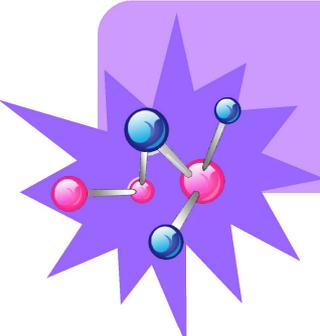


Laboratoire Philippe Auguste



« Le futur est dans l'origine »



Une biologie exploratrice
des processus pathogéniques

Laboratoire Philippe Auguste



LABORATOIRE
de
BIOLOGIE
MÉDICALE

Laboratoire Philippe Auguste
119 Avenue Philippe Auguste 75011 Paris France
<http://www.labbio.net>
Tel : (33)1 43 67 57 00 Fax : (33)1 43 79 00 27
Email : contact@labbio.net



Le Stress Oxydant

L'acteur pathogénique de toutes les maladies

A des concentrations élevées, les radicaux libres et les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) sont dangereux pour les organismes vivants, endommageant tous les principaux constituants cellulaires.

A des concentrations modérées, cependant, le monoxyde d'Azote (NO), l'anion superoxyde (O_2^-), et ses dérivés (DRO), exercent des fonctions cellulaires essentielles.

En effet, les organismes supérieurs ont au cours de l'évolution intégré NO et O_2^- à la régulation de nombreuses fonctions de la physiologie cellulaire comme l'homéostasie redox, la transduction, la signalisation, et la transcription.

De nombreuses fonctions physiologiques systémiques, sont assurées grâce à ces dérivés réactifs de l'Azote & de l'Oxygène, dûment synthétisés par des enzymes spécifiques, NAD(P)H oxydase & NO synthase, dont l'existence d'autant d'isoformes que de tissus, témoigne de leur nécessité:

- Régulation du tonus vasculaire,
- Surveillance de la tension d'oxygène dans le contrôle de la ventilation
- Production d'érythropoïétine.

A coté de cette production programmée génétiquement contrôlée, existe une autre source importante, non réglementée: la chaîne mitochondriale de transport des électrons. Les DRO sont générés en tant que produits secondaires indésirables du métabolisme énergétique oxydatif. Une augmentation excessive et/ou soutenue de la production de DRO a été impliquée dans la pathogénie des :

- Cancers
- Diabète
- Athérosclérose
- Maladies neuro-dégénératives
- Arthrite rhumatoïde
- Ischémie reperfusion
- Apnée du sommeil
- Sénescence - proposé il y a plus de 40ans par Harman.

Le Stress Oxydant

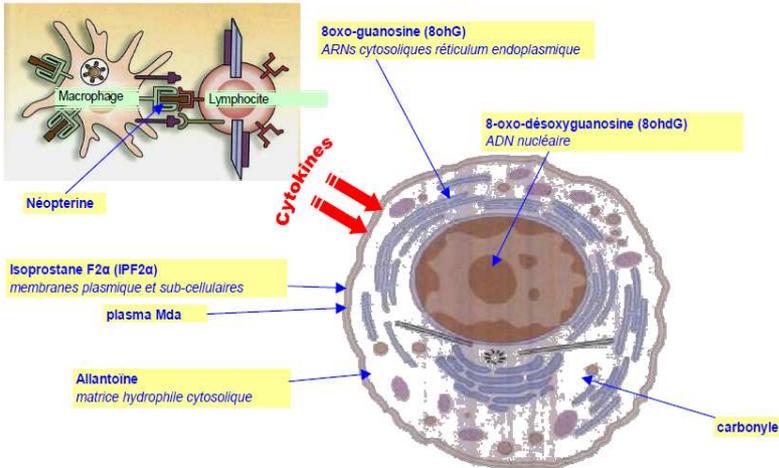
L'acteur pathogénique de toutes les maladies



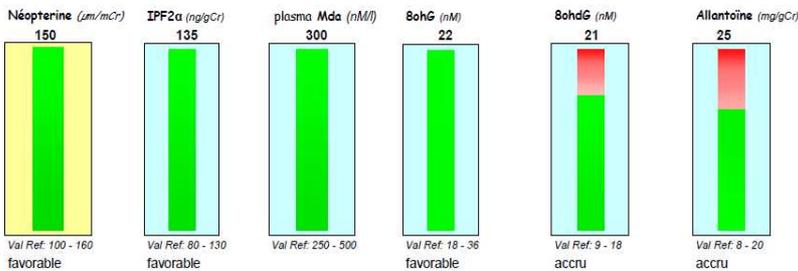
Nom: Patient
Date: 01/01/2011

Inflammation et Stress Oxydant, souvent intriquées, sont les principaux acteurs de toutes maladies. Il en font le lit et en assurent le développement. Accrus, ils témoignent de la maladie, résolutive ou pérenne. Inversement, à un taux moyen ou mieux réduit, ils sont un gage de "bonne santé"

Stress Oxydant



Le Stress Oxydant "impulse" la maladie par des portes d'entrées différentes, l'ADN nucléaire (8ohdG) dans le vieillissement, le cancer et certaines intoxications, les phospholipides membranaires (Isoprostane F2α) dans les maladies cardio-vasculaires, l'usure ARN de synthèse protéique (8ohG) du neurone dans les maladies neurodégénératives, le cytoplasme hydrophile (Allantoïne+8ohG) des fibres musculaires dans la pratique sportive intensive.



La technique de mesure utilisée pour mesurer ces composés à des taux de l'ordre de la nanomole, la LC-MS/MS*, est capitale et décide à elle seule de la pertinence et du bénéfice à attendre de l'examen.

Les méthodes immuno-enzymatiques, les plus utilisées, en donnant des valeurs 2 à 3 fois plus élevées que la LC-MS/MS font perdre au dosage son intérêt diagnostique.

Un panel de 3 indicateurs biologiques

8-oxo-désoxyguanosine (8ohdG)

→ Attaque oxydative de l'ADN Nucléaire : toxicité environnementale, cancer, vieillissement

8-oxo-Guanosine (8ohG)

→ Attaque oxydative de l'ARN cytoplasmique: maladies neurodégénératives, ou l'oxydation initiale de l'ARN neuronal fait le lit des lésions caractéristiques, Alzheimer, Parkinson, Démence, Altération cognitive

Isoprostane F2α

→ Attaque oxydative des membranes (acide arachidonique) de la cellule, plasmique et cellulaire: athérome, maladies cardiovasculaires, dommage cérébral (cerveau riche en lipides).

Valeurs de référence

Adultes ♂ & ♀

8ohdG - 10-18 nmol/gr Cr

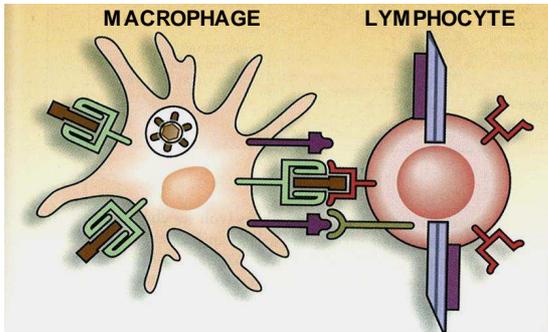
8ohG - 18-36 nmol/gr Cr

F2α-Isoprostane - 80-130 ng/gr Cr

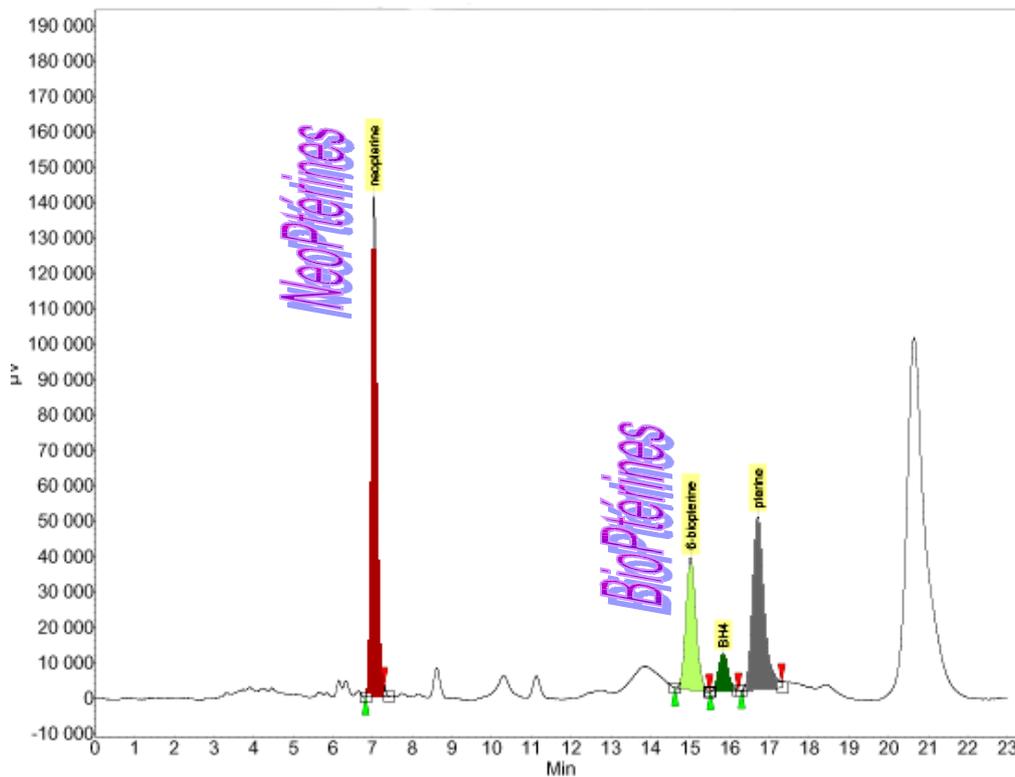
*LC-MS/MS= Chromatographie Liquide avec double spectrométrie de masse.

Les Ptérines

Profil chromatographique associant Néoptérine+Bioptérine réduite et oxydée «De la santé à la maladie»



Le macrophage «patrouilleur» sur la lésion initiale, métabolique, infectieuse ou traumatique, mobilise le lymphocyte de l'immunité spécifique et libère la **Néoptérine**, transformant le tissu sain en tissu malade.



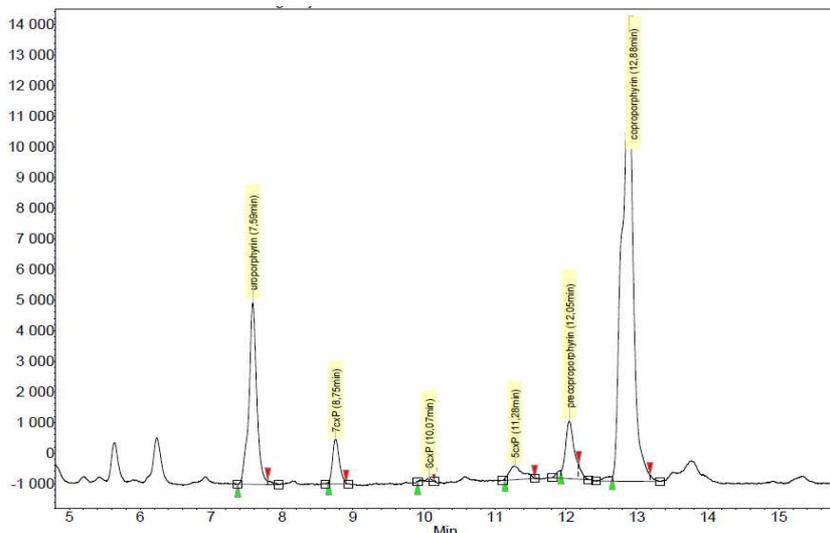
Les Porphyrines

La détection d'une toxicité environnementale

Les **Porphyries** sont des composés cruciformes synthésés par toutes les cellules du monde vivant.

Elles constituent les sites actifs des hémoprotéines qui transportent l'oxygène Hb & Mb, assurent la production énergétique Cytochromes a3,b,c et la détoxification des xénobiotiques, Cytochromes P450.

Le **profil des Porphyries urinaires** permet souvent de typer l'intoxication aux composés organiques ou aux métaux lourds.



Profil des porphyrines urinaires

HPLC-UV+Fluorescence (nmol / gCr urinaire)

		nmol / l	nmol/gcr	Val. Ref. m±2ds
<i>Uroporphyrins I & III</i>	UP	11	8,4	8 - 15
<i>Heptacarboxy porphyrin</i>	7cxP	3	2,6	2 - 4
<i>Hexacarboxy porphyrin</i>	6cxP	1	0,5	0,2-0,8
<i>Pentacarboxy porphyrin</i>	5cxP	6	4,5	1,5-3,5
<i>Precoproporphyrin</i>	PrCP	18,0	13	3- 7
<i>Coproporphyrins I & III</i>	CP	211	158	60-120
Porphyrines total :			188	74-150
creatinine urinaire 1336 mg / l	PrCP/UP ratio		1,6	0,2-0,5
	PrCP/CP		8,5	2-6
	CP/UP		18,8	5-9

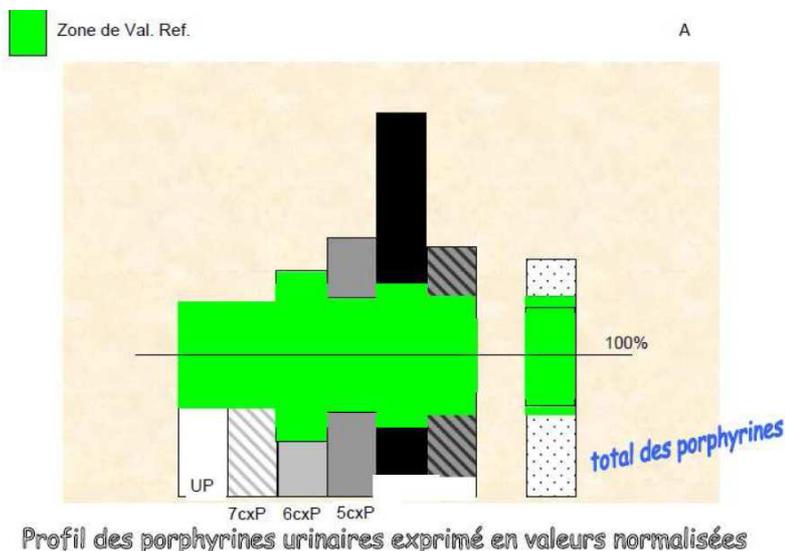
Augmentation des composés terminaux, Pentacarboxy, Precopro et CoproPorphyrine, sur un taux moyen de métabolites initiaux, URO et 7-CXP.

Cette voie de biosynthèse essentielle est sensible à de nombreux toxiques, métaux et xénobiotiques (composés organiques), et constitue une vitrine de la toxicité environnementale.

Le profil chromatographique des **Porphyries** sur une urine du réveil:

> Met en évidence un impact sur la physiologie de l'organisme

> Signe des réponses suggestives sinon spécifiques aux xénobiotiques et au mercure.



Profil des porphyrines urinaires exprimé en valeurs normalisées

Les Acides Organiques Urinaires

Le pot-pourri du métabolisme

Que ce soit directement dans le chaudron mitochondrial pour produire de l'énergie, ou après leur « anoblissement » en composés essentiels à sa physiologie, l'organisme oxyde finalement tous les nutriments en **acides organiques**.

Du millier ou plus éliminé dans l'urine, 70 acides organiques sont mesurés pour évaluer certaines fonctions physiologiques.

- > **Le statut tissulaire en vitamines B**, de la B1 à la B12, effectrices des transformations du métabolisme
- > **L'activité mitochondriale.**
- > **L'exposition toxique.**
- > **L'activité de la flore digestive.**
- > **L'interaction méthylation-transsulfuration-toxicité environnementale.**
- > **L'activité monoaminergique centrale et périphérique:** Dopamine, Noradrénaline, Sérotonine.

b1, b2, lipoate		Val, Réf
alpha ceto Isocaproate	0,90	< 1,06
alpha ceto Isovalerate	0,6	< 0,6
alpha ceto methyl Valerate	0,84	< 1,13

b2, b5		Val, Réf
ethyl malonate	7,4	< 6,2
adipate	3,4	< 3,4
suberate	1,2	< 2
methyl adipate	4,2	< 6,7
methyl succinate	3,3	< 3,9

le ratio Succinate/Fumarate, index d'activité de la SDH B2 dépendante		Val, Réf
Succinate/Fumarate :	6,9	6 - 20

b6		Val, Réf
kynurenate	0,14	< 0,27
xanthurenate	0,22	< 0,56

b8		Val, Réf
beta oh isovalerate	44	< 26

b9		Val, Réf
homocystéine	10,9	8 - 16

Les vitamines B hydrosolubles, équipent les enzymes de transformation des nutriments, acides aminés, acides gras, glucides: l'élévation de l'acide organique qui est le substrat de ces enzymes vitamine B dépendantes, traduit un déficit fonctionnel de cette vitamine, absolu ou relatif au regard du style de vie ou de la physiologie du sujet.

Ainsi une élévation du méthylmalonate, traduit une insuffisance d'activité vitaminique B12 nécessaire à la méthylation, fonction biochimique essentielle de la cognition. L'élévation du méthylmalonate est associée au déclin cognitif lié à l'âge.

Le ratio Succinate/Fumarate est un index de la Succinate DésHydrogénase (SDH) enzyme du CK b2 dépendante.

b12		Val, Réf
methyl malonate	6,5	< 4,9

Les Acides Organiques Urinaires

Le pot-pourri du métabolisme

Métabolites de l'activité monoaminergique (neurotransmetteurs)

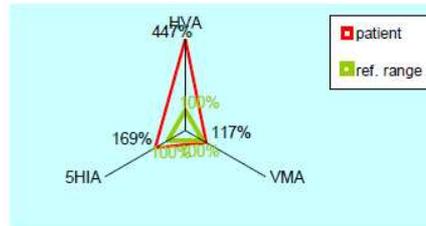
activité dopaminergique accru.		Val, Réf
homovanillate (HVA)	18	3 - 5
dihydroxyphenylacetate (DOPAC)	9	1 - 5

activité noradrénergique moyenne.		Val, Réf
vanylmandelate (VMA)	3,5	2 - 4
MHPG sulfate	1,04	0,15 - 0,45
MHPG / VMA ratio	29%	8 - 20

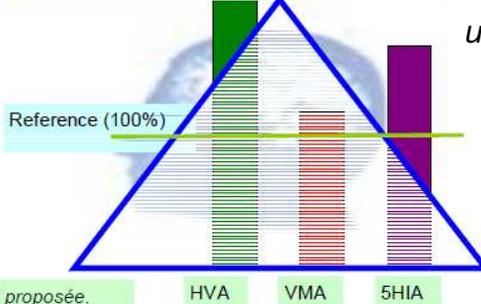
activité sérotoninergique accru.		Val, Réf
5 oh - indoleacetate (5HIA)	7	2 - 5

Activité Phenylethylaminergique moyenne.		Val, Réf
phenyl acetate (PAA)	1,1	0,4 - 1,4

excitotoxicité		Val, Réf
quinolinate	3,1	< 2
quino / kynu ratio	23	4 - 14



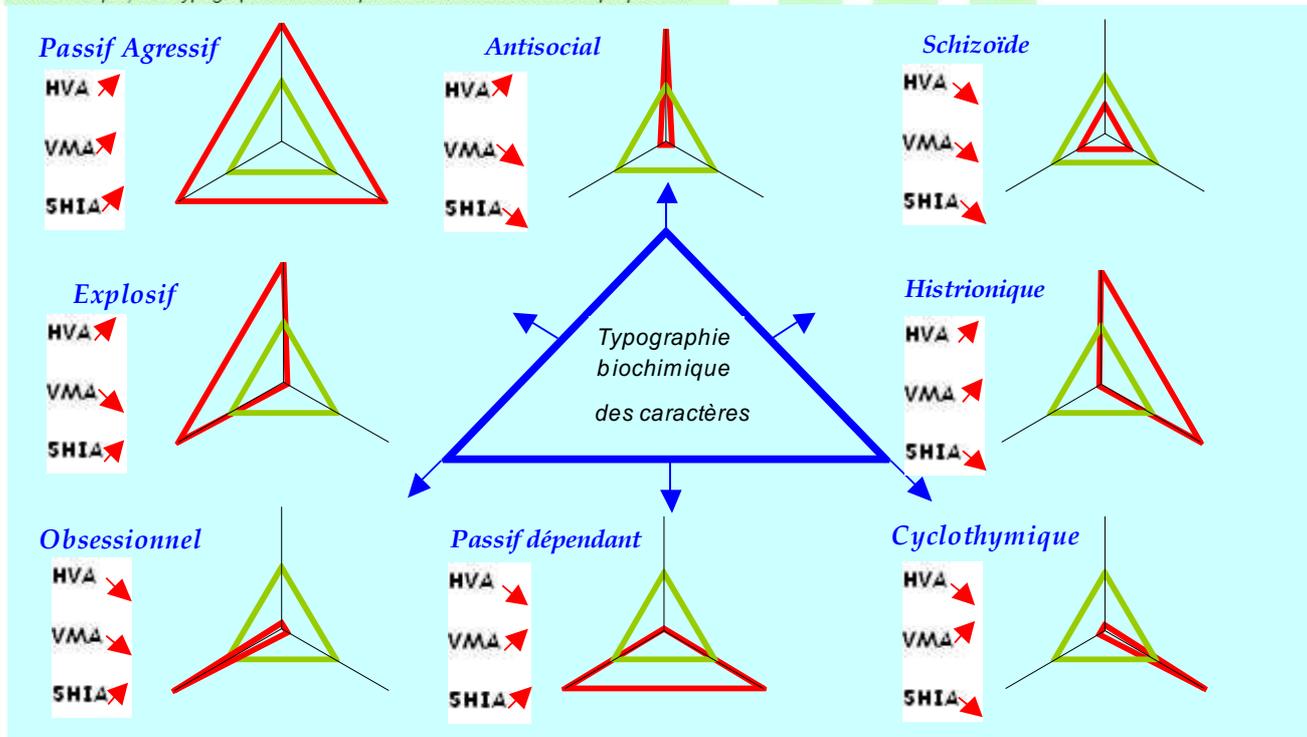
Phénylalanine Hydroxylase		
phenyl pyruvate	0,4	0,1 - 0,6
p-oh phenyl pyruvate	8	1 - 8
Phénylalanine Hydroxylase	19	5 - 40



Une poignée de neurones à la base du cerveau module notre comportement.

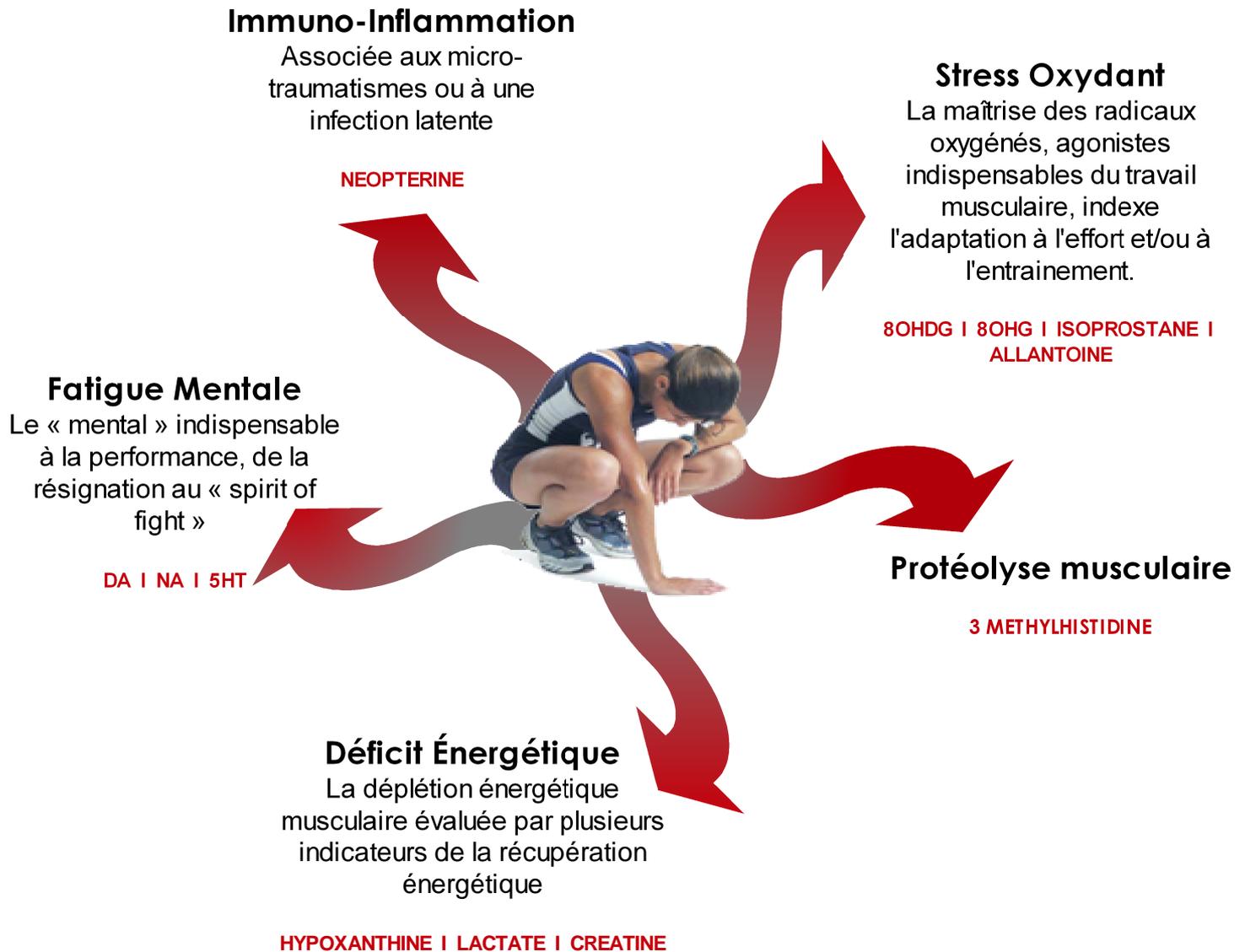
Il y a 20 ans, le Laboratoire Philippe Auguste avait proposé une esquisse des caractères à travers l'évaluation biochimique urinaire de la production de 3 monoamines.

A titre ludique, une typographie biochimique des caractères vous est proposée.



Médecine Sportive

Entraînement, Fatigue, Récupération, Performance



Prévenir et traiter la Fatigue pour générer la Performance

Autant d'indicateurs biologiques

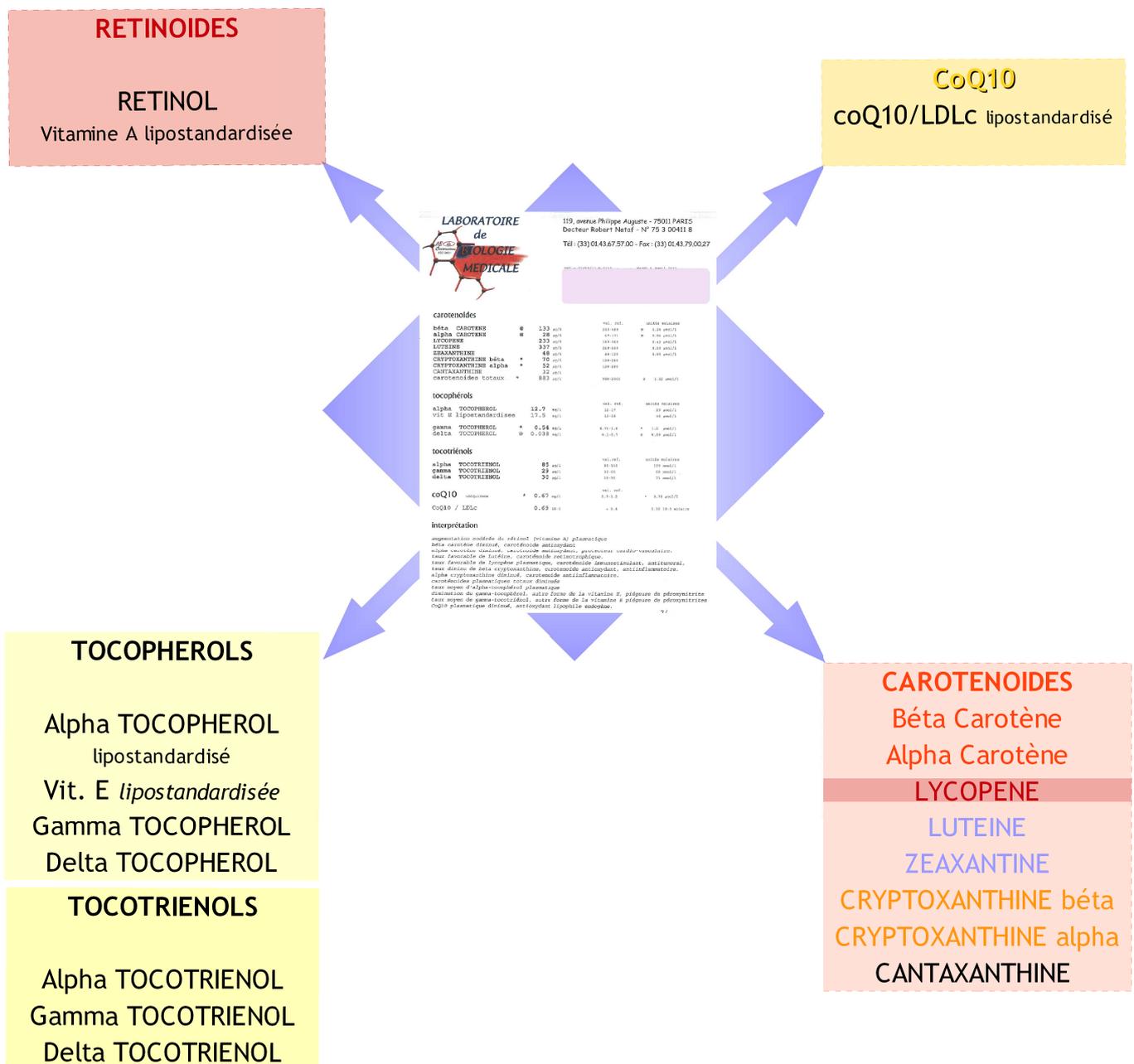
... que de mécanismes en cause

... et de thérapies potentielles

Les Vitamines Antioxydantes

Décriées par les médias, Tocophérols, Caroténoïdes et Coenzyme Q10 continuent à susciter des études épidémiologiques et cliniques, et à nourrir la littérature spécialisée. Le débat scientifique n'est pas clos.

Un profil associant outre le Coenzyme Q10 et la Vitamine A, les 3 Tocophérols α , γ , δ , et les 3 Tocotriénols α , γ , δ , qui réaliseront peut être les promesses non tenues par les premiers, et 7 Caroténoïdes dont le tandem rétinotrophique Lutéine-Zéaxantine.



Profil des Acides Gras

Comment moduler l'activité de toutes les maladies cardiovasculaires, inflammatoires, cancéreuse, et neuro-dégénératives

Technique : CCM + CG

			Val. Réf
omega 3			
		8,80 % ↘	10,4 - 12,6
18:3 w3	LNA	0,10 %	0,08 - 0,1
20:4 w3	ETA	0,03 %	0,1 - 0,12
20:5 w3	EPA	1,06 % ↘	1,2 - 1,8
22:5 w3	DPA	1,98 %	1,4 - 2,3
22:6 w3	DHA	5,63 % ↘	6,4 - 7,2

			Val. Réf
omega 6			
		28,49 % =	25 - 29
18:2 w6	LA	9,60 %	9,4 - 11,4
20:3 w6	DGLA	1,43 %	0,75 - 1,250
20:4 w6	AA	14,44 % ↘	12 - 13
22:4 w6	DTA w6	2,65 %	1,5 - 2,6
22:5 w6	DPA w6	0,37 %	0,22 - 0,38

			Val. Réf
omega 9			
		17,86 %	14 - 17
16:1 w7	PALMITOLEIQUE	0,16 %	0,12 - 0,26
18:1 w7	VACCENIQUE	1,18 %	0,41 - 0,69
18:1 w9	OLEIQUE	14,52 %	11,7 - 14,1
20:1 w9	EICOSENOIQUE	0,32 %	0,10 - 0,20
24:1 w9	NERVONIQUE	1,68 %	2,09 - 3,37

			Val. Réf
saturés			
		36,36 %	35 - 38
14:0	MYRISTIQUE	0,14 %	0,14 - 0,28
16:0	PALMITIQUE	20,36 %	25,1 - 33,7
18:0	STEARIQUE	14,22 %	11,5 - 14,2
20:0	ARACHIDIQUE	0,13 %	0,19 - 0,37
24:0	LIGNOCERIQUE	1,14 %	2,0 - 3,6
22:0	BEHENIQUE	0,37 %	0,72 - 1,42

			Val. Réf
dmacétals			
		7,83 %	7,5 - 9,3
16:0	dma ACETAL	2,29 %	x
18:0	dma ACETAL	4,38 %	x
18:1	dma ACETAL	1,16 %	x

			Val. Réf
nb impaire de Carbone			
		0,39 %	0,38 - 0,54
15:0	PENTADECANOI	0,09 %	0,11 - 0,21
17:0	HEPTADECANOI	0,30 %	0,12 - 0,42

			Val. Réf
index oméga-3			
		6,69 % ↘	> 8 %
<i>index de protection cardio-vasculaire</i>			
aa/epa			
		13,62 ↘	6 - 9
<i>ratio prédictif du taux de synthèse des Eicosanoïdes</i>			
SCD-1			
		0,008	< 0,010
<i>stéaroyl-CoA Déhydrogénase de type I</i>			

			Val. Réf
delta6- désaturase			
		1,50	> 1,2 %
w6/w3			
		3,24	3,5 - 5,7
lcw6/lcw3			
		2,17	2,2 - 3,8

Interprétation :

L'index oméga-3 est entre 4 et 8%, indique un risque cardio-vasculaire intermédiaire.

Déficit modéré des EPA, taux < 1.2%.

Déficit modéré des DHA, taux < 6.4%.

Taux accru d'AA.

ratio AA/EPA favorable entre 10 et 16.

Défavorable

Modérément défavorable

Favorable

Optimisé

Profil des Acides Gras

Comment moduler l'activité de toutes les maladies cardiovasculaires, inflammatoires, cancéreuse, et neuro-dégénératives

Des Mécanismes d'activité plausibles

Bien que le bénéfice clinique de chacun est encore mal défini, les mécanismes d'activité des DHA, EPA sont nombreux et non exclusifs et associent de façon coordonnée des effets membranaires et cytosoliques.

D'abord dans la membrane, ou DHA & EPA, par leur haut degré d'insaturation :

- > En modifiant les propriétés physico-chimiques
- > « vident les cavéoles de leur cavéoline & cholestérol,*6
- > disloquent les rafts lipidiques faits de cholestérol et sphingomyéline ou qui sont le point d'ancrage des récepteurs des cytokines et facteurs de croissance, « éteignant » ainsi les voies de signalisation inflammatoires et prolifératives*7.

Libérés dans le cytosol par des phospholipases (PLA2) :

- > ils inhibent les COX1/2, LOX5/12 & CYP450 monooxygénases, enzymes productrices de médiateurs inflammatoires et thrombogènes*8,
- > « ferment » les canaux calciques réduisant l'excitabilité myocardique*9,
- > activent en les « ligandant », de nombreux facteurs de transcription (récepteurs nucléaires) tels que les PPAR γ , HNF (Hepatic Nuclear Factor), FXR (Farnesol-X-Receptor) etc ...qui diminuent les réponses inflammatoires, la lipogénèse et augmentent la bêtaoxydation*10.

Le matériau biologique choisi est la membrane du globule rouge

- > La membrane, parce que c'est là que DHA & EPA sont les plus concentrés et qu'ils exercent leurs effets physiologiques majeurs;
- > Stabilité physiologique : demi vie EPA+DHA 4 à 6 fois plus longue que les autres fractions, donc meilleur reflet des apports au long cours, non modifié par les repas : patient non à jeun*11
- > Stabilité pré-analytique, une semaine à la température ordinaire, donc peut être posté, et plus de 4 ans à - 80° pour une étude rétrospective.
- > Stabilité analytique : coefficient de variation de 4% pour le DHA dont le taux est de 7% et de 6% pour l'EPA dont le taux moyen avoisine le 1%.
- > Fortement corrélé au cardiomyocyte ($r=0.81$) : l'index oméga-3 croit proportionnellement dans l'érythrocyte et le cardiomyocyte du patient transplanté supplémenté*12.

ANALYSES ET PRIX

TESTS URINAIRES - Premières urines au réveil		Urine (ml)	Prix (€)
1	Porphyries (Toxicité environnementale)	2	90
2	Ptérines (Neoptérine+Biotptérines - Immuno-Inflammation)	1	60
3	8OHdG and 8OHG (ADN+ARN/noyau+cytosol) LC-MS/MS	1	120
4	F2-α-Isoprostane (Stress Oxydant membranaire) LC-MS/MS	4	120
5	Allantoïne (Stress Oxydant - membrane, cytosol, noyau) LC-MS/MS	4	90
6	Voie de Synthèse de la Créatine (Acide Guanido-acétique, Créatine) LC-MS/MS	2	90
7	3-Méthylhistidine (3MH) Index de protéolyse musculaire (catabolisme) LC-MS/MS	2	60
8	Acides Organiques (vitamines b+ Neurotransmetteurs +métabolite microbiens+composés soufrés)	6	195
9	Nucléosides modifiés urinaires (marqueurs de prolifération issus des ARN cellulaires)	2	60
10	Peptides Opioides (intolérance gluten et caséine)	1	81
11	Thiols (Cys, Hcys, Cys-Gly, GSH)	2	60
12	Mercure urinaire	1	23
13	Cryptopyrrole	4	45
14	Acide δ-aminolevulinic (δ-ALA)	1	60
15	Métabolites microbiens (dysbiose)	4	105
16	Acidité Nette Urinaire (ANU) (Production d'Acide Endogène). Urines de 24h	5	57
17	Neurotransmetteurs	4	105
18	MDA (malonyldialdehyde)	1	60
19	Cortisol/Cortisone Salive + urines de 24h	1	120
1+2	Porphyries + Ptérines	3	120
3+4	Panel Stress Oxydant (80HdG/8OHG + F2- α -Isoprostane + Allantoïne)	5	200
1+2+3+4	Panel Toxicité + Inflammation + Stress Oxydant (Porphyries + Ptérines + 80HdG/8OHG + F2- α -Isoprostane)	10	240
1+2+3+4+5+6+7	Profil Urinaire Complet - Toxicité + Inflammation + Stress Oxydant + Physiologie Musculaire Porphyries +Ptérines +80HdG/8OHG +F2- α -Isoprostane +Allantoïne +Créatine + 3MH	10	360
8+3	Nucléosides modifiés urinaires + 8OHdG / 8OHG	3	150
	Physiologie de l'Effort (Fatigue) Stress Oxydant (8OHdG+8OHG+Isoprostane+ allantoïne)+ Inflammation + Neurotransmetteurs + Protéolyse musculaire (3Méthylhistidine) + Déplétion énergétique (Hypoxanthine + Créatine)	10	390
	Bilan Minéralo-Vitaminique Sang + Urines de 24h (A, D, E, Caroténoïdes, marqueurs vitaminiques urinaires, Vit.B + Acidité Nette Urinaire + minéraux)	20	250

TESTS SANGUINS		Prix (€)
1	Acides Gras membranaires	150
2	Vitamines antioxydantes	150
3	Stress Oxydant complet (Vitamines antioxydantes + CoQ10 + GSH érythrocytaire + 8OHdG + 8OHG + Isoprostane)	290
4	Homocystéine + Cystéine + Cystéinyl-Glycine + Glutathion	60

Laboratoire Philippe Auguste



Laboratoire Philippe Auguste
119 Avenue Philippe Auguste 75011 Paris France
<http://www.labbio.net>
Tel : (33)1 43 67 57 00 Fax : (33)1 43 79 00 27
Email : contact@labbio.net