

# Questions pratiques courantes en biologie clinique\*

## *Everyday questions in laboratory medicine*

**J. Vanderpas<sup>1</sup>, Ph. Cauchie<sup>2</sup>, C. Liesnard<sup>3</sup> et M. Blomart<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Unité d'Epidémiologie et d'Hygiène hospitalière, C.H.U. Brugmann,

<sup>2</sup>Laboratoire d'Hématologie, C.H.U. de Charleroi,

<sup>3</sup>Service de Biologie Clinique, Hôpital Erasme,

<sup>4</sup>Médecine Générale, Mons

### RESUME

*Jusqu'il y a une quarantaine d'années, le généraliste effectuait des analyses dans un local attenant à son cabinet de consultation. Au cours des décades suivantes, la panoplie des tests de laboratoire a explosé et la prestation de l'analyse s'est dissociée du prescripteur. Dans la démarche de l'assurance de qualité à laquelle participent les laboratoires, le généraliste est un intervenant essentiel, et la communication avec celui-ci peut révéler des erreurs ou des processus inadéquats dans la réalisation des analyses ou dans la transmission des comptes rendus de laboratoire. La nécessité d'un contact du prescripteur avec le prestataire et réciproquement est mise en exergue à propos de quelques questions classiques et fréquentes en biologie clinique quotidienne : dépistage d'une dysfonction thyroïdienne ; place du PSA libre par rapport au PSA total ; dépistage de l'hémochromatose ; temps de prothrombine et INR ; sérologie infectieuse de la mononucléose infectieuse et de la syphilis.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 173-80*

### ABSTRACT

*Until the sixties, it was usual for a MD to make some lab tests in a room close to his medical office. During the next decades, the number of lab tests has exploded, and the performance of the test became dissociated from the MD ordering the tests. All Belgian clinical laboratories are involved in the management of a quality system, and within it, the general practitioner is essential as partner. Good communication with him/her may put in evidence inadequacies in some processes such as the performance of the tests or the transmission of the reports to the ordering MD. The requirement for a good contact between the ordering MD and the clinical pathologist is described in some cases of everyday work in laboratory medicine : screening for thyroid dysfunction ; indications of total PSA and free PSA ; screening for hemochromatosis ; prothrombin time and INR ; serology tests for infectious mononucleosis or syphilis.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 173-80*

*Key words : laboratory medicine, management of a quality system, lab test*

### INTRODUCTION

Le laboratoire de biologie clinique est un partenaire ancillaire dans la pratique médicale, aussi bien intrahospitalière qu'extrahospitalière. Jusqu'aux années 1960-1965, le généraliste disposait d'un matériel de base lui permettant d'effectuer quelques analyses de routine, telles

- les numérations hématologiques
- la vitesse de sédimentation
- la recherche de certains microbes par examen direct au microscope

- un dosage quantitatif de bilirubine
- une glycémie (test à la toluidine)
- et parfois même un dosage indirect de l'urée.

Cette démarche présentait l'avantage d'intégrer la prestation d'analyses médicales à l'ensemble des examens cliniques et autres examens techniques (une radiographie prise dans un local attenant au cabinet de consultation). A l'époque, la qualification professionnelle

\* Symposium de Biologie clinique. Journées d'Enseignement Postuniversitaire de l'A.M.U.B. – septembre 2005.

de médecin suffisait pour garantir la qualité des analyses aux yeux du patient.

Les années 1970-1975 ont été marquées par une prolifération de l'**automatisation** dans la réalisation des tests médicaux. L'automatisation s'étendit progressivement à l'ensemble des tests de chimie, hématologie, hormonologie et sérologie infectieuse, tandis que la microbiologie et l'auto-immunité gardaient leurs caractéristiques d'analyses peu ou pas automatisables. Le laboratoire devint un secteur médical séparé du cabinet de consultation, avec une équipe de professionnels spécifiquement affectés à cette activité. L'effet pervers de l'automatisation résulta en une explosion de la consommation en biologie clinique : on vit proliférer les demandes d'analyses multiples et peu ciblées là où quelques unes auraient suffi à conforter ou infirmer le diagnostic clinique.

Au début des années 1980, l'**informatisation** progressive des laboratoires allait faciliter la gestion des analyses au niveau du laboratoire et la transmission des résultats de ce dernier vers les prescripteurs hospitaliers dans un premier temps, extrahospitaliers dans un second temps. Cette transmission facilitée de l'information médicale allait encore amplifier la consommation de biologie clinique. L'informatisation permet de mentionner sur le compte rendu du laboratoire les valeurs de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'état physiologique (grossesse ou période du cycle, par exemple). Il est aussi possible de rappeler, sur le même compte rendu de laboratoire, les résultats d'analyses antérieures pour une analyse donnée, ce qui permet de visualiser plus aisément l'évolution biologique des paramètres de laboratoire.

Au milieu de la période 1980-1985, différentes mesures furent prises pour tenter d'enrayer la **croissance des dépenses** dans le secteur, et elles se révélèrent globalement efficaces au point de vue de la sécurité sociale – mais elles mirent en péril la survie des laboratoires extrahospitaliers et le laboratoire hospitalier devint une charge pour la clinique là où il était une vache à lait. Cela s'explique aisément : depuis 1992, l'évolution des dépenses en biologie clinique est inférieure à celle de l'indice des prix de consommation, alors que le nombre de tests a continué de grimper de 3,5 % en moyenne par an.

Les prestataires biologistes sont appelés à exercer un rôle de consultance dans les indications correctes et pertinentes des analyses et sont devenus de véritables partenaires des prescripteurs. Cette option de consultance est intégrée dans la démarche générale de l'assurance qualité du laboratoire. Les contacts avec les médecins prescripteurs généralistes (téléphoniques ou lors de réunions de groupe) sont des moments privilégiés pour orienter la qualité optimale des prescriptions. Nous décrivons ci-dessous quelques situations vécues qui démontrent l'importance d'un contact professionnel entre prescripteur et prestataire et nous en profitons pour donner le point de vue de

prestataires biologistes dans certaines questions de biologie courante.

## CAS 1 : QUAND LES RESULTATS DU LABORATOIRE SONT INCOMPATIBLES AVEC LA CLINIQUE

### Description de l'incident

Un généraliste demande à sa patiente de 50 ans de s'adresser à un laboratoire de son choix pour effectuer un bilan de la fonction thyroïdienne dans le cadre d'un bilan annuel de santé. Comme cette patiente souhaitait obtenir une carte de groupe sanguin, cette détermination est ajoutée à la prescription d'analyses. Le lendemain soir, le généraliste reçoit les résultats : TSH = 35 mU/L (valeurs de référence normales : 0,3-4,2) et T4 libre = 0,3 ng/dL (valeurs de référence normales : 0,8-2,0). Le généraliste demande à la patiente de se représenter en consultation, elle ne présente aucun symptôme ou signe évocateur d'hypothyroïdie. D'autre part, lorsque le médecin lui fait part de son groupe sanguin (A Rhésus D positif), celle-ci lui demande si le groupe sanguin peut changer au cours de l'existence. Elle se souvient qu'elle était "O plus". Le médecin comprend tout de suite qu'il y a eu erreur du laboratoire. Il effectue un prélèvement qu'il envoie à un autre laboratoire, avec cette fois un bilan thyroïdien complet : TSH, T4, T4 libre, T3, T3 libre, Thyroglobuline, Thyrocalcitonine, auto-anticorps Thyroglobuline et Thyroperoxydase, Thyroid Stimulating Immunoglobulin.

Deux jours plus tard, les tests hormonaux sont répondus normaux avec présence d'auto-anticorps Thyroglobuline, Thyroperoxydase et absence de Thyroid Stimulating Immunoglobulin. Le groupe sanguin est, cette fois-ci, O Rhésus D positif. La patiente félicite son médecin traitant d'avoir mis en évidence une erreur grossière.

### Quelles leçons en tirer ?

- 1) Face à une erreur évidente d'identification de la patiente, il est abusif de demander la batterie complète des tests thyroïdiens. Doser la TSH suffit amplement ; il convient de ne doser la T4 libre qu'en cas d'anomalie de la TSH.
- 2) L'**erreur de laboratoire** fait partie intégrante de l'activité de celui-ci. Le personnel médical, technique, infirmier et administratif exerce un contrôle à plusieurs niveaux, en vue de réduire les erreurs sans les éliminer. Il est clair qu'actuellement les **erreurs d'identification du patient** sont une cause importante d'erreur de laboratoire. L'erreur peut se faire soit au moment du prélèvement lui-même, soit à la réception des prélèvements par le laboratoire. Par contre, il ne devrait plus y avoir d'erreurs lors du dépôt des tubes sur les automates. En effet les automates modernes sont tous équipés de lecteurs d'étiquettes code à barres. Les différentes mesures de contrôle de qualité au niveau du laboratoire permettent, en théorie, de détecter ce genre d'erreurs multiples : notamment, les biologistes visualisent à l'écran les résultats du jour, en parallèle avec les résultats antérieurs (*Delta-checks*).

Plusieurs évolutions paradoxales chez des patients le même jour attirent l'attention sur une possible erreur en série. D'autre part, il est généralement inclus dans la procédure qualité de répéter les analyses dont les résultats sont fortement pathologiques – en vérifiant l'identification du prélèvement, les antériorités, la demande d'analyses originale. Il n'empêche que, lorsqu'il s'agit d'inversion de deux tubes, l'erreur est difficile à repérer, et peut passer inaperçue malgré les processus de contrôle mis en place. Un biologiste n'est pas non plus à l'abri d'une distraction, laissant passer des erreurs en cascade qui *a posteriori* paraissent énormes.

3) Aucune mesure de qualité ne remplace le coup d'œil attentif du **prescripteur**. C'est pour cette raison qu'il est essentiel que le généraliste contacte un biologiste, lorsqu'il a l'impression qu'il y a eu une erreur. Non seulement l'erreur pourrait être corrigée, mais également l'erreur qui concerne le patient avec des tests thyroïdiens pathologiques et dont les résultats faussement normaux, risquent de ne pas attirer l'attention. Dans le cas présent, il se pourrait qu'un patient ait reçu une détermination erronée de groupe sanguin : rappelons, dans ce contexte, qu'une carte de groupe sanguin ne peut être rédigée que si le même groupe sanguin a été déterminé sur deux prélèvements indépendants.

En prenant contact avec un médecin biologiste, le médecin généraliste qui a détecté une erreur de laboratoire participe au système de qualité de celui-ci<sup>1</sup>.

4) Savoir gérer en bon père de famille les tests de biologie clinique.

En 2004, l'INAMI a remboursé plus de 4 millions de tests TSH et 2 millions de tests T4 ou T4 libre (données Econodat, accès le 16 juillet 2005 : [www.econodat.be](http://www.econodat.be)) ! En Belgique, sur des bases cliniques et épidémiologiques<sup>2</sup>, on arrive à une estimation maximale de 2,1 millions de tests TSH justifiés, or, deux fois plus sont prescrits et il n'est pas sûr qu'ils couvrent la totalité des dysthyroïdiens. Il est probable qu'en dépistage, certaines personnes effectuent le test TSH plusieurs fois par an et que d'autres ne sont jamais dépistés. Il n'y a pas seulement surprescription d'analyses, mais aussi dysprescription – cette dernière anomalie étant difficile à mesurer et requérant des études spécifiques.

Chez des patients en dépistage, peut-on se contenter du test TSH ?

Deux principes généraux d'épidémiologie clinique entrent en ligne de compte.

Lorsqu'on effectue plusieurs tests en parallèle comme par exemple, TSH et T4 libre, on augmente la sensibilité de l'approche biologique, c'est-à-dire qu'on détecte un nombre plus élevé de pathologies. Dans le cas présent, la TSH et la T4 libre permettent de détecter plus d'anomalies thyroïdiennes que la TSH seule.

La probabilité d'avoir un second test associé anormal augmente avec l'écart par rapport à la normale du premier test : une TSH à 20 mU/l est plus vraisemblablement associée à une T4 libre basse

qu'une TSH à 5 mU/l (valeurs de référence normales de la TSH : 0,3 à 4,2 mU/l). En réalité, on peut déterminer une probabilité de T4 libre anormale pour tous les niveaux de TSH. Une TSH entre 0,8 et 3,2 mU/l exclut en pratique qu'il y ait une T4 libre anormale<sup>3</sup>.

La bonne démarche, en ce qui concerne un dépistage de dysfonction thyroïdienne chez des patients sans signe clinique évocateur, est de se limiter à la TSH et de demander au laboratoire d'effectuer d'autres analyses de la fonction thyroïdienne uniquement si la TSH est anormale ou dans une zone de valeurs proches des limites de l'anormal.

Généralement, les sérums sont conservés au moins une quinzaine de jours au frigo, et les échantillons de sang total (prélèvements EDTA) une semaine. Le généraliste, recevant le premier compte rendu partiel le jour même ou le lendemain, a la possibilité de demander le contrôle d'une analyse dont le résultat lui semble improbable.

## **CAS 2 : LORSQU'UN INR EST PRESCRIT, POUR-QUOI LE LABORATOIRE AJOUTE-T-IL SYSTEMATIQUÉMENT LE TEMPS DE QUICK (PROTHROMBIN TIME) ? Y A-T-IL ABUS DU FINANCEMENT INAMI ?**

L'utilisation d'anticoagulants oraux tels les anti-vitamines K coumariniques (Sintrom®, etc.) requiert un suivi régulier de l'hémostase. En pratique, un temps de prothrombine est mesuré régulièrement. Un excès de médication place le patient à risque d'hémorragie, un défaut de médication risque d'être inefficace en termes de prévention de récurrence de thrombose.

Le principe général du test est basé sur le **temps de coagulation**, après ajout de facteurs lipidiques déclenchant la cascade de réactions enzymatiques de l'hémostase et aboutissant à la constitution de fibrine.

L'INR n'est pas une analyse en soi, mais un indice calculé à partir du temps de prothrombine (temps de Quick).

Il permet de standardiser le traitement anticoagulant qui devient moins dépendant des réactifs utilisés et au cours du temps, pour de mêmes réactifs, suivant les lots utilisés.

Pour les mises à jour régulières du Tableau 1, se référer aux conseils du centre belge d'information pharmacothérapeutique<sup>4</sup>.

---

\* Pathologies thyroïdiennes femmes : 18 ‰ ; 3,75 millions femmes > 20 ans ; 4 tests/an, soit 680.000 tests/an. Hommes : 3 fois moins : 227.000 tests/an.

Screening fonction thyroïdienne femmes : 2,2 millions femmes > 40 ans, 1 test/3 ans, soit 733.000 tests/an. Hommes : 2,5 millions > 40 ans ; 1 test/5 ans, soit 440.000 tests/an. Total : 2,1 millions tests/an.

**Tableau 1 : Valeurs de référence de l'INR selon les pathologies concernées (Recommandations au 30/11/2005).**

	INR
Valeurs normales	0,85 – 1,20
Traitement anti-vitamines K (thrombose veineuse, embolie pulmonaire)	2 – 3
Valves prostétiques cardiaques	2,5 – 3,5
Valeurs d'alerte (risque hémorragique)	> 3,9
Valeurs critiques (risque hémorragique grave)	> 4,9
Notre seuil pour la valeur panique est mis à 5,0.	

### CAS 3 : LE LABORATOIRE SE CONTENTE D'EFFECTUER LE DOSAGE DU PSA TOTAL EN NEGLIGEANT LE PSA LIBRE

L'utilisation du PSA libre en pratique quotidienne a été justifiée par le fait que dans les zones dites grises de PSA total, l'utilisation du PSA libre, même si elle est loin d'avoir une sensibilité et une spécificité de 100 %, améliore la spécificité du PSA total. Il existe une multitude d'études qui vont dans ce sens.

L'étude *Prostate Cancer Prevention Trial*<sup>6</sup> a bien montré qu'il n'existe probablement pas de vraie valeur *cut-off* du PSA total, mais plutôt un *continuum* de risques : même à des valeurs inférieures à 1 ng/ml, 8,8 % des patients (112 cas sur 1.277 sujets) ont un cancer de prostate mis en évidence à la biopsie prostatique. Dans la même étude, cette proportion de cancers identifiés à la biopsie atteint 27 % chez les sujets ayant un PSA total entre 3,1 et 4,0 ng/ml (52 cas sur 193 sujets). D'autre part, un PSA total bas n'exclut pas un degré d'agressivité élevé du cancer de la prostate.

Selon les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie, toute valeur au-dessus de 10 ng/ml justifie des examens complémentaires (biopsie). La limite inférieure du PSA en *cut-off* à partir de laquelle une biopsie peut être justifiée est sujette à débat, mais pour des patients en dessous de 60 ans, elle serait de 2,5 ou 3 ng/ml.

La valeur du PSA total inférieure à 4 ng/ml doit être pondérée à la fois par l'âge du patient, par le volume de la glande et surtout par le volume de la zone de transition prostatique.

L'apport le plus intéressant du PSA libre se situe dans les valeurs intermédiaires, entre 2,5 et 10 ng/ml. Dans cet intervalle de valeurs de PSA total, si on suit une certaine logique, il faudrait biopsier tous les patients, puisqu'il existe un nombre non négligeable de cancers à ces valeurs là (variant entre 25 % et 40 % d'une étude à l'autre) et que malheureusement, aucun marqueur sérique ne permet de détecter parmi ceux-ci les cancers agressifs. Il est évident que si on disposait d'un marqueur sérique, hormis le PSA total, qui permettrait de mettre en évidence un cancer prostatique agressif, ceci épargnerait bon nombre de biopsies. En l'absence de ce marqueur, on est obligé de pondérer les décisions. La vélocité du PSA (c'est-à-

dire la vitesse d'augmentation du PSA)<sup>6</sup> n'est pas, en fait, une valeur qui permet réellement de prendre une décision de biopsie, mais une valeur plutôt rétrospective, une fois que le diagnostic de cancer a été établi, sur le risque d'avoir une maladie rapidement progressive.

Il faut clairement différencier les études de *screening* - faites sur des populations générales. Les études de *screening* sont des études incluant de grands nombres de patients mais qui, très probablement, n'ont pas exactement ni les caractéristiques ni les spécificités de la population qui est vue dans les consultations de médecine ou d'urologie. En effet, ces patients ont, en général, des prostatites beaucoup plus petites, et il existe suffisamment d'études pour montrer que le *screening* est une chose, la détection précoce en est une autre.

L'utilisation du PSA libre, pour des valeurs de PSA entre 2,5 et 10 ng/ml, permet de garder une bonne sensibilité tout en améliorant la spécificité du PSA total. Ainsi, en combinant les deux tests (PSA total et PSA libre), une revue récente de 66 études sur le sujet<sup>7</sup> (Tableau 2) montre qu'on peut atteindre une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 % ou de 18 % lorsque le PSA total est, respectivement, compris entre 2 et 4 ng/ml ou 4 et 10 ng/ml. En d'autres termes, l'ajout du PSA libre au PSA total et l'application des critères utilisés dans le Tableau permettent de réduire de 6 % ou de 18 % les biopsies avec un risque faible de positivité pour cancer (risque < 5 %).

**Tableau 2 : Valeurs de PSA libre en fonction du PSA total constituant une indication de biopsie prostatique et permettant d'atteindre une sensibilité de 95 %. La spécificité correspond au pourcentage de biopsies évitées par l'ajout du PSA libre.**

	Sensibilité	Spécificité
PSA total 2 à < 4 ng/ml et PSA libre ≤ 28 %	95 %	6 %
PSA total 4 à ≤ 10 ng/ml et PSA libre ≤ 25 %	95 %	18 %

L'apport en termes d'économie de la santé publique du PSA libre reste à déterminer par des analyses de coûts/efficacité et gain en QALY (*Quality-Adjusted Life Years*). Vu les controverses à ce sujet, l'analyse du PSA libre n'est pas encore remboursée par l'INAMI et est généralement imputée à charge du patient. Quant au PSA total, il n'est remboursé par l'INAMI qu'au-delà de 50 ans.

Il n'est cependant pas logique de ne pas proposer un test qui améliore la spécificité du PSA total et qui permettrait justement, lorsque le pourcentage du PSA libre est supérieur à 30 % (c'est la valeur-seuil que nous recommandons, en nous montrant légèrement plus prudents que dans la méta-analyse citée), d'épargner des biopsies à un nombre important de personnes. En termes d'*evidence based medicine*, le dosage du PSA libre se justifie pour certaines valeurs du PSA

total, notamment dans une certaine tranche d'âge. Il est illogique d'essayer de détecter des cancers peu agressifs chez des patients de plus de 65 ou 70 ans. Il est légitime d'essayer de découvrir le plus précocement possible les cancers de prostate chez des patients au début de la cinquantaine.

La question clinique de l'utilité du dosage du PSA total en dépistage de population a fait l'objet d'un récent rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé disponible sur le site [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)

#### CAS 4 : HEMOCHROMATOSE : PAR OU COMMENCER LA MISE AU POINT BIOLOGIQUE ? FER, CST (ou TIBC), TRANSFERRINE, FERRITINE, GENETIQUE ?

##### Une maladie rare ?

La surcharge en fer primaire ou hémochromatose génétique est " la plus fréquente des affections rares " et peut conduire à de graves complications si elle n'est pas traitée à temps par les moyens adéquats. Elle est actuellement considérée comme une affection multigénique. En dehors de la défaillance d'organe tels que le pancréas (intolérance au glucose) et le cœur (cardiomyopathie, arythmie), des arthropathies, de l'impuissance, la complication la plus redoutable est l'évolution vers la cirrhose qui se complique souvent d'adénocarcinome hépatique.

##### Quand y songer ?

Notion d'hérédité : maladie connue dans la fratrie ou anomalie génétique connue.

Le diagnostic doit être évoqué en cas de symptômes typiques ou atypiques (arthralgies) ou d'un bilan sanguin montrant une altération des tests hépatiques et/ou des tests biologiques pouvant évoquer une surcharge en fer.

##### Que demander ?

Fer, coefficient de saturation de la transferrine (CST), ferritine.

En présence d'une élévation d'un de ces paramètres biologiques, on peut s'aider de l'algorithme (Tableau 3).

Grâce à l'anamnèse, l'examen clinique et un bilan biologique, on devra d'abord exclure une hyperferritinémie élevée, non liée à une surcharge en fer, qui est associée à une CST normale (< 45 %).

Suivant les auteurs, le seuil d'alerte pour la recherche d'hémochromatose se situe soit à partir de la limite supérieure de la normale (CST > 45 %), soit un peu plus haut (CST > 50 %) (Tableau 3).

Si ces affections sont exclues, il faut documenter une surcharge en fer hépatique.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est considérée comme pouvant fournir une excellente estimation de la surcharge hépatique en fer<sup>8</sup>. En outre, dans les cas avancés, elle permettra de démontrer ou d'exclure l'existence d'un hépatome sous-jacent. La place de la biopsie hépatique, jadis pratiquée systématiquement, est actuellement discutée vu les renseignements fournis par la RMN. Son intérêt actuel réside essentiellement dans la mise en évidence d'une cirrhose sous-jacente<sup>9</sup>, à visée pronostique ou dans la mise au point d'une forme atypique d'hémochromatose avec altération des tests hépatiques et/ou un CST élevé et une ferritinémie > 1.000 ng/ml. Les dépôts de fer seront évalués par dosage tissulaire, évaluation semi-quantitative (réaction de Perls) et leur distribution sera notée et le degré de fibrose évalué.

En cas de surcharge en fer documentée, on devra exclure une surcharge en fer secondaire

Tableau 3 : Algorithme diagnostique en cas d'hyperferritinémie.

1<sup>ère</sup> étape : dosage du CST (coefficient de saturation de la transferrine).

#### CST < 40 %

Maladies inflammatoires et infectieuses chroniques  
Hémopathies malignes  
Certains cancers (sein, neuroblastome)  
Acéruplasminémie (exceptionnel)

#### CST de 45 à 60 %

Hépatopathies chroniques  
Porphyrie cutanée

#### CST > 45 % ou > 55 %

Hémochromatose

Causes génétiques

Gène HFE

Autres gènes

Causes non génétiques

Cirrhose

Dysmyélopathie

Transfusions

**Tableau 4 : L'hémochromatose primaire est généralement due à une mutation du gène HFE. Les autres causes génétiques d'hémochromatose sont à considérer comme atypiques.**

Type I	HFE (C282Y, H63D, etc.) 19 mutations décrites !	Récessif
Type IIA	HFE2 (hémoujuvéline)	Récessif
Type IIB	HAMP (hepcidine)	Récessif
Type III	TfR2 (2 <sup>ème</sup> récepteur transferrine)	Récessif
Type IV	SLC11A3 (ferroportine 1)	Dominant
Type V	L-ferritine (ferritine très élevée sans hémochromatose)	Dominant

(cirrhose, affection hématologique, transfusion) *versus* une hémochromatose génétique, par atteinte du gène HFE ou autre (Tableaux 3 et 4).

### Hémochromatose génétique

De nombreux gènes interviennent dans le métabolisme du fer, ce qui permet, à ce jour, de distinguer différents types d'hémochromatose (Tableau 4).

On attribue actuellement un rôle clé à l'hepcidine, une protéine synthétisée par le foie en réponse à une surcharge en fer. Elle agit en se fixant sur la ferroportine et contrôle négativement aussi bien l'absorption intestinale du fer que le recyclage macrophagique du fer héminique.

Ces divers gènes peuvent avoir de multiples anomalies. Chez les descendants de la population d'Europe du Nord-Ouest (excluant donc les patients d'origine méditerranéenne), les anomalies les plus fréquentes atteignent le gène HFE. Parmi celles-ci, les mutations C282Y et H63D sont les plus fréquentes et souvent les seules recherchées. Seuls les homozygotes pour C282Y ou les hétérozygotes composites pour la mutation C282Y et H63D peuvent être atteints. Les autres mutations sont rares dans nos populations autochtones d'Europe du Nord-Ouest mais sont décrites de plus en plus souvent dans le Sud de l'Europe.

La pénétrance d'une homozygotie C282Y, considérée comme la plus agressive, est très variable, de l'ordre de 5 à 20 % et est influencée par les comorbidités (ralenties par des saignements telles les règles hémorragiques ou autres et accélérées par les affections hépatiques et l'alcoolisme). D'autres anomalies de gènes impliqués dans le métabolisme du fer vont également modifier cette pénétrance, comme une augmentation de l'hepcidine qui empêchera la résorption du fer et l'apparition de l'hémochromatose, tandis que l'absence de celle-ci provoque une hémochromatose grave chez l'adulte jeune. Un test génétique n'est donc qu'indicatif et ne peut pas, à lui seul, affirmer ou infirmer un diagnostic d'hémochromatose. L'absence de mutation du gène HFE n'exclut pas une hémochromatose, en présence d'une surcharge en fer en particulier si le patient n'est pas originaire d'Europe du Nord-Ouest.

### Procédures de confirmation

Pour objectiver la surcharge hépatique en fer, deux méthodes sont disponibles

- une biopsie : *gold standard* actuel, n'est plus utilisée qu'à but de recherche ;
- la résonance magnétique nucléaire : valable et probablement suffisante.

### Traitement

Le traitement vise à dépléter l'organisme en fer par des saignées répétées (350 à 400 ml une fois par semaine). Plus de 40 saignées sont parfois nécessaires pour obtenir le résultat souhaité : une ferritine normale basse et une saturation basse de la transferrine. Des taux normaux hauts (ferritine sérique > 100 µg/dl) sont insuffisants pour éviter la cirrhose hépatique et la cancérisation secondaire. Une fois ce résultat obtenu, un traitement d'entretien par 3 à 5 saignées annuelles est généralement suffisant.

### CAS 5 : SYNDROME MONONUCLEOSIQUE CHEZ UN JEUNE ADULTE : LA RECHERCHE D'ANTICORPS HÉTÉROPHILES

La moitié des enfants à l'âge de 5 ans et plus de 90 % des adultes présentent une trace sérologique de mononucléose infectieuse. Très souvent, celle-ci est passée inaperçue ou n'a pas requis d'examen spécialisé.

Les manifestations cliniques de la mononucléose due au virus d'Epstein-Barr (EBV) sont reprises dans le Tableau 5.

La mononucléose infectieuse est une maladie généralement bénigne. Cependant, comme la clinique peut évoquer une pathologie beaucoup plus sévère (leucémie), un ensemble de manifestations cliniques compatibles avec une mononucléose infectieuse amène le médecin traitant à vouloir confirmer le diagnostic par les tests adéquats.

Au niveau du laboratoire, la leucocytose est élevée, de l'ordre de 12.000 à 18.000 globules blancs par mm<sup>3</sup>, avec une prépondérance de lymphocytes et monocytes totalisant 50 à 70 % des cellules de la lignée blanche. La présence de lymphocytes atypiques est

**Tableau 5 : Les manifestations cliniques de la mononucléose.**

Clinique	Fièvre	Angine	Lymphadénopathies
Hématologie	Plus de 50 % de cellules mononucléées	Plus de 10 % de lymphocytes atypiques	
Sérologie	Apparition transitoire d'anticorps hétérophiles (anciennement Paul-Bunnell-Davidson)	Développement d'anticorps anti-EBV (Epstein-Barr-Virus)	
Tests hépatiques	Élévation transitoire des transaminases		

retrouvée dans deux tiers des cas, en proportion supérieure à 10 % des leucocytes. Même si un tableau hématologique permet souvent d'orienter le diagnostic vers un syndrome mononucléotique, il est de bonne pratique de confirmer le diagnostic par des tests de sérologie infectieuse.

Le virus EBV infecte, sous une forme épisomale, non intégrée au génome de l'hôte, les lymphocytes B (immunité humorale), et déclenche une réaction d'immunité cellulaire (lymphocytes T) dont les lymphocytes atypiques sont les témoins : il s'agit de lymphocytes cytotoxiques T8 essentiellement.

Les anticorps hétérophiles sont des IgM transitoires s'absorbant sur des globules rouges de cobaye, de mouton ou de cheval. Des tests rapides ont été développés, qui atteignent une sensibilité de plus de 90 % chez le jeune adulte. Ils ne sont plus détectables en général au bout de 3 mois maximum après l'infection et sont parfois encore plus fugaces. Il est à signaler que ces anticorps ne sont présents qu'une fois sur deux chez l'enfant. La spécificité du test est de 90 %, des faux positifs ayant été décrits dans des lymphomes ou des hépatites, et même chez des individus normaux et en bonne santé.

Généralement, devant un tableau clinique et un examen hématologique évocateurs de mononucléose infectieuse, une recherche d'anticorps hétérophiles positive est suffisante pour établir définitivement le diagnostic chez l'adulte. Le test a l'avantage de s'effectuer en quelques minutes. A noter que c'est basé sur une technique différente du véritable test de Paul-Bunnell-Davidson qui n'est plus utilisé à l'heure actuelle.

En cas de doute (clinique évocatrice mais anticorps hétérophiles négatifs) et chez l'enfant, la sérologie EBV (recherche des immunoglobulines G et M contre la capsid virale, IgG anti-VCA (*viral capsid antigen*) et IgM anti-VCA) est couramment disponible dans le laboratoire, les tests étant réalisés le jour même si nécessaire. Les IgG anti-VCA sont souvent déjà présentes lors des premières manifestations cliniques de la mononucléose et, dans cette pathologie, un deuxième prélèvement effectué quelques semaines plus tard pour vérifier une montée du titre d'anticorps n'a pas de raison d'être. Les IgG sont présentes pour la vie. Les IgM sont également présentes lors des premières manifestations cliniques dans quasi tous les cas, et leur présence signe une mononucléose infectieuse à virus Epstein-Barr. Ces dernières disparaissent en 1 à 3 mois. En cas de diagnostic tardif (IgG présentes, IgM absentes et forte suspicion clinique), il est possible de diagnostiquer une infection récente par EBV en recherchant les anticorps anti-EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*). Ceux-ci sont d'apparition tardive (2 à 4 mois après le début de l'infection) et persistent toute la vie. Leur absence ou leur mise en évidence lors d'une séroconversion est un argument pour une infection relativement récente.

Malgré la présence à vie d'anticorps IgG anti-VCA, le patient reste porteur chronique du virus, et celui-ci est retrouvé sur 12 à 25 % des prélèvements oro-pharyngés des adultes sains ayant fait dans le passé une mononucléose infectieuse. Cette persistance du virus caractérise la famille des herpès virus à laquelle appartient le virus EBV.

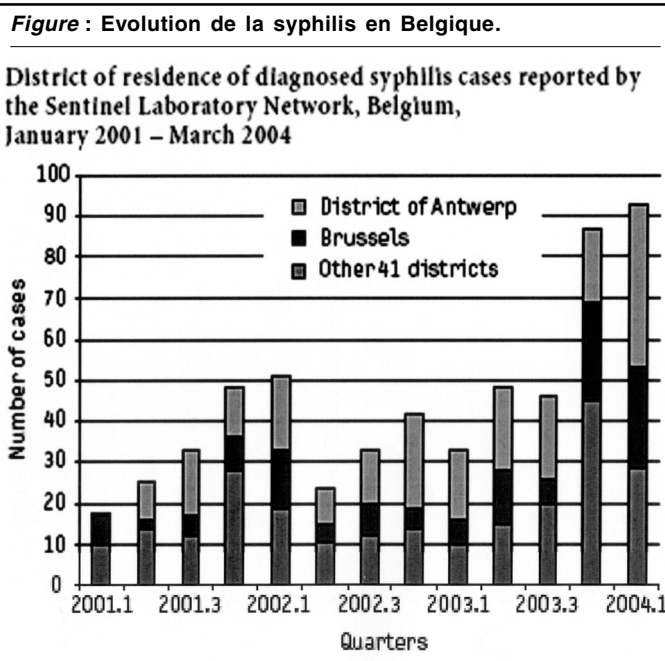
En conclusion, des tests actuels de recherche d'anticorps hétérophiles remplacent l'ancien test de Paul-Bunnell-Davidson proprement dit, et sont utiles en situation d'urgence. Ils ne sont valables que chez l'adulte. Leur faible sensibilité chez l'enfant impose de préférer la détermination de la sérologie spécifique (recherche des IgM anti-VCA).

## CAS 6 : UN VDRL EST-IL SUFFISANT COMME TEST DE DEPISTAGE SYPHILITIQUE ?

La syphilis est une endémie de basse fréquence (moins de 300 cas par an rapportés par les 116 des 206 laboratoires sentinelles, couvrant 70 % des analyses microbiologiques en Belgique jusque 2003)<sup>10</sup>. Il est à signaler, toutefois, une forte augmentation d'incidence au quatrième trimestre 2003 qui se maintient ensuite et qui s'explique par une agrégation particulièrement élevée dans la communauté homosexuelle masculine du district d'Anvers (Figure). Cette tendance a été observée dans d'autres pays européens. L'incidence annuelle dans la population belge globale peut donc être raisonnablement estimée à six centaines de cas par an en 2004 et 2005, avec une forte hétérogénéité en fonction du risque de maladie sexuellement transmissible.

### Stades cliniques

La maladie se divise en stades cliniques : le stade primaire correspond au chancre associé à une adénopathie satellite ; le stade secondaire actif est une dissémination systémique du tréponème qui pénètre



également dans le système nerveux central. Il en résulte des symptômes généralisés non spécifiques (70 % des cas). Une méningite asymptomatique apparaît dans 8 à 40 % des cas, des atteintes des nerfs crâniens (II et VIII) sont rares mais pas exceptionnelles. D'un point de vue cutanéomuqueux, la première manifestation de ce stade est la roséole, éruption maculeuse, asymptomatique, rose à brune, discrète et passant souvent inaperçue. Elle est suivie d'éruptions majoritairement papuleuses mais dont l'aspect peut être très polymorphe, non prurigineuses. Les localisations palmo-plantaires sont hautement suggestives. Les lésions muqueuses sont présentes dans 5 à 22 % des cas. Non traitée, la maladie peut évoluer après une phase de latence (1 à 46 ans) vers le stade tertiaire avec atteinte neurologique, cardiologique ou apparition de gommages. La mère non traitée peut transmettre la maladie à son fœtus quel que soit l'âge de la grossesse, avec le risque d'un décès *in utero* ou de la naissance d'un enfant atteint de syphilis congénitale. La maladie est très contagieuse, aux stades primaire et secondaire, par contact, sexuel dans la majorité des cas.

### Les tests sérologiques

Ils sont de 2 types complémentaires. Les tests non tréponémiques sont utilisés pour le dépistage, les tests tréponémiques pour confirmer un diagnostic. Les tests tréponémiques sont plus sensibles et plus spécifiques que les tests non tréponémiques.

Le délai d'apparition des anticorps après la contamination peut être tel que la sérologie est négative chez un patient qui présente un chancre.

Dans la neurosyphilis, quel que soit le stade, la sérologie sera complétée par un examen du LCR. Dans la syphilis tertiaire, les taux sont souvent extrêmement bas posant le problème du faux positif, les patients étant souvent âgés et susceptibles de souffrir de pathologies diverses. Dans les autres cas, les faux positifs existent, mais ils égarent rarement le diagnostic si la triade, anamnèse, tableau clinique et sérologie, est convenablement étudiée.

En conclusion, il faut toujours un test tréponémique et un test non tréponémique pour faire un diagnostic. Le VDRL et le FTA (premier positif en cas de chancre) semblent le meilleur choix. Enfin un dépistage de toutes les autres MST doit être fait au patient et à son(ses) partenaire(s).

### CONCLUSION

Les quelques descriptions de cas ci-dessus tentent de montrer qu'il y a intérêt à améliorer encore et toujours la communication entre généralistes et biologistes. Les laboratoires participent tous à un système qualité, qui conditionne le remboursement INAMI des analyses. Cependant, il y a un aspect essentiel du métier qu'il n'est pas possible de formater dans un manuel de qualité : c'est celui de la décision

médicale, y compris celui de la décision du choix des analyses en fonction de la clinique. L'évolution des connaissances, des pathologies (HIV, grippe aviaire), des thérapies est telle que toute tentative de "mise en boîte" dans un système qualité serait obsolète le lendemain même de l'écriture de la procédure.

La communication reste, dès lors, un élément essentiel dans la qualité de la prestation d'analyses médicales. La communication peut se faire au travers de Groupes locaux d'évaluation médicale (Glem), de séminaires, de séances A.M.U.B., etc., mais n'oublions pas que rien ne peut remplacer la communication de personne à personne entre prescripteur et prestataire lorsque le médecin est confronté à un problème.

### Remerciements

Nous tenons à remercier le Pr J.M. Boeynaems qui a animé cette séance des Journées de l'A.M.U.B. 2005 consacrée à la Biologie clinique. Nous tenons, aussi, à exprimer nos remerciements aux reviewers anonymes de notre réseau d'hôpitaux universitaires qui ont contribué à formaliser sous forme de publication notre présentation orale.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Arrêté royal du 3 décembre 1999 - Moniteur du 30/12/99
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM *et al* : The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995 ; 43 : 55-68
3. Goldstein BJ, Mushlin AL : Use of a single thyroxine test to evaluate ambulatory medical patients for suspected hypothyroidism. *J Gen Intern Med* 1987 ; 2 : 20-4
4. Centre belge d'information pharmacothérapeutique - site web [www.cbip.be/fofia](http://www.cbip.be/fofia)
5. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ *et al* : Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2239-46
6. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ *et al* : Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *J Am Med Assoc* 1992 ; 267 : 2215-20
7. Raddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC *et al* : Use of prostate-specific antigen (PSA) isoformes for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml : systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 386-99
8. Wintrobe's Clinical Hematology. Volumes 1 & 2. Eleventh Edition. Greer JP *et al*, eds. 2004 : 1048
9. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD : Iron deficiency and overload. *Hematology*. *Am Soc Hematol Educ Program*, 2003 : 40-61. Review
10. Site web de l'Institut scientifique de Santé publique – Louis Pasteur, Bruxelles accés le 30/11/2005, [www.iph.fgov.be/epidemiologie/epiftr/plabfr/syphilis.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epiftr/plabfr/syphilis.pdf)

#### Correspondance et tirés à part :

J. VANDERPAS  
C.H.U. Brugmann  
Unité d'Epidémiologie et d'Hygiène hospitalière  
Place A. Van Gehuchten 4  
1020 Bruxelles

Travail reçu le 1<sup>er</sup> décembre 2005 ; accepté dans sa version définitive le 24 avril 2006.