

Biochimie

de l'homme sein

1. Introduction

La **biochimie clinique** est une branche de la biochimie et de la médecine de laboratoire qui étudie la variation des molécules biologiques (substrats, enzymes, vitamines...) chez le sujet sain et le sujet malade. Chez ce dernier , elle offre, très souvent, une aide considérable et incontournable dans la prise de décision clinique.

On parle d'un sujet sain parce qu'on a besoin des valeurs de référence, ce qu'on observe les résultats d'analyse biochimique.

- La biochimie est fondamentale à la pratique clinique. En effet, plusieurs maladies ont des bases moléculaires biochimiques à l'instar de la maladie de LESCH-NYHAN (hyperuricémie), et de plusieurs maladies héréditaires du métabolisme.
- Les progrès techniques ont mis à la disposition des biochimistes plusieurs instruments capables de réaliser de nombreux tests biochimiques, de façon rapide et précise, et ce dans les différents liquides et tissus de l'organisme.
- 70% des décisions diagnostiques médicales sont basées sur les informations fournies par les laboratoires.

2. Biochimie de l'homme sain

Un **homme sain** est défini selon Larousse comme celui ou celle qui ne présente aucune anomalie apparente physique et/ou mentale et dont les constantes (paramètres) biologiques sont dans les limites de la normale.

Il ne suffit pas d'être mentalement et physiquement bien pour être sain, les constantes biologiques doivent être normales.

Un homme biologiquement sain , cela suppose une parfaite coordination entre les différents métabolismes et plus précisément les 3 grands métabolismes : les glucides, les protéines et les lipides. Il faut qu'il y ait intégration et coordination entre ces métabolismes.

Les métabolismes glucidiques, lipidiques et protidiques sont en fait interconnectés, il y a des shunt entre les voies. Trop de glucides par exemple, se traduit par un taux élevé de lipides... Un taux élevé de lipides peut se traduire par un taux élevé de corps cétoniques, une cétonémie et une cétonurie, ou dans les cas les plus graves : une acidocétose souvent mortelle.

3. Les intermédiaires clés du métabolisme

Le glucose 6p, le pyruvate et l'acétyl CoA sont les carrefours où seront impliqués plusieurs mécanismes de régulation.

Le glucose 6P dans la glycolyse, la néoglucogénèse, la glycogénogénèse... le pyruvate et son carrefour, il donne l'acétyl CoA et donc tous les intermédiaires du cycle de Krebs... l'acétyl CoA qui peut remonter vers la synthèse des lipides, des corps cétoniques, même du cholestérol.

L'homme sain présente une intégration parfaite du métabolisme, son homéostasie est maintenue pour les différents paramètres biologiques.

Tous les chemins de régulation métabolique ont un seul but ; c'est de maintenir l'organisme en bonne santé.

La stabilité des différents paramètres biologiques(Biochimiques) nécessite une collaboration des différents organes avec intégration régulée de tous les métabolismes ,principalement les métabolismes glucidique, lipidique et protidique.

4. Utilité des données biochimiques

- Aider au diagnostic;
- Mesurer la progression et l'extension de la maladie;
- Mesurer l'effet du traitement;
- Suivre la stabilité d'une fonction;
- Estimer les facteurs de risque;
- Dépistage précoce de certaines maladies
- But de recherche.

5. Valeurs de référence

Afin de conclure quant au statut sain ou malade d'un individu (valeur observée), il est nécessaire de comparer la valeur de la variable biochimique , dosée ou estimée (*la plupart des données sont dosées, les autres sont estimées : le LDL cholestérol est calculé par une loi, il n'est pas dosé*) de l'individu à **des valeurs de référence ou intervalle de référence.**

On les appelle plus « valeurs normales » ou « constantes biologiques » ,

- La normalité est caractéristique d'une donnée statistique,
- Il n'existe pas de constance dans la biologie de l'homme (sa glycémie par exemple diffère d'un test à l'autre selon sa situation métabolique physiologique ou pathologique).

6. Concept de ces valeurs

Les définitions qui suivent ont été approuvées par la Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (IFCC-LM), l'International Council for Standardization in Hematology (ICSH) ainsi que par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) puis par le CLSI. (Henny, 2011).

Valeur observée : valeur d'un analyte, obtenue par une observation ou une mesure d'un sujet à tester, qui doit être comparée à des valeurs de référence, une distribution de référence, des limites de référence ou un intervalle de référence.

Intervalle de référence : c'est l'intervalle entre deux limites de référence. L'intervalle représente une fraction de la distribution centrale de référence, le plus souvent 95% de celle-ci (soit du 2,5ème au 97,5ème percentile). **Ainsi 5% des individus sains ont des valeurs inférieures ou supérieures aux limites de référence.** En effet, on considère normal d'observer des résultats supérieurs ou inférieurs chez les individus sains, mais à une faible fréquence.

La plupart des labo utilisent des valeurs internationales, ce qui pratiquement faux... le cholestérol chez les algériens par exemple ne dépasse pas une valeur de 2,2 ; l'intervalle international dépasse bien cette valeur, il est de l'ordre de 2,5.

Détermination des intervalles : elle repose sur des calculs statistiques. Il (l'intervalle) est purement descriptif d'une population donnée. *Cette détermination nécessite au moins 120 personnes.*

L'intervalle est égale à : moyenne (X) \pm 2 x écart type.

Si [A-B] est l'intervalle de référence, alors :

A = la moyenne - 2 x l'écart type,

B = la moyenne + 2 x l'écart type.

Cet intervalle représente 95% de la population.

Autrement dit, un sujet qui présente un taux entre A et B, il a 95% de chance pour qu'il soit normal.

5% des sujets sortent de l'intervalle mais ne sont pas malades.

Les valeurs normales : ce terme doit être distingué de « valeurs de référence » qui correspondent à des valeurs obtenues à partir d'une population sélectionnée suivant des critères définis, nécessitant l'exclusion de sujets à risque d'anomalie.

Les valeurs normales ou valeurs usuelles sont établies sans définition de critères et

correspondent à des valeurs observées dans la population générale.

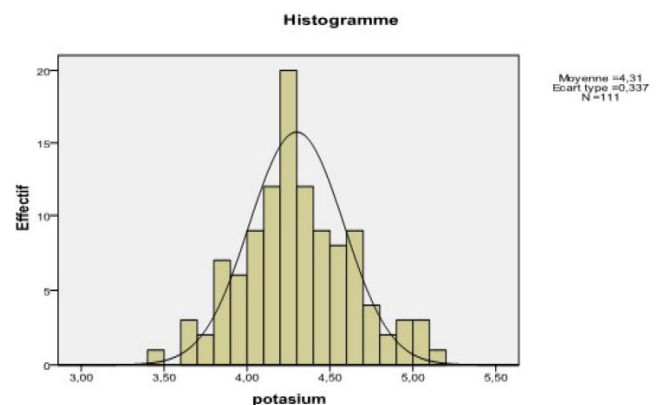
Lorsqu'il s'agit d'une population bien précise, il s'agit bien de valeurs de référence. Sinon, on parle de valeurs normales.

7. Courbe de Gauss

La majorité des paramètres biologiques à l'instar de la glycémie, le cholestérol, LDL... suivent la courbe de Gauss (il y a donc une moyenne, et des écarts types).

Qu'on calcule la moyenne X de la glycémie par exemple, on dira que (X \pm 2 x écart type) représente l'intervalle de référence, qui correspond donc à 95% de la population.

Les valeurs qui sortent considérées pathologiques à 95% avec un risque d'erreur de 5%.



le tableau ci-dessus montre bien les dosages effectués pour un échantillon donné, la courbe suit le modèle de Gauss.

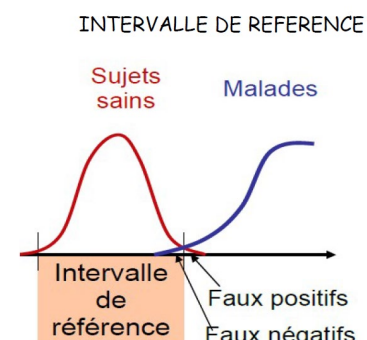
La moyenne est donnée à 4,31 avec un écart type de 0,337.

L'intervalle qu'on calcule se rapproche bien de l'intervalle international.

$$A = 4,31 - 2 \times 0,337$$

$$B = 4,31 + 2 \times 0,337$$

NB : il faut faire attention aux valeurs limites, légèrement supérieures à B et inférieures à A, qui peuvent donc correspondre aux faux positifs ou négatifs.



Un **faux positif** est le résultat d'une prise de décision dans un choix à deux possibilités (positif et négatif), déclaré positif, là où il est en réalité négatif.

NB :

Certains paramètres biochimiques ne sont pas gaussiennes, dans ce cas là on utilise les percentiles. On prend 100 personnes et on les classe de la valeur la plus basse à la valeur la plus élevée.

Si on cherche à déterminer ceci pour la troponine, on classe les 100 personnes de cette manière. Si la valeur d'un individu ne dépasse pas la 99^{ème} valeur, on dira qu'il est normal, sinon il est considéré pathologique. Ça s'appelle le 99^e percentile.

Rappel : le 50^e percentile est la moyenne, une valeur qui représente le 20^e percentile signifie qu'il y a 80% des cas supérieurs à cette valeur, 20% sont inférieurs.

Tout simplement, si le paramètre présente 2 bornes « 2 limites » supérieure et inférieure, on dit qu'il suit la courbe gaussienne. Sinon, on se retrouve avec un paramètre à valeur limite supérieure uniquement.

8. En pédiatrie

Il est très difficile de déterminer les valeurs de référence pédiatrique du fait de la difficulté des prélèvements surtout pour les nouveaux nés et les nourrissons.

L'étude la plus ancienne dans ce domaine est l'étude Canadienne CALIPER (The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals). Cette étude permet de donner les valeurs de référence de très nombreux paramètres chez des enfants de 1 jour à 18 ans.

9. Différents paramètres biochimiques

- Les paramètres de base ou de routine (Core Biochemistry),
- Les paramètres d'urgence,
- Les paramètres spécifiques.

10. Test sur les lieux du soin

Le dépistage sur les lieux des soins (POCT) permet aux médecins et au personnel médical d'obtenir, grâce à des outils de laboratoire, des résultats diagnostiques en un temps record, et de qualité, en quelques minutes plutôt qu'en quelques heures. Grâce à l'utilisation d'analyseurs de sang portatifs, le dépistage au « point de soin » simplifie le processus de diagnostic et aide à s'assurer que les patients reçoivent les soins les plus efficaces et efficaces au moment et à l'endroit où ils en ont besoin. Les tests POCT permettent au personnel de prendre des décisions rapides en matière de triage et de

traitement lorsqu'il fait un diagnostic ou surveille une réponse au traitement. En simplifiant le processus de dépistage, les cliniciens peuvent se concentrer sur ce qui compte le plus : fournir des soins efficaces et de qualité aux patients.

11. Les omiques

Les « Omics » correspondent aux disciplines s'intéressant à l'analyse globale des macromolécules au sein d'une cellule ou d'un organisme (comme la génomique qui s'intéresse à l'ensemble du génome d'un individu). Cette analyse globale nécessite l'utilisation d'outils spécifiques à la fois pour l'expérimentation biologique mais aussi pour l'analyse des données par des approches de bio-informatiques.

- ADN (génomique) ;
- ARN (transcriptomique) ;
- Protéines (protéomique) ;
- Métabolites cellulaires (métabolomique).

12. Notions fondamentales

Sensibilité	La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie
Spécificité	La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie
Valeur prédictive positive	La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade
Valeur prédictive négative	La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité que le patient, dont le test est négatif, ne soit pas malade

Exemple :

La valeur de la troponine doit être inférieure à 0,05ng/ml. Si on trouve une valeur supérieure à la norme, on dit que cette valeur qui est supérieure à 0,05ng/ml a une valeur prédictive positive de 95%. Ce qui veut dire : ce sujet a une probabilité de 95% d'avoir un infarctus, avec un risque d'erreur de 5%.

Si le sujet présente une valeur inférieure à 0,05ng/ml, il a une valeur prédictive négative de 98%, donc il a 98% chance d'être indemne.

Si le patient est malade avec un test positif, c'est un vrai positif.
S'il n'est pas malade avec un test positif, c'est un faux positif.

S'il n'est pas malade avec le test qui est négatif, c'est un vrai négatif.

		Résultats du test de référence (gold standard)		
		Positif	Négatif	
Test	Positif	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)	→ Valeur prédictive positive (VPP) = $VP/(VP + FP)$
	Négatif	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	→ Valeur prédictive négative (VPN) = $VN/(FN + VN)$
		↓ Sensibilité = $VP/(VP + FN)$	↓ Spécificité = $VN/(FP + VN)$	

PS : Il vaut mieux comprendre les calculs que les apprendre.

La sensibilité par exemple : c'est la probabilité que le test soit positif (Vrai Positif VP) si la personne est atteinte (donc soit Vrai Positif VP ou Faux négatif FN, dans ces deux cas, la personne est atteinte), donc la sensibilité = $VP/(VP + FN)$.

- Les données biochimiques sont très souvent utilisées en médecine, pour la prise en charge des patients et dans le domaine de la recherche.
- Ces analyses doivent être demandées toujours avec rationalité. L'automatisation permet actuellement d'avoir un très grand nombre d'analyses biochimiques avec un très faible cout.
- Il ne faut plus parler de constantes biologiques ni de valeurs normales , mais de l'intervalle de référence.
- Quand la distribution est gaussienne l'intervalle est donné par la moyenne ± 2 écart types . Autres distribution on prendra le 95è ou le 99 è percentile.

NB : Un Bilan biochimique est indispensable à partir de 35 -40 ans comprenant les paramètres suivants :

- GLYCÉMIE,
- URÉE,
- CRÉATININE,
- CHOLESTÉROL,
- TRIGLYCÉRIDES,
- A.URIQUE.

13. Des unités de mesure

Tabella 1.1. Prefissi SI (standard internazionale) e loro simboli

fattore di moltiplicazione	prefisso	simbolo del prefisso
10^{12}	tera	T
10^9	giga	G
10^6	mega	M
10^3	kilo	k
10^2	etto	h
10^1	deca	da
100	1	unità di misura
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	milli	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	atto	a