

30 mars 2012

ACCREDITATION COFRAC

Nous avons le plaisir de vous informer que **le Pôle de Biologie Pathologie Génétique est accrédité par le COFRAC** pour la recherche, l'identification et/ou la détermination de la concentration d'éléments inorganiques et/ou de métaux et métalloïdes et la détermination de la concentration du plomb dans des liquides biologiques (portée disponible sur www.cofrac.fr).

Cette accréditation sera effective à compter du 1^{er} avril 2012.

ARRET MOMENTANE DE LA PRODUCTION DU KIT POUR LE DOSAGE DE L'INHIBINE B

L'unique fournisseur du kit de dosage de l'inhibine B n'est plus en mesure actuellement de le produire et n'a pas communiqué de délai de disponibilité. Il ne nous est donc pas possible de transférer cette analyse vers un autre laboratoire.

Nous conserverons donc l'échantillon congelé de votre patient(e) jusqu'à la résolution de ce problème.

Dans le cadre d'une étude de la réserve ovarienne : le dosage de l'AMH pourrait être une alternative.

AMH (Hormone anti-Mullérienne) : 1 ml de sérum congelé 37,80 €

MODIFICATION DE TARIFICATION

- **Modification Page 26 : Agglutinines froides (recherche +/- titrage)** : 13 €

RAPPEL NOMENCLATURE

Selon la nomenclature, il n'est pas possible d'effectuer les dosages d'**Anticorps anti-IA2** et **Anticorps anti-îlots** sur un même dossier (code 1800 non compatible avec 1481).

NOUVELLE ANALYSE

- **Titane** :
 - **sang total prélevé sur tube spécifique bouchon bleu marine** disponible sur demande
 - Tarification : BHN 120 - M007

ACTUALITES

Vous trouverez également en annexe des notes :

- Bilan Biologique et Immunologique de la Fonction Thyroïdienne
- Milieux de Transport en Microbiologie
- Indication de la Sérologie Leptospire
- Diagnostique Etiologique des Infections à Gonocoque en 2012
- Sérologie Listeria



BILAN BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

Quels tests? Quelles indications ?

Michèle d'Herbomez

MCU-PH, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle permet :

- De confirmer les situations d'euthyroïdie, d'hyper-, ou d'hypothyroïdie,
- D'aider à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection,
- D'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

Des outils performants, qui contribuent à ces objectifs, sont actuellement à la disposition des médecins. Il est essentiel de bien les utiliser en connaissant leurs limites et leurs indications en se fondant sur les divers **consensus multidisciplinaires** de prises en charge des pathologies thyroïdiennes publiées ces dernières années.

LES HORMONES ET LEURS DOSAGES

Les dosages présentent actuellement de très bonnes sensibilités et spécificités. Malgré leur grande fiabilité, il existe toujours des causes d'interférences ou d'artéfacts. Il faut donc rester critique devant les résultats. Le dialogue clinicien-biologiste est essentiel.

La TSH

La thyrotropine (TSH) est produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Celles-ci sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes au point que **les taux de TSH sont corrélés à ceux de T4 circulante** selon une courbe exponentielle : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH. Cette relation et ce phénomène d'amplification explique pourquoi, en situation d'équilibre, **T4 libre et TSH représentent le même paramètre. Leur dosage conjoint est donc ordinairement redondant. La TSH est beaucoup plus informative que la T4 libre.** Une imprégnation légèrement insuffisante par les hormones thyroïdiennes est déjà détectée par une augmentation de la TSH alors que la concentration de T4 libre se situe encore dans les limites de la normale (hypothyroïdie fruste ou « subclinique »). La TSH constitue par conséquent le paramètre le plus précieux pour l'appréciation de la fonction thyroïdienne. **C'est « le » paramètre à demander en première intention.** Les valeurs de référence admises, en Europe, toutes techniques confondues, sont de **0.4 à 4 mUI/L**.

INDICATIONS DU DOSAGE DE TSH :

Le seul dosage de TSH est suffisant

- Pour affirmer l'euthyroïdie en présence d'un goitre simple, d'un nodule thyroïdien isolé,
- Pour adapter le traitement par la LT4 des hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne,
- Pour dépister les dysfonctions thyroïdiennes chez le nouveau-né, lors de la prise de certaines médicaments (cordarone, carbonate de lithium, interféron, anti-angiogénique tous les 6 mois), après irradiation (tous les ans), chez les sujets porteurs d'anticorps antithyroïdiens.
- Les recommandations américaines proposent un dosage de TSH tous les 5 ans à partir de 35 ans et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne.

Les hormones thyroïdiennes : T3 et T4 totales, T3 et T4 libres

La thyroxine (T4) est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule, dans le sang, sous formes libre (0.02%) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyréline et TBG).

La triiodothyronine (T3) est l'hormone la plus active. T3 et T3 libres sont le reflet de la production périphérique et leur valeur diagnostique dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne est limitée.

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des formes totales. Ces dosages actuellement automatisés peuvent présenter des problèmes méthodologiques dans certaines situations cliniques particulières comme la grossesse et l'insuffisance rénale.

LES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

Les anticorps antithyroperoxydase (Ac antiTPO) : ce sont des IgG dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Les dosages sont actuellement très sensibles et spécifiques. La concordance entre les trousses est bonne (>90%) bien que des problèmes de standardisation persistent. La prévalence des Ac antiTPO, dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne, est de 12%

Les anticorps antithyroglobuline (Ac antiTg) : L'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la Tg. Les Ac antiTPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les Ac antiTg. Donc, dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des Ac antiTg ne doit pas être systématique en première intention. Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant une recherche d'Ac antiTPO négative. Seuls 3% de la population présentent des Ac antiTg sans antiTPO détectables (étude américaine NHANES III).

Les anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac antiRTSH) : Ils se lient aux récepteurs de la TSH. La majorité de ces anticorps se comportent comme des **Ac stimulants** et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la **maladie de Basedow**. Dans de rares situations, ils ont une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Ils étaient jusqu'ici détectés par des techniques d'inhibition de liaison de la TSH marquée à des récepteurs humains ou

porcins. De nouvelles méthodes automatisées ou non, avec utilisation d'Ac monoclonal hautement spécifique sont apparues. L'évaluation clinique de ces réactifs est bonne mais la stabilité parfois insuffisante.

INTERÊT CLINIQUE DES DOSAGES D'ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

Ac antiTPO :

- Place dans la décision thérapeutique limitée,
- Prédicatifs de dysfonctions thyroïdiennes lors de grossesse et de prise de certaines médicaments (amiodarone, lithium, interleukines, anti-angiogéniques)

Ac antiTg :

- Validation des dosages de thyroglobuline,
- Suivi des patients avec cancers différenciés thyroïdiens (ATg+),
- Recherche d'une auto-immunité thyroïdienne si Ac antiTPO négatifs et forte suspicion clinique et/ou échographique,

Ac anti RTSH :

- Diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie,
- Evaluation de la rémission avant arrêt du traitement médical des maladies de Basedow,
- Orbitopathie basedowienne,
- Grossesse et maladie de Basedow : prédiction de dysfonction néonatale.

LES MARQUEURS DE CANCERS THYROÏDIENS

La Thyroglobuline (Tg)

Les cancers différenciés de la glande thyroïde (CDT) sont les **cancers endocriniens les + fréquents**. Leur incidence s'est accrue ces dernières années sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques. Le pronostic d'ensemble est favorable. Ces dernières années sont apparus de nouveaux outils de surveillance : l'échographie, la TSH recombinante, la tomographie d'émission de positons, de nouveaux dosages de Tg et d'Ac antiTg, des recommandations européennes et françaises pour la prise en charge des cancers différenciés de souche vésiculaire ont été récemment publiées.

La surveillance biologique des CDT opérés se réalise par les dosages de TSH, d'Ac antiTg et de Tg. **Le taux de Tg doit être indétectable**. Sa permanence ou sa réapparition signe la récurrence ou la métastase. **Il est essentiel que la surveillance biologique des patients se fasse dans le même laboratoire.**

Les dosages de Tg peuvent être minorés en présence d'Ac antiTg positifs. Il est important, dans ces situations, de suivre le titre des Ac antiTg.

Le dosage de Tg dans les liquides de rinçage des aiguilles de ponction des nodules ou ganglions se généralise. Il révèle d'excellentes performances pour détecter des métastases ganglionnaires en complément de la cytologie.

La calcitonine (CT)

La CT constitue un marqueur biologique du **cancer médullaire de la thyroïde (CMT)**. La prévalence du CMT est faible (proche de 0.4%). Depuis une dizaine d'années, en Europe, ce dosage s'est généralisé en pathologie nodulaire thyroïdienne optimisant la détection précoce des CMT, le geste chirurgical et la survie. Mais la calcitonémie peut être élevée dans d'autres circonstances que le CMT. La prévalence de ces hyperCT non dues à un CMT a été évaluée à 4.5%. Elles sont soit tumorales, soit fonctionnelles liées à une hyperplasie des cellules C. Les principaux facteurs pouvant influencer un taux de CT sérique sont l'insuffisance rénale chronique, l'hypergastrinémie, l'existence d'une autre tumeur endocrine et le tabagisme.

En résumé et conclusion

EXPLORATION ET SURVEILLANCE DES MALADIES THYROÏDIENNE

	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH		
Nodule isolé	TSH, (CT)		
Hypothyroïdies	TSH, (T4L)	Ac antiTPO, (iodurie)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH, (T3 T4 libres)	Ac antiTPO, Ac anti RTSH, (Iodurie, Tg, HCG)	T4L, TSH, Ac anti RTSH
Thyroïdites	TSH, VS, CRP	Ac anti TPO, (sérodiagnostics viraux)	TSH, CRP
Cancers différenciés de la thyroïde	TSH		TSH, Ac antiTg, Tg
Cancer médullaire	TSH, CT		TSH, CT, ACE







Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

INSTITUT de MICROBIOLOGIE

Semaine (heures ouvrables) : 03 20 44 69 30; 03 20 44 55 77; 03 20 44 54 80

Choix du milieu de transport pour les analyses microbiologiques

Analyse demandée	Milieu
<p>Recherche de Chlamydia et de Gonocoques par PCR</p> <p>Milieu Cobas® PCR Media</p>	
<p>Recherche de Papillomavirus (HPV)</p> <p>Milieu Cobas® PCR Cell Collection Media</p>	
<p>Recherche de virus</p> <p>Milieu remel M4RT</p>	
<p>Recherche de Mycoplasmes génitaux</p> <p>Milieu Mycoplasma Duo</p>	
<p>Recherche de PCR coqueluche</p> <p>Milieu eSwab</p>	

La leptospirose est une anthroponose, dont le diagnostic chez l'homme repose essentiellement sur la **conjonction d'arguments cliniques et épidémiologiques**.

La sérologie est l'examen le plus utilisé pour poser le diagnostic, mais son **interprétation est difficile**. En effet, une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic, en particulier en cas de traitement antibiotique précoce. De la même manière, une sérologie positive doit être interprétée en fonction de l'épidémiologie de la région.

C'est au biologiste de vérifier que la **prescription est justifiée** en fonction des éléments cliniques pertinents que le clinicien aura communiqués. Pour vous aider dans cette démarche, quelques éléments de la leptospirose repris du CNR vous sont rappelés ci-dessous.

❖ **DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE ET SAISONNIERE :**

En France, l'incidence varie selon les régions, avec une incidence pour la France métropolitaine de **0.45/100 000 habitants**.

Sur le plan saisonnier, en France, la majorité des cas survient entre juillet et novembre (**pic en septembre**)

Le nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine est de **300 à 400/an**.

Régions	Pop. (Khab.)	2010	
		nbre cas	Incidence /100000 hab.
Alsace	1847	9	0,49
Aquitaine	3200	18	0,56
Auvergne	1343	5	0,37
Bourgogne	1637	10	0,61
Bretagne	3163	9	0,28
Centre	2544	4	0,16
Champagne-Ardenne	1336	5	0,37
Corse	307	1	0,32
Franche-Comté	1168	20	1,71
Ile-de-France	11746	38	0,32
Languedoc-Roussillon	2616	5	0,19
Limousin	741	4	0,54
Lorraine	2342	3	0,13
Midi-Pyrénées	2865	10	0,35
Nord, Pas-de-Calais	4022	22	0,55
Basse-Normandie	1467	6	0,41
Haute-Normandie	1822	3	0,16
Pays de Loire	3538	17	0,48
Picardie	1906	6	0,31
Poitou-Charentes	1759	10	0,57
Provence-Alpes-C.d'Azur	4840	14	0,28
Rhône-Alpes	6160	62	1,01
Total Métropole	62469	281	0,45

❖ **RESERVOIR**



Le réservoir des leptospires est principalement le **rat**, mais se prolonge dans l'environnement. Les sources d'infection sont donc les eaux douces et les sols souillés par les urines des animaux infectés.

Le mode de transmission peut être direct (au contact des animaux infectés), ou indirect (par les urines de animaux). Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses conjonctivales, pharyngées, la peau (excoriations cutanées) ou, plus rarement, par inhalation ou aérosols.

Sont donc principalement concernées par cette maladie infectieuse :

- certaines **professions** (égoutiers, éboueurs, vétérinaires...) et les personnes pratiquant des **loisirs nautiques** (baignade en eau douce, canoë, kayak, canyoning...), car elles sont en contact avec de l'eau douce souillée par les urines d'animaux infectés ;
- la population générale dans les **zones endémiques** (Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion et Mayotte, Nouvelle Calédonie, Polynésie Française, Wallis et Futuna).

❖ **CLINIQUE**

Période d'incubation

Durée : 7 à 13 jours (les extrêmes étant de 2 à 21 jours).

Première phase clinique : fièvre aigue de début BRUTAL

Symptomatologie pseudo-grippale pouvant être associée à des hémorragies conjonctivales et à un ictère.

Deuxième phase clinique : polymorphisme sémiologique

Fièvre +/- atteinte hépatique, rénale, signes hémorragiques, signes d'irritation méningée, voire d'encéphalite.

Principaux signes évocateurs :

- fièvre
- ictère
- insuffisance rénale aigue
- thrombopénie

+ contexte épidémiologique associé

❖ **SEROLOGIE**

Celui-ci se positive vers le 8-10^e jour après le début de la maladie. Les anticorps décroissent sur 3 à 6 mois, peuvent persister à des taux résiduels plusieurs années. La cinétique des anticorps est indispensable (2 tests à 2 semaines d'intervalle) et son **interprétation intègre les données chronologiques et cliniques**.

En conséquence, la demande de sérologie Leptospire sera réalisée accompagnée obligatoirement de la feuille de renseignements dûment remplie et si les renseignements ne sont pas jugés pertinents par le laboratoire, la sérologie ne sera pas réalisée.



FICHE DE RENSEIGNEMENTS EPIDEMIOLOGIQUES DEVANT ACCOMPAGNER TOUTE DEMANDE (sérologie de référence, isolement et identification de souches)

Personne du laboratoire à prévenir en cas d'urgence (nom, téléphone et fax) :

Cachet du Laboratoire ou Service hospitalier

Empty box for stamp or seal

Date de l'envoi

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Lieu d'habitation :

Code postal :

Profession :

Occupations :

Symptomatologie :

Date de début de maladie :

Date du prélèvement :

- Checkboxes for symptoms: Syndrome fébrile, Syndrome méningé, Syndrome algique, Injection conjonctivale, S. neuro-encéphalitique, Atteinte oculaire, Autres à préciser:

- Checkboxes for complications: Atteinte rénale, Ictère, Atteinte hépatique, Atteinte pulmonaire, Taux de plaquettes, Uvéite

Blessure ou écorchure dans le mois précédent la maladie :

Contact avec les animaux :

- Checkboxes for animal contact: Rongeurs, Chiens, Bovins, Rats, Chevaux, Porcs, Autres :

Contact avec l'eau douce et activité (à préciser) :

- Checkboxes for water/activities: Bain, Pêche, Aquaculture, En rivière, Lac ou étang, Autre à préciser, Sports nautiques à préciser: Canoe, kayak, Dériveur, Planche à voile, Chute accidentelle, Rafting, canyoning, Autres :

Voyage en pays d'endémie le mois précédent - lieu et date :

Traitement antibiotique :

- Checkboxes for antibiotic treatment: Oui, Non, Nature et Date :

Le Centre National de Référence des Leptospires étant informatisé et n'ayant pas de contact direct avec les patients qui s'adressent à votre laboratoire, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès et de rectification des informations les concernant (Loi N°78-17 du 06 janvier 1978).

La recrudescence des cas de gonococcies en France incite à un meilleur dépistage et un diagnostic le plus précoce possible de ces infections sexuellement transmissibles (IST).

Si la culture reste l'examen de référence chez les sujets symptomatiques, c'est une technique longue et peu sensible étant donné la fragilité du gonocoque. **La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande donc l'utilisation de tests de biologie moléculaire.**

Cette méthode, plus adaptée au dépistage, présente de nombreux avantages par rapport à la culture

- ❖ les tests sont plus performants chez les femmes ;
- ❖ ils sont adaptés à tous les types de prélèvement ;
- ❖ les tests combinés permettent le dépistage simultané de *Neisseria gonorrhoeae* et de *Chlamydia trachomatis*,
- ❖ les délais d'obtention des résultats sont plus courts.

Face à ce constat et afin de permettre un meilleur dépistage des patients suspects d'IST, à compter du 1 avril 2012, cette recherche de *N. gonorrhoeae* par PCR est à présent facturée **BHN 85** (au lieu de BHN 350), afin de s'aligner sur la cotation déjà existante pour *C. trachomatis* (B85).

Pour mémoire, les prélèvements à privilégier pour la réalisation de ces tests de dépistage par technique moléculaire, en fonction des caractéristiques et des comportements des individus dépistés, sont :

- chez l'homme : le premier jet d'urine ;
- chez la femme : l'auto-prélèvement vaginal (à l'aide du dispositif de prélèvement et transport « Cobas® PCR Female Sample kit ») ;
- en fonction des pratiques sexuelles, dans les deux sexes : prélèvement pharyngé et/ou anal.

Le sérodiagnostic de la listériose repose sur la détection d'anticorps **anti-listériolysine O**, par des tests non commercialisés et pratiqués uniquement par quelques centres très spécialisés. **Les tests sérologiques basés sur la recherche d'autres anticorps par agglutination ne sont pas pertinents.**

Nous avons été informés que le laboratoire de Necker (Paris) ne réalisait plus cet examen depuis le 1^e mars 2012. Etant donné qu'aucun centre n'a repris cette activité, les sérologies *Listeria* ne seront donc plus prises en charge par notre laboratoire.

Pour rappel, les indications de la sérologie *Listeria* étaient très limitées et ne concernaient que les très rares cas d'encéphalites ou de méningo-encéphalites de l'adulte pour lesquels la culture n'avait pas permis d'isoler la bactérie. Dans la majorité des cas, **le diagnostic se fait par la recherche directe de l'agent pathogène.**

Nous vous informons donc que les sérologies *Listeria* ne seront plus prises en charge par notre laboratoire.