

# Table des matières

<b>Avant-propos de la deuxième édition</b> .....	<b>V</b>
<b>Liste des auteurs</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XXVII</b>
<b>Chapitre 1 Les marqueurs biologiques, définitions et concept</b> .....	<b>1</b>
<b>Michel Sève, Alain Favier</b>	
1 ■ Qu'est-ce qu'un marqueur biologique ? .....	3
2 ■ Comment un paramètre biochimique devient un marqueur ? .....	3
3 ■ Les différentes catégories de marqueurs.....	4
3.1. Les marqueurs de risque .....	4
3.2. Les marqueurs d'exposition .....	4
3.3. Les marqueurs des systèmes de défense .....	4
3.4. Les marqueurs de statut nutritionnel .....	4
3.5. Les marqueurs de polymorphisme génétique .....	4
3.6. Les marqueurs prédictifs .....	5
3.7. Les marqueurs diagnostiques .....	5
3.8. Les marqueurs de suivi thérapeutique .....	5
3.9. Les marqueurs de pronostic .....	5
4 ■ Les critères et l'évaluation d'un marqueur biologique .....	5
5 ■ Les limitations des marqueurs biologiques.....	6
6 ■ La recherche de nouveaux marqueurs .....	7
<b>Chapitre 2 Dosage des marqueurs biologiques par immunoanalyse</b> .....	<b>9</b>
<b>Jean François Benoist, Daniel Biou, Didier Chevenne</b>	
1 ■ Un bref historique des développements de l'immunoanalyse .....	11
1.1. Période initiale (~ 1860-1935) .....	11
1.2. Quelques mots sur la réaction Ag/Ac en milieu liquide : courbe de précipitation d'Heidelberger .....	11
1.3. Immunoprécipitation en milieu gélifié (~ 1860-1935).....	12
1.4. Immunoprécipitation en milieu liquide (~ 1930-2011).....	12
1.5. Immunoanalyses avec marqueur (1959-2011).....	12

2 ■ Immunoprécipitation en milieu liquide et détection par néphélométrie (IN) ou turbidimétrie (IT) .....	12
2.1. Principe .....	12
2.2. Paramètres modulant les critères de performance d'un dosage en IT/IN .....	13
2.3. Avantages et inconvénients des techniques par IT/IN .....	13
2.4. Marqueurs en biochimie clinique dosés par IN ou IT .....	14
3 ■ Immunoanalyses avec Ag ou Ac marqués .....	14
3.1. Immunoanalyses en phase hétérogène .....	15
3.2. Immunoanalyses en phase homogène .....	17
4 ■ Génération du signal et systèmes de détection .....	19
4.1. Limites de détection des immunoanalyses .....	19
4.2. Marqueurs radioactifs .....	19
4.3. Marqueurs enzymatiques : « enzyme immunoassay : EIA » .....	20
4.4. Marqueurs directement fluorescents .....	22
4.5. Marqueurs directement chimiluminescents .....	24
4.6. Marquage amplifié par le système streptavidine/avidine-biotine .....	26
4.7. Marquage par la protéine A .....	26
5 ■ Interférences dans les immunodosages .....	27
5.1. La réaction croisée .....	27
5.2. Interférences par des Ac .....	30
5.3. Interférence par excès d'Ag : effet crochet « hook effect » .....	32
5.4. Autres types d'interférences (liste non exhaustive) .....	33
5.5. Problèmes liés à la standardisation .....	35
6 ■ Automatisation de l'immunoanalyse .....	35
7 ■ Principaux biomarqueurs actuellement dosés par immunoanalyse .....	36
8 ■ Évolutions récentes et futures de l'immunoanalyse .....	36

## Chapitre 3 Enzymologie clinique 39

Jean-Marc Lessinger

1 ■ Considérations générales sur l'enzymologie clinique .....	41
1.1. Les origines et causes de variations des enzymes dans le plasma .....	41
1.2. Sélection d'une enzyme comme marqueur .....	42
1.3. Approches analytiques pour la détermination d'une enzyme .....	42
1.4. Mesure d'une activité enzymatique .....	42
1.5. Expression de la concentration d'activité enzymatique .....	45
1.6. Mesure d'isoenzymes .....	46
1.7. Standardisation en enzymologie clinique .....	46
1.8. Facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats .....	48
1.9. Macroenzymes .....	49
2 ■ Exemples d'activités enzymatiques fréquemment déterminées en pratique courante .....	49
2.1. Aminotransférases .....	49
2.2. Créatine kinase .....	50
2.3. Lactate déshydrogénase .....	51
2.4. Phosphatase alcaline .....	52
2.5. $\gamma$ -Glutamyltransférase .....	53
2.6. $\alpha$ -Amylase et lipase .....	54

## Chapitre 4 Biologie et essais cliniques 59

Jean-Marie Bard, Murielle Cazaubiel, Adeline Filliâtre

1 ■ Définitions .....	61
2 ■ L'environnement normatif et réglementaire des essais cliniques .....	61
2.1. Les Bonnes Pratiques Cliniques .....	61
2.2. Les autres normes de qualité .....	63
2.3. Les textes réglementaires français .....	65

3 ■	Le rôle et les engagements du biologiste dans le cadre des essais cliniques .....	67
3.1.	Place du laboratoire dans les essais cliniques .....	67
3.2.	Le choix d'un référentiel de qualité.....	67
3.3.	Le choix des marqueurs .....	68
3.4.	Les engagements du biologiste.....	69
3.5.	Le suivi des essais .....	69
3.6.	La question des collections d'échantillons biologiques .....	70
<b>Chapitre 5</b>	<b>Méthodologies innovantes d'analyse des gènes et des génomes</b> .....	<b>71</b>
	<b>Antoinette Lemoine, Laurent Metzinger</b>	
1 ■	Le matériel génétique.....	73
1.1.	ADN génomique.....	73
1.2.	ARNm et ARN régulateurs .....	73
2 ■	Les méthodes « classiques » d'analyse des gènes .....	74
2.1.	ADN : Southern blot, PCR, séquençage et clonage.....	74
2.2.	ARN : RT-PCR .....	75
3 ■	Les méthodes innovantes d'analyse des gènes .....	75
3.1.	Séquençage à haut débit.....	75
3.2.	Automatisation, puces à ADN.....	75
4 ■	Les applications basées sur les technologies des puces à ADN.....	77
4.1.	Génomique .....	77
4.2.	Transcriptomique, puces à ADNc.....	77
<b>Chapitre 6</b>	<b>Protéomique et métabolomique</b> .....	<b>83</b>
	<b>Bruno Baudin, Jean-François Benoist</b>	
1 ■	Protéomique.....	85
1.1.	Introduction.....	85
1.2.	Les méthodes d'étude .....	86
1.3.	Les applications actuelles et nouvelles technologies .....	88
2 ■	Métabolomique .....	91
2.1.	Introduction.....	91
2.2.	Les méthodes d'étude .....	92
2.3.	Deux approches complémentaires sont utilisées dans l'étude du métabolome .....	94
<b>Chapitre 7</b>	<b>Les marqueurs biochimiques de l'inflammation</b> .....	<b>99</b>
	<b>Jean-Louis Beneytout, Pascale Vergne-Salle, Bertrand Liagre</b>	
1 ■	Physiopathologie de la réaction inflammatoire .....	101
2 ■	Les marqueurs biochimiques de la réaction inflammatoire .....	101
2.1.	Critères d'un bon marqueur biochimique de l'inflammation .....	102
2.2.	La vitesse de sédimentation .....	102
2.3.	Les protéines de l'inflammation.....	103
2.4.	Électrophorèse des protéines .....	107
3 ■	Examens complémentaires, recommandations et perspectives .....	108
3.1.	Dépistage d'un syndrome inflammatoire .....	108
3.2.	Diagnostic d'une pathologie associée.....	108
3.3.	Suivi thérapeutique de maladies inflammatoires ou infectieuses .....	109
3.4.	Variations divergentes de certaines protéines de l'inflammation .....	109
3.5.	Actualités et perspectives.....	109

4 ■ Principales étiologies à l'origine du syndrome inflammatoire .....	111
4.1. Pathologies infectieuses .....	111
4.2. Les maladies systémiques .....	111
4.3. Les pathologies néoplasiques .....	111
4.4. Les autres causes .....	111

## Chapitre 8 Marqueurs d'oxydation des biomolécules et systèmes de défense antioxydants — 113

**Dominique Bonnefont-Rousselot, Jean-Louis Beaudoux, Patrice Thérond**

1 ■ Rappels physiologiques et physiopathologiques .....	115
2 ■ Marqueurs biochimiques de l'oxydation des lipides, des protéines et des acides nucléiques .....	115
2.1. Schéma général .....	115
2.2. Marqueurs de l'oxydation des lipides .....	115
2.3. Marqueurs de l'oxydation des protéines .....	123
2.4. Marqueurs de l'oxydation des acides nucléiques .....	126
3 ■ Systèmes de défense antioxydants .....	127
3.1. Systèmes enzymatiques .....	127
3.2. Systèmes non enzymatiques .....	128
4 ■ Stratégie d'utilisation des biomarqueurs .....	132
5 ■ Biomarqueurs en prospective .....	133

## Chapitre 9 Mise en évidence et exploration des dyslipoprotéïnémies — 139

**Dominique Bonnefont-Rousselot, Alain Legrand**

1 ■ Rappels sur la composition, le métabolisme et le rôle des lipoprotéines .....	141
1.1. Structure des lipoprotéines .....	141
1.2. Métabolisme des lipoprotéines .....	142
2 ■ Exploration usuelle des dyslipoprotéïnémies .....	144
2.1. Aspect du sérum .....	144
2.2. Dosage du cholestérol total et des triglycérides .....	146
2.3. Dosage du cholestérol-HDL et du cholestérol-LDL .....	147
2.4. Dosage des apolipoprotéines A-I et B .....	149
2.5. Analyses complémentaires du bilan d'exploration usuelle .....	151
3 ■ Exploration spécialisée des dyslipoprotéïnémies .....	152
3.1. Analyse des lipoprotéines .....	152
3.2. Caractérisation et analyse des causes des dyslipoprotéïnémies .....	154

## Chapitre 10 Maladies cardiovasculaires : marqueurs de l'athérosclérose, de la maladie coronarienne et de l'accident vasculaire cérébral — 165

**Philippe Gervois, Malika Balduyck, Thierry Brousseau**

1 ■ Physiopathologie de l'athérosclérose .....	167
1.1. Structure de la paroi artérielle saine .....	167
1.2. Dysfonction endothéliale : initiation de la lésion d'athérosclérose .....	167
1.3. Mécanisme de l'athérogenèse : composantes lipidiques et cellulaires .....	168
1.4. Phase aiguë de l'inflammation et paroi artérielle .....	168
1.5. Phase aiguë de thrombose .....	169
2 ■ Marqueurs du risque cardiovasculaire et modalités de prise en charge .....	171
2.1. Notion de risque cardiovasculaire global .....	171
2.2. Facteurs de risque cardiovasculaire modifiables et recommandations .....	171
3 ■ Marqueurs innovants du risque coronarien .....	174
3.1. Protéine C-réactive .....	174
3.2. Myéloperoxydase .....	175

3.3. Molécules d'adhérence .....	175
3.4. Interleukine-6 .....	176
3.5. Métalloprotéases .....	176
3.6. Endothélines .....	177
3.7. Adiponectine .....	177
3.8. Phospholipase A2 .....	177
4 ■ Rationnel pour l'évaluation des marqueurs non lipidiques .....	178
5 ■ Marqueurs de l'accident vasculaire cérébral .....	178
5.1. Marqueurs diagnostiques de l'accident vasculaire cérébral .....	178
5.2. Marqueurs innovants du risque d'AVC d'origine ischémique .....	179
5.3. Marqueurs innovants du risque d'AVC d'origine hémorragique.....	180

## Chapitre 11 Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque 183

Jacqueline Peynet, Monique Dehoux, Guillaume Lefèvre, Ivan Philip

1 ■ L'insuffisance cardiaque .....	185
1.1. Définition et classification de l'insuffisance cardiaque .....	185
1.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque .....	185
1.3. Biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque .....	186
1.4. Les peptides natriurétiques : le Brain Natriuretic Peptide .....	186
2 ■ Syndromes coronariens aigus.....	194
2.1. Définitions et rappels physiopathologiques.....	194
2.2. Marqueurs d'ischémie et de nécrose .....	195
3 ■ Stratégie « multimarqueurs » des syndromes coronariens aigus .....	203
3.1. Marqueurs de nécrose.....	204
3.2. Marqueurs d'ischémie .....	204
3.3. Marqueurs hémodynamiques .....	204
3.4. Marqueurs d'inflammation .....	205
3.5. Marqueur de stress : la copeptine .....	206

## Chapitre 12 Le diabète sucré 211

Didier Chevenne, Michèle Bordas-Fondrède, Maryline Chauffert, François Trivin, Dominique Porquet

1 ■ Les diabètes sucrés et leur physiopathologie.....	213
1.1. Le diabète sucré .....	213
1.2. Glucose et nutriments intracellulaires.....	214
1.3. L'homéostasie du glucose.....	214
1.4. Le diabète sucré et l'insuline .....	214
1.5. Mécanismes et conditions de la sécrétion pancréatique de l'insuline .....	214
1.6. Le diabète sucré de type 1 (DT1).....	215
1.7. Le diabète sucré de type 2 (DT2).....	216
1.8. Les diabètes monogéniques.....	216
1.9. Les complications chroniques du diabète sucré.....	216
1.10. Diabète sucré gestationnel .....	217
2 ■ Marqueurs de diagnostic de diabète .....	218
2.1. Glucose.....	218
2.2. Insuline.....	220
2.3. Le C-peptide.....	222
2.4. Les proinsulines .....	224
2.5. Corps cétoniques .....	225
3 ■ Marqueurs de l'autoimmunité des diabètes : les auto-anticorps.....	225
3.1. Anti-îlots de Langerhans ( <i>Islet Cell Autoantibodies</i> : ICA) .....	226
3.2. Anticorps anti-GAD.....	226
3.3. Anticorps anti-IA-2.....	227

3.4. Anticorps anti-insuline .....	227
3.5. Anticorps anti-ZnT8 .....	229
3.6. Les auto-anticorps dans le cadre d'un dépistage du risque de développer un DT1 .....	229
4 ■ Marqueurs génétiques .....	230
4.1. Association du DT1 avec les gènes du CMH .....	230
4.2. Association du diabète de type I aux gènes non HLA.....	231
4.3. Les diabètes monogéniques.....	231
4.4. DT2 .....	231
5 ■ Marqueurs de suivi des diabètes .....	231
5.1. HbA <sub>1c</sub> .....	231
5.2. Fructosamines .....	236
5.3. Microalbuminurie .....	237

## Chapitre 13 Le syndrome métabolique 243

**Éric Raynaud de Mauverger, Patrice Faure**

1 ■ Physiopathologie du syndrome métabolique.....	245
1.1. Rôle clé de l'insulinorésistance .....	245
1.2. Troubles de la glycorégulation.....	246
2 ■ Données épidémiologiques et de prévalence.....	247
3 ■ Marqueurs biochimiques et cliniques .....	248
3.1. Les différents marqueurs selon les définitions .....	248
3.2. Techniques de référence à appliquer pour les critères diagnostiques .....	248
3.3. Indications : les apports de la biologie et de la clinique.....	248
4 ■ Perspectives thérapeutiques.....	249
4.1. Diététique et activité physique.....	249
4.2. Possibilités médicamenteuses .....	249

## Chapitre 14 Marqueurs de la dénutrition protéino-énergétique 251

**Frédéric Ziegler, Mette Berger, Christian Aussel, Luc Cynober**

1 ■ Protéines sériques.....	254
1.1. Albumine.....	254
1.2. Transthyréline (TTR).....	255
1.3. Protéine vectrice du rétinol (RBP).....	255
1.4. Les protéines de la réaction inflammatoire.....	256
1.5. Méthodes usuelles de dosage des protéines .....	256
2 ■ Acides aminés plasmatiques et urinaires.....	257
2.1. Place en nutrition clinique.....	257
2.2. Méthodes de dosage des acides aminés dans les liquides biologiques.....	258
3 ■ Le bilan d'azote.....	258
3.1. Place en nutrition clinique.....	258
3.2. Calcul du bilan azoté .....	259
3.3. Interprétation des résultats .....	259
3.4. Méthodes usuelles de dosage de l'azote .....	259
4 ■ Formules composites comportant des marqueurs biochimiques .....	260
4.1. Index Pronostic Nutritionnel et Inflammatoire (PINI).....	260
4.2. Index de Buzby (ou Nutritional Risk Index : NRI).....	260
4.3. Geriatric Nutritional Risk Index : GNRI .....	261
5 ■ Micronutriments chez le patient en situation d'agression (réanimation).....	261
5.1. Généralités sur les micronutriments .....	261
5.2. Le patient de réanimation .....	261
5.3. Supplémentation et substitution.....	262
5.4. Évaluation biologique en pratique courante .....	262

## Chapitre 15 Les vitamines : exploration du statut et interprétation 271

**Jean-Claude Guillard, Bernard Herbeth, Gisèle Le Moël et les membres du groupe de travail de la Société Francophone Vitamines et Biofacteurs : Émilie Blond, Patrick Borel, Marie-Josèphe Cals, Charlotte Cuerq, Agnès Dauvergne, Jocelyne Draï, Fathi Driss, Henri Faure, Isabelle Gastin, Edmond Rock**

1 ■ Rappels sur le métabolisme et les rôles des vitamines .....	273
1.1. Structure chimique et propriétés physicochimiques .....	273
1.2. Métabolisme .....	274
1.3. Rôles physiologiques .....	276
1.4. Carence .....	278
2 ■ Exploration du statut vitaminiq... ..	279
2.1. Vitamine A .....	279
2.2. Caroténoïdes .....	281
2.3. Vitamine D .....	281
2.4. Vitamine E .....	284
2.5. Vitamine K .....	284
2.6. Thiamine .....	285
2.7. Riboflavine .....	286
2.8. Vitamine PP .....	286
2.9. Vitamine B <sub>6</sub> .....	287
2.10. Vitamine B <sub>9</sub> .....	287
2.11. Vitamine B <sub>12</sub> .....	288
2.12. Vitamine C .....	289
2.13. Assurance qualité .....	289

## Chapitre 16 Les marqueurs en pathologie hépatique 291

**Philippe Derache, Véronique Annaix, Philippe Charpiot**

1 ■ Organisation anatomique et fonctionnelle du foie .....	293
1.1. Le foie, carrefour anatomique .....	293
1.2. Le lobule hépatique, organisation et types cellulaires .....	293
2 ■ Les grandes fonctions hépatiques .....	294
2.1. Métabolisme énergétique .....	296
2.2. Fonctions de synthèse .....	296
2.3. Fonctions d'épuration .....	296
2.4. Fonction biliaire .....	297
3 ■ Exploration biologique du foie .....	297
3.1. Les syndromes biologiques des hépatopathies .....	297
3.2. Les marqueurs de cytolys... ..	299
3.3. Les marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire .....	301
3.4. Les marqueurs de cholestase .....	302
3.5. Les marqueurs de l'inflammation .....	304
3.6. Les marqueurs de la fibrose hépatique .....	304
4 ■ L'exploration biochimique du foie : interprétation étiologique .....	306
4.1. Conduite à tenir devant une hypertransaminasémie .....	306
4.2. Conduite à tenir devant un bilan enzymatique hépatique anormal .....	306
4.3. Conduite à tenir devant un ictère .....	306
4.4. Diagnostic biologique de la stéatose .....	306
4.5. Diagnostic biologique d'une cirrhose .....	306
4.6. Dépistage des carcinomes hépatocellulaires .....	309
5 ■ Foie et grossesse .....	309
6 ■ Foie et variabilité individuelle aux xénobiotiques .....	309
7 ■ Les traitements des pathologies hépatiques et leur suivi .....	310
8 ■ La greffe de foie .....	310

**Chapitre 17 Métabolisme du fer : marqueurs de surcharge et de carence 313****Véronique Annaix, Édith Bigot-Corbel**

<b>1</b> ■ Métabolisme du fer .....	315
1.1. Répartition du fer dans l'organisme.....	315
1.2. Cycle du fer.....	315
1.3. Besoins en fer de l'organisme .....	316
1.4. Absorption intestinale du fer.....	316
1.5. Transport plasmatique du fer et captation cellulaire .....	318
1.6. Métabolisme intracellulaire du fer.....	319
<b>2</b> ■ Maintien de l'homéostasie du fer .....	320
2.1. La protéine HFE .....	320
2.2. L'hepcidine .....	320
<b>3</b> ■ Exploration du métabolisme du fer .....	321
3.1. Dosage du fer sérique.....	321
3.2. Dosage de la transferrinémie, calcul de la CTF et du CS.....	322
3.3. Dosage de la ferritinémie .....	323
3.4. Autres dosages.....	323
3.5. Exploration dynamique .....	324
<b>4</b> ■ Interprétation du métabolisme pathologique du fer .....	324
4.1. Les surcharges en fer : hémochromatoses héréditaires et autres hypersidémies .....	324
4.2. Les carences martiales .....	326
4.3. Cas des anémies inflammatoires.....	327
4.4. Les anomalies rares, de transport, d'utilisation du fer ou de régulation .....	327

**Chapitre 18 Apport des biomarqueurs fécaux au diagnostic en gastroentérologie (hors cancérologie) 329****Nathalie Kapel**

<b>1</b> ■ Biomarqueurs de la fonction pancréatique exocrine .....	331
1.1. Activité chymotrypsique fécale.....	331
1.2. Élastase 1 pancréatique .....	332
<b>2</b> ■ L' $\alpha$ 1 antitrypsine, un biomarqueur des entéropathies exsudatives .....	333
2.1. $\alpha$ 1 antitrypsine .....	333
<b>3</b> ■ Biomarqueurs de la réponse inflammatoire intestinale .....	334
3.1. TNF- $\alpha$ .....	335
3.2. La lactoferrine .....	335
3.3. La calprotectine .....	335
3.4. Perspectives .....	339

**Chapitre 19 Marqueurs de l'insuffisance rénale et prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique, dialysés et transplantés 343****Claire Tournois-Hirzel, Éric Canivet**

<b>1</b> ■ Marqueurs de l'insuffisance rénale chronique .....	345
1.1. Créatinine plasmatique .....	345
1.2. Mesure ou estimation du débit de filtration glomérulaire .....	349
1.3. Protéines urinaires et anomalies du sédiment urinaire .....	353
1.4. Cystatine C .....	355
<b>2</b> ■ Définition et classification de la maladie rénale chronique .....	356
<b>3</b> ■ Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique non terminale.....	357
3.1. Épidémiologie .....	357
3.2. Prise en charge thérapeutique, notion de néphroprotection.....	357



4 ■	Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale.....	360
4.1.	Épidémiologie .....	360
4.2.	Contexte économique .....	362
4.3.	La dialyse.....	362
4.4.	La transplantation rénale .....	368
5 ■	Marqueurs de l'insuffisance rénale aiguë.....	370

## Chapitre 20 Le métabolisme phosphocalcique : mécanismes de régulation, exploration biochimique et principaux déséquilibres pathologiques ————— 375

Saïd Kamel, Michel Brazier, Jean-Claude Souberbielle

1 ■	Le métabolisme du calcium et sa régulation .....	377
1.1.	Distribution du calcium dans l'organisme .....	377
1.2.	Échanges calciques dans l'organisme .....	377
1.3.	Régulation hormonale de la calcémie.....	380
2 ■	Le métabolisme du phosphore et sa régulation.....	383
2.1.	Distribution du phosphore dans l'organisme.....	383
2.2.	Échanges de phosphore dans l'organisme .....	384
2.3.	Régulation de la phosphatémie : rôle central du FGF 23 .....	384
2.4.	Régulation de la phosphatémie : rôle de la PTH .....	386
3 ■	Principaux paramètres biochimiques nécessaires à l'exploration du métabolisme phosphocalcique en pratique clinique.....	386
3.1.	Quels paramètres mesurer ? .....	386
3.2.	Aspects analytiques et postanalytiques des dosages les plus courants .....	387
4 ■	Principaux désordres pathologiques du métabolisme phosphocalcique .....	390
4.1.	Pathologies parathyroïdiennes .....	390
4.2.	Pathologies de la vitamine D .....	391
4.3.	Hyperparathyroïdie secondaire due à l'insuffisance rénale chronique.....	393
4.4.	Troubles de la réabsorption rénale du phosphate : les diabètes phosphatés .....	395
4.5.	Pathologies tumorales .....	396
5 ■	Principes généraux d'interprétation du bilan phosphocalcique.....	396

## Chapitre 21 Marqueurs biochimiques du remodelage osseux : intérêt dans l'évaluation des pathologies osseuses ————— 399

Saïd Kamel

1 ■	Physiologie et biologie normale du tissu osseux .....	401
1.1.	Remodelage osseux et régulation du métabolisme phosphocalcique.....	401
1.2.	Les différentes séquences du remodelage osseux .....	402
1.3.	Composition du tissu osseux .....	402
1.4.	Contrôle du remodelage osseux.....	406
2 ■	Principales pathologies osseuses .....	407
2.1.	Remodelage osseux, masse osseuse et ostéoporose .....	407
2.2.	Physiopathologie des ostéoporoses .....	409
3 ■	Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse .....	410
3.1.	Les produits de dégradation du collagène .....	410
3.2.	Les marqueurs reflétant le nombre d'ostéoclastes actifs et l'activité des ostéoclastes .....	412
4 ■	Principaux marqueurs biochimiques de la formation osseuse .....	413
4.1.	La phosphatase alcaline totale et son isoenzyme osseuse.....	413
4.2.	L'ostéocalcine sérique .....	414
4.3.	Les peptides d'extension du collagène de type I .....	415
5 ■	Principales sources de variabilité des marqueurs du remodelage osseux et valeurs de référence .....	415
5.1.	Facteurs de variabilité contrôlables.....	415
5.2.	Facteurs de variabilité non contrôlables .....	416
5.3.	Établissement des valeurs de référence .....	417

6 ■	Utilité clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose .....	417
6.1.	Diagnostic de l'ostéoporose .....	417
6.2.	Estimation du risque fracturaire et aide à la décision thérapeutique .....	417
6.3.	Suivi des traitements anti-ostéoporotiques .....	419
6.4.	Utilité clinique des marqueurs du remodelage osseux dans d'autres affections du squelette .....	420

## Chapitre 22 Biomarqueurs tumoraux circulants et tissulaires 423

**Jean-Paul Brouillet, Jean-Christophe Boyer, Christine Bobin-Dubigeon, Jean-Marie Bard**

1 ■	Marqueurs tumoraux circulants .....	425
1.1.	Marqueurs oncofœtaux .....	425
1.2.	Cytokératines .....	427
1.3.	Enzymes .....	428
1.4.	Hormones .....	429
1.5.	Autres marqueurs tumoraux .....	430
1.6.	Marqueurs non tumoraux associés au suivi des tumeurs .....	430
2 ■	Recommandations d'utilisation des marqueurs tumoraux circulants .....	431
2.1.	Marqueurs utiles au dépistage et/ou au diagnostic .....	431
2.2.	Marqueurs utiles au suivi et à la surveillance .....	432
2.3.	Recommandations pour la réalisation du dosage des marqueurs tumoraux circulants .....	433
2.4.	Conclusion sur les marqueurs circulants .....	433
3 ■	Marqueurs tumoraux tissulaires .....	434
3.1.	Techniques utilisées .....	434
3.2.	Tumeurs mammaires .....	434
3.3.	Tumeurs digestives .....	435
3.4.	Tumeurs bronchopulmonaires .....	438
3.5.	Neuroblastome .....	438

## Chapitre 23 Marqueurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire 443

**Sophie Mary, Patrice Faure**

1 ■	Physiopathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH) .....	445
1.1.	Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil HH .....	445
1.2.	Marqueurs de l'hypothalamus et de l'hypophyse : aspects fonctionnels et moléculaires .....	446
1.3.	Contrôle de l'axe de régulation : le système intégratif .....	448
1.4.	Pathologies de l'appareil hypothalamo-hypophysaire .....	448
2 ■	Exploration (hypothalamo-antéhypophysaire) de l'axe gonadotrope .....	449
2.1.	Dosages statiques des gonadotrophines plasmatiques .....	449
2.2.	Épreuves dynamiques .....	449
3 ■	Exploration hypothalamo-antéhypophysaire de l'axe thyroïdienne .....	450
3.1.	Dosages statiques des hormones thyroïdiennes .....	450
3.2.	Épreuves dynamiques .....	450
4 ■	Exploration de l'axe corticotrope .....	450
5 ■	Exploration de l'axe lactotrope .....	450
5.1.	Dosage(s) statique(s) .....	450
5.2.	Test de stimulation de l'axe lactotrope .....	450
5.3.	Test de freinage .....	450
6 ■	Exploration de l'axe somatotrope .....	450
6.1.	Dosages statiques .....	450
6.2.	Épreuves de stimulation : exploration des déficits en GH .....	451
6.3.	Épreuves de freinage .....	453
7 ■	Explorations fonctionnelles des pathologies de l'axe hypothalamo-posthypophysaire .....	455
7.1.	Un dosage statique relevant : la vasopressine (AVP) (ou ADH) .....	455
7.2.	Exploration biochimique des diabètes insipides .....	455
7.3.	Exploration biochimique des SIADH .....	457

## Chapitre 24 Exploration biologique de la thyroïde 459

**Véronique Annaix, Philippe Charpiot**

1 ■ Rappels anatomiques et physiologiques .....	461
2 ■ Les hormones iodées thyroïdiennes .....	461
2.1. Apport alimentaire .....	461
2.2. Biosynthèse au niveau de la thyroïde .....	462
2.3. Régulation de la biosynthèse.....	463
2.4. Transport sanguin des hormones thyroïdiennes .....	463
2.5. Transformation de T4 en T3.....	464
2.6. Mode d'action des hormones thyroïdiennes .....	464
2.7. Catabolisme périphérique.....	464
3 ■ Évaluation de la fonction thyroïdienne et place de la biologie.....	464
3.1. Dosages hormonaux.....	464
3.2. Dosage des auto-anticorps .....	465
3.3. Test au TRH.....	465
3.4. Surveillance biologique des traitements.....	465
3.5. Bilan complémentaire dans le diagnostic et le suivi des cancers thyroïdiens.....	466
4 ■ Imagerie médicale .....	466
5 ■ Les pathologies thyroïdiennes .....	466
5.1. Démarche diagnostique devant une anomalie morphologique .....	467
5.2. Démarche diagnostique devant des anomalies fonctionnelles .....	468
6 ■ Pièges dans l'interprétation des résultats.....	470
6.1. Les variations physiologiques.....	470
6.2. Les perturbations d'origine extrathyroïdienne .....	470
6.3. Les interférences médicamenteuses sur l'interprétation des résultats .....	470

## Chapitre 25 Marqueurs de la corticosurrénale 473

**Sophie Mary, Jean-Paul Brouillet**

1 ■ La corticosurrénale : une glande endocrine indispensable à la vie .....	475
1.1. Rappels anatomiques et physiologiques.....	475
1.2. Biosynthèse des hormones corticosurrénaliennes.....	475
1.3. Pathologies associées aux fonctions corticosurrénaliennes .....	476
2 ■ Marqueurs des fonctions corticosurrénaliennes .....	477
2.1. L'ACTH, marqueur hypophysaire .....	477
2.2. Les glucocorticoïdes : le cortisol .....	477
2.3. Les minéralocorticoïdes : l'aldostérone .....	478
2.4. Les androgènes surrénaliens.....	479
2.5. Marqueurs du métabolisme intermédiaire des stéroïdes surrénaliens .....	481
3 ■ Utilisation des marqueurs dans l'exploration des désordres surrénaliens .....	481
3.1. Marqueurs des hyperfonctionnements surrénaliens .....	481
3.2. Marqueurs des hypocorticismes : insuffisances surrénaliennes .....	486
3.3. Synthèse .....	487

## Chapitre 26 Marqueurs médulosurrénaliens 489

**Jean-Pierre Garnier**

1 ■ Rappels physiologiques sur la médulosurrénale.....	491
1.1. Anatomie-physiologie .....	491
1.2. Embryologie.....	491
1.3. Histologie.....	491
2 ■ Présentation des catécholamines .....	491
2.1. Les catécholamines .....	491
2.2. Les métanéphrines .....	491

2.3. Catabolites acides .....	491
2.4. Biosynthèse .....	491
2.5. Catabolisme.....	491
2.6. Origine tissulaire, stockage.....	492
3 ■ Les techniques usuelles de dosage .....	492
3.1. Prélèvement.....	492
3.2. Chromatographie liquide haute pression (CLHP) des catécholamines sanguines et urinaires .....	493
3.3. CLHP des métanéphrines urinaires .....	493
3.4. VMA – HVA .....	493
4 ■ Interprétation : variations physiologiques et pathologiques .....	494
4.1. Catécholamines plasmatiques.....	494
4.2. Catécholamines urinaires libres .....	494
4.3. Catécholamines urinaires totales.....	494
4.4. Conversion anciennes unités – nouvelles unités .....	494
4.5. Métanéphrines urinaires .....	495
4.6. VMA – HVA .....	495
4.7. Variations pathologiques .....	496
5 ■ Indications biocliniques : Tumeurs Neuro-Endocrines : phéochromocytome, neuroblastome .....	496
5.1. Phéochromocytomes.....	496
5.2. Neuroblastomes.....	496
5.3. Psychiatrie .....	497

## Chapitre 27 Fertilité, reproduction, grossesse ————— 501

**Jean-Paul Brouillet, Anne Polge**

1 ■ La fertilité : une histoire de couple .....	503
1.1. Rappels de la physiologie ovarienne .....	503
1.2. Rappels de la physiologie testiculaire .....	504
1.3. L'infertilité, parfois une histoire d'hormones .....	504
2 ■ Fécondation naturelle et Assistance Médicale à la Procréation (AMP).....	504
2.1. Rappels sur les mécanismes de la fécondation naturelle .....	504
2.2. Principe des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) .....	505
3 ■ Marqueurs de fertilité/infertilité et du suivi d'AMP .....	505
3.1. Marqueurs de l'axe hypophyso-gonadique .....	505
3.2. Autres marqueurs utiles au diagnostic étiologique.....	510
3.3. Marqueurs de fertilité/infertilité chez la femme.....	510
3.4. Marqueurs de fertilité/infertilité chez l'homme .....	511
3.5. Marqueurs de la réserve ovarienne .....	512
3.6. Marqueurs du monitoring de l'ovulation .....	512
4 ■ Grossesse .....	512
4.1. L'hCG, marqueur biologique de la grossesse .....	512
4.2. Dépistage et suivi des avortements spontanés et des grossesses ectopiques .....	514
4.3. Dépistage et diagnostic des maladies trophoblastiques gestationnelles.....	515

## Chapitre 28 Dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ————— 517

**Maguy Bernard, Françoise Muller**

1 ■ Principe du dépistage biologique .....	519
1.1. Bases mathématiques du calcul du risque de trisomie 21 .....	519
1.2. Facteurs influençant la distribution des marqueurs sériques maternels .....	521
1.3. Facteurs influençant le calcul de risque .....	522
1.4. Aspects physiopathologiques des marqueurs sériques maternels .....	522

2 ■ Organisation du dépistage en France .....	522
2.1. Dispositions réglementaires .....	522
2.2. Les stratégies de dépistage .....	523
2.3. Marqueurs sériques et dépistage d'autres anomalies .....	524
3 ■ Les performances du dépistage .....	524

## Chapitre 29 Dépistage néonatal de maladies génétiques 527

**Roselyne Garnotel, Patrice Théron**

1 ■ Le prélèvement : le test de Guthrie .....	529
2 ■ La mucoviscidose .....	530
2.1. Physiopathologie .....	530
2.2. Manifestations cliniques .....	531
2.3. Dépistage néonatal .....	531
2.4. Recherche de mutations .....	532
3 ■ L'hypothyroïdie congénitale permanente .....	534
3.1. Physiopathologie .....	535
3.2. Dépistage biochimique et évaluation diagnostique .....	535
3.3. Traitement .....	535
4 ■ L'hyperplasie congénitale des surrénales .....	535
4.1. Physiopathologie .....	535
4.2. Diagnostic néonatal .....	536
4.3. Traitement .....	536
5 ■ La drépanocytose .....	537
5.1. Physiopathologie .....	537
5.2. Incidence .....	537
5.3. Diagnostic néonatal .....	537
5.4. Traitement .....	538
6 ■ La phénylcétonurie .....	538
6.1. Physiopathologie .....	538
6.2. Prévalence .....	538
6.3. Tests biologiques .....	539
6.4. Traitement .....	539
7 ■ L'innovation technologique au service de maladies génétiques : la spectrométrie de masse pour le dépistage du déficit de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) .....	540
7.1. Aspects analytiques .....	540
7.2. Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne .....	540
8 ■ Acquis et perspectives .....	541

## Chapitre 30 Évaluation biochimique des lésions neurodégénératives et des lésions cérébrales aiguës 545

**Sylvain Lehmann, Jean-Louis Beaudoux**

1 ■ Biomarqueurs de lésions neurodégénératives .....	547
1.1. Le peptide amyloïde A $\beta$ .....	547
1.2. La protéine Tau .....	548
1.3. La protéine 14-3-3 .....	550
1.4. Perspectives .....	551
2 ■ Biomarqueurs de lésions cérébrales aiguës .....	552
2.1. La protéine S100B .....	553
2.2. La Neuron Specific Enolase (NSE) .....	556
2.3. La protéine gliale fibrillaire acide (GFAP : Glial Acidic Fibrillary Protein) .....	557
2.4. Perspectives .....	557

## Chapitre 31 Biomarqueurs phénotypiques et génotypiques de la réponse thérapeutique et toxique aux médicaments 561

**Christine Bobin-Dubigeon, Jean-Pierre Goullé, Michel Lhermitte, Jean-Marie Bard, Alexandre Evrard**

- |   |     |
|---|-----|
| 1 ■ Biomarqueurs prédictifs de réponse ou de toxicité ..... | 563 |
| 1.1. Applications en oncopharmacologie .....                | 563 |
| 1.2. Applications aux médicaments antithrombotiques .....   | 566 |
| 1.3. Application aux médicaments antirétroviraux .....      | 567 |
| 2 ■ Toxicologie et biologie clinique .....                  | 567 |

## Chapitre 32 Marqueurs en addictologie et toxicomanies : actualité et prospective 575

**Michèle Artur, Marie-Madeleine Galteau, Yves Artur**

- |   |     |
|---|-----|
| 1 ■ Marqueurs de la consommation d'alcool .....   | 577 |
| 1.1. Données épidémiologiques et aspects physiopathologiques .....  | 577 |
| 1.2. Métabolisme de l'alcool .....  | 578 |
| 1.3. Les marqueurs biochimiques d'utilisation courante .....  | 579 |
| 1.4. Les tests anciens ou non adaptés au dépistage dans une population générale .....   | 582 |
| 1.5. Les marqueurs émergents .....  | 583 |
| 1.6. Les marqueurs génétiques de l'alcoolisme .....   | 584 |
| 1.7. Les paramètres biologiques perturbés par la consommation d'alcool .....  | 584 |
| 2 ■ Marqueurs du tabagisme .....  | 586 |
| 2.1. Données épidémiologiques/santé publique .....  | 586 |
| 2.2. Dépendance au tabagisme et facteurs génétiques .....   | 586 |
| 2.3. Composition de la fumée de tabac .....   | 586 |
| 2.4. Marqueurs du tabagisme .....   | 587 |
| 2.5. Sensibilité et spécificité .....   | 591 |
| 2.6. Les marqueurs génétiques du tabagisme (marqueurs de dépendance) .....  | 591 |
| 3 ■ Marqueurs de la consommation de drogues illicites (stupéfiants) ou d'un usage détourné des médicaments .....              | 592 |
| 3.1. La pharmacodépendance : systèmes réglementaires d'évaluation et de lutte contre l'abus de substances psychoactives ..... | 592 |
| 3.2. Épidémiologie de la pharmacodépendance .....   | 593 |
| 3.3. Stupéfiants (drogues illicites) .....  | 593 |
| 3.4. Médicaments détournés de leur usage .....  | 598 |

## Index 601