de départ, de manière à détecter une hypercalcémie et une hyperparathyroïdie primaires et de manière à connaître le statut vitaminique de départ.

(Mise à jour 2009, docteur Edmond Renard)

HEMOCHROMATOSE (RECHERCHE SYSTEMATIQUE ?)

L'hémochromatose est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer avec pour conséquence le dépôt de cet élément (contenant des radicaux libres) au niveau de différents organes (foie, cœur, peau, pancréas). Elle est la maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle est rare dans les populations africaines et asiatiques.

Sa transmission est autosomale récessive. Dans nos régions, sa fréquence à l'état homozygote est de l'ordre de 1/300 et la fréquence du portage à l'état hétérozygote est de 1/10.

Le degré d'expression clinique de cette anomalie est variable. La pénétrance chez les homozygotes est de 35 à 50%. L'homme est plus souvent atteint que la femme (3/1).

Les premiers symptômes biologiques apparaissent généralement vers 25 ans chez l'homme, 30 ans chez la femme. La maladie est souvent découverte vers 50 ans, après plusieurs années d'accumulation silencieuse de fer.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une fatigue générale, des arthralgies, une mélanodermie, hépatomégalie, diabète, insuffisance gonadique, cardiomyopathie.

Dépistage biologique aisé : Augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (stade 1), puis élévation de la ferritine (stade 2).

Il est conseillé de faire au moins une fois dans sa vie, entre 25 et 35 ans, une prise de sang avec détermination du coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine.

Il faut rechercher une hémochromatose en cas de diabète sucré, de cardiomyopathie, de fatigue, d'ennuis sexuels, d'état dépressif, d'anomalies inexplicables du bilan hépatique.

DD en cas d'élévation du coefficient de saturation de la transferrine :

Saturation de la transferrine : Normal 25 à 45%

Un taux normal (< 45%) permet d'écarter une hémochromatose sous réserve qu'il n'existe pas de syndrome inflammatoire associé (CRP normale) ou d'hémolyse (haptoglobine normale).

Un taux > 60% chez l'homme (> 50% chez la femme) évoque une hémochromatose génétique, mais il n'est pas spécifique.

L'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine témoigne d'une surcharge en fer (si CRP normale et absence d'hémolyse), cette surcharge peut aussi être due à : insuffisance hépatocellulaire, éthylisme, surcharge en fer par supplémentation excessive, excès de fer d'origine hématologique (anémies hémolytiques, dysérythropoïèses, thalassémie).

Une recherche génétique est recommandée lorsque le coefficient de saturation de la transferrine est élevé.

Le dépistage génétique systématique n'est pas conseillé.

Un patient sur 300 est positif, mais le taux de pénétrance chez les patients d'une mutation est assez faible (35 à 50%). Les premières manifestations sont tardives, vers 30 ans.

Le dépistage génétique est onéreux, et les réactions des individus sont très variables (indifférence ou panique)

Un dépistage génétique familial est recommandé (frères et sœurs d'une personne atteinte, 25% de positifs).

Le diagnostic de l'hémochromatose génétique repose sur une recherche d'une mutation du gène HFE du chromosome 6 par biologie moléculaire. La mutation la plus fréquente est C282Y à l'état homozygote (85%). On peut également observer une mutation H63D à l'état homozygote (3%). Les patients hétérozygotes ne sont pas atteints sauf lorsque les mutations H63D et C282Y sont associées (8%).

Il existe d'autres causes génétiques d'hémochromatose (beaucoup plus rares).

A envisager uniquement si tableau clinique évocateur et gène HFE normal.

Hémochromatose juvénile de type 2A (mutation du gène HVJ) ou de type 2B (mutation du gène HAMP), les mutations du gène Tfr2, les anomalies de la ferroportine (gène SLC40A1), l'atransferrinémie, l'acéruлоplasminémie, etc..

Le degré de surcharge en fer est déterminé sur base de l'IRM et de la ferritine.

L'hepcidine est un peptide produit par le foie. Il constitue le régulateur central du fer dans l'organisme. Son mécanisme d'action a été décrypté en 2005. Elle contrôle l'absorption du fer au niveau intestinal et la réutilisation du fer via le système réticulo-endothélial.

L'hepcidine agit en se liant à la ferroportine (exporteur du fer au niveau des entérocytes et des macrophages). Elle induit ainsi l'internalisation et la dégradation de la ferroportine.

Chez le sujet normal, l'hepcidine est diminuée en cas de besoin accru en fer (anémie, hypoxie). Elle est sécrétée en cas d'inflammation ou d'excès de fer.

Il est aujourd'hui bien démontré qu'un certain nombre de pathologies sont directement associées à une dérégulation de la production d'hepcidine. Les maladies de surcharge en fer sont associées à un défaut d'hepcidine. Les anémies de l'inflammation sont liées à une production excessive d'hepcidine.

L'hepcidine apparaît aujourd'hui comme le déterminant commun des hémochromatoses génétiques.

Ses perspectives diagnostiques et thérapeutiques sont très importantes.

A ce jour, il n'existe pas de technique permettant le dosage de l'hepcidine en routine.

Mise à jour, 2009, docteur Edmond Renard

LES MARQUEURS CARDIAQUES

1. LES CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES

La définition anatomopathologique de l'infarctus est la nécrose de la cellule. La découverte de marqueurs très sensibles, telle la troponine qui peut détecter un infarctus de 1 gr a conduit à élargir le cadre de l'infarctus du myocarde à l'angor stable (dans l'angor instable ou angor d'effort, il n'y a pas de nécrose cellulaire).

- Le sus-décalage du segment ST traduit une souffrance ischémique de toute l'épaisseur du myocarde (ischémie transmurale) en rapport avec l'ischémie complète d'une artère coronaire.

Il est démontré que l'ischémie myocardique est en partie réversible dans les 12 premières heures lorsqu'on rétablit un flux artériel. Toutes les études ont montré que le gain de la reperfusion coronaire est inversement proportionnel au délai écoulé.

Dans le contexte d'une douleur angineuse prolongée, ne cédant pas à la trinitrine, et s'accompagnant d'un **sus-décalage de ST, il ne peut être question d'attendre le résultat des marqueurs biologiques** pour rétablir le flux artériel dans l'artère coronaire.

- Les syndromes coronaires aigus, sans sus-décalage de ST traduisent habituellement l'existence d'un rétrécissement coronaire serré mais non occlusif. Le résultat des marqueurs biologiques prend ici toute son importance dans un but diagnostique et pronostique.

La troponine a une grande valeur pronostique. En présence d'une troponine élevée, il est recommandé de faire une coronarographie (et une revascularisation coronaire) assez rapide.

La CPK : présente après 3 à 6H, pic après 24H, retour à la normale après 72H.

Elle n'a pas de spécificité d'organe, présente dans les muscles squelettiques, les muscles cardiaques, et aussi le cerveau, le rein, le foie et le pancréas.

Elle est élevée en cas de nécrose du myocarde, et aussi de dystrophie musculaire, de myopathie, de myosite, d'hypothyroïdie, de rhabdomyolyse, de traumatisme, d'injection IM, d'exercice physique intense, et lors de la prise de certains médicaments (statines)

Les normes sont plus élevées chez le sujet africain que chez le sujet caucasien.

La CKMB : présente après 3 à 6H, pic après 24H, retour à la normale après 72H.

Dans le sérum, > 95% de CKMM et < 5% de CKMB, la répartition est similaire dans le muscle strié, dans le myocarde 25 à 45% de CKMB et 55 à 75% de CKMM

On utilise actuellement des techniques immunométriques pour le dosage de CKMB.

Les valeurs doivent être confrontés aux normes (en valeur absolue) et aux CPK totales.

Les techniques immunométriques sont plus sensibles, mais les unités sont différentes de celles de la CPK totale, il est donc difficile de déterminer le % de CKMB par rapport à CPK.

La sensibilité de CKMB (dosage immunométrique) est de 93 à 98%, sa spécificité est de 98%

La myoglobine : présente après 1 à 3H, pic après 6 à 9H, retour à la normale après 24 à 36H.

Elle est localisée essentiellement dans le cytosol des cellules musculaires et cardiaques, sans différence de structure selon la localisation. Sa concentration augmente indistinctement en cas d'atteinte des muscles squelettiques et des muscles cardiaques. Du fait de sa précocité (1 à 3H) et de sa non spécificité, elle est utilisée comme marqueur d'exclusion.

Elle est également un bon marqueur pour suivre l'efficacité d'un traitement revascularisation)

La troponine (T/I) : présente après 4 à 8H, pic après 24H, retour à la normale après 7 à 10J.

C'est un marqueur spécifiquement myocardique. Elévation en cas d'infarctus, d'angor stable, d'insuffisance cardiaque, myocardite, péricardite, sepsis, prise médicaments cardiotoxiques.

C'est aussi le marqueur rétrospectif. Son taux est bien corrélé au degré d'atteinte myocardique

REMQ : Faux positifs lors du dosage de la troponine T chez +/- 10% des insuffisants rénaux (kits de 1^{ère} génération), mais les kits de 2^{ème} génération ont gagnés en spécificité.

2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

La prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge, l'âge moyen étant de 74 ans. Le vieillissement de la population explique sa prévalence croissante.

Le premier signe hémodynamique de l'insuffisance cardiaque est l'augmentation de la pression ventriculaire gauche, qui va ensuite retentir sur la circulation pulmonaire.

Les peptides natriurétiques sécrétés en réponse à une augmentation de la pression ont pour rôle d'augmenter la filtration glomérulaire, la natriurèse, et de diminuer les résistances vasculaires

périphériques. Le BNP est le peptide natriurétique sécrété au niveau des ventricules (oreillettes pour ANP, endothélium vasculaire pour CNP), ce qui explique qu'il soit l'indicateur le plus sensible et le plus spécifique parmi les peptides natriurétiques.

BNP et/ou NT proBNP? BNP = hormone sécrétée par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à un étirement. Il est produit à partir du clivage d'une prohormone, le proBNP, en deux peptides, le BNP (forme active) et le NT proBNP (forme inactive).

Demi-vie BNP = 20 minutes, demi-vie NT proBNP = 60 à 120 minutes.

En pratique courante, le NT proBNP est plus aisé à doser que le BNP.

NT proBNP se conserve 72H à T° ambiante, peut être dosé sur sérum ou EDTA

BNP se conserve 4H à T° ambiante, nécessite EDTA.

NT pro BNP éliminé par voie rénale, et donc élevé en cas d'IR (ce n'est pas le cas du BNP)

Le NT proBNP est un marqueur sensible de la dysfonction ventriculaire gauche chez les patients atteints d'insuffisance ventriculaire.

Son élévation est proportionnelle à la sévérité de l'insuffisance cardiaque (critères cliniques ou critères échocardiographiques).

Il est un marqueur pronostique de la morbidité et de la mortalité.

Il permet d'optimiser la prise en charge et le suivi thérapeutique.

Il est utile pour le diagnostic étiologique de la dyspnée aigue.

Il est également synthétisé au niveau du ventricule droit, et est augmenté dans les pathologies pulmonaires avec retentissement cardiaque.

Il est éliminé par voie rénale, sa concentration est plus élevée en cas d'insuffisance rénale.

Il augmente également en cas de pathologie ischémique, mais assez tardivement. Dans ce cas, il est utilisé pour sa valeur pronostique (pas d'intérêt pour le diagnostic).

Les valeurs de référence varient assez fortement avec l'âge et le sexe (beaucoup plus élevées chez les sujets âgés et chez les femmes). Cela rend son interprétation difficile.

Exemple d'interprétation : Insuffisance cardiaque aiguë, étiologie d'une dyspnée

VPN (valeur prédictive négative) 98% si < 300 ng/l quel que soit l'âge

VPP (valeur prédictive positive) 90% si > 450 ng/l avant 50 ans

si > 900 ng/l de 50 à 75 ans

si > 1800 ng/l après 75 ans.

17% des patients se situent dans la zone grise

Mise à jour 2009, Docteur Edmond Renard

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Avant 2000, sur 1000 patients hypertendus, 940 étaient étiquetés hypertension essentielle, 50 cas néphropathie, 5 cas sténose de l'artère rénale, 2 cas phéochromocytome, 2 cas hyperaldostéronisme primaire et 1 cas autre pathologie endocrine.

L'amélioration des connaissances et des outils de dépistage a modifié cette statistique. Actuellement, sur 1000 patients hypertendus

- 40 à 120 cas d'hyperaldostéronisme primaire
- 3 cas phéochromocytomes
- 7 autres causes endocrines.
- 50 néphropathies
- 5 sténose artère rénale

Plusieurs études récentes ont démontré la prévalence plus élevée de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), variant entre 4 et 12% selon les études.

Une surestimation de la prévalence de l'HAP dans certaines de ces études est possible. Elle pourrait être due à une sélection de patients atteints d'hypertension sévère et réagissant mal au traitement. Cependant l'une de ces études a été limitée aux patients hypertendus de 1^{ière} ligne, le % observé a été de 14.4%.

Hyperaldostéronisme primaire (HAP) :

Les HAP sont dus soit à un adénome (1/3 cas), soit à une hyperplasie bilatérale (2/3 cas). Le tableau classique (avant 2000) associait HTA, hypokaliémie (< 3.5 mEq/l), et kaliurèse élevée (> 30 mEq/l).

Des études récentes ont démontré que l'hypokaliémie est rarement retrouvée (9 à 37%). L'aldostérone est élevée (> 15 ng/dl), et l'ARP est basse (< 1 ng/ml.h).

Le dépistage de l'Hyperaldostéronisme primaire se base sur les dosages combinés d'aldostérone et de l'activité rénine plasmatique (ARP) et surtout sur le rapport entre les 2.

Le rapport aldostérone/rénine (ou rapport A/R) est considéré actuellement comme le meilleur dépistage de l'HAP. Un rapport A/R > 25 doit faire suspecter le diagnostic, un rapport A/R > 50 est quasi diagnostique.

De nombreux médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension perturbent ce rapport. - La spironolactone doit être arrêtée 6 semaines avant

- Les inhibiteurs de l'EC, les sartans, les bêta-bloquants, les diurétiques (autres que spironolactone) et les AINS doivent être stoppés 4 semaines avant le dosage

Si le traitement hypotenseur ne peut être interrompu, utiliser les alpha-bloquants.

Une éventuelle hypokaliémie doit être corrigée avant le dosage.

REMQ : Un taux élevé d'aldostérone associé à un taux élevé d'ARP est fréquent, il est généralement secondaire à une hypovolémie ou à une hyponatrémie. Dans ces cas, il n'y a pas d'HTA. Les hypersécrétions primitives de rénine s'accompagnent d'une HTA (parfois sévère). Elles sont dues à une sténose de l'artère rénale ou à une tumeur juxta glomérulaire.

Les phéochromocytomes :

Les phéochromocytomes sont des tumeurs des cellules chromaffines de la médullosurrénale (phéochromocytomes) ou ectopiques (paragangliomes).

Ils sont parfois associés à des néoplasies endocriniennes multiples.
Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypersécrétion de catécholamines.
Les dosages sanguins sont peu contributifs (1/2 vie très courte, conditions de prélèvement très difficiles à respecter). Les dosages urinaires sont les plus utilisés.

**Le dosage des métanéphrines urinaires est le plus sensible et le plus spécifique.
Les catécholamines sont également utiles. Les VMA sont moins discriminants.
Ces dosages nécessitent un recueil des urines acidifiées de 24H.**

Par ailleurs la chromogranine A plasmatique est souvent élevée.

Le syndrome de Cushing :

L'HTA est présente chez 2/3 des patients.
L'attention peut être attirée par l'obésité facio-tronculaire, l'érythrose du visage et du tronc, les vergetures, la mélanodermie, une asthénie intense, des troubles sexuels, un état dépressif, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Le dépistage biologique se fait par:

- **Dosage du cortisol le matin (et l'après midi, perte du rythme nyctéméral)**
- **Dosage du cortisol urinaire de 24H (reflet du cortisol libre)**

A compléter éventuellement par dosage ACTH et test de freination à la dexaméthasone.

Autres causes endocriniennes d'HTA :

- Acromégalie, HTA due essentiellement à l'hypervolémie. **Si suspicion, doser GH, IGF1** (aussi dénommé somatomédine C), éventuellement HGPO avec dosage de la GH.

- Hyperthyroïdie, HTA essentiellement systolique par augmentation du débit cardiaque, pas véritable HTA. **Si suspicion, doser TSH et T4 libre.**

Mise à jour, 2009, docteur Edmond Renard

DFG (Débit de filtration glomérulaire)

Le dosage sérique de la créatinine est un marqueur courant, mais il manque de sensibilité. La créatinine varie en fonction de l'apport alimentaire protidique, de la masse musculaire et de l'exercice musculaire. Elle diminue en début de grossesse.

La clearance de la créatinine est plus sensible que le dosage de la créatinine. Elle a été la seule méthode couramment utilisée pendant de nombreuses années pour estimer le DFG. Le calcul de la clearance nécessite une récolte exacte des urines de 24H.

La clearance de l'inuline (méthode isotopique) est la méthode de référence. Elle n'est pas utilisable en routine. Elle est indépendante de l'alimentation et du métabolisme musculaire. Comme toute clearance, elle nécessite également une récolte exacte des urines de 24H.

Le dosage sérique de la cystatine C. La cystatine C est produite à un débit constant par les cellules nucléées. Elle est librement filtrée par les glomérules. Elle est ensuite réabsorbée puis catabolisée par les cellules tubulaires. Sa concentration sérique ne dépend que du DFG.

Estimation du DFG par une formule (Cockcroft et MDRD).

L'utilisation de ces formules est aisée, elle ne nécessite pas une récolte des urines de 24H. L'estimation systématique par les laboratoires du débit de filtration glomérulaire lors du dosage sérique de la créatinine a permis au corps médical de se rendre compte de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique en particulier chez les sujets polyopathologiques.

Le MDRD prend en compte : Créatinine, sexe, âge, origine ethnique (x 1.21 chez les noirs).

Le Cockcroft prend en compte : Créatinine, sexe, âge, poids.

NB : Chez l'obèse, la masse musculaire n'est pas corrélée au poids.

Cockcroft ou MDRD, quelle formule choisir ?

Le NKDEP (National Kidney Disease Education Program) recommande le MDRD.

Des études comparant le DFG (établi par la méthode de référence, clearance de l'inuline), le Cockcroft et le MDRD ont démontrés que le MDRD était généralement préférable au Cockcroft.

Le MDRD est mieux corrélé au DFG chez l'homme et le Cockcroft est mieux corrélé chez la femme. Chez les plus de 60 ans, MDRD estime mieux le DFG pour les 2 sexes. Lorsque la fonction rénale est altérée, l'estimation par le MDRD est plus correcte pour les 2 sexes. Cockcroft estime mieux le DFG chez les sujets minces, MDRD estime mieux le DFG chez les patients obèses.

Interprétation du DFG :

> 90 ml/min	Fonction rénale normale
60 à 90 ml/min	Insuffisance rénale légère
30 à 60 ml/min	Insuffisance rénale modérée
15 à 30 ml/min	Insuffisance rénale sévère
< 15 ml/min	Insuffisance rénale terminale

Mise à jour 2009, Dr Edmond Renard

(POLY)ARTHRITE RHUMATOÏDE, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La PR est une maladie inflammatoire progressive, auto-immune, caractérisée par des érosions osseuses progressives et une destruction des cartilages articulaires. Elle est fréquente, sa prévalence est de 0.8 à 1% de la population. Elle concerne 4 femmes pour 1 homme.

En l'absence de traitement, son évolution se caractérise par la survenue de déformations articulaires sévères et douloureuses, touchant surtout les mains et les pieds.

Le clinicien dispose depuis quelques années d'options thérapeutiques supplémentaires, les biothérapies (anti TNF alpha). Un diagnostic établi rapidement et une identification rapide des patients à risque d'évolution sévère jouent un rôle déterminant sur le résultat thérapeutique.

Les principaux tests biologiques :

Syndrome inflammatoire : VS

CRP

Alpha2 globulines et gammaglobulines.

Latex et/ou Waaler-Rose ???

Une pratique ancienne, surtout répandue en France et en Belgique, consistait à combiner 2 techniques pour la recherche du FR, réaction au latex et réaction de Waaler-Rose (réaction d'hémagglutination). Le but était de combiner un test sensible (Latex) et un test spécifique (Waaler-Rose). Mais le Waaler-Rose est trop tardif, il ne permet pas de diagnostic précoce, essentiel en cas de PR. Sa spécificité est nettement moindre que celle des Ac anti-CCP. Le Waaler-Rose n'a plus sa raison d'être aujourd'hui.

La recherche du facteur rhumatoïde :

Rôle capital dans la recherche de l'arthrite rhumatoïde

Sensibilité 60% (phase initiale)

80% (arthrite confirmée)

Spécificité limitée, souvent positive dans d'autres pathologies inflammatoires

et même chez des personnes âgées, en bonne santé.

Trois techniques de sensibilité et spécificité comparables, sont utilisées pour la recherche du FR (IGM anti IGG): Latex, ELISA, néphélogéométrie.

L'ELISA permet également la recherche d'IGG et IGA anti IGG.

Les Ac anti-CCP2 : Ac anti-peptides cycliques citrullinés.

De nombreux anticorps +/- spécifiques de l'arthrite rhumatoïde ont été décrits ces quarante dernières années. Ac anti kératine, Ac anti périnucléaire, Ac anti filagrine, puis Ac anti CCP1 (1^{ière} génération). Actuellement, on recherche les anti CCP2 (2^{ième} génération) qui contiennent un mélange de différents peptides citrullinés. .

Sensibilité 60% (phase initiale)

75% (arthrite confirmée)

Spécificité beaucoup meilleure que celle du FR (> 95%). Ils sont

également retrouvés dans 3 à 7% des Gougerot Sjörgren et 5 à 15% des rhumatismes psoriasiques.

La présence de facteurs rhumatoïdes est indépendante de la présence d'Ac anti-CCP2

Les Ac anti CCP2 ont un potentiel complémentaire à celui du facteur rhumatoïde.

Il est conseillé de combiner les 2 techniques.

Les Ac antiCCP2 sont souvent présents avant même la manifestation de la symptomatologie de l'arthrite rhumatoïde. Des études récentes faites chez des donneurs de sang, avant symptômes ont montrés 35% Ac anti CCP2 positifs, et 23 de FR positifs.

Les Ac anti-CCP fournissent le meilleur **pronostic d'érosion articulaire**. Ils pourraient être utilisés pour identifier les patients à risque de développer une forme très agressive.

Le suivi thérapeutique doit se faire à partir du FR.

Les thérapies actuelles ne semblent pas modifier de manière significative le taux des Ac anti-CCP, bien que les résultats restent contradictoires à ce jour.

Les FR baissent très rapidement sous traitement efficace, permettant ainsi un suivi à cours terme de l'évolution de la PR.

Mise à jour, 2009, docteur Edmond Renard