

Examens biologiques complémentaires en Cancérologie

Examens biologiques sanguins

Examens de biologie cellulaire et moléculaire

Marqueurs tumoraux

Bilan infectieux

Docteur Sandrine PUYRAIMOND
LABM , laboratoire de cytologie, EFS de Besançon

06 février 2009

Examens biologiques sanguins

2

- L'hémogramme
 - La numération globulaire (NG)
 - La numération formule sanguine (NFS)
- Le bilan d'hémostase
- Le bilan biochimique et hépatique

Examens biologiques sanguins : l'hémogramme

3

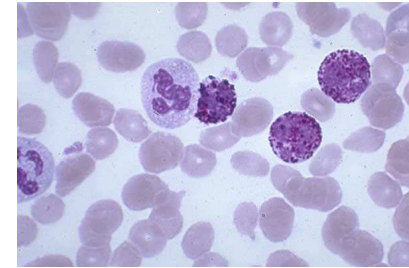
■ Etude des 3 lignées sanguines

● NG

- ◆ Globules blancs - Hémoglobine - Plaquettes

● NFS

- ◆ Mêmes renseignements + formule leucocytaire
 - ◆ Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes



■ Valeur diagnostique

● Service d'Hématologie - Aide au diagnostic d'hémopathie maligne

- ◆ Blastes : leucémie aiguë, myélodysplasie
- ◆ Cellules lymphomateuses : lymphome
- ◆ Plasmocytes anormaux : myélome
- ◆ Excès de lymphocytes : LLC

● Autres services : cancer et métastases médullaires

- ◆ Myélémie, Erythroblastes circulants, Cytopénies

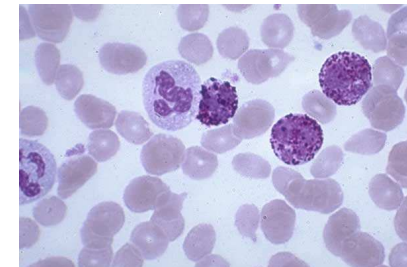
Examens biologiques sanguins : l'hémogramme

4

■ Renseignements sur l'état du patient

● Syndrome anémique : Anémie

- ◆ Manifestations : fatigue, pâleur, céphalées, vertiges ...
- ◆ Diminution du taux d'hémoglobine (g/dl)
- ◆ $Hb < 12 \text{ } \text{♀}$, $Hb < 13 \text{ } \text{♂}$, $Hb < 11$ femme enceinte
- ◆ Paramètres associés
 - ◆ VGM pour apprécier la taille des globules rouges
 - ◆ CCMH pour apprécier leur concentration en hémoglobine
 - ◆ Réticulocytes : globules rouges "jeunes" nés de la moelle osseuse



● Hémorragies cutanéomuqueuses : Thrombopénie

- ◆ Manifestations : purpura, ecchymoses, épistaxis, bulles hémorragiques intrabuccales
- ◆ Diminution du nombre des plaquettes $< 150 \text{ Giga/litre}$
- ◆ Spontanées si plaquettes $< 20 \text{ Giga/litre}$

Examens biologiques sanguins : l'hémogramme

5

■ Renseignements sur l'état du patient

● Infections, septicémie : Globules blancs

◆ Virales

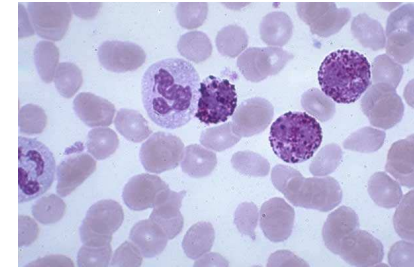
- ◆ Augmentation des GB, des lymphocytes, cellules hyperbasophiles

◆ Bactériennes, fongiques, parasitaires

- ◆ Augmentation des GB, des PN, PN infectieux, cellules hyperbasophiles

◆ Opportunistes

- ◆ Immunodépression
- ◆ Aplasie avec diminution des GB, et PN < 0,5 Giga/litre



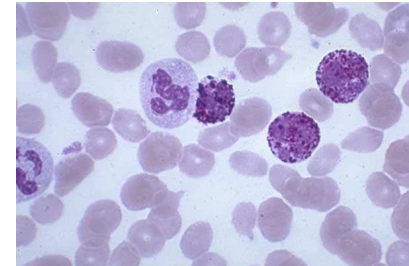
Examens biologiques sanguins : l'hémogramme

6

■ Suivi d'un patient traité

● Aplasie médullaire

- ◆ Entrée en aplasie
- ◆ Apparition d'une pancytopénie : chute des 3 lignées sanguines
- ◆ Sortie progressive de l'aplasie



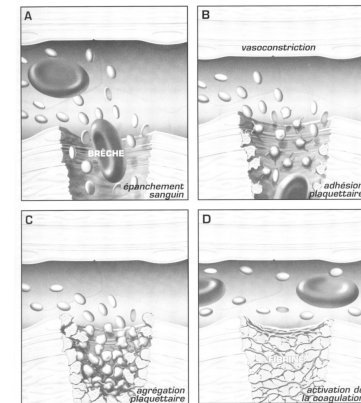
● Mesures thérapeutiques complémentaires

- ◆ Transfusions sanguines
 - ◆ Culots globulaires
 - ◆ Concentrés plaquettaires
- ◆ Utilisation des facteurs de croissance leucocytaires
 - ◆ Neupogen®, Neulasta®, Granocyte®, Leucomax®
 - ◆ Pour stimuler la production des polynucléaires neutrophiles
- ◆ Utilisation d'érythropoïétine
 - ◆ Eprex®, Neorecormon®
 - ◆ Pour traiter l'anémie et réduire les besoins transfusionnels

Examens biologiques sanguins : l'hémostase

7

- Surveillance d'un traitement anticoagulant
 - AVK : TP (taux de prothrombine), INR
 - Héparines
 - ◆ HNF : TCA
 - ◆ HBPM : activité anti-Xa
- Diagnostic d'une CIVD
 - Coagulation IntraVasculaire Disséminée
 - ◆ Survenue de thromboses et d'hémorragies
 - Diagnostic biologique
 - ◆ Allongement du TCA
 - ◆ Diminution du TP, du fibrinogène ...
 - ◆ Augmentation des D-Dimères, des PDF
- Dosage de l'antithrombine III
 - Traitement par Asparaginase, au cours des LAL
 - Diminution de l'antithrombine de 50 à 60%
 - ◆ L'antithrombine est une protéine anticoagulante
 - ◆ Le risque d'un déficit est la survenue de thromboses



Examens biologiques sanguins : chimie et foie

8

- Bilan préthérapeutique
 - Diagnostic de cancer ou d'hémopathie posé
 - Tares sous-jacentes, contre-indications à certaines thérapeutiques
- Quelques exemples de pathologies

Examens biologiques sanguins : chimie et foie

9

■ Bilan préthérapeutique

● Examens pratiqués

- ◆ Ionogramme sanguin : Na^+ , K^+ , Cl^-
 - ◆ **désordres hydroélectrolytiques**
- ◆ Glycémie
 - ◆ **découverte ou décompensation d'un diabète sucré**
- ◆ Fonction rénale (urée, créatinine)
 - ◆ **insuffisance rénale**
- ◆ Bilan hépatique (transaminases ALAT et ASAT, bilirubine, γ GT, phosphatases alcalines)
 - ◆ **cytolyse et cholestase**
- ◆ LDH
 - ◆ **pathologie lymphomateuse, masse tumorale**
- ◆ β 2 microglobuline
 - ◆ **myélome**

Examens biologiques sanguins : chimie et foie

10

■ Bilan préthérapeutique (suite)

● Examens pratiqués

- ◆ CRP, orosomucoïde, procalcitonine
 - ◆ pathologies infectieuses et/ou inflammatoires
 - ◆ la procalcitonine est un marqueur d'infections bactériennes sévères
- ◆ Protides sériques et Albumine
 - ◆ dénutrition ou gammapathie
- ◆ électrophorèse des protéines et immunofixation
 - ◆ gammapathie
 - ◆ mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale : IgG, IgA, IgM ...kappa ou lambda
- ◆ Bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie)
 - ◆ gammapathie ou métastases osseuses
- ◆ Gaz du sang (PaO₂, PaCO₂, bicarbonates)
 - ◆ prélèvement de sang artériel au niveau de l'artère radiale
 - ◆ analyse de la pression artérielle en oxygène et CO₂
 - ◆ acidose, alcalose ...
 - ◆ appréciation du volume d'oxygène à administrer au patient

Examens biologiques sanguins : chimie et foie

11

■ Quelques exemples de pathologies

● Insuffisance rénale aiguë

- ◆ D'origine obstructive (cancers pelviens) : obstacle sur les voies excrétrices d'urine
- ◆ Lyse tumorale
- ◆ Iatrogène
 - ◆ due aux médicaments utilisés
 - ◆ exemples : cisplatine, MTX fortes doses

● Insuffisance respiratoire aiguë

- ◆ Evolution propre de la tumeur (cancer pulmonaire)
- ◆ Complications infectieuses
- ◆ Complications du traitement

Examens biologiques sanguins : chimie et foie

12

■ Quelques exemples de pathologies

● Syndrome de lyse tumorale

- ◆ Destruction (spontanée ou provoquée) d'une grande quantité de cellules néoplasiques
- ◆ Hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie
- ◆ Augmentation des LDH, insuffisance rénale

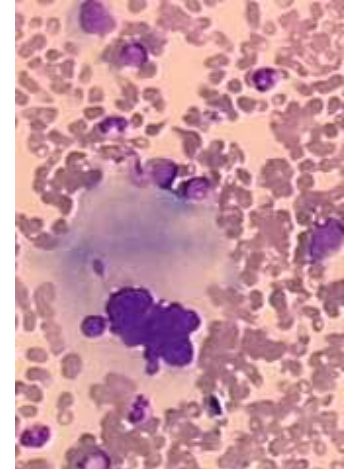
● Effets secondaires des médicaments et chimiothérapies

- ◆ Insuffisance rénale : cisplatine[®], carboplatine[®], zanozar[®]
- ◆ Cytolyse, cholestase, cirrhose hépatique : MTX[®], purinéthol[®],
- ◆ Décompensation d'un diabète : corticoïdes

- Myélogramme ou médullogramme
- Biopsie médullaire (BM, BOM) ou ponction biopsie osseuse (PBO)
- Ponction ganglionnaire
- Biopsies diverses : tissulaires et ganglionnaires
- Immunophénotypage

■ Myélogramme

- Laboratoire de Cytologie, EFS
 - ◆ Ponction de moelle, sous anesthésie locale
 - ◆ Ponction sternale
 - Seules contre-indications : antécédents de radiothérapie ou sternostomie
 - ◆ Ponction iliaque
 - Arrêt AVK remplacés par une HBPM, arrêt aspirine : risque = hématome
 - Vérifier le bilan de coagulation et l'absence d'anomalie
 - ◆ Frottis sur lame de verre non fixée puis colorée
 - ◆ Etude cytologique des 3 lignées (cellules matures et précurseurs)
 - ◆ Analyses supplémentaires
 - ◆ **caryotype, immunophénotypage, culture de moelle ...**

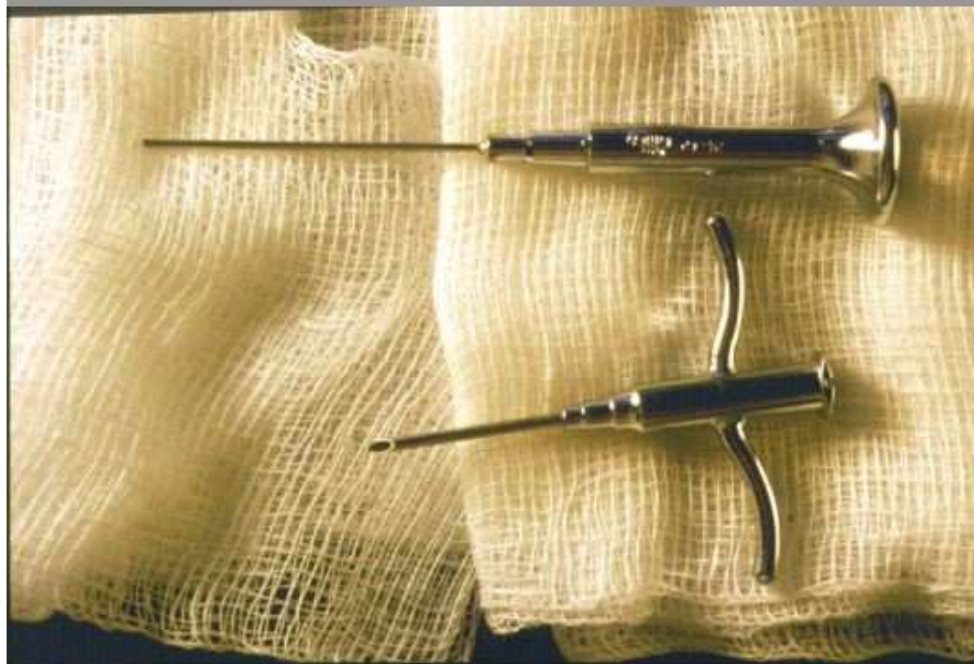




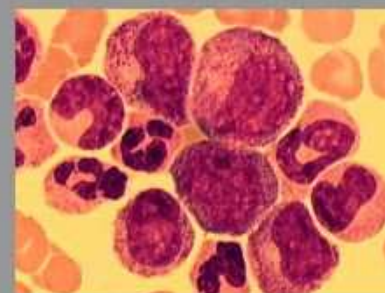
Hématologie, CHU & Université de Tours



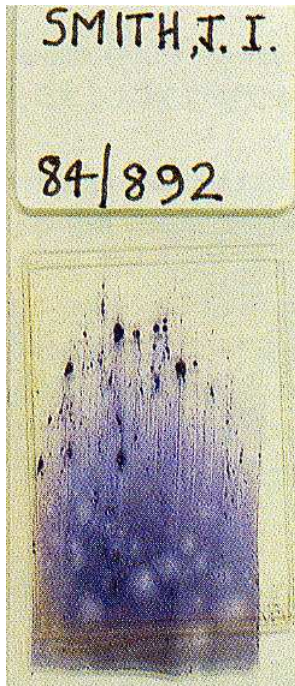
Hématologie, CHU & Université de Tours



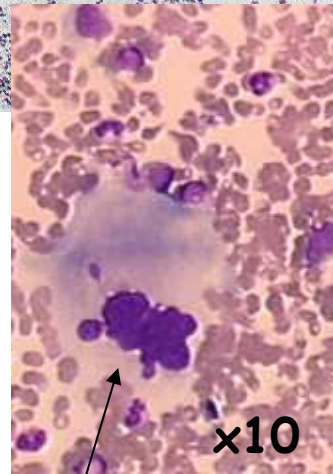
Hématologie, CHU & Université de Tours



Hématologie, CHU & Université de Tours

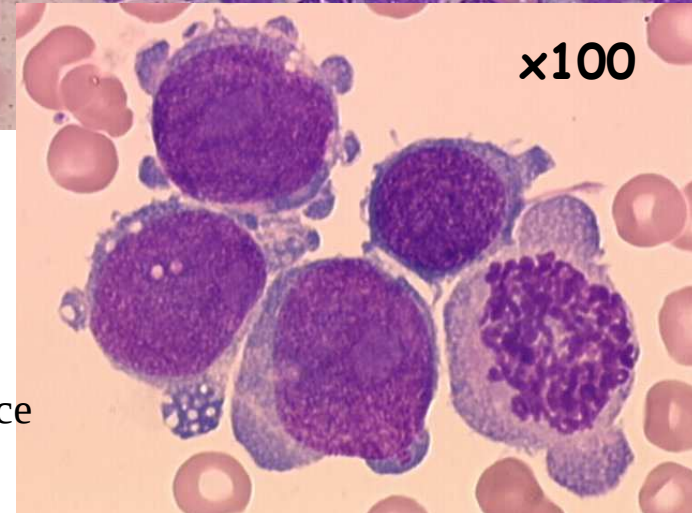
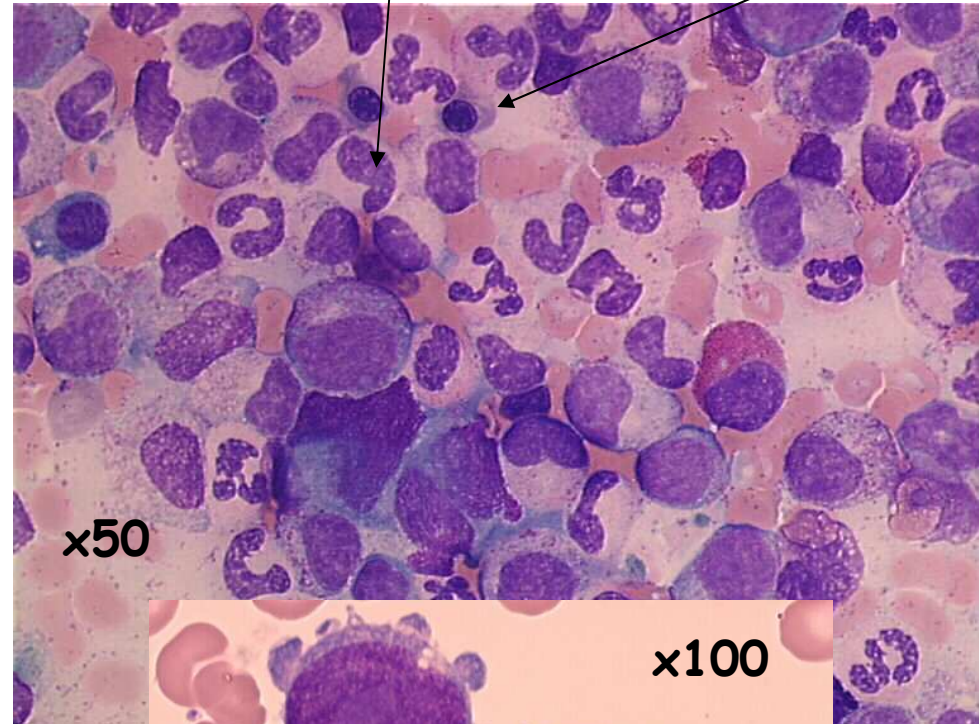


↑
Frottis de moelle



↑
Mégacaryocyte donnant naissance
aux plaquettes

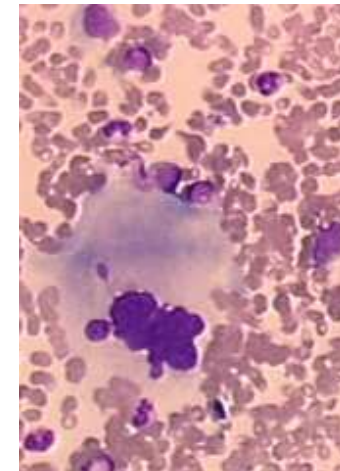
Précurseurs des globules blancs et des globules rouges



■ Myélogramme

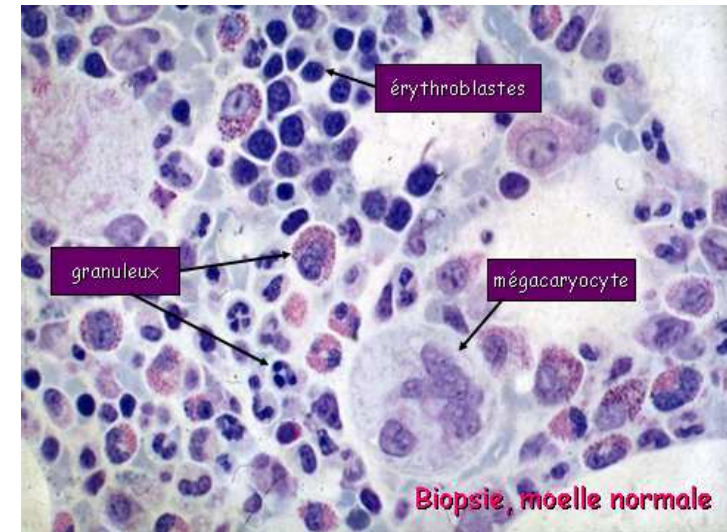
● Interprétation

- ◆ Etablir un diagnostic d'hémopathie:
 - ◆ Leucémie aiguë, Lymphome, Myélome
- ◆ Suivi d'un patient traité pour hémopathie
 - ◆ Rémission : disparition des cellules anormales
 - ◆ Ou persistance de cellules anormales ?
- ◆ Confirmer un envahissement médullaire (métastases)



■ Biopsie ostéomédullaire (B.O.M)

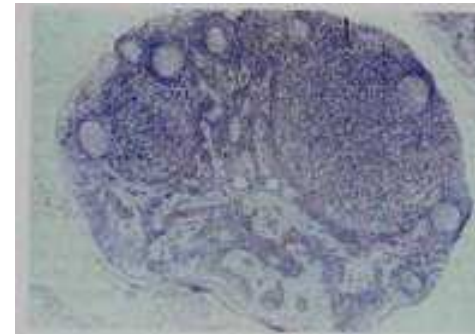
- Laboratoire d'Anatomie pathologique, CHU Minjoz
 - ◆ Prélèvement iliaque d'une carotte d'os conservée dans du liquide de Bouin, sous AL
 - ◆ Arrêt AVK, arrêt aspirine
 - ◆ Vérification du bilan de coagulation
 - ◆ Etude histologique et cytologique, architecture du tissu ou de l'organe
- Etablir un diagnostic d'hémopathie
- Confirmer l'envahissement métastatique



■ Biopsies tissulaires

- Le laboratoire de Cytologie, EFS, reçoit

- ◆ Des ponctions ganglionnaires
 - ◆ Ganglions superficiels (cervicaux, axillaires, inguinaux)
 - ◆ À l'aiguille
 - ◆ Réponse rapide dans les 24 à 48 heures
- ◆ Lors de suspicion de lymphome, métastase

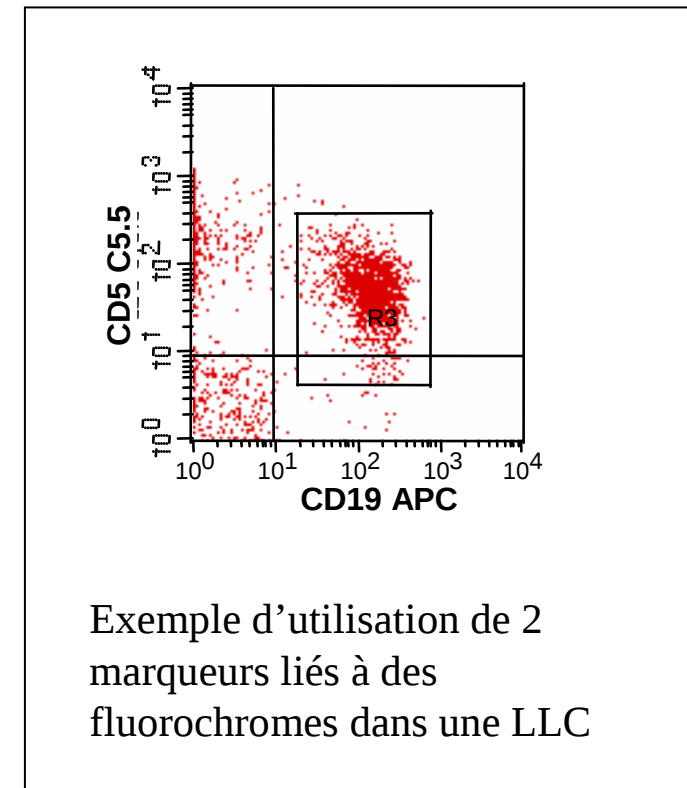


- Le laboratoire d'Anatomie Pathologique reçoit

- ◆ Des biopsies de tissus ou d'organes
 - ◆ Ganglions
 - ◆ Sein, rein, foie, rate, colon, cerveau ...
- ◆ Extemporaneé durant l'intervention : oriente le diagnostic
- ◆ Pose le diagnostic définitif : cancer ou lymphome
- ◆ Une biopsie ne réalise qu'un traumatisme minime, sans risque de dissémination

■ Immunophénotypage

- Laboratoire d'Immunologie, EFS
- Sang ou moelle sur EDTA ...
- Identification de cellules anormales
 - ◆ blastes, cellules lymphomateuses ...
 - ◆ grâce à des marqueurs de surface des cellules
- Indications
 - ◆ Leucémies aiguës
 - ◆ Lymphomes malins non hodgkiniens



■ Cytogénétique

- Service de Génétique, CHU St-Jacques
- Analyses effectuées en hématologie
 - ◆ Étude des chromosomes
 - ◆ Appelée CARYOTYPE
 - ◆ Identification des chromosomes et de leur nombre
 - ◆ Recherche d'anomalies génétiques dans les cellules tumorales (FISH)
 - ◆ Valeur diagnostique et pronostique : leucémies aiguës, lymphomes...

- Doit porter sur les cellules pathologiques
 - ◆ Moelle osseuse de préférence
 - ◆ Sang
 - ◆ Liquides d'épanchement (pleural, ascite, LCR ...)
 - ◆ Fragments de ganglion

- “Contraintes” du prélèvement
 - ◆ Réalisé stérilement
 - ◆ Conservé à température ambiante jusqu'à mise en culture
 - ◆ Echantillon liquide
 - ◆ Recueil sur tube avec héparine sèche ou héparinate de lithium
 - ◆ Echantillon solide
 - ◆ Recueil sur flacon contenant un milieu de culture

Examens de biologie cellulaire et moléculaire

23

■ Résultats

- ◆ Le délai de culture dépend du type de pathologie : réponse en 24, 48 ou 96 heures

■ Quelques exemples

- ◆ Trisomie 8, caryotype complexe : Leucémie aiguë ou myélodysplasie
- ◆ Translocation (9 ; 22) : LMC (leucémie Myéloïde Chronique)
- ◆ Translocation (8 ; 14) : Lymphome de Burkitt

■ Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, EFS

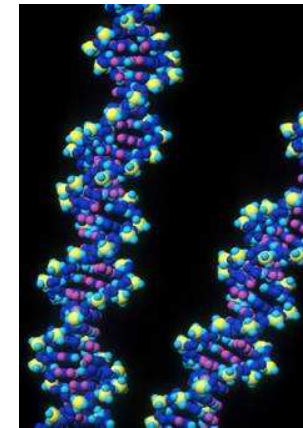
● Matériel

- ◆ Sang ou moelle sur tube EDTA
- ◆ Biopsies de peau, ganglion ...

● Analyse de l'ADN ou de l'ARN

● Différentes techniques utilisées

- ◆ **Amplification génique (PCR)** : obtention d'une grande quantité d'ADN ou d'ARN
- ◆ Southern blot
- ◆ PCR quantitative
- ◆ Séquençage des acides nucléiques

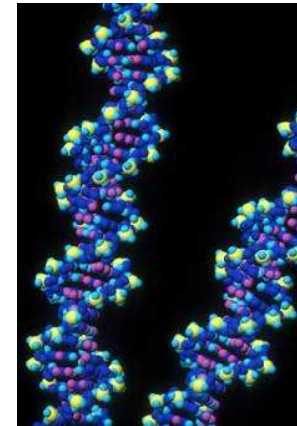


■ Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, EFS

● Applications

- ◆ Mise en évidence de différentes anomalies moléculaires
 - ◆ Transcrits de fusion
 - ◆ Translocation chromosomique
 - ◆ Chimérisme post-allogreffe de moelle osseuse

- ◆ Associées à des hémopathies
 - ◆ BCR-ABL dans la LMC
 - ◆ Translocation (8 ; 21) dans les leucémies aiguës (LAM2)



■ Cancers solides

● Mise en évidence de gènes de prédisposition au cancer

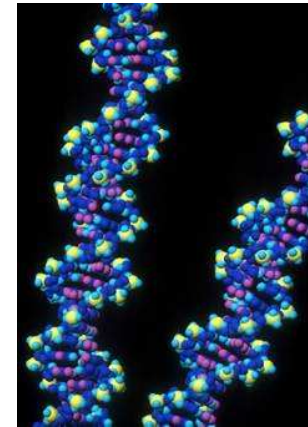
- ◆ Transmission héréditaire d'un gène muté
- ◆ Mutation affectant
 - ◆ Gènes suppresseurs de tumeurs
 - ◆ Gènes réparateurs de l'ADN
 - ◆ Gènes jouant le rôle de gardien du génôme

● Consultation d'Oncogénétique

- ◆ Arbre généalogique familial
- ◆ Identification des mutations à risque chez les membres de la famille

● Quelques exemples

- ◆ Cancer du sein
 - ◆ 5 à 10% des cancers du sein diagnostiqués sont à prédisposition génétique
 - ◆ Mutations des gènes BRCA1 et BCRA2
- ◆ Cancer colorectal
 - ◆ Mutation des gènes MMR



- Définition
- Interprétation des taux sériques
- Intérêts
- Marqueurs et Pathologies associées

Marqueurs tumoraux : définition

28

- Substances produites par les cellules cancéreuses
 - L'élévation de leur taux est anormale et peut signifier
 - ◆ Existence d'un cancer
 - ◆ Récidive
 - ◆ Apparition d'une métastase
 - Relargués dans le sang (et les urines)
 - ◆ Dosage sérique sur tube sec, patient non à jeun
 - ◆ Détectables à des concentrations très faibles
 - ◆ Dans le même laboratoire : pas de fluctuations des taux

Marqueurs tumoraux : définition

29

- Présents à des taux très faibles chez le sujet sain
- Non spécifiques d'un cancer donné
- Augmentés dans des états non néoplasiques
 - Infectieux
 - Inflammatoires

Marqueurs tumoraux : interprétation des taux sériques

30

- Interprétation des taux
 - Avec prudence
 - Toujours parallèlement
 - ◆ à l'examen clinique
 - ◆ et aux résultats de l'imagerie médicale
- Variations des taux
 - Un taux élevé ne permet pas toujours de porter le diagnostic de cancer
 - Un taux normal ne permet pas d'exclure la présence d'un cancer
- Le diagnostic de cancer sera toujours porté par la biopsie – examen anatomopathologique

Marqueurs tumoraux : intérêts

31

- Un MT n'est jamais un moyen de dépistage d'un cancer
 - ◆ SAUF cas particuliers
 - ◆ Calcitonine et K thyroïde : famille à risque
 - ◆ Alpha FP et K foie : HBV, HCV, cirrhose
- Un MT peut être un élément contribuant au diagnostic
 - ◆ Pour la recherche de la tumeur primitive
 - ◆ A interpréter selon examen clinique et imagerie médicale
- Un MT est utile pour le suivi d'un patient en cours de traitement ou à distance
 - ◆ Augmentation transitoire après chimio : destruction tumorale massive
 - ◆ Diminution en faveur de l'efficacité thérapeutique
 - ◆ Augmentation supposant baisse de l'efficacité, récurrence, métastase à distance
 - ◆ Une augmentation anormale peut précéder de 6 mois l'apparition de signes cliniques ou radiologiques

Marqueurs tumoraux et pathologies associées

32

- CA 125 < 35 UI/ml [CA = Antigène de Cancer]
 - ◆ MT (Marqueur Tumoral) principal du K (cancer) ovaire
 - ◆ K endomètre, col utérin, trompe utérine
 - ◆ Grossesse (1er T), kyste ovaire, endométriose, épanchements, hépatites

- CA 19-9 < 60 UI/ml
 - ◆ MT principal K tractus gastro-intestinal (colon, estomac, foie, pancréas)
 - ◆ K ovaire
 - ◆ Inflammations, hépatite ou pancréatite chronique

- CA15-3 < 28 UI/ml
 - ◆ MT principal K sein
 - ◆ K poumon, ovaire
 - ◆ Maladies hépto-biliaires, pancréatite aiguë

Marqueurs tumoraux et pathologies associées

33

- ACE < 5 ng/ml
 - ◆ Antigène carcino-embryonnaire
 - ◆ MT principal K colon
 - ◆ K sein, K poumon
 - ◆ Maladies inflammatoires digestives, affections hépato-biliaires
 - ◆ Fumeur

- HCG (et sous-unité beta) < 5 mUI/ml
 - ◆ Hormone chorionique gonadotrope
 - ◆ Sécrétée par le placenta
 - ◆ Choriocarcinome (dégénérescence maligne placenta)
 - ◆ Tumeurs ovariens et testicules

Marqueurs tumoraux et pathologies associées

34

■ Alpha FT < 15 ng/ml

- ◆ Alpha foeto-protéine, présent dans le sang foetal
- ◆ MT principal K foie - ovaires et testicules
- ◆ Hépatite, cirrhose
- ◆ Spina bifida (non fermeture du tube neural), trisomie 21

■ PSA

- ◆ Antigène spécifique de prostate
- ◆ K prostate : seul MT spécifique de K
- ◆ Adénome prostate (HBP) et Toucher rectal (3 semaines)
- ◆ Taux à interpréter selon âge
 - ◆ ♂ jeune < 2,5 ng/ml
 - ◆ ♂ 50-60 ans < 3,5 ng/ml
 - ◆ ♂ 60-70 ans < 4,5 ng/ml
 - ◆ ♂ 70-80 ans < 6,5 ng/ml

Marqueurs tumoraux et pathologies associées

35

- Cyfra 21 < 3 ng/ml
 - ◆ K bronchique non à petites cellules

- NSE < 12,5 ng/ml
 - ◆ Neuron Specific Enolase
 - ◆ K poumon à petites cellules

Marqueurs tumoraux et pathologies associées

36

- Thyroglobuline < 1 ng/ml
 - ◆ K thyroïde, après thyroïdectomie totale

- Beta2microglobuline < 2,5 mg/l
 - ◆ Myélome

- Phosphatases alcalines 40 à 100 UI/l
 - ◆ Métastases osseuses, hépatiques

■ Prélèvements divers

- Ponction lombaire (PL) : LCR
- ECBU
- Coprocultures
- Prélèvements ciblés
 - ◆ LBA
 - ◆ Ponction pleurale
 - ◆ Ponction d'ascite
 - ◆ D'une plaie, d'un abcès
 - ◆ ORL (angine, abcès amygdalien...)

■ Prélèvements divers

- Ces examens permettent d'identifier une bactérie
 - ◆ Examen direct/coloration GRAM
 - ◆ Identification d'un cocci gram +, bacille gram -
 - ◆ Culture sur milieux spécifiques
 - ◆ Identification de la bactérie (24 à 48h)
 - ◆ Identification d'un Clostridium difficile
 - ◆ Antibiogramme (24 à 48h)
- Ces examens permettent d'isoler
 - ◆ un champignon : Candida, Pneumocystis, Cryptocoque
 - ◆ un parasite : Toxoplasmose
- Certains examens peuvent aussi mettre en évidence des cellules anormales
 - ◆ Découverte fortuite ou suspectée
 - ◆ Ponction lombaire, Ponction pleurale, Ponction d'ascite

■ Examens sanguins

- Recherche d'anticorps IgG ou IgM : SEROLOGIES
 - ◆ La présence isolée d'IgG est en faveur d'une infection ancienne
 - ◆ La présence d'IgM signifie une infection en cours
 - ◆ virales : EBV, CMV, HIV, Virus des hépatites
 - ◆ parasites : toxoplasmose

- Autres examens de sang
 - ◆ Identification par PCR
 - ◆ de virus : EBV
 - ◆ de mycobactéries : tuberculose
 - ◆ Hémoculture
 - ◆ Milieux spécifiques
 - ◆ Identification de bactéries, levures ...