

GUIDE THÉORIQUE ET PRATIQUE

BTS-DUT
DETM

Le technicien d'analyses biomédicales

2^e édition

Coordonnateur Jacques Béraud

Tout-en-un :
les cours et
les applications
cliniques

Les bonnes
pratiques du
laboratoire



TEC
& DOC

Lavoisier

Liste des auteurs

Marie-Louise Abalain-Colloc, docteur en médecine, maître de conférences des universités, praticien hospitalier honoraire, laboratoire de bactériologie, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Jean-Pierre Arnould, docteur d'État ès sciences pharmaceutiques, maître de conférences des universités en toxicologie (HDR), biologiste des hôpitaux, expert-toxicologue, université de Picardie Jules-Verne, faculté de pharmacie, pôle santé Saint-Charles, Amiens.

Raoul Baron, docteur en médecine, spécialité santé publique, praticien hospitalier, équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Michel Begel, maître de conférences de physiologie, faculté de pharmacie de Montpellier (Université Montpellier I).

Jacques Béraud, docteur d'État ès sciences, maître de conférences honoraire en microbiologie, département Génie biologique, IUT de Brest, université de Bretagne occidentale.

Didier Blaha, docteur en microbiologie de l'université Lyon1, maître de conférences, UMR 5557 Écologie microbienne, université Claude-Bernard, Lyon 1.

Patrick Boiron, professeur des universités, enseignant-chercheur, UMR 5557 Écologie microbienne, université Claude-Bernard, Lyon 1.

Marc Carpentier, docteur en médecine, spécialité santé publique.

Claude Chastel, médecin, virologue, professeur émérite à la faculté de médecine de Brest (université de Bretagne occidentale), correspondant honoraire de l'Académie nationale de médecine, Paris.

Jean-Claude Chapalain, docteur en médecine, spécialité biologie médicale, équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, centre hospitalier privé Saint-Grégoire et hôpital d'instruction des armées, Clermont-Tonnerre, Brest.

Benoît Chevalier, médecin biologiste, biologiste des hôpitaux, directeur du laboratoire Biomnis (site de Lyon).

Philippe Chomard, professeur des universités, laboratoire de biochimie médicale, département Génie biologique, IUT de Dijon, université de Bourgogne.

Gérard Coutouly, professeur honoraire agrégé de biochimie-génie biologique (CPGE TB).

Marie-Bénédicte Coutté, docteur en médecine, spécialité santé publique, praticien hospitalier, service de Santé publique, unité d'évaluation des pratiques professionnelles, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Jacques Dainat, docteur d'État ès sciences, maître de conférences en physiologie animale, département Génie biologique, IUT de Montpellier (université Montpellier II), chercheur à l'INRA.

Anne-Marie Dalger, infirmière hygiéniste, enseignante honoraire à l'institut de formation en soins infirmiers de la Croix-Rouge, Brest.

Franck Desserrey, enseignant en chimie organique et minérale, département Génie biologique, IUT de Dijon, université de Bourgogne.

Dandio Diakité-Boumbé, docteur en microbiologie de l'université Paris XI, enseignante en BTS biologie médicale, École supérieure des techniques de biologie appliquée (ESTBA), Paris.

René Dörr, docteur en médecine, chef de service, laboratoire de biochimie, centre hospitalier de Mulhouse.

Mohamed El Hourch, directeur du laboratoire départemental d'hydrologie et d'hygiène, Angers.

Ronan Garlandézec, docteur en médecine, spécialité santé publique, docteur en sciences, enseignant-chercheur, département Santé-environnement-travail, École des hautes études en santé publique, Rennes.

Philippe Garnier, maître de conférences, INSERM U1093, IUT de Dijon, université de Bourgogne.

Frédéric Héduin, médecin du travail, service de Santé, hygiène et sécurité du travail, université de Picardie Jules-Verne, Amiens.

Serge Herbuté, docteur d'État ès sciences, professeur des Universités, département Génie biologique, IUT de Montpellier (Université Montpellier II).

Francis Humbert, professeur honoraire certifié de biochimie-génie biologique, École nationale de chimie-physique-biologie, Paris.

Jean-Luc Ignace, professeur certifié de mathématiques, BTS Analyses de biologie médicale, bio-analyses et contrôles et biotechnologie, École supérieure des techniques de biologie appliquée, Paris.

Jacques Lautier, maître de conférences en pharmacologie, département Génie biologique, IUT de Montpellier (Université Montpellier II).

Marie-Annick Le Bot, docteur en pharmacie, praticien hospitalier, département de Biochimie et pharmacotoxicologie, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Geneviève Le Lay-Roguès, pharmacien biologiste, praticien hospitalier, laboratoire de bactériologie, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Céline Loiseau, docteur, maître de conférences, laboratoire Mer Molécules Santé, EA 2166, département Génie biologique, IUT de Laval, université du Maine.

Wahib Mahana, professeur des Universités, IUT de Quimper, université de Bretagne occidentale.

Blandine Mellouet-Fort, docteur en médecine, spécialité santé publique.

Guy Modat, professeur honoraire de physiologie et de physiopathologie, laboratoire de physiologie cellulaire, université de Montpellier 1.

Martine Ötter, présidente de la Société française d'informatique de laboratoire (SFIL), Vandœuvre.

Catherine Pochet, professeur certifiée en biochimie-génie biologique, lycée Jean-Moulin, Angers.

Michèle Poirot, professeur honoraire agrégée en biochimie-génie biologique, lycée Marie-Curie, Versailles.

Vincent Quiniou, ingénieur de l'École nationale supérieure des mines de Paris, informaticien.

Marie-Laure Quintyn-Ranty, docteur en médecine, praticien hospitalier chargée de cours à l'Université, service d'Anatomie pathologique et histologie-cytologie, centre hospitalier universitaire de Toulouse.

Bernard Romestand, docteur d'État ès sciences, maître de conférences honoraire en génie biologique, département Génie biologique, IUT de Montpellier (université Montpellier II).

Alain-Claude Roudot, docteur-ingénieur en mécanique, professeur des Universités, directeur du laboratoire d'évaluation du risque chimique pour le consommateur, UFR des Sciences et des techniques, université de Bretagne occidentale, Brest.

Philippe Saliou, docteur en médecine, spécialité santé publique, praticien hospitalier, équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Nicolas Sicard, professeur agrégé, laboratoire de biochimie médicale, département Génie biologique, IUT de Dijon, université de Bourgogne.

Jean Sievert (†), directeur des études, direction des systèmes d'information, centre hospitalier de Mulhouse.

Jean-Marie Sueur, pharmacien biologiste, directeur de laboratoire d'analyses médicales, Novabio Diagnostics, Tergnier.

Didier Tandé, pharmacien biologiste, praticien hospitalier, laboratoire de bactériologie, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Adissa Tran-Minoui, médecin biologiste, attachée, laboratoire de bactériologie, centre hospitalier régional universitaire de Brest.

Remerciements

Alain Beley

Paulette Beley

Sylvie Breton

Philippe Brion

Didier Busso

Laure Burel-Deschamps

Jean-Paul Dokitch

Gilbert Gripon

Monique Jaffrès

Hubert Keroulas

Anne Kervern

Olivier Lafont

Marielle Le Guen

Colette Lemoine

Sylvie Milon

Élodie Moalic

Valérie Narbonne

Hervé Ozem

Annie Pfeffer

Jacques Poncin

Virginie Pons

Xavier Siefridt

Philippe Soulier

Bruno Wirtz

Table des matières

Liste des auteurs	V
Sigles et abréviations utilisés	XXVII

Chapitre 1

Biochimie (<i>Philippe Chomard, Nicolas Sicard, Philippe Garnier</i>)	1
1. Acides nucléiques	3
1.1. Structure des nucléotides	3
1.2. Structure de l'ADN	6
1.3. Structure des ARN	8
2. Enzymes	11
2.1. Enzymologie	11
2.2. Utilisation des propriétés des enzymes au laboratoire	24
2.3. Physiopathologie des enzymes sériques	34
2.4. Explorations fonctionnelles à l'aide d'enzymes	49
3. Bio-énergétique	54
3.1. Variation d'énergie libre et couplage entre réactions	55
3.2. Molécules impliquées dans les échanges énergétiques	55
3.3. Extraction de l'énergie à partir des aliments	57
4. Eau et ions minéraux	62
4.1. Grandeurs utiles	62
4.2. Équilibre hydrique	63
4.3. Métabolisme minéral	64
4.4. Méthodes de dosage	73
5. Équilibre acidobasique	79
5.1. Rappels de physiologie	79
5.2. Exploration fonctionnelle	82
5.3. Variations pathologiques	87
6. Glucides	89
6.1. Structure	89
6.2. Métabolisme des glucides	96
6.3. Variations physiopathologiques	112
6.4. Exploration fonctionnelle	118
7. Lipides	128
7.1. Structure des lipides	128
7.2. Lipoprotéines	134
7.3. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines	143
7.4. Pathologies du métabolisme lipidique	158
7.5. Exploration du métabolisme lipidique	170

8. Protéines.....	183
8.1. Structure des protéines	183
8.2. Métabolisme des protéines.....	193
8.3. Physiopathologie des acides aminés	198
8.4. Dosage et fractionnement des protéines	201
8.5. Protéines sériques (non enzymatiques)	211
8.6. Protéinuries	236
9. Composés azotés non protéiques.....	237
9.1. Carnitine	237
9.2. Ammoniac et ion ammonium	239
9.3. Urée.....	240
9.4. Créatinine	241
9.5. Acide urique	245
9.6. Bilirubine.....	247
10. Hormones	249
10.1. Hormones protidiques.....	249
10.2. Catécholamines.....	250
10.3. Hormones thyroïdiennes.....	252
10.4. Hormones stéroïdes	266
11. Marqueurs tumoraux.....	278
11.1. Généralités.....	278
11.2. Dosage des marqueurs tumoraux.....	280
11.3. Principaux marqueurs tumoraux	281
12. Immunochimie.....	286
12.1. Principes de l'immunochimie	288
12.2. Outils en immuno-analyse avec marqueur	297
12.3. Méthodes d'immuno-analyse avec marqueur	298
12.4. Tendances de l'immuno-analyse avec marqueur.....	313

Chapitre 2

Biologie moléculaire, génie génétique et génomique (Gérard Coutouly)	317
1. Structure et dynamique des génomes.....	320
1.1. Structure des génomes.....	320
1.2. Dynamique des génomes	337
2. Expression des génomes.....	358
2.1. Code génétique.....	359
2.2. Transcription et traduction : mécanismes.....	361
2.3. Régulation de l'expression du génome.....	383
3. Annexes techniques concernant le génie génétique et la génomique	390
3.1. Outils de base du clonage moléculaire	393
3.2. Méthodologies d'étude des gènes et des génomes.....	420

Chapitre 3

Biologie cellulaire – Physiologie (Guy Modat avec la collaboration de Michel Begel)	517
1. Ultrastructure des cellules	517
1.1. Membrane plasmique.....	517
1.2. Cytosol	518

1.3. Noyau.....	518
1.4. Organites cellulaires.....	519
2. Biologie de la membrane plasmique.....	521
2.1. Échanges membranaires.....	521
2.2. Communications intercellulaires.....	524
2.3. Interactions cellulaires médiées par des récepteurs.....	526
2.4. Cycle cellulaire.....	529
2.5. Techniques de culture cellulaire.....	532
3. Reproduction.....	534
3.1. Gamétogenèse.....	534
3.2. Fécondation.....	539
3.3. Embryogenèse – Formation et développement de l’embryon.....	541
4. Muscles striés.....	545
4.1. Fibre musculaire striée.....	545
4.2. Muscles striés.....	547
4.3. Innervation des muscles striés.....	548
4.4. Contraction musculaire.....	549
5. Système nerveux.....	550
5.1. Tissu nerveux.....	550
5.2. Encéphale.....	556
5.3. Moelle épinière.....	562
5.4. Méninges et liquide céphalorachidien.....	565
5.5. Système nerveux autonome.....	566
5.6. Neurotransmetteurs.....	568
6. Circulation.....	569
6.1. Pompe cardiaque.....	569
6.2. Réseau vasculaire.....	579
7. Respiration.....	585
7.1. Appareil respiratoire.....	585
7.2. Mécanique ventilatoire.....	590
7.3. Échanges respiratoires.....	596
7.4. Transport sanguin des gaz respiratoires.....	599
7.5. Régulation de la respiration.....	600
8. Excrétion.....	602
8.1. Appareil urinaire.....	602
8.2. Filtration glomérulaire.....	607
8.3. Réabsorption et sécrétion tubulaires.....	608
8.4. Fonction endocrine du rein.....	612
8.5. Physiologie de la miction.....	612
9. Digestion.....	613
9.1. Cavité buccale.....	614
9.2. Pharynx et œsophage.....	615
9.3. Estomac.....	615
9.4. Intestin grêle.....	618
9.5. Gros intestin.....	622

Chapitre 4

Hématologie – Hémobiologie (Céline Loiseau)	625
1. Généralités.....	625
1.1. Composition du sang.....	625
1.2. Fonctions du sang.....	626
2. Hématopoïèse.....	628
2.1. Généralités.....	628
2.2. Cinétique – Régulation – Cytochimie et immunophénotypage.....	631
2.3. Exploration de l'hématopoïèse.....	647
2.4. Organes hématopoïétiques – Organes lymphoïdes.....	649
3. Éléments figurés : structure et fonction.....	653
3.1. Globules rouges.....	653
3.2. Leucocytes.....	664
3.3. Plaquettes.....	672
4. Hémogramme.....	672
4.1. Données de l'hémogramme.....	674
4.2. Hémogramme automatisé.....	675
4.3. Exemple d'utilisation d'un automate.....	678
5. Pathologie cellulaire.....	682
5.1. Globules rouges.....	682
5.2. Globules blancs.....	685
6. Principales hémopathies.....	686
6.1. Anémies.....	686
6.2. Polyglobulies.....	702
6.3. Leucopénies.....	703
6.4. Hyperleucocytoses.....	705
6.5. Aplasies médullaires.....	709
6.6. Syndromes myéloprolifératifs.....	710
6.7. Syndromes lymphoprolifératifs.....	714
6.8. Leucémies aiguës.....	719
7. Hémostase normale et pathologique.....	723
7.1. Hémostase primaire.....	723
7.2. Coagulation.....	729
7.3. Physiologie de la fibrinolyse.....	736
7.4. Exploration de l'hémostase.....	739
7.5. Bilan de l'hémostase.....	745
7.6. Pathologies de l'hémostase.....	747
8. Immuno-hématologie.....	769
8.1. Groupes sanguins.....	770
8.2. Techniques de base en immuno-hématologie.....	779
8.3. Applications de l'immuno-hématologie.....	787

Chapitre 5

Immunologie (Jacques Dainat, Serge Herbuté, Bernard Romestand en collaboration avec Jean-Claude Chapalain, Benoît Chevalier, Wahib Mahana)	799
1. Mécanismes de l'immunité.....	799
1.1. Introduction.....	799

1.2. Antigènes.....	800
1.3. Complexe majeur d'histocompatibilité	802
1.4. Système immunitaire	806
1.5. Anticorps.....	823
1.6. Médiateurs du système immunitaire.....	832
1.7. Réaction immunitaire non spécifique	845
1.8. Réaction immunitaire spécifique.....	848
1.9. Immunité anti-infectieuse.....	857
2. Dysfonctionnements du système immunitaire	862
2.1. Réactions d'hypersensibilités	862
2.2. Tolérance immunitaire et maladies auto-immunes.....	864
2.3. Syndromes immunoprolifératifs	866
2.4. Pathologies du complément	868
2.5. Déficits immunitaires.....	868
2.6. Greffe et transplantation d'organe.....	869
3. Thérapies immunologiques.....	870
3.1. Immunité de « remplacement ».....	871
4. Immuno-analyse.....	876
4.1. Techniques d'immuno-analyses	876

Chapitre 6

Physiopathologie (Guy Modat).....	903
1. Démarche diagnostique	903
1.1. Examen clinique	903
1.2. Examens paracliniques.....	904
2. Vieillesse.....	905
2.1. Généralités.....	905
2.2. Vieillesse des différents systèmes et appareils	906
2.3. Prévention du vieillissement	909
3. Malnutrition	909
3.1. Malnutrition par carence alimentaire	910
3.2. Malnutrition par excès alimentaire	911
4. Inflammation	912
4.1. Mécanismes	912
4.2. Marqueurs biologiques de l'inflammation	915
4.3. Différents types d'inflammation	915
5. Fièvre.....	916
5.1. Thermorégulation.....	916
5.2. Mécanismes de la fièvre	918
5.3. Signification de la fièvre.....	919
6. Mort cellulaire	919
6.1. Nécrose	919
6.2. Apoptose	920
6.3. Marqueurs de la mort cellulaire	922
7. Athérosclérose.....	922
7.1. Facteurs de risque	923
7.2. Athérogenèse.....	923

8. États de choc.....	924
8.1. Typologie des chocs	924
8.2. Clinique et paraclinique.....	925
8.3. Traitement	925
9. Amyloses.....	926
9.1. Dépôts amyloïdes.....	926
9.2. Diagnostic biologique.....	927
9.3. Typologie des amyloses	927
10. Oncogenèse.....	928
10.1. Cancérogenèse.....	929
10.2. Extension et classification des cancers	930
10.3. Marqueurs tumoraux.....	931

Chapitre 7

Bactériologie (<i>Marie-Louise Abalain-Colloc, Jacques Béraud, Geneviève Le Lay-Roguès, Didier Tandé, Adissa Tran-Minouï</i>)	933
1. Techniques microbiologiques.....	933
1.1. Conditions de travail au laboratoire.....	933
1.2. Examen microscopique des bactéries.....	934
1.3. Techniques d'ensemencement et d'isolement des bactéries.....	939
1.4. Méthode de dénombrement des bactéries	943
2. Organisation fonctionnelle des bactéries.....	944
2.1. Morphologie bactérienne	945
2.2. Structure et composition de la cellule bactérienne	945
2.3. Comparaison entre cellules procaryote et eucaryote	956
3. Agents antibactériens.....	957
3.1. Antibiotiques.....	957
3.2. Antiseptiques et désinfectants	998
3.3. Agents physiques.....	1003
4. Métabolisme bactérien.....	1006
4.1. Croissance des populations bactériennes	1006
4.2. Métabolisme des bactéries chimio-organotrophes.....	1009
4.3. Applications à l'identification bactérienne	1017
5. Génétique bactérienne.....	1034
5.1. Organisation du matériel génétique.....	1034
5.2. Contrôle du fonctionnement et de l'expression des gènes.....	1034
5.3. Mutations	1040
5.4. Transferts génétiques	1042
6. Écologie bactérienne	1047
6.1. Relations hôte-parasite	1047
6.2. Infection microbienne	1048
6.3. Flores microbiennes	1049
6.4. Biofilms	1051
7. Taxonomie bactérienne.....	1052
7.1. Classification.....	1053
7.2. Nomenclature.....	1053
7.3. Taxonomie numérique.....	1053
7.4. Taxonomie génétique.....	1055
7.5. Chimiotaxonomie.....	1057

7.6. Galeries d'identification biochimique	1057
7.7. Identification par spectrométrie de masse	1058
7.8. Marqueurs épidémiologiques.....	1059
8. Applications de la biologie moléculaire.....	1061
8.1. Sondes nucléiques.....	1061
8.2. PCR	1062
8.3. Polymorphisme électrophorétique des enzymes	1063
9. Systématique	1063
9.1. Staphylococcus	1063
9.2. Streptococcaceae	1072
9.3. Neisseriaceae	1080
9.4. Enterobacteriaceae.....	1086
9.5. Vibrionaceae	1104
9.6. Bacilles à Gram négatif non fermentants – Pseudomonadaceae.....	1109
9.7. Bacilles à Gram négatif divers.....	1115
9.8. Bacilles à Gram positif aérobies	1151
9.9. Bactéries anaérobies strictes.....	1170
9.10. Spirochètes	1181
9.11. Bactéries intracellulaires.....	1194
9.12. Mycobactéries	1208
10. Prélèvements biologiques	1230
10.1. Hémocultures.....	1230
10.2. Examen bactériologique du liquide céphalorachidien.....	1237
10.3. Examen cyto bactériologique des urines	1241
10.4. Examen bactériologique des selles.....	1245
10.5. Examen bactériologique des prélèvements bronchopulmonaires.....	1249
10.6. Examen cyto bactériologique des liquides d'épanchement.....	1254
10.7. Examen cyto bactériologique des pus.....	1256
10.8. Examen bactériologique d'un pied diabétique infecté	1257
10.9. Examen cyto bactériologique des prélèvements ORL et ophtalmiques.....	1260
10.10. Examen des prélèvements génitaux chez l'homme et chez la femme ..	1265
10.11. Examen des prélèvements sur dispositifs médicaux (cathéters, chambre implantable).....	1274
10.12. Diagnostic des infections ostéo-articulaires	1277
10.13. Examen bactériologique du nouveau-né	1281
11. Bactériologie alimentaire	1282
11.1. Altération de la qualité organoleptique.....	1283
11.2. Qualités hygiéniques	1283
11.3. Méthodes d'analyse	1285
11.4. Maîtrise des risques	1285
12. Bactériologie des eaux.....	1286
13. Micro-organismes utiles	1287

Chapitre 8

Épidémiologie et hygiène hospitalière (Philippe Saliou, Marc Carpentier, Blandine Mellouet-Fort, Raoul Baron, Ronan Garlantézec)	1291
1. Épidémiologie	1291
1.1. Définition.....	1291
1.2. Chaîne épidémiologique	1291
1.3. Modèles épidémiologiques.....	1295

2. Infections nosocomiales – Infections associées aux soins	1299
2.1. Définitions	1299
2.2. Fréquence du problème et conséquences.....	1300
2.3. Agents responsables	1301
2.4. Réservoir	1303
2.5. Transmission	1303
2.6. Sujets réceptifs	1304
2.7. Facteurs favorisants	1304
2.8. Modes épidémiologiques.....	1304
2.9. Surveillance-prévention.....	1305

Chapitre 9

Parasitologie (Dandio Diakitè-Boumbé)	1309
1. Notions générales	1309
1.1. Systématique simplifiée des principaux parasites de l'homme	1309
1.2. Cycles parasitaires	1312
2. Coprologie parasitaire	1314
2.1. Examens parasitologiques des selles	1314
2.2. Étude morphologique des principaux parasites retrouvés dans les selles	1324
2.3. Formulaire	1326
3. Examen parasitologique du sang	1331
3.1. Techniques.....	1331
3.2. Aspect microscopique.....	1334
4. Autres examens parasitologiques.....	1335
5. Techniques immunologiques	1337
5.1. Techniques d'immunofluorescence directes et indirectes	1337
5.2. Techniques immuno-enzymatiques.....	1338
5.3. Techniques d'agglutination.....	1339
5.4. Techniques d'immunodiffusion	1339
5.5. Technique de détection rapide : immunochromatographie	1340
6. Notions d'entomologie médicale	1341

Chapitre 10

Mycologie (Didier Blaha, Patrick Boiron)	1345
1. Généralités et systématique : structure, reproduction	1345
1.1. Thalle végétatif	1345
1.2. Propagation	1347
1.3. Multiplication asexuée	1347
1.4. Spores de résistance.....	1349
1.5. Reproduction sexuée	1349
2. Mycoses : rôle pathogène des champignons – Classification	1351
2.1. Nomenclature des mycoses	1351
2.2. Habitat des champignons pathogènes.....	1352
2.3. Distribution géographique des mycoses et de leurs agents.....	1352
2.4. Adaptation à la vie parasitaire et pouvoir pathogène	1353

2.5. Interférence avec les mécanismes de défense de l'hôte.....	1355
2.6. Facteurs favorisants	1356
2.7. Classification clinique et aspects pathologiques des mycoses.....	1357
3. Diagnostic des mycoses.....	1362
3.1. Diagnostic clinique.....	1362
3.2. Diagnostic mycologique	1363
3.3. Moyens diagnostiques indirects	1366
3.4. Biologie moléculaire	1367
4. Antifongiques.....	1368
4.1. Polyènes	1368
4.2. Flucytosine.....	1369
4.3. Azolés.....	1369
4.4. Allylamines	1370
4.5. Morpholines	1370
4.6. Échinocandines.....	1370
5. Agents des mycoses les plus fréquentes.....	1371
5.1. Levures.....	1371
5.2. Dermatophytes.....	1372
5.3. <i>Aspergillus</i>	1373

Chapitre 11

Virologie (Claude Chastel).....	1375
1. Généralités sur les virus	1376
1.1. Définition des virus.....	1376
1.2. Structure des virus.....	1377
1.3. Classification des virus.....	1381
1.4. Réplication des virus dans la cellule infectée.....	1384
1.5. Épidémiologie des infections à virus.....	1386
1.6. Lutte antivirale.....	1391
1.7. Sécurité au laboratoire	1392
2. Diagnostic virologique au laboratoire	1395
2.1. Diagnostic direct	1396
2.2. Diagnostic indirect.....	1403
2.3. Tests rapides	1405
3. Virus et pathologies associées	1406
3.1. Virus et oncogenèse	1406
3.2. Virus et déficits immunitaires	1410
3.3. Virus et grossesse	1413
3.4. Virus et maladies sexuellement transmissibles.....	1416
3.5. Virus et maladies hépatiques.....	1418
4. Principaux virus d'intérêt médical	1420
4.1. <i>Influenzavirus</i>	1420
4.2. Paramyxoviridae.....	1421
4.3. <i>Entérovirus</i>	1422
4.4. Virus de la rubéole.....	1423
4.5. <i>Rotavirus</i> et autres virus de gastro-entérites humains	1423
4.6. Virus de la rage	1424
4.7. <i>Rétrovirus</i>	1426
4.8. <i>Adénovirus</i>	1427

4.9. <i>Papillomavirus</i>	1427
4.10. <i>Parvovirus B19</i>	1428
4.11. <i>Herpèsvirus</i>	1428
4.12. Virus des hépatites.....	1429
4.13. Virus du SRAS et du MERS.....	1430
4.14. Virus des fièvres hémorragiques.....	1431
5. Notions générales sur les prions.....	1432
5.1. Historique.....	1433
5.2. Encéphalopathies spongiformes subaiguës.....	1433
5.3. Propriétés générales du prion.....	1434
5.4. Pathogénie des encéphalopathies spongiformes subaiguës.....	1435
5.5. Formes « classiques » de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.....	1435
5.6. Encéphalite spongiforme bovine ou maladie de la vache folle.....	1436
5.7. Nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.....	1436

Chapitre 12

Chimie (<i>Mohamed El Hourch, Franck Desserrey</i>).....	1439
1. Chimie générale.....	1439
1.1. Rappels.....	1439
1.2. Généralités sur les solutions.....	1457
1.3. Étude des électrolytes.....	1463
1.4. Thermodynamique chimique.....	1470
1.5. Équilibres chimiques.....	1481
1.6. Cinétique chimique.....	1488
1.7. Complexes.....	1496
1.8. Solubilité/produit de solubilité.....	1502
1.9. Conductimétrie.....	1506
1.10. Electrochimie – Réactions d'oxydoréduction.....	1512
1.11. Exemples d'applications pratiques.....	1524
2. Chimie organique.....	1530
2.1. Liaisons.....	1530
2.2. Rappel sur la nomenclature.....	1534
2.3. Effets électroniques.....	1543
2.4. Chimie organique descriptive.....	1548
2.5. Principales fonctions et leur réactivité.....	1560
2.6. Composés aromatiques – Benzène et dérivés.....	1566
2.7. Aldéhydes et cétones.....	1570
2.8. Acides carboxyliques et dérivés.....	1579
2.9. Amines.....	1587

Chapitre 13

Pharmacologie (<i>Jacques Lautier avec la collaboration de Marie-Annick Le Bot</i>).....	1591
1. Généralités sur les médicaments.....	1591
1.1. Définitions.....	1591
1.2. Origine des médicaments.....	1592
1.3. Identification des médicaments.....	1592
1.4. Composition du médicament.....	1592
1.5. Différentes catégories de médicaments.....	1593

1.6. Classification des médicaments	1594
1.7. Nocivité des médicaments	1595
2. Conception et fabrication des médicaments	1595
2.1. Principales voies de recherche de nouveaux médicaments	1595
2.2. Genèse du médicament – Phases de développement.....	1596
2.3. Autorisation de mise sur le marché	1598
2.4. Fabrication industrielle des médicaments	1598
3. Passage du médicament dans l'organisme	1600
3.1. Voies d'administration.....	1600
3.2. Traversée des membranes biologiques par les médicaments.....	1601
3.3. Absorption des médicaments	1602
3.4. Fixation des médicaments au niveau du sang	1603
3.5. Distribution des médicaments dans l'organisme.....	1605
3.6. Métabolisme des médicaments	1606
3.7. Élimination des médicaments	1608
4. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique.....	1609
4.1. Définition de la pharmacocinétique.....	1609
4.2. Principe des essais pharmacocinétiques.....	1609
4.3. Notion de modèle pharmacocinétique	1609
4.4. Principaux paramètres pharmacocinétiques.....	1611
4.5. Interprétation d'une cinétique plasmatique	1613
4.6. Administration chronique	1620
4.7. Suivi thérapeutique	1623
4.8. Méthodologie des prélèvements.....	1624
5. Essais cliniques.....	1624
5.1. Bonnes pratiques cliniques.....	1625
5.2. Phases du développement clinique	1625
6. Mode d'action des médicaments.....	1626
6.1. Principaux mécanismes d'action des médicaments.....	1627
6.2. Interaction médicament-récepteur	1631
6.3. Réponses pharmacologiques.....	1634
6.4. Caractérisation des effets d'un médicament.....	1634
6.5. Détermination des effets d'un médicament.....	1635
6.6. Principaux paramètres de détermination de l'action d'un médicament..	1637
7. Caractères généraux des principales classes thérapeutiques	1638
7.1. Médicaments du système nerveux central.....	1638
7.2. Médicaments du système locomoteur – Myorelaxants.....	1641
7.3. Médicaments de l'inflammation et de l'allergie.....	1642
7.4. Médicaments de l'appareil digestif et du métabolisme	1643
7.5. Médicaments du système cardiovasculaire	1645
7.6. Médicaments du système respiratoire – Anti-asthmatiques	1647
7.7. Médicaments de l'hémostase	1648
7.8. Diurétiques	1648
7.9. Médicaments anti-infectieux – Antibiotiques	1649
7.10. Médicaments anticancéreux	1649

Chapitre 14

Toxicologie (<i>Jean-Pierre Arnould</i>)	1651
1. Généralités	1651
1.1. Définition.....	1651
1.2. Notions générales	1651
1.3. Procédures d'évaluation de la toxicité	1652
1.4. L'animal au laboratoire.....	1658
2. Principales intoxications domestiques et professionnelles	1661
2.1. Solvants chlorés.....	1661
2.2. Éthanol.....	1664
2.3. Méthanol	1668
2.4. Éthylène-glycol.....	1671
2.5. Dérivés minéraux du plomb	1674
2.6. Mercure.....	1680
2.7. Cadmium.....	1682
2.8. Aluminium	1684
2.9. Monoxyde de carbone.....	1685
2.10. Pesticides	1692
2.11. Acide cyanhydrique et cyanures	1698
2.12. Substances corrosives.....	1700
2.13. Radiations ionisantes.....	1702
2.14. Toxicomanies	1707
2.15. Intoxications médicamenteuses.....	1716

Chapitre 15

Qualité, hygiène et sécurité (<i>Jean-Pierre Arnould, Jacques Béraud, Jean-Marie Sueur, Frédéric Héduin</i>)	1735
1. Qualité et management de la qualité	1735
1.1. Dispositions concernant les laboratoires de biologie médicale	1736
1.2. Dispositions concernant les autres laboratoires.....	1738
2. Règles de sécurité et d'hygiène applicables aux laboratoires	1740
2.1. Introduction	1740
2.2. Précautions standard en matière d'hygiène et de sécurité	1741

Chapitre 16

Histologie – Cytologie (<i>Francis Humbert</i>)	1755
1. Notion de tissu	1755
2. Techniques histologiques	1758
2.1. Moyens d'observation	1758
2.2. Étude directe des tissus vivants – Observation vitale.....	1758
2.3. Pratique histologique courante – Schéma général des interventions ...	1759
3. Prélèvement histologique	1760
4. Fixation histologique	1760
4.1. Buts et moyens mis en œuvre	1760
4.2. Fixation par congélation	1761
4.3. Fixation par voie chimique	1761
4.4. Mise en œuvre de la fixation	1762

5. Inclusion.....	1763
5.1. Principe général.....	1763
5.2. Mise en œuvre de l'inclusion.....	1764
5.3. Paraffines histologiques.....	1765
6. Confection des coupes.....	1765
6.1. Taille du bloc.....	1765
6.2. Principe de fonctionnement du microtome.....	1766
6.3. Du bloc taillé à la première coupe.....	1766
6.4. Déboires au cours de ces opérations.....	1769
6.5. Recueil des coupes.....	1770
7. Étalement des coupes.....	1770
8. Déparaffinage et hydratation.....	1771
9. Coloration histologique générale.....	1771
9.1. Notion de colorant.....	1772
9.2. Principes de coloration.....	1773
9.3. Exemples de méthodes générales.....	1774
10. Coloration histochimique.....	1775
10.1. Diversité et répartition des composés glucidiques.....	1775
10.2. Méthode d'identification.....	1776
10.3. Contrôle de la spécificité de la réaction à l'APS.....	1777
11. Méthodes histo-enzymologiques.....	1777
12. Méthodes immunohistochimiques.....	1777
13. Montage des préparations.....	1778

Chapitre 17

Anatomie et cytologie pathologiques (Marie-Laure Quintyn-Ranty).....	1779
1. Quelques définitions et buts de l'anatomie et cytologie pathologiques.....	1779
1.1. Définition.....	1779
1.2. Étude des lésions.....	1780
1.3. Buts de l'anatomie et cytologie pathologiques.....	1780
2. Différents prélèvements adressés en anatomocytopathologie.....	1781
2.1. Anatomie pathologique.....	1781
2.2. Cytologie.....	1782
2.3. Autopsie (ou nécropsie).....	1783
3. Déroulement de l'examen.....	1783
3.1. Réception et enregistrement.....	1783
3.2. Étude macroscopique.....	1785
3.3. Méthode d'étude courante : la technique dite « de routine ».....	1788
4. Techniques particulières.....	1795
4.1. Examen extemporané.....	1795
4.2. Colorations complémentaires usuelles.....	1798
4.3. Immunohistochimie.....	1800
4.4. Histo-enzymologie.....	1803
4.5. Microscopie électronique.....	1803
4.6. Biologie moléculaire.....	1804
5. Cytologie.....	1807
5.1. Méthodes d'étude.....	1807
5.2. Technique en monocouche.....	1810
5.3. Coloration.....	1814

6. Embryologie, développement normal et pathologique	1815
6.1. Embryon et fœtus	1815
6.2. Fœtopathologie	1817
6.3. Causes des malformations congénitales	1818
6.4. Quelques exemples de malformations.....	1818
7. Histologie normale.....	1820
7.1. Tissus conjonctif et mésenchymateux	1820
7.2. Sang.....	1821
7.3. Épithéliums	1821
7.4. Muscle	1824
7.5. Tissu nerveux.....	1824
8. Histologie et cytologie pathologiques.....	1824
8.1. Processus tumoral	1824
8.2. Pathologie vasculaire.....	1828
8.3. Inflammation.....	1829
8.4. Pathologie de surcharge.....	1830
9. Conclusion	1831

Chapitre 18

Mathématiques – Statistiques (Jean-Luc Ignace)	1833
1. Algèbre	1833
1.1. Équations.....	1833
1.2. Suites numériques.....	1835
1.3. Séries numériques réelles.....	1843
1.4. Séries absolument convergentes	1848
2. Analyse.....	1848
2.1. Rappels sur les fonctions	1848
2.2. Fonction logarithme népérien.....	1850
2.3. Fonctions exponentielles.....	1851
2.4. Calcul intégral	1854
2.5. Compléments	1860
2.6. Équations différentielles du premier ordre	1863
2.7. Fonctions de deux variables.....	1870
3. Dénombrement – Probabilités	1872
3.1. Dénombrement.....	1872
3.2. Probabilités.....	1876
3.3. Variables aléatoires.....	1881
3.4. Distributions particulières de probabilités.....	1886
4. Statistique descriptive.....	1897
4.1. Généralités.....	1897
4.2. Description d'un échantillon	1898
4.3. Représentations graphiques	1899
4.4. Paramètres descriptifs	1900
4.5. Ajustement affine.....	1903
5. Statistique inférentielle	1909
5.1. Fluctuations d'échantillonnage.....	1909
5.2. Estimation.....	1912
5.3. Tests d'hypothèses	1916
5.4. Comparaison de deux moyennes – Cas des petits échantillons.....	1921

5.5. Comparaison de deux moyennes observées pour des échantillons appariés	1923
5.6. Ajustement d'une distribution observée à une distribution théorique – Test du χ^2	1924
5.7. Test d'homogénéité – Test d'indépendance	1927
Annexe 1 Table de répartition de la loi normale	1931
Annexe 2 Table de distribution de la loi de Student-Fisher	1932
Annexe 3 Table de distribution de χ^2	1933

Chapitre 19

Physique – Physique instrumentale (Alain-Claude Roudot)	1935
1. États de la matière	1935
1.1. La matière	1935
1.2. État solide	1936
1.3. État liquide	1936
1.4. État gazeux	1937
1.5. Changements de phase	1938
1.6. Solutions	1939
2. Grandeurs physiques	1940
2.1. Historique	1940
2.2. Étapes d'une mesure	1940
2.3. Erreurs de mesure	1941
2.4. Caractéristiques d'une chaîne de mesure	1942
2.5. Calcul des incertitudes	1943
2.6. Équation aux dimensions	1944
2.7. Unités	1945
3. Optique	1947
3.1. Généralités	1947
3.2. Réflexion et réfraction	1948
3.3. Lentilles	1949
3.4. Microscope	1951
3.5. Prisme	1952
3.6. Source lumineuse	1954
3.7. Récepteurs lumineux – Photomultiplicateur	1956
3.8. Interactions matière-rayonnement	1957
3.9. Spectrophotométrie – UV, visible, IR et absorption atomique	1958
3.10. Fluorescence atomique et moléculaire	1960
4. Électricité – Électronique	1962
4.1. Définitions	1962
4.2. Aspect technique de quelques composants	1965
4.3. Quelques instruments de mesure	1968
4.4. Semi-conducteurs	1970
4.5. Diodes	1973
4.6. Sécurité des alimentations	1973
5. Mécanique des fluides	1974
5.1. Définitions	1974
5.2. Hydrostatique	1975
5.3. Hydrodynamique	1977
5.4. Viscosité	1979

5.5. Pertes de charge.....	1982
5.6. Capillarité	1983
6. Thermodynamique.....	1985
6.1. Notions préliminaires.....	1985
6.2. Coefficients thermodynamiques	1986
6.3. Gaz aux faibles pressions.....	1987
6.4. Gaz parfaits	1988
6.5. Premier principe de la thermodynamique	1990
6.6. Principales conséquences du premier principe	1993
6.7. Capacités calorifiques	1994
6.8. Application du premier principe aux gaz parfaits	1994
7. Radio-activité	1995
7.1. Structure du noyau atomique	1995
7.2. Radio-activité	1996
7.3. Applications.....	1998
8. Chromatographie.....	1999
8.1. Principe	1999
8.2. Classification.....	2000
8.3. Grandeurs caractéristiques.....	2001

Chapitre 20

Informatique (René Dörr, Jean Sievert, Vincent Quiniou, Martine Ötter).....	2005
1. Généralités.....	2005
1.1. Qu'est-ce que l'informatique ?	2005
1.2. Anatomie d'un ordinateur	2006
1.3. Logiciels	2008
1.4. Réseaux et Internet.....	2010
2. Traitement de l'information dans les laboratoires.....	2012
2.1. Préambule.....	2012
2.2. Informations traitées par le système informatique de laboratoire (SIL)	2012
2.3. Dossier biologique du patient	2013
2.4. Notions de codification	2013
2.5. Enchaînement des activités et traitement séquentiel de l'information..	2015
2.6. Fonctions générales	2032
2.7. Élaboration d'un cahier des charges relatif à un SIL – Procédures d'appel d'offres	2042
2.8. Mise en œuvre du SIL et relations avec le fournisseur	2044
2.9. Gestion et suivi du SIL.....	2047
2.10. Optimisation du système.....	2048
2.11. Exemples de documents.....	2049
2.12. Glossaire.....	2053

Chapitre 21

Santé publique (Marie-Bénédicte Coutté, Blandine Mellouet-Fort, Marc Carpentier, Philippe Saliou, Ronan Garlantézec)	2057
1. Définition.....	2057
2. État de santé de la population.....	2058
2.1. Indicateurs	2058

2.2. Épidémiologie	2060
2.3. Systèmes de recueil de données épidémiologiques	2061
3. Système de santé	2062
3.1. Administration de la santé	2062
3.2. Agences sanitaires	2063
3.3. Système de Sécurité sociale	2064
4. Promotion de la santé	2066
4.1. Définition	2066
4.2. Priorités de santé publique	2066
4.3. Prévention	2067
4.4. Éducation à la santé	2068
4.5. Évaluation	2068
5. Organisations internationales	2069
5.1. Organisation des Nations unies (ONU)	2069
5.2. Organisation mondiale pour la santé (OMS)	2069
5.3. Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC)	2070

Chapitre 22

Prélèvement sanguin – Approche du patient (<i>Anne-Marie Dalger avec la collaboration de Catherine Pochet et Michèle Poirot</i>)	2071
1. Notions générales sur les prélèvements sanguins	2071
1.1. Généralités	2071
1.2. Principales analyses sanguines	2072
1.3. Modalités de réalisation et de transmission du prélèvement	2073
2. Moyens techniques	2075
2.1. Équipement et environnement	2075
2.2. Matériels utilisés	2076
2.3. Entretien des matériels	2078
3. Méthodes de prélèvements	2078
3.1. Points de ponction	2078
3.2. Technique de prélèvement	2080
4. Conduite à tenir en cas d'incident ou d'accident	2084
4.1. Au niveau du prélèvement	2084
4.2. Au niveau du patient	2084
4.3. Au niveau du préleveur	2084
5. Comportement vis-à-vis du patient	2086

Annexe

Valeurs biochimiques usuelles (<i>Nicolas Sicard, Philippe Chomard</i>)	2087
Index	2101

Hématologie – Hémobiologie

Céline Loiseau

1. Généralités

L'hématologie étudie la physiologie et la pathologie du sang. Le sang est un tissu conjonctif complexe en perpétuel renouvellement circulant dans les vaisseaux. Il est formé de cellules variées et de divers éléments en suspension dans un liquide jaune, le plasma. Il remplit de nombreuses fonctions nécessaires à la vie comme les échanges respiratoires entre les tissus et les poumons, les échanges d'éléments nutritifs et de produits terminaux du métabolisme, la communication entre les cellules, la régulation de la constance du milieu intérieur, la thermorégulation et la défense de l'organisme.

1.1. Composition du sang

Le sang est un milieu fluide, visqueux, plus dense que l'eau ($d = 1,05$) et de pH compris entre 7,35 et 7,45. Il représente environ 8 % du poids corporel et son volume varie de 5 à 6 L chez l'homme et de 4 à 5 L chez la femme.

Il est composé de cellules, les **éléments figurés**, en suspension dans une matrice extracellulaire liquide, le **plasma**. Ces cellules sanguines représentent 45 % du volume sanguin total chez l'adulte. On peut distinguer trois catégories de cellules variant par leur morphologie et leur fonction :

- les **globules rouges**, encore appelés **hématies** ou **érythrocytes** ;
- les **globules blancs** ou **leucocytes**, parmi lesquels on distingue plusieurs variétés : les **granulocytes** ou **polynucléaires neutrophiles**, **éosinophiles** et **basophiles**, les **lymphocytes** et les **monocytes** ;
- les **plaquettes** ou **thrombocytes**.

Ces cellules, renouvelées en permanence, présentent des durées de vie différentes mais restent en nombre constant dans le sang. Elles sont produites en

continu à partir de cellules souches de la moelle osseuse par un processus appelé **hématopoïèse**.

Le plasma (55 % du volume sanguin total) est un liquide limpide, jaune clair, contenant en solution ou en suspension dans un important volume d'eau (91 % en masse du plasma) divers sels minéraux ainsi que des composés organiques (substances nutritives, urée, protéines). La composition du plasma est détaillée dans le tableau 4.1. Parmi ces solutés, les protéines constituent la fraction la plus abondante (7 % en masse du plasma). Ces protéines sont de natures diverses : albumines, enzymes, globulines et facteurs de la coagulation. Les **albumines** constituent le groupe le plus important (55 % des protéines totales) et participent, entre autres, au maintien du pH sanguin (cf. *infra*). Elles sont synthétisées par le foie et interviennent dans le maintien de la pression osmotique afin de préserver l'équilibre entre le sang et les tissus, et de régler le volume sanguin. Viennent ensuite les **globulines** avec 35 % des protéines totales. Ces protéines englobent les anticorps (immunoglobulines). Elles sont également produites par le foie mais aussi par les plasmocytes (cellules dérivées des lymphocytes B). Les facteurs de la coagulation ne représentent que 7 % des protéines sanguines. Outre les protéines, le plasma contient également des ions, des gaz et des substances azotées. Cette fraction correspond à 2 % de la masse totale du plasma.

Il faut noter que le **sérum** est différent du plasma. En effet, il est obtenu après coagulation du sang et ne contient ni fibrinogène, ni diverses autres protéines plasmatiques consommées au cours de la coagulation.

1.2. Fonctions du sang

Le sang participe à de nombreuses fonctions (tableau 4.1) qui peuvent être regroupées en trois catégories principales.

Le sang est un transporteur. Il intervient notamment dans :

- les échanges gazeux (O_2 et CO_2) grâce au pigment respiratoire (**hémoglobine**) contenue dans les hématies ;
- le transport des éléments nutritifs du système digestif aux cellules ;
- l'élimination des déchets métaboliques ;
- le transport des hormones des glandes endocrines vers les organes cibles ;
- le cheminement des vitamines et des métaux ;
- le transport de chaleur.

Le sang participe à la protection de l'organisme. Les fonctions immunitaires reviennent aux hématies ainsi qu'aux leucocytes. Les globules rouges possèdent sur leur membrane des glycoprotéines spécifiques définissant les groupes sanguins des individus. Les granulocytes, lymphocytes et monocytes jouent un rôle dans la réponse de l'organisme à différentes infections. De plus, le sang protège l'organisme contre les pertes sanguines grâce au mécanisme de la

coagulation. Les fonctions hémostatiques préviennent de tout saignement par l'intervention des plaquettes et des protéines de la coagulation en colmatant les brèches vasculaires.

Le sang a une fonction régulatrice qui se traduit notamment par le maintien du pH. Celui-ci est assuré par de nombreuses protéines sanguines et différents solutés intervenant dans divers systèmes tampons. Par ailleurs, les fonctions oncotiques sont principalement assurées par l'albumine et le chlorure de sodium. Ces éléments empêchent le transfert de plasma dans le liquide interstitiel, ce qui permet donc de maintenir un volume sanguin dans les vaisseaux relativement constant.

Tableau 4.1. Composition du sang et principales fonctions des composants sanguins.

Composant		Quantité ou concentration	Principale(s) fonction(s)
Solvant	Eau	91 % (en masse du plasma)	Milieu de diffusion et de transport des autres constituants ; rôle thermique
	Gaz respiratoires CO ₂ O ₂	2 mL · 100 mL ⁻¹ 0,2 mL · 100 mL ⁻¹	Déchet issu du métabolisme Substrat respiratoire
Solutés	Électrolytes Na ⁺ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ Cl ⁻ HCO ₃ ⁻ HPO ₄ ²⁻ SO ₄ ²⁻	142 mEq · L ⁻¹ 5 mEq · L ⁻¹ 5 mEq · L ⁻¹ 3 mEq · L ⁻¹ 103 mEq · L ⁻¹ 27 mEq · L ⁻¹ 2 mEq · L ⁻¹ 1 mEq · L ⁻¹	Maintien de la pression osmotique, de l'équilibre acido-basique, du pH, de l'eau dans le compartiment extracellulaire Rôle de tampon Coagulation
	Protéines Albumines Globulines Fibrinogène	40-45 g · L ⁻¹ 25 g · L ⁻¹ 2-4 g · L ⁻¹	Viscosité du sang, rôle de tampon, maintien de la pression oncotique, du volume sanguin... Transport de divers éléments, anticorps, facteurs de la coagulation
	Substances azotées Urée Acide urique Créatinine	300 mg · L ⁻¹ 50 mg · L ⁻¹ 10 mg · L ⁻¹	Déchets du métabolisme
	Substances régulatrices Hormones protéiques Hormones stéroïdes Peptides	< 0,20 mg · 100 mL ⁻¹	Régulation et intégration des grandes fonctions
	Nutriments Glucose Lipides Cholestérol	1 000 mg · L ⁻¹ 4 000-5 000 mg · L ⁻¹ 2 000 mg · L ⁻¹	Substrats métaboliques
	Vitamines	< 2 mg · L ⁻¹	

2. ■ Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui assure le renouvellement continu et régulé des éléments figurés du sang. Chez l'adulte, elle se déroule dans la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes. L'hématopoïèse regroupe la **myélopoïèse**, responsable de la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, monocytes/macrophages, plaquettes) et la **lymphopoïèse**, responsable de la production des cellules lymphoïdes (lymphocytes et plasmocytes). Les cellules gagnent ensuite la circulation sanguine et vont, selon leur fonction, y rester ou migrer vers les tissus.

Par ailleurs, les cellules sanguines ont une durée de vie limitée : 120 jours pour les érythrocytes, 7 à 10 jours pour les plaquettes, 4 à 6 jours pour les polynucléaires neutrophiles et jusqu'à plusieurs mois pour les monocytes. Quant aux cellules lymphoïdes, leur durée de vie peut varier selon leur type. À l'état physiologique normal, la concentration cellulaire est maintenue constante grâce à une production permanente importante faisant intervenir de nombreux mécanismes de régulation (par exemple $200 \cdot 10^9$ globules rouges/jour ; $10 \cdot 10^9$ polynucléaires neutrophiles/jour). Les cellules souches hématopoïétiques sont à la base de cette considérable activité de production.

2.1. Généralités

L'hématopoïèse, processus pyramidal, se déroule dans quatre compartiments successifs : le compartiment des cellules souches, le compartiment des progéniteurs, le compartiment des précurseurs et le compartiment des cellules matures (figure 4.1).

2.1.1. Cellules souches multipotentes

Les différentes populations cellulaires proviennent toutes de cellules indifférenciées, les cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse. Ces cellules souches sont caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement et leur capacité de différenciation. Elles sont douées d'autorenouvellement afin de maintenir leur taux constant et leur capacité de division semble illimitée. Elles sont capables de différenciation, c'est-à-dire qu'elles ont la possibilité, sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées. Ces cellules souches sont surtout présentes dans la moelle osseuse mais peuvent, dans certains cas, se retrouver dans le sang. Elles ne représentent qu'un faible pourcentage des cellules médullaires (0,01 à 0,05 %).

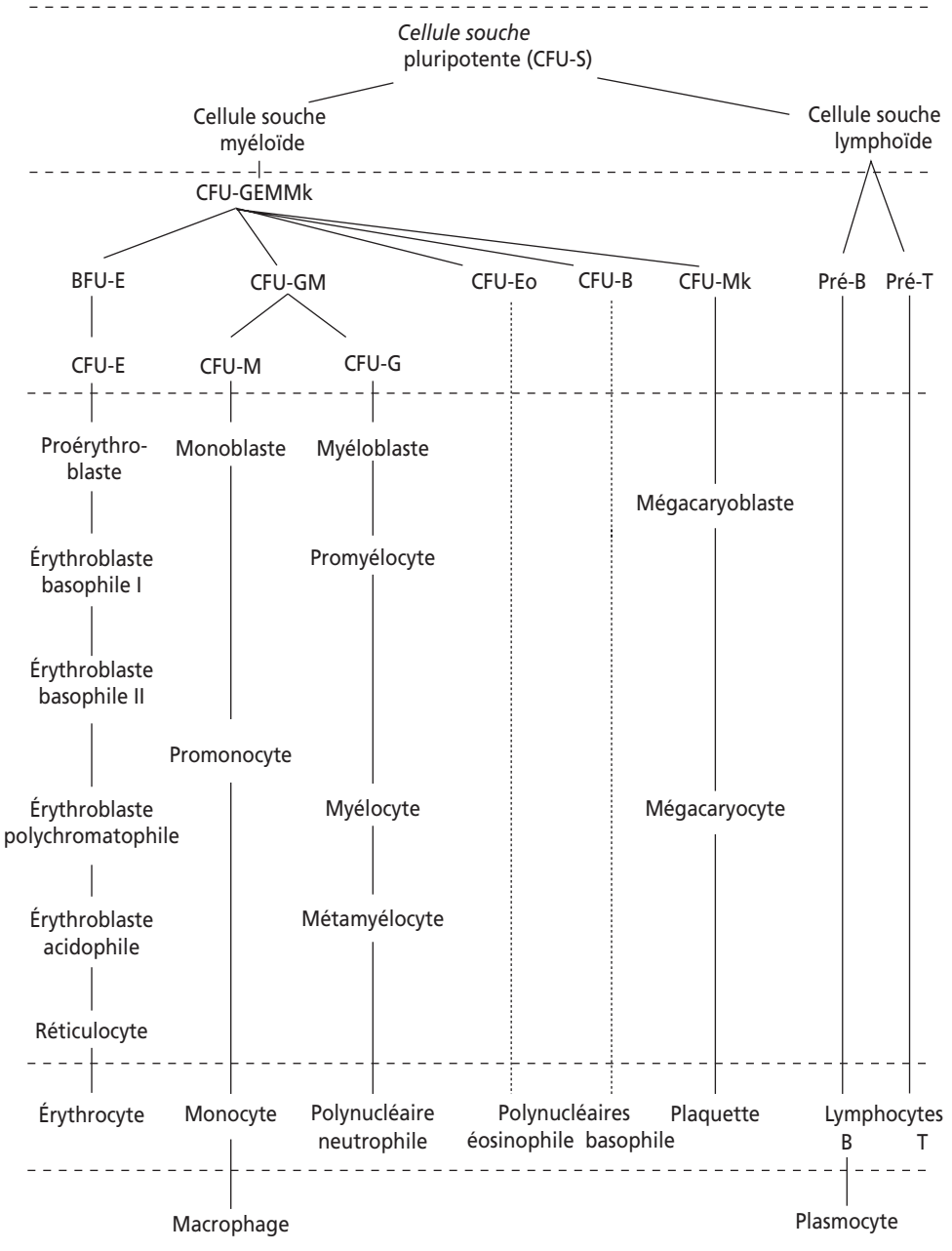


Figure 4.1. Hématopoïèse.

L'existence de ces cellules souches a été démontrée par Till et Mc Culloch (1961). L'irradiation à dose létale d'une souris provoque un arrêt de l'hématopoïèse. La mort de l'animal après une dizaine de jours est la conséquence de l'aplasie médullaire. À des souris irradiées, une greffe syngénique (souris

génétiqnement identiques) est effectuée par voie veineuse à partir de quelques cellules médullaires. Huit jours après l'injection, des colonies hématopoïétiques sont visibles dans la rate des souris irradiées. Ces colonies ont été appelées CFU-S (*colony forming unit spleen* ou colonie formant une unité splénique). Ces cellules sont mixtes, composées de cellules érythroïdes, granuleuses, mégacaryocytaires et monocytaires. Chaque colonie provient donc d'un seul type de cellule et est capable de reconstituer une hématopoïèse normale.

Chez l'homme, l'existence des cellules souches est prouvée par les techniques de cultures de moelle *in vitro* et la connaissance de certaines pathologies (clonalité des tumeurs).

Ces cellules souches ne sont morphologiquement pas reconnaissables (aspect de petits lymphocytes) et sont cultivables *in vitro* sur agar ou méthylcellulose. Elles possèdent certains marqueurs immunologiques (CD34+, CD33-, Thy1+, HLA DR low, ...).

2.1.2. Progéniteurs hématopoïétiques

Les cellules souches vont donner naissance aux progéniteurs hématopoïétiques. Ces cellules perdent peu à peu leur totipotence et vont s'engager vers une lignée cellulaire (érythrocytaire, granulocytaire, monocytaire, lymphocytaire ou thrombocytaire). Elles perdent progressivement leur capacité d'autorenouvellement au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation. Ces cellules sont dites **engagées** ou **commises** et sont notées CFU (*colony forming unit*). Les CFU-GEMMk, précurseurs multipotents des cellules myéloïdes, vont se différencier en progéniteurs bipotents (CFU-GM, précurseurs communs aux polynucléaires neutrophiles et aux monocytes) et monopotents. On distingue finalement les progéniteurs suivants : CFU-E pour la lignée érythrocytaire, CFU-G pour la lignée granulocytaire neutrophile, CFU-M pour la lignée monocytaire, CFU-Eo pour la lignée granulocytaire éosinophile, CFU-B pour la lignée granulocytaire basophile et CFU-Mk pour la lignée mégacaryocytaire. Dans la lignée érythrocytaire, un autre type de progéniteur est observé entre les progéniteurs CFU-GEMMk et les CFU-E : les BFU-E (*burst forming unit erythroid*).

Pour les lymphocytes, les progéniteurs sont appelés pré-B pour les lymphocytes B et pré-T pour les lymphocytes T.

Ces progéniteurs ne sont pas identifiables au microscope et sont cultivables en milieu semi-solide en présence de facteurs stimulants. Ils acquièrent des marqueurs immunologiques supplémentaires (CD38, HLA-DR).

2.1.3. Précurseurs hématopoïétiques

Le compartiment des précurseurs correspond à une zone de maturation des cellules définitivement engagées dans une lignée cellulaire. Ces cellules peuvent

encore subir des divisions cellulaires. Chaque lignée cellulaire comprend un certain nombre de cellules identifiables morphologiquement.

2.1.4. Cellules matures

Les cellules matures et fonctionnelles quittent la moelle osseuse et gagnent la circulation sanguine. Pour la plupart de ces cellules, le sang n'est qu'un lieu de passage entre le lieu de production (moelle osseuse) et le lieu de leurs fonctions (tissus).

2.2. Cinétique – Régulation – Cytochimie et immunophénotypage

L'hématopoïèse est un processus physiologique présentant des étapes de différenciation et de maturation. La différenciation cellulaire utilise différentes voies :

- l'**érythropoïèse**, assurant la production des globules rouges ;
- la **granulopoïèse**, aboutissant à la formation des polynucléaires (ou granulocytes) neutrophiles, éosinophiles et basophiles ;
- la **monocytopoïèse**, formant les monocytes ;
- la **thrombopoïèse**, assurant la génération des plaquettes ;
- la **lymphopoïèse**, produisant les lymphocytes.

L'hématopoïèse doit être parfaitement régulée afin que chaque type cellulaire sanguin soit produit en quantité suffisante et en temps voulu. Une meilleure maîtrise des cultures *in vitro* au cours de ces dernières décennies a permis d'établir que des interactions complexes entre cellules hématopoïétiques et composants du micro-environnement s'établissaient. En effet, les cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales...) produisent des substances nécessaires au développement des lignées cellulaires. Deux principales catégories d'éléments régulateurs participent à l'hématopoïèse ; ce sont les facteurs de croissance et le micro-environnement. Les facteurs de croissance comprennent les CSF (*colony stimulating factor* : GM-CSF, G-CSF, M-CSF et l'érythropoïétine), les interleukines et le facteur Steel. Le micro-environnement constitue le support dans lequel les cellules hématopoïétiques se développent. Il est constitué de cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, adipocytes) et d'une matrice extracellulaire.

Au cours de leur différenciation et de leur maturation, les différentes cellules des lignées hématopoïétiques vont acquérir des marqueurs membranaires. Ces marqueurs sont mis en évidence par l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Ces derniers permettent de définir le degré de maturité cellulaire ainsi que l'appartenance d'une cellule à une lignée donnée.

8.2.2.4. Réaction de Coombs

C'est une méthode d'agglutination artificielle. Les anticorps irréguliers sont généralement non agglutinants, c'est-à-dire que s'ils se fixent bien à la surface des globules rouges possédant l'antigène correspondant à leur spécificité, cette fixation n'est cependant pas suivie d'une agglutination. On dit que les globules rouges ainsi recouverts d'anticorps mais non agglutinés sont « sensibilisés ».

Le test de Coombs est l'une des méthodes qui permet de mettre en évidence cette sensibilisation par une réaction d'agglutination à l'aide d'un réactif particulier : l'antiglobuline.

Deux tests distincts permettent d'étudier cette agglutination artificielle : le test de Coombs direct et le test de Coombs indirect (figure 4.11).

► TEST DE COOMBS DIRECT

Le test de Coombs direct permet la mise en évidence d'anticorps anti-érythrocytaires fixés sur la membrane des globules rouges.

Ce test peut être utilisé dans différentes circonstances :

- pour démontrer la sensibilisation des globules rouges du nouveau-né au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né ;
- pour mettre en évidence la sensibilisation par des auto-anticorps ou du complément des globules rouges des malades atteints d'anémies hémolytiques auto-immunes ;
- pour dépister les accidents hémolytiques dus à l'usage de certains médicaments ;
- dans les cas d'accidents transfusionnels, pour démontrer la fixation sur les globules rouges du donneur d'allo-anticorps spécifiques présents dans le sérum du malade.

► TEST DE COOMBS INDIRECT

C'est un test sérique qui met en évidence la présence d'anticorps dans le sérum en mettant ce dernier en contact *in vitro* avec des hématies tests.

Ce test est donc utilisé :

- pour la recherche des anticorps irréguliers dans le sérum des femmes enceintes ou des malades transfusés ;
- pour les épreuves de compatibilité entre le sérum du receveur et les globules rouges du donneur ;
- pour la détermination de certains groupes sanguins (Kell, Duffy...) utilisant des sérums-tests.

► TECHNIQUE

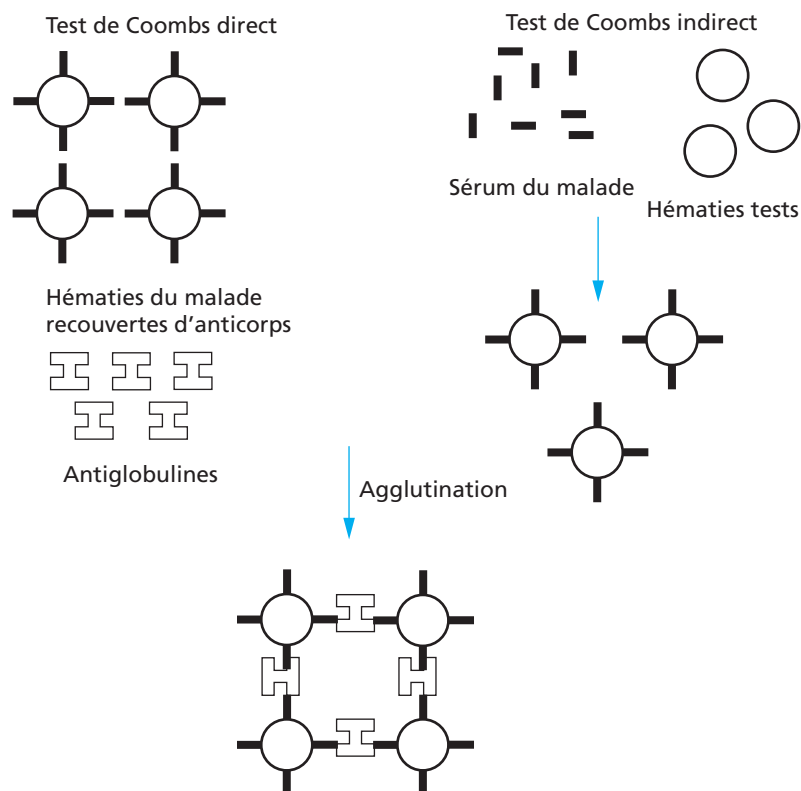


Figure 4.11. Réaction de Coombs.

► ÉLUTION

L'éluion permet de rompre la liaison antigènes-anticorps afin d'isoler et d'étudier la spécificité de l'auto-anticorps. Il est décroché des hématies par chauffage à 56 °C ou par traitement à l'éther. L'éluat, c'est-à-dire l'anticorps libre, est mis en présence d'un panel d'hématies de phénotype connu.

8.2.2.5. Recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires

Ces agglutinines peuvent être soit des iso-anticorps naturels (le plus fréquent étant les anticorps anti-Lewis) chez les sujets n'ayant jamais eu de transfusion, soit surtout des iso-anticorps immuns (anti-Rhésus, anti-Kell...) chez les sujets ayant déjà été transfusés ou chez les femmes ayant eu un ou plusieurs enfants. Cette recherche est indispensable pour la sécurité transfusionnelle et chez la femme enceinte pour assurer le diagnostic et le suivi de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né.

Dans le passé, la recherche d'anticorps irréguliers était réalisée par une technique en tube et comprenait deux tests : le test de Coombs indirect et le test

enzymatique. De nombreuses études ont montré que le test enzymatique n'est plus justifié. De plus, l'utilisation des techniques en gel a permis d'augmenter le seuil de sensibilité.

► TECHNIQUE

La recherche d'anticorps irréguliers repose sur le test de Coombs indirect. Le sérum du sujet est mis en présence d'hématies-tests sélectionnées (panel) pour mettre en évidence la présence ou l'absence d'anticorps irréguliers. Le panel d'hématies est constitué de façon à ce qu'un anticorps puisse être identifié, même s'il existe un mélange.

Un panel de dépistage permet, dans un premier temps, de détecter l'anticorps. Un panel d'au moins trois hématies-tests de groupe O doit être utilisé. Ce premier dépistage va permettre de montrer la présence ou l'absence d'anticorps irréguliers.

Lorsque le test de dépistage est positif, il faut identifier le ou les anticorps irrégulier(s) présent(s). Un panel de douze hématies-tests peut alors être utilisé (tableau 4.12).

Tableau 4.12. Exemple d'un panel d'hématies.

N°		Rhésus						Kell				Duffy		Kidd				MNSs				Lewis		P
		D	C	c	E	e	Cw	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Fy _a	Fy _b	Jk _a	Jk _b	M	N	S	S	Le ^a	Le ^b	P1		
1	dCcee	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+		
2	dccee	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	+		
3	Dccee	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+		
4	dccEe	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	w+		
5	DCCwee	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+		
6	DccEE	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+		
7	dccee	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0		
8	DCcee	+	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+		
9	Dccee	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+		
10	DccEE	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0		

Dans ce paragraphe, seule la technique sur gel est détaillée.

Dans chaque puits, prélever et distribuer 50 µL de chaque hématie-test à 0,8 % et 40 µL de plasma du patient.

Incuber 15 minutes à 37 °C.

Centrifuger 10 minutes.

Lire et noter les réactions.

► RÉSULTATS

La réaction est positive lorsque les hématies agglutinées restent à la surface du gel. La réaction est négative lorsque les hématies sédimentent au fond du gel.

8.3. Applications de l'immuno-hématologie

Les groupes sanguins interviennent dans tout ce qui concerne les échanges de cellules entre deux individus. En effet, la transfusion et la greffe sont gênées par les anticorps naturels spécifiques des antigènes des groupes sanguins. Lors de la transfusion, les principaux groupes posant des problèmes d'incompatibilité sont les groupes ABO, Lewis, Rhésus, Kell, Duffy et Kidd. Un **accident transfusionnel** a lieu quand le receveur fabrique des anticorps dirigés contre les hématies du donneur. Il est donc indispensable que les deux sangs soient de mêmes groupe et phénotype. Au contraire, l'anticorps naturel présent chez le donneur n'est pas dangereux car il se trouve dilué dans le plasma du receveur ou absorbé par les antigènes tissulaires.

Le sang à transfuser est donc toujours choisi en fonction de l'anticorps sérique. En cas d'incompatibilité importante, ce sont des culots globulaires O qui sont transfusés. Mais il vaut toujours mieux transfuser une personne avec du sang du même groupe. Ceci évite une allo-immunisation excessive car plus un receveur polytransfusé possède d'anticorps, moins le nombre de donneurs compatibles est important. De plus, il existe une progression de la gravité des accidents hémolytiques qui va de la transfusion sans bénéfice pour le receveur au collapsus irréversible. La fixation des anticorps du receveur sur les hématies du donneur peut aboutir à une hémolyse intravasculaire ou intratissulaire.

Les groupes sanguins ont également leur importance dans :

- la maladie hémolytique du nouveau-né. Celle-ci se développe lorsque des hématies fœtales passent dans la circulation maternelle et provoquent une allo-immunisation suivant le même mécanisme que l'allo-immunisation transfusionnelle ;

- les anémies hémolytiques auto-immunes qui sont dues à des immunoglobulines ayant une activité anticorps dirigée contre les antigènes des propres hématies d'un individu. Ces anticorps se trouvent à la surface des hématies et parfois dans le sérum. Ce phénomène se traduit par une hyperhémolyse.

8.3.1. Transfusion sanguine

La transfusion sanguine englobe quatre étapes :

- le prélèvement ;
- la préparation des produits sanguins ;
- la qualification biologique du don ;
- la distribution et la transfusion proprement dite.

Toxicologie

Jean-Pierre Arnould

1. Généralités

1.1. Définition

La toxicologie est la discipline qui étudie les toxiques, leurs propriétés, leur devenir dans l'organisme, leur mode d'action et leur recherche dans différents milieux ainsi que les moyens permettant de combattre leurs effets nocifs.

On appelle **toxique** (ou poison) toute substance qui, après pénétration dans l'organisme par quelque voie que ce soit, à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées, ou par petites doses longtemps répétées, provoque dans l'immédiat ou après une phase de latence plus ou moins prolongée, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à leur suppression complète, et par suite entraîner la mort.

1.2. Notions générales

Il existe trois formes de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme (subaiguë ou subchronique) et la toxicité à long terme (chronique).

La toxicité peut varier en fonction de différents facteurs : la voie d'introduction, la rapidité d'administration, la concentration, la solubilité, la volatilité, la nature du véhicule servant à dissoudre la substance. Dans l'organisme, différentes biotransformations peuvent provoquer un phénomène de détoxification ou de toxification.

D'autres facteurs jouent un rôle dans la manifestation des effets toxiques : l'espèce, l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique, les variations individuelles, des

facteurs physiologiques (grossesse, nutrition, hyperventilation, hypersudation), des états pathologiques (hépatites, terrain asthmatique...), des facteurs environnementaux.

Dans l'organisme, des interactions entre toxiques peuvent conduire à des effets de synergie, antagonisme, induction ou inhibition enzymatique.

1.3. Procédures d'évaluation de la toxicité

1.3.1. Essais de toxicité aiguë

La toxicité aiguë concernant des médicaments ou des produits chimiques, en vue de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), est réalisée par la détermination de la **dose létale 50** (DL₅₀) qui est définie comme « l'expression statistique d'une dose unique de produit supposée tuer 50 % des animaux d'un lot d'expérience » (tableau 14.1).

L'essai est réalisé sur plusieurs lots (5 à 6) d'animaux, généralement le rat ou la souris. Chaque animal d'un même lot reçoit une dose identique et unique de la substance à tester. La dose administrée varie d'un lot à l'autre afin que le pourcentage de mortalité varie entre 0 et 100. La voie d'administration est celle empruntée par le médicament ou par le produit chimique pour pénétrer dans l'organisme.

Tableau 14.1. Classes de toxicité en fonction de la dose, par voie orale.

	Classes de toxicité	Dose létale probable pour l'homme		Exemples
		Dose	Pour un adulte « moyen »	
1.	Pratiquement non toxique	Plus de 15 g/kg	Plus d'1 kg (ou un litre)	Pectine, kaolin, méthylcellulose, gomme arabique
2.	Légèrement toxique	5-15 g/kg	300 à 1000 g (environ 1/2 litre à 1 litre)	N-acétylcystéine, lorazépam
3.	Moyennement toxique	0,5-5 g/kg	30 à 300 g (2 cuillères à soupe à 1/2 litre)	Diazépam, prométhazine, cimétidine
4.	Très toxique	50-500 mg/kg	3 à 30 g (1 cuiller à café à 2 cuillères à soupe)	Phénobarbital, acide valproïque, paracétamol, aspirine, flunitrazépam
5.	Extrêmement toxique	5-50 mg/kg	0,3 à 3 g (de 7 gouttes à 1 cuiller à café)	Amitriptyline, codéine, dextropropoxyphène
6.	Supertoxique	Moins de 5 mg/kg	Moins de 0,3 g (moins de 7 gouttes)	Morphine, colchicine, digitoxine

Après l'administration, les animaux sont observés pendant 14 jours. Les signes de toxicité sont notés.

On observe :

- la perte de poids, l'inhibition de croissance ;
- les symptômes éventuels d'intoxication ;
- la mortalité ;

- les lésions des principaux organes lors de l'autopsie des animaux morts en cours d'expérimentation ou chez les survivants sacrifiés en fin de l'essai. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. La droite dérivée de la courbe de Trévan représentant le pourcentage de mortalité en fonction du logarithme de la dose permet de calculer la DL_{50} (exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel) et son écart-type (figure 14.1).

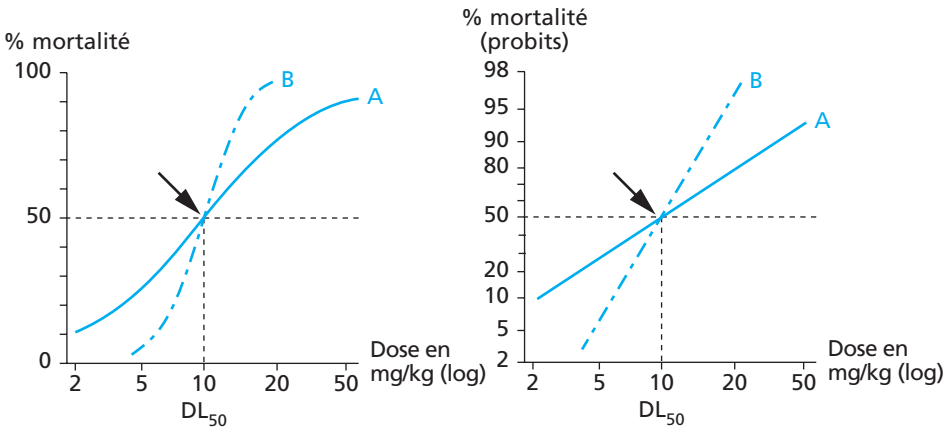


Figure 14.1. Dose létale 50 de deux produits A et B.

À gauche, courbe de Trévan : la DL_{50} se situe au point où la plus faible variation de dose entraîne la plus forte variation de mortalité (flèche). Les deux produits ont la même DL_{50} (10 mg/kg).

À droite, la méthode de Miller et Tainter linéarise les courbes de Trévan et met en évidence l'importance de la *pente* de la droite : à 5 mg/kg, A provoque une mortalité de 30 %, contre 5 % pour le produit B.

À l'inverse, à 20 mg/kg, la mortalité atteint presque 100 % pour B, contre 70 % pour A.

L'essai de toxicité aiguë donne des indications sur la zone de toxicité de la substance, ce qui s'avère utile pour définir les doses à mettre en œuvre pour les tests de toxicité subaiguë et chronique.

Lorsque les substances à tester se présentent sous forme de gaz ou de vapeurs, on détermine la **concentration létale 50** (CL_{50}), c'est-à-dire la concentration atmosphérique provoquant la mort de 50 % des animaux. L'essai est réalisé par inhalation.

La DL_{50} est soumise à de nombreux facteurs de variation liés à l'animal (espèce, âge, sexe, poids, pathologie spontanée, alimentation) et aux conditions expérimentales (voie d'administration, nature du véhicule, vitesse d'injection, température ambiante, conditions d'hébergement des animaux, éclairage, stress, heure de détermination).

L'extrapolation de l'animal à l'homme doit être faite avec prudence.

Des méthodes « alternatives » ou de « remplacement », où la toxicité cellulaire *in vitro* est évaluée, sont actuellement à l'étude.

1.3.2. Essais de toxicité subaiguë et de toxicité chronique

La toxicité aiguë concerne les effets nocifs dus à une dose unique (cf. *supra*). Or, l'exposition humaine à de nombreux produits chimiques (dont les médicaments) se fait par la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent se produire à la suite de l'accumulation du produit dans l'organisme, ils sont mis en évidence par des essais de toxicité subaiguë et de toxicité chronique.

Ces essais doivent être réalisés dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ils sont réalisés par *administrations répétées* de médicaments ou de produits chimiques. Ils durent de 2 à 3 mois (toxicité subaiguë) ou dépassent une année (toxicité chronique – une étude de 18 mois chez le rat correspond à un traitement de 33 ans chez l'homme) et sont réalisés sur des animaux présentant des paramètres pharmacocinétiques voisins de ceux de l'homme.

Plusieurs lots d'animaux (mâles, femelles) sont mis en expérimentation avec des lots témoins. Les essais doivent être réalisés sur deux espèces animales dont l'une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs, dans le but de réduire les erreurs d'extrapolation. Le rat et le chien sont habituellement utilisés. Trois doses sont administrées aux animaux :

- une forte dose entraînant une toxicité au niveau des organes cibles ou au niveau de certaines fonctions ;
- une faible dose qui doit produire des effets pharmacodynamiques ou l'effet thérapeutique souhaité, ou encore donner des concentrations sanguines comparables à celles que l'on souhaite obtenir chez l'homme ;
- une dose intermédiaire représentant la moyenne géométrique des deux doses précédentes.

Au cours de l'administration, les animaux sont observés de façon à détecter toute manifestation de la toxicité. On observe :

- la consommation de nourriture et d'eau ;
- le poids corporel ;
- le comportement ;
- les examens biochimiques (sang, urine) et hématologiques ;

Valeurs biochimiques usuelles

Nicolas Sicard, Philippe Chomard

Les valeurs physiologiques d'un paramètre biologique, dites parfois valeurs « normales », varient non seulement d'un individu à l'autre (variation biologique), mais aussi d'une méthode à l'autre (variation analytique). D'un point de vue biologique, les valeurs physiologiques peuvent être différentes en fonction de l'âge, du sexe, des habitudes alimentaires et parfois de la situation géographique des individus ; il existe aussi des variations cycliques étudiées par la chronobiologie. D'un point de vue analytique, pour un même principe de mesure, les valeurs peuvent varier d'une technologie à l'autre, d'un analyseur de mesure à l'autre ; les variations pré-analytiques (prélèvement, traitement, conservation) peuvent aussi modifier le résultat final.

L'ensemble de ces variations conduit le laboratoire à établir, pour chaque paramètre biologique et avec la méthode choisie, un intervalle de valeurs de référence obtenues sur un échantillon représentatif de sujets sains. Le laboratoire devra donc se référer à ses valeurs de référence pour les validations technique et biologique de ses analyses.

Les **valeurs usuelles indiquées ici le sont à titre indicatif, et pour l'adulte** ; ce sont des valeurs habituellement reconnues comme physiologiques et admises par l'usage, susceptibles de légères modifications en fonction de l'avancée des connaissances. Cependant, le tableau suivant permettra au lecteur de se faire une assez bonne idée du niveau des valeurs.

Les valeurs usuelles sont indiquées en unités recommandées, en privilégiant le système international (SI). Les valeurs dans d'autres unités fréquemment utilisées sont aussi données. S'il y a lieu, la distinction est faite entre **homme (H)** et **femme (F)**. Pour la femme réglée, on distinguera la phase folliculaire (PF), l'ovulation (O) et la phase lutéale (PL) ; certaines valeurs concernent la femme non réglée (FNR).

Paramètre	Milieu	Valeurs usuelles (unités recommandées)	Valeurs usuelles (autres unités fréquentes)	Masse molaire (g/mol)	Remarques
Acéto-acétate	Plasma	30 à 55 µmol/L	3,1 à 5,6 mg/L	102	Corps cétonique
	Urine	Absence			
Acétone	Sang	< 0,85 mmol/L	< 50 mg/L	58	Corps cétonique
	Urine	Absence			
Acides gras libres	Sérum	250 à 800 µmol/L	70 à 230 mg/L	284	Masse molaire moyenne
	Urine	< 45 nmol/24 h	< 8,2 µg/24 h	182	
Acide homovanillique (HVA)	Sérum	150 à 420 µmol/L	25 à 70 mg/L	168	
	Urine	2,4 à 4,8 mmol/24 h	400 à 800 mg/24 h		
Acide vanillylmandélique (VMA)	Urine	< 30 nmol/24 h	< 5,9 µg/24 h	198	
	Sérum	2,2 à 11 pmol/L	10 à 50 ng/L	4 540	
Adrénaline	Sérum	< 1,0 nmol/L	< 190 ng/L	184	
	Urine	100 à 160 nmol/24 h	18 à 30 µg/24 h		
ALAT	Sérum	80 à 580 nkat/L	5 à 35 UI/L	180 000	à 30 °C
Alanine	Sérum	280 à 500 µmol/L	25 à 45 mg/L	89	
	Urine	110 à 560 µmol/24 h	10 à 50 mg/24 h		
Albumine	Sérum	565 à 681 µmol/L	39 à 47 g/L	69 000	60 ± 5 % protéines totales
	LCR	1,5 à 2,2 µmol/L	0,10 à 0,15 g/L		
Aldolase	Urine	< 0,3 µmol/24 h	< 20 mg/24 h	160 000	à 30 °C
	Sérum	35 à 135 nkat/L	2 à 8 UI/L		
Aldostérone	Sérum	30 à 345 pmol/L (c) 190 à 830 pmol/L (d)	10 à 125 ng/L (c) 70 à 300 ng/L (d)	360	(c) Couché (d) Debout
	Sérum	10 à 60 µmol/L			
Ammonium (NH ₄ ⁺)	Urine	20 à 70 mmol/24 h		18	
	Sérum	Grandes variations d'une méthode à l'autre			

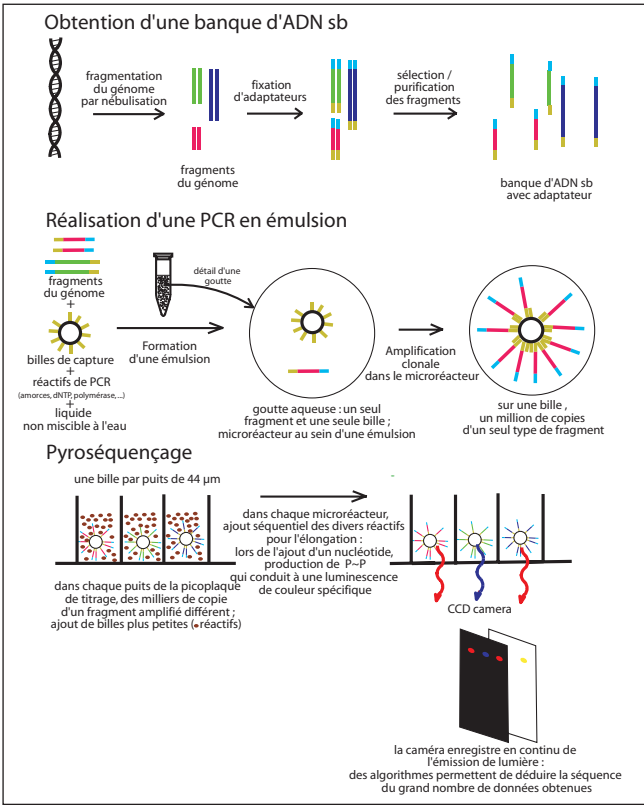


Figure 2.59 • Séquençage par la technologie du 454 de Roche®.

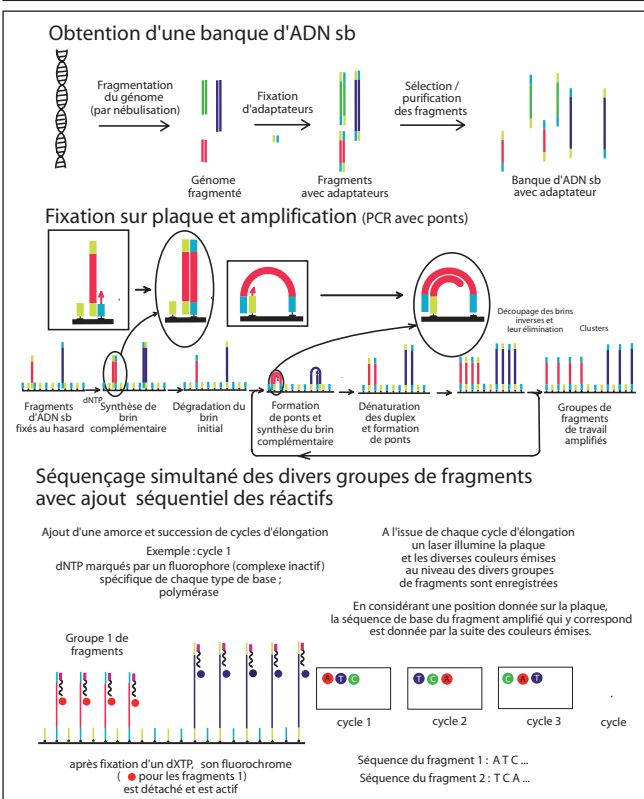
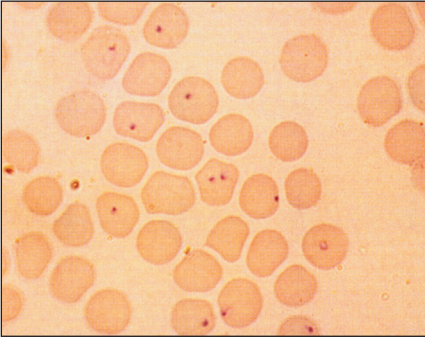
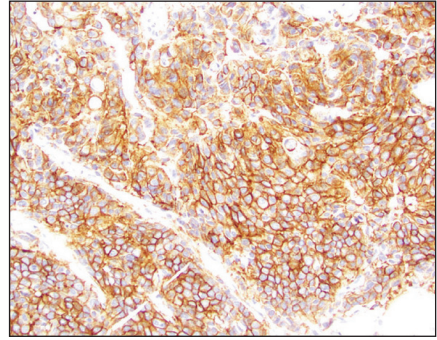


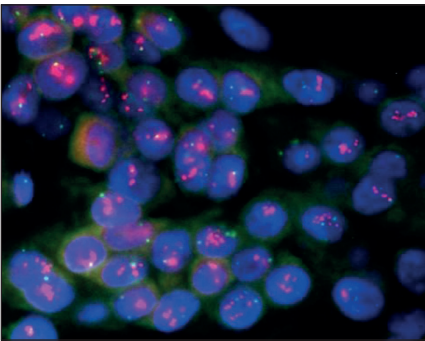
Figure 2.60 • Séquençage par la technologie Illumina®.



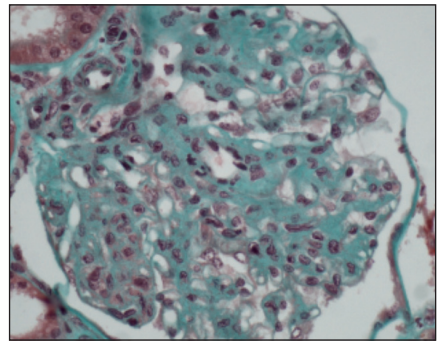
Photographie 9B • *Plasmodium falciparum*. Trophozoïte jeune. Petit, souvent plurinucléé et en position marginale dans le globule rouge. Fréquence des hématies pluriparasitées (© *Biologiste et praticien*).



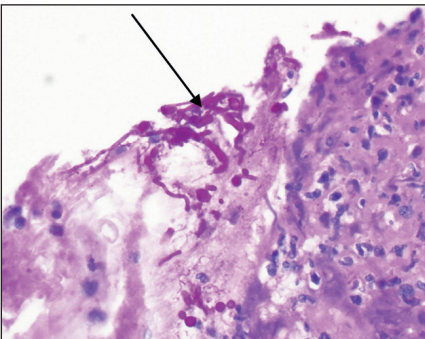
Photographie 17-30 • Carcinome mammaire : technique immunohistochimique avec l'anticorps anti-HER2. Marquage positif (dit « 3+ ») révélé par une positivité membranaire continue intense brune signant la présence de la protéine-récepteur membranaire HER2.



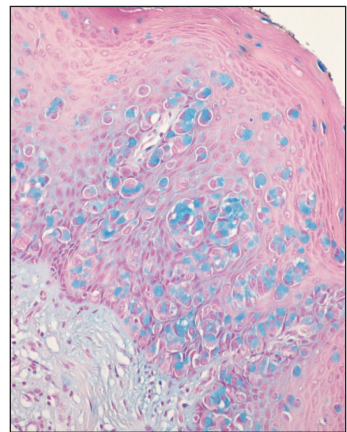
Photographie 17-31 • Carcinome mammaire : étude en FISH : amplification du gène *HER2* objectivée par les amas rouges (*clusters*).



Photographie 17-33 • Coloration par le trichrome de Masson : glomérule rénal.



Photographie 17-34 • Coloration par le PAS : présence de filaments septés et de spores (mycose) au sein d'une ulcération cutanée avec bourgeon charnu.



Photographie 17-35 • Coloration par le bleu Alcian : dissémination pagétoïde de cellules adénocarcinomeuses (leur cytoplasme contient des mucines BA+) au sein d'un épithélium malpighien vulvaire. Elles se détachent en bleu sur le fond rose.