# De la validation technique à l'interprétation clinique des données biologiques

#### Albumine et Transthyrétine







F. Blondé-Cynober 14 décembre 2012 Laboratoire de Biochimie Hôpital Bicêtre Symposium JFN-SFBC Lyon

#### Déclaration d'intérêts de F. Blondé-Cynober

- ➤ Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports
  Non
- > Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion
  Non
- ➢Intérêts financiers (actions, obligations)
  Non
- ➤ Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance Non
- ➤ Réception de dons sur une association dont je suis responsable

  Non
- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don Non
- > Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

### Accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale

- Norme NF ISO EN 15189
- Maîtrise analytique
  - ➢ Fiabilité des résultats
    Spécificité, Sensibilité, Incertitude de mesure
  - ➤ Evaluation externe de la qualité Comparaison interlaboratoires
- Maîtrise clinico-biologique
  - > Veille technologique
  - Activité de conseils
     Interprétation sur compte rendu
     Ajout d'analyses conditionnées

## Un processus multidisciplinaire

**PRESCRIPTION** 

**PRELEVEMENT** 

**ANALYSE** 

Diagnostic Pronostic Suivi

Manuel de prélèvement Répertoire des examens





L'EXAMEN EST ADAPTE A LA SITUATION LE RESULTAT EST INFORMATIF

INTERPRETATION

Choix des techniques



Résultat ± Incertitude de mesure Intervalles de référence Valeurs seuils décisionnelles



**VALIDATION** 

### Albumine et Transthyrétine

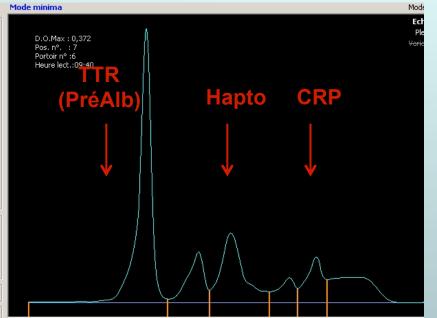
- Quelles techniques ?
- Quelles indications?
- Interprétation des résultats
  - Contexte physiopathologique
  - Intervalles de référence

## Electrophorèse

- Méthodes
  - Gel d'agarose
  - Capillaire
- Concentration relative (%)
  - Différentes fractions protéiques sériques
  - Expression en g/L par rapport à la protidémie
- Pas détermination directe de albuminémie et transthyrétinémie

## Electrophorèse capillaire



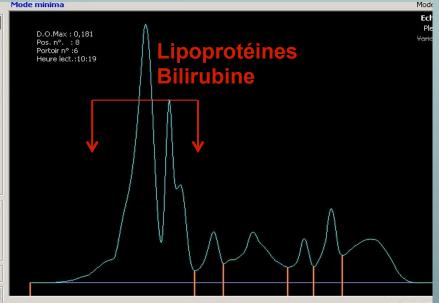


Adulte 57 ans

Haptoglobine 4,76 g/L CRP 194 mg/L

Alb: 25,1 g/L TTR: 0,25 g/L





Adulte 59 ans

Cholestérol T : 19,6 mmol/L Triglycérides : 4,41 mmol/L

Bil T 345 µmol/L

Albuminémie: 26,3 g/L

## Techniques utilisées en 2012

#### Réaction

- Avec un colorant (Alb) :
  - Vert ou pourpre de bromocrésol
  - Colorimétrie
- Avec un anticorps (Alb, TTR)
  - Origine, Spécificité, Automate, Etalonnage
  - Turbidimétrie (immuno-)
  - Néphélémétrie (immuno-) (automates spécifiques)

#### Standardisation 1993

Etalon CRM 470

# Evolution technique 2001-2012

#### 2001 D Cardenas Clin Nutr 20:553-558

30 laboratoires, Enquête sur les techniques et les intervalles de référence Envoi d'un échantillon et comparaison interlaboratoires

**2012-09 Résultats programme de contrôles de qualité** Biorad Immunology Lot 52420 Nombre de laboratoires : 100 (Alb) 541 (TTR)

	ALBUMINE		TRANSTHYRETINE	
METHODE	2001	2012	2001	2012
Colorimétrie %	20	38	NON DISPONIBLE	
Turbidimétrie %	3	26	8	76
Néphélémétrie %	70	36	92	24

# Spécificités analytiques

	ALBUMINE	TRANSTHYRETINE
Etendue physio-pathologique g/L	15-50	0,05-0,40
Limite de quantification g/L	3 - 10	Certaines techniques proche de 0,05
Précision CV % Reproductibilité intralaboratoire	2 - 6	4 - 8
Justesse % Biais entre les techniques	2 - 8	6 - 9

**Précision** traduit la distribution des erreurs aléatoires, estimée par reproductibilité intralaboratoire

Justesse traduit les erreurs systématiques, étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne de résultats et une valeur acceptée comme valeur de référence

#### Biais entre les techniques, entre les automates

Centre lyonnais d'études pour la PROmotion de la BIOlogie et du contrôle de QUALité Contrôle protéines 2012

ALBUMINE	N	Cible	CV	Limites acceptables
Ensemble des résultats	753	32,94	7,5	30,3-35,6
Néphélémétrie	45	33,57 >	3,9	30,8-36,3
Colorimétrie Vert de bromocrésol	247	34,98 >>	3,9	32,1-37,8
Colorimétrie Pourpre de bromocrésol	205	32,93 =	2,0	30,2-35,6
Turbidimétrie	193	31,28 <	5,0	28,7-33,8
Turbidimétrie Roche Cobas c	90	30,50 <<	2,9	28,0-33,0
Turbidimétrie Siemens	13	34,65 >>	2,5	31,8-37,5

Biais entre les techniques jusqu'à 4 g/L (12%)

## Albumine et Transthyrétine

- Quelles techniques ?
- Quelles indications ?
- Interprétation des résultats
  - Contexte physiopathologique
  - Intervalles de référence

	ALBUMINE	TRANSTHYRETINE
Masse moléculaire (daltons)	69 000	55 000
½ vie (j)	20	2
Compartiment circulatoire	2/3 des protéines	Complexe avec Rétinol Binding Protein
Synthèse	Hépatocytes	Hépatocytes Plexus choroïdes
Rôles	Pression oncotique Transporteur : Bilirubine, Calcium, Hormones, Médicaments	Fonctions cérébrales Transporteur : Hormones thyroïdiennes Vitamine A

## Principaux contextes

#### Albumine

- Diagnostic et suivi variations hémodynamiques
- Hypoalbuminémie et ...
  - Hypocalcémie
     Calcul du calcium corrigé, Calcium ionisé
  - Toxicité médicamenteuse

#### Albumine et Transthyrétine

Proteines marqueurs de l'état nutritionnel

Diagnostic, Suivi,

Facteur prédictif de morbimortalité

## Diagnostic, Suivi nutritionnel

- Sensibles aux variations de l'état nutritionnel
- Non spécifiques
  - Hémoconcentration, hémodilution
  - Insuffisance hépatocellulaire,
  - Atteintes rénales et digestives
  - Etat inflammatoire

	ALBUMINE	TRANSTHYRETINE
Dénutrition par carence d'apport	↓ ou →	
Cachexie (inflammation)	↓ (CRP ↑↑)	
Suivi de la renutrition	↑ long terme	↑ court terme

# Diagnostic, Suivi nutritionnel

**Critères PNNS 2000, ANAES 2003, HAS 2007** 

	ALBUMINE	TRANSTHYRETINE
Dépistage de la dénutrition chez les adultes hospitalisés Selon le type d'hospitalisation Selon l'âge (75 ans) Inflammation si CRP > 50 mg/L		0,20 0,11 0,05
Critères permettant d'évoquer un diagnostic de dénutrition (sévère) Selon l'âge (70 ans) Inflammation CRP > 15 mg/L	30 25 >70ans, 20 <70 ans	0,11
Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéinoénergétique chez la personne âgée (70 ans) Diagnostic dénutrition (sévère)	35	

# Evaluation du risque de morbimortalité lié à la dénutrition - Albumine



DH Sullivan J Am Coll Nutr 1998; 17:574-578

Quelle que soit la cause, Alb < 30 g/L facteur pronostic péjoratif

## Intérêt de l'albuminémie

#### Bilan initial

- Populations à risque
   Sujets âgés, Hémodialysés, ...
- En complément des autres outils : IMC, MNA
   Mesures difficiles à réaliser
   Insuffisance cardiaque, obésité
- Sensibilisation des personnels au risque lié à la dénutrition
  - Motivation des acteurs impliqués dans la prise en charge
- Calcul des index

# Index de risque de complications liées à la dénutrition

1 Index pronostique inflammatoire et nutritionnel Orosomucoïde g/L x CRP mg/l Albumine g/L x Transthyrétine g/L

2 Index risque nutritionnel (1,519 x albumine g/L)+ 41,7 (pds actuel/Pds usuel)

3 Index risque nutritionnel gériatrique (1,489 x albumine g/L)+41,7 (pds actuel/Pds idéal)

PINI (1)	Normal < 1, Risque faible 1-10, Risque vital > 30
NRI (2) GNRI (3)	97,5 – 100 Pas de risque lié à l'état nutritionnel < 97,5 Risque modéré < 83,5 Risque sévère

- (1) Y Ingenbleek Int J Vit Nutr Res 1985;55:91-101
- (2) GP Buzby Am J Clin Nutr 1988;47:366-381
- (3) O Bouillanne Am J Clin Nutr 2005;82:777-783

## Albumine et Transthyrétine

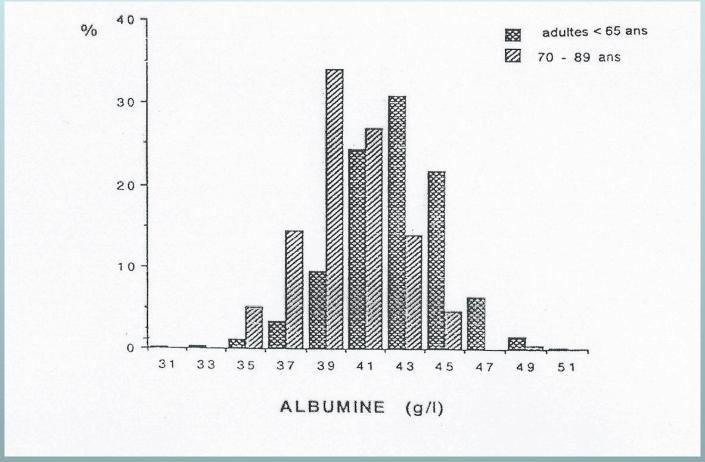
- Quelles techniques ?
- Quelles indications?
- Interprétation des résultats
  - Contexte physiopathologique
  - Intervalles de référence

# A interpréter en fonction de ..

Position	Debout vers couché ou assis
Prélèvement	Garrot
Interférences analytiques (1)	Immunoglobuline monoclonale Hémolyse, Lactescence, Ictère
Physiologie	Grossesse
Pathologie	Hépatique Rénale

(1) F. Thuillier et coll (CNBH) Ann Biol Clin 2008:66:63-78

# Influence de l'âge - Albumine MJ Cals Ann Biol Clin1996;54:307-315

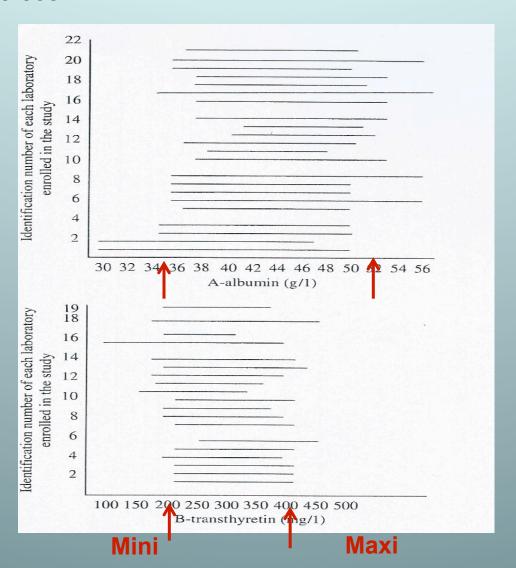


	Médiane	Centiles 5-95
< 65 ans	43	36-46
70-89 ans	40	36-45

## Intervalles de référence

2001 D Cardenas Clin Nutr 20:553-558

2012 Minimum et maximum



#### Cas pratiques

- Spécificité analytique du laboratoire Dr Pousse Moussu Dosage de Albumine : reproductibilité CV 5%
- Seuil de risque de complications liées à la dénutrition Albumine 30 g/l
- Interprétation statistique
   Le résultat d'un patient est considéré comme différent d'une
   valeur seuil si il s'en écarte de plus de 2 ET
   Soit 3 g/L pour une valeur de 30 g/l pour ce laboratoire
- Interprétation clinique
  - Devant tout résultat d'albuminémie < 30 g/l, on pourra envisager un diagnostic de risque nutritionnel

Pour ce laboratoire, tout résultat entre 30 et 33 g/l ne permettra pas d'exclure ce diagnostic

- Spécificité analytique du laboratoire
   Dosage de Albumine : reproductibilité CV 5%
   Dosage de TTR : reproductibilité CV 6%
- Suivi Patient Mr Toucancan

	ALBUMINE	TRANSTHYRETINE
Résultat T0	37 g/L	0,20 g/L
Résultat T1	32 g/L	0,18 g/L
Evolution	- 5,0 g/L	- 0,02 g/L

#### Interprétation statistique et clinique

Une différence entre 2 résultats biologiques est imputable à une variation physiopathologique si elle est > 1,41 x 2 ET (au risque de 95%)

1,41 x 2ET	4,9 g/L	0,03 g/L
La variation est elle significative d'une variation physiopathologique ?	OUI	NON

#### CONCLUSION

- Evolution techniques, automatisation
  - Pas de véritable standardisation
- Chaque laboratoire doit préciser
  - Incertitude sur les résultats
  - Intervalles de référence
- Biais entre les techniques impose de
  - Réaliser une comparaison interlaboratoires avant toute étude multicentrique
  - Mener une réflexion sur la définition des valeurs seuils
    - Impact sur le diagnostic, la prise en charge
    - Impact sur la cotation PMSI

## En hommage à Béatrice Derycke

