

93 Ri

Interférences
Fonction rénale
Méтанéphrines libres

VIEW

SOMMAIRE

- 3** Éditorial
The new normal
- 4** La biotine, molécule importante pour l'homme et pour les analyses immunologiques
Dr scient. méd. Corina Risch
- 8** Une parfaite solution de plate-forme – médecine de laboratoire basée sur les symptômes
Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
Prof. Dr méd. Harald Renz, Directeur
- 10** Existe-t-il un intervalle de référence approprié pour la créatinine ?
Dr méd. Armin Frohnauer
Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
- 14** Existe-t-il des valeurs normales de la fonction rénale en fonction de l'âge pour les personnes âgées ?
Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
Dr sc. nat. EPF Gert Risch
Dr méd. Clemens Jäger
- 18** Interférences dues aux anticorps hétérophiles
Dr scient. méd. Corina Risch
- 20** Le taux de métanéphrines libres plasmatiques en tant que marqueur de tumeurs sécrétant des catécholamines (PPGL)
Dr rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
- 24** 26^e symposium sur le diagnostic
Communications & Marketing
Groupe Dr Risch
- 26** Événements à venir
Communications & Marketing
Groupe Dr Risch
- 27** Engagé dans la formation
Communications & Marketing
Groupe Dr Risch
- 28** Scènes du quotidien d'un candidat FAMH
Virginia Grünig
Andreas Hemmerle
- 30** Le POCT dans le quotidien des cabinets médicaux De quoi s'agit-il ?
Sandrine Starck

RiVIEW 93 – Mai 2022

Mentions légales

Responsables du contenu du présent numéro :

Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

Dr méd. Martin Risch, FAMH

Mise en page / maquette

IDconnect design solutions id-connect.com

Dr Risch, Communications & Marketing, Vaduz



SN EN ISO / IEC 17025:2018

ISO / IEC 17025:2017

Accrédité par SAS *

THE NEW NORMAL

Chère lectrice, cher lecteur,

La pandémie de SARS-CoV-2 semble s'être transformée de loup en agneau, du moins pour l'instant. La médecine de laboratoire peut donc à nouveau s'intéresser davantage à des thèmes généraux. Nous en sommes très heureux. En même temps, il est bon de savoir quelles énormes performances ont pu et peuvent être générées pour limiter la pandémie. Nous remercions infiniment de leurs précieux efforts toutes les personnes impliquées avec lesquelles nous avons eu le plaisir de collaborer au sein et à l'extérieur de notre groupe.

Les numéros précédents du magazine pour la clientèle étaient remplis de thèmes tout autour de SARS-CoV-2. Cela nous fait d'autant plus plaisir de vous proposer dans la présente publication des contenus sans rapport avec la pandémie. Nous n'avons toutefois aucunement perdu le coronavirus de vue : nous maintenons nos capacités en personnel, en technologies d'information et en machines afin d'être prêts pour une éventuelle recrudescence des infections en automne/hiver 2022.

Nous attachons de l'importance à montrer que pendant la pandémie, la médecine « normale » a pu et dû rester active. Il est enfin temps maintenant de rendre à ces activités le rôle qu'elles méritent. Le numéro actuel inclut des thèmes tels que les interférences affectant les tests immunologiques, les clarifications actuellement recherchées dans le cadre de l'exploration fonctionnelle rénale et les acquis permettant de nettes améliorations de l'évaluation d'un paramètre dans le diagnostic de l'hypertension. Ces thèmes variés sont complétés par des articles sur la formation de spécialiste FAMH en médecine de laboratoire et sur des solutions pratiques de laboratoire et d'informatique ainsi que par des informations sur des manifestations de formation continue.

Une formation continue multirégionale, le 26^e symposium de diagnostic de Dr Risch, est enfin organisée à nouveau après deux ans de manifestations repoussées et annulées. Nous sommes heureux de pouvoir proposer un symposium varié, garanti sans thèmes liés à SARS-CoV-2, avec des contenus actuels présentés par des orateurs et oratrices de haut niveau. Nous nous réjouissons d'ores et déjà de cette occasion d'échanger avec vous sur le plan professionnel et personnel, aussi pendant l'« Apéro Risch » prévu à la suite.

Nous vous souhaitons une excellente lecture du RiView et espérons que vous resterez en bonne santé. À bientôt!

Avec nos salutations les meilleures,



Dr méd. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

LA BIOTINE

MOLÉCULE IMPORTANTE POUR L'HOMME ET POUR LES ANALYSES IMMUNOLOGIQUES

Dr scient. méd. Corina Risch
candidate FAMH biochimie clinique
corina.risch@risch.ch

La biotine, également appelée vitamine B7, vitamine B8 ou vitamine H, est une co-enzyme hydrosoluble. La biotine participe dans le corps humain à la synthèse des lipides, à la dégradation de plusieurs acides aminés et à la néoglucogénèse¹⁻⁴. L'enzyme biotinidase libère la vitamine biotine de sa liaison à une protéine et la rend ainsi disponible pour le corps³. Étant une vitamine, la biotine est une substance essentielle pour le corps humain. Cela signifie que la biotine ne peut pas être synthétisée par le corps et doit donc être fournie par la nourriture⁵. Les sources naturelles de biotine comprennent le jaune d'œuf, la viande de porc, les céréales et les légumes-feuilles verts^{1,6}.

BESOIN QUOTIDIEN CHEZ LES PERSONNES SAINES ET SUPPLÉMENTATION LORS DE MALADIE

L'apport alimentaire quotidien naturel recommandé chez l'adulte de plus de 19 ans et chez la femme enceinte est de 30 µg. Chez les femmes qui allaitent, l'apport quotidien recommandé est de 35 µg. Chez les enfants, il dépend de l'âge et est compris entre 5 et 25 µg/jour¹ (Tab. 1). La biotine étant contenue naturellement dans de très nombreux aliments, une supplémentation en biotine n'est pas nécessaire. Une carence alimentaire en biotine est donc très rare⁷. Des signes d'une carence en biotine ont été observés chez des personnes sous nutrition artificielle sans ajout de biotine^{8,9}. À part cela, un indice d'une éventuelle carence en biotine a été trouvé chez des personnes ayant suivi longtemps un régime avec une forte proportion de protéines d'œuf de poule⁸. L'enzyme avidine présente dans le blanc d'œuf de poule se fixe à la biotine biodisponible dans les voies digestives et empêche ainsi une assimilation suffisante de la biotine^{8,10}. Des symptômes tels que perte de cheveux, éruptions cutanées faciales (tour des yeux, nez, zone de la bouche), dépression, léthargie, hallucinations et paresthésies affectant surtout les extrémités ont été constatés chez des personnes sous régime à base de protéines d'œuf de poule⁸.

Lors de défauts congénitaux du métabolisme de la biotine (déficits de l'holocarboxylase synthétase et de la biotinidase), une prise de biotine pendant la vie entière est indiquée pour éviter des conséquences sévères^{3,5,11-14}. Selon la sévérité d'une telle maladie du métabolisme, celle-ci est traitée par des doses quotidiennes de 2.5 à 300 mg^{3,15}. En Suisse, le screening chez le nouveau-né inclut un dépistage des déficits en biotinidase. La prévalence observée en Suisse est de 1 cas sur 55'000 nouveau-nés. Le diagnostic précoce suivi d'une administration immédiate de biotine permet une réduction maximale des dommages¹⁶. La biotine est évaluée dans des études cliniques à des doses allant jusqu'à 300 mg par jour; elle est en partie également utilisée en tant qu'approche thérapeutique dans le traitement de la sclérose en plaques^{17,18}.

LA BIOTINE DANS LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Ces dernières années, la biotine est devenue populaire en tant que complément alimentaire. On lui attribue des effets fortifiants sur les cheveux et les ongles ainsi qu'une influence favorable sur le teint; de tels effets n'ont toutefois pas encore pu être confirmés dans des études scientifiques¹⁹. Dans les pays germanophones, des préparations vitaminiques contenant jusqu'à 10 mg de biotine par comprimé sont actuellement disponibles sur Internet et dans les supermarchés^{20,21} (Ill. 1).

RÔLE DE LA BIOTINE AU LABORATOIRE

La biotine est biochimiquement une petite molécule très stable qui peut être liée à de nombreuses protéines sans perturber leur activité biologique. Cette interaction est la plus forte liaison non covalente connue entre protéine et ligand²². L'interaction biotine-streptavidine est un élément usuel de tests immunologiques in vitro. L'interaction hautement spécifique entre la streptavidine revêtant la phase solide du test immunologique et la biotine liée à l'anticorps spécifique dans le réactif (fabriqué à l'aide de la réaction dite de biotinylation) facilite la détection de la substance recherchée^{1,4,15,23-30}. Après

la liaison streptavidine-biotine, la phase solide génère un signal de mesure permettant des conclusions quant à la concentration de la substance recherchée.

Les tests immunologiques basés sur la biotine-streptavidine sont utilisés essentiellement dans le cadre de deux principes de test: le test en sandwich et le test immunologique compétitif. Les deux principes de test peuvent être perturbés par des interférences avec de fortes concentrations sanguines de biotine, celles-ci étant en concurrence avec les réactifs biotinylés pour l'occupation des sites de liaison sur la streptavidine; cela peut ainsi fausser le résultat concernant la concentration chez la patiente ou le patient^{4,15,31-35}.

Dans le **format de test en sandwich**, les analytes se lient aux anticorps biotinylés libres et ces complexes analyte-anticorps se fixent en sandwich à la phase solide revêtue de streptavidine³⁶. Le signal de mesure est d'autant plus fort que la concentration de l'analyte est élevée. En présence d'une grande quantité de biotine libre, celle-ci sature les sites de fixation disponibles de la streptavidine et empêche ainsi la formation des complexes en sandwich. Le test en sandwich indiquera alors en conséquence un résultat faussé vers le bas concernant la concentration de la substance recherchée³⁷.

Dans le **test immunologique compétitif**, on utilise d'une part comme réactif une quantité fixe d'un analyte couplé à un

ÂGE	DRI (µG/JOUR)
0 à 6 mois	5
7 à 12 mois	6
1 à 3 ans	8
4 à 8 ans	12
9 à 13 ans	20
14 à 18 ans	25
> 19 ans	30
Femmes enceintes	30
Femmes allaitantes	35

Tab. 1: Valeurs de référence (Dietary Reference Intake, DRI) pour l'apport en biotine avec stratification en fonction de l'âge, conformément au *Food and Nutrition Board* de l'*Institute of Medicine* aux États-Unis⁴².

Les surdoses de biotine et en particulier les intoxications dues à la biotine sont très rares par rapport aux déficiences en biotine. Même la prise de doses pharmacologiques est jugée sûre⁸. Une étude a montré que les sujets ayant reçu par voie orale ou intraveineuse une dose de biotine 600 fois plus élevée que la dose normale n'ont présenté aucun signe d'un surdosage de biotine^{8,9}.

La biotine peut être dosée dans le sérum; celui-ci doit être réfrigéré ou congelé après son prélèvement. Le dosage de biotine est un examen à payer soi-même, qui ne fait pas partie des prestations obligatoirement prises en charge par l'assurance maladie de base. Les concentrations >0.25 ng/ml indiquent un apport optimal.



Fig. 1. La prise de suppléments contenant de la biotine est de plus en plus fréquente pour différentes raisons. Ces suppléments sont aussi disponibles en vente libre.

système de signal. Cette quantité d'analyte marqué est soumise, en même temps que la quantité d'analyte se trouvant naturellement dans l'échantillon de sang, au processus de liaison à un anticorps biotinylé spécifiquement dirigé contre l'analyte, cet anticorps étant également contenu dans le réactif. Les complexes analyte-anticorps (donc l'analyte couplé au signal du réactif et l'analyte naturel de l'échantillon, les deux étant liés à l'anticorps biotinylé du réactif) se lient de leur part à la streptavidine fixée à la phase solide. Ainsi, le signal de mesure émis par l'analyte couplé au signal du réactif peut être enregistré. Avec ce principe de test, le signal de mesure est d'autant plus faible que la concentration d'analyte dans l'échantillon est élevée. Cela signifie cependant aussi que lors d'une grande quantité de biotine libre dans l'échantillon, celle-ci se lie à la streptavidine sur la phase solide et fausse ainsi le signal de mesure vers le bas. Un signal de mesure faussé vers le bas génère alors un résultat de mesure faussé vers le haut par rapport à la concentration réelle³⁷. Selon le principe de test utilisé pour le dosage d'un analyte, une forte concentration de biotine peut fausser les résultats vers le haut ou vers le bas.

On supposait initialement que l'interférence des concentrations de biotine présentes dans le sang du patient ou de la patiente avec les tests immunologiques serait plutôt improbable lors d'une nutrition normale sans supplé-

ments, puisque les valeurs seuils des différents analytes sont nettement plus élevées que la concentration de biotine naturellement présente dans le sang. La concentration sérique normale de biotine sans supplémentation est de 0.12 à 0.32 ng/ml^{37,38|37,39}. Avec la fréquence croissante de la supplémentation en biotine et des traitements par la biotine, il existe toutefois désormais la possibilité de concentrations plus élevées, susceptibles de causer éventuellement des interférences avec la biotine de certains tests immunologiques. On a par exemple démontré qu'un pic de biotine est atteint 1 à 2 heures après la prise de biotine, après quoi la concentration diminue relativement vite⁴⁰. Une étude de Grimsey et al. a examiné l'augmentation de la concentration de biotine après la prise de différentes quantités de biotine. Il est apparu qu'une concentration sérique de biotine de 55 à 140 ng/ml en moyenne est atteinte une heure après la prise de 10 mg de biotine (la plus forte dose contenue dans les suppléments de biotine disponibles en vente libre). Lors de doses élevées de 100 mg, on a mesuré des concentrations de 375 à 450 ng/ml¹⁷. Sur le plan pharmacocinétique, un état d'équilibre est atteint après 3 jours de prise des suppléments⁷. La demi-vie lors de faibles doses de supplémentation (soit 10 mg) est d'environ 2 heures⁴, tandis qu'elle est d'environ 18 heures lors de doses élevées (soit 100 mg)¹⁷. Une insuffisance rénale prolonge la durée d'élimination. Une règle générale en pharmacologie est que la durée

d'élimination d'une substance est de quatre demi-vies. Cela signifie qu'une faible dose de supplémentation de la substance est éliminée en l'espace de 8 h, par rapport à 72 heures pour des doses plus élevées. Dans le cadre du développement des tests, des efforts continus sont fournis depuis quelques années pour améliorer la tolérance des tests immunologiques dépendant de la biotine-streptavidine par rapport à la biotine. De tels tests modifiés peuvent désormais mesurer sans interférences des concentrations sanguines de biotine allant jusqu'à 1200 ng/ml⁴¹. Si des résultats non plausibles sont néanmoins obtenus chez un patient ou une patiente, il est important de demander si cette personne prend des suppléments de biotine et d'en informer le laboratoire. Le laboratoire pourra alors clarifier la situation soit avec un nouvel échantillon prélevé après un délai suffisant par rapport à la dernière prise de biotine, soit en utilisant une autre méthode de dosage ou une approche de test spéciale. Le respect des mesures préanalytiques requises (écart d'au moins 8 heures entre la dernière prise de biotine et le prélèvement de l'échantillon) combiné avec une modification de la méthode de dosage a rendu les interférences dues à la biotine extrêmement rares, et par conséquent très improbables.

Références

- 1 Zempleni J, Kuroishi T: Biotin. *Adv Nutr* 2012, 3(2):213-214.
- 2 McMahon RJ: Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 2002, 22:221-239.
- 3 Baumgartner M, Suormula T: Biotin-responsive disorders. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Edited by Fenandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, 4th edn. Heidelberg: Springer; 2006: 331-337.
- 4 Li D, Ferguson A, Cervinski MA, Lynch KL, Kyle PB: AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. *J Appl Lab Med* 2020, 5(3):575-587.
- 5 EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal* 2014, 12(2):3580.
- 6 Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Baumann NA: Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem* 2018, 60:11-16.
- 7 Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, Kasapic D, Zaugg CE: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *International Journal of Pharmacokinetics* 2017, 2(4):247-256.
- 8 Zempleni J, Wijeratne SSK, Kuroishi T: Biotin. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 2012: 359-374.
- 9 Zempleni J, Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(3):504-508.
- 10 Spencer RP, Brody KR: BIOTIN TRANSPORT BY SMALL INTESTINE OF RAT, HAMSTER, AND OTHER SPECIES. *Am J Physiol* 1964, 206:653-657.
- 11 Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease [<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/biotin-thiamine-responsive-basal-ganglia-disease>]
- 12 Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B: Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010, 12(7):464-470.
- 13 Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS: Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016, 7:40 - 44.
- 14 Raha S, Udani V: Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature. *Pediatric Neurology* 2011, 45(4):261-264.
- 15 Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Herceud C, Chanson P, Souberbielle JC: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55(6):817-825.
- 16 Neugeborenen-Screening [https://www.neoscreening.ch/wp-content/uploads/2022/01/1-Screening-Flyer2022_Web_de.pdf]
- 17 Peyro Saint Paul L, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016, 12(3):327-344.
- 18 Tourbah A, Gout O, Vighetto A, Deburgh-graev V, Pelletier J, Papeix C, Lebrun-Frenay C, Labauge P, Brassat D, Toosy A et al: MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs* 2018, 32(7):661-672.
- 19 Trüb RM: Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology* 2016, 8(2):73-77.
- 20 Haut & Haare & Nägel [www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/]
- 21 Abtei Biotin 10mg. [www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/biotin/abtei-biotin-10mg/]
- 22 Diamandis EP, Christopoulos TK: The biotin-(strept)avidin system: principles and applications in biotechnology. *Clin Chem* 1991, 37(5):625-636.
- 23 Welsh KJ, Soldin SJ: DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *Eur J Endocrinol* 2016, 175(6):R255-r263.
- 24 Chenevier-Gobeaux C, Deweerdt L, Cantero AV, Renaud B, Desmaizières B, Charpentier S, Leroy A, Adelaïde E, Collin-Chavagnac D, Bonnefoy-Cudraz E et al: Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Pract Lab Med* 2018, 11:23-32.
- 25 Christenson RH, Jacobs E, Uettwiller-Geiger D, Estey MP, Lewandrowski K, Koshy TI, Kupfer K, Li Y, Wesenberg JC: Comparison of 13 Commercially Available Cardiac Troponin Assays in a Multicenter North American Study. *J Appl Lab Med* 2017, 1(5):544-561.
- 26 Giovannini S, Zucchelli GC, Iervasi G, Iervasi A, Chiesa MR, Mercuri A, Renieri A, Prontera C, Conte R, Clerico A: Multicentre comparison of free thyroid hormones immunoassays: the Immunocheck study. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49(10):1669-1676.
- 27 Kazerouni F, Amirrasouli H: Performance characteristics of three automated immunoassays for thyroid hormones. *Caspian J Intern Med* 2012, 3(2):400-104.
- 28 Einbinder Y, Benchetrit S, Golan E, Zitman-Gal T: Comparison of Intact PTH and Bio-Intact PTH Assays Among Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients. *Ann Lab Med* 2017, 37(5):381-387.
- 29 Vieira JG: PTH Assays: Understanding What We Have and Forecasting What We Will Have. *J Osteoporos* 2012, 2012:523246.
- 30 Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, Snyder PJ, Master SR: Interference from anti-streptavidin antibody. *Arch Pathol Lab Med* 2013, 137(8):1141-1146.
- 31 Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D: Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev* 2018, 39(5):830-850.
- 32 Barbesino G: Misdiagnosis of Graves' Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. *Thyroid* 2016, 26(6):860-863.
- 33 De Roeck Y, Philipse E, Twickler TB, Van Gaal L: Misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism due to therapeutic biotin intervention. *Acta Clin Belg* 2018, 73(5):372-376.
- 34 Al-Salameh A, Becquemont L, Brailly-Tabard S, Aubourg P, Chanson P: A Somewhat Bizarre Case of Graves Disease Due to Vitamin Treatment. *J Endocr Soc* 2017, 1(5):431-435.
- 35 Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A, Holmes EW: BIOTIN INTERFERENCE WITH ROUTINE CLINICAL IMMUNOASSAYS: UNDERSTAND THE CAUSES AND MITIGATE THE RISKS. *Endocr Pract* 2017, 23(8):989-998.
- 36 Colon PJ, Greene DN: Biotin Interference in Clinical Immunoassays. *J Appl Lab Med* 2018, 2(6):941-951.
- 37 Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadzadeh H, Straseski J, Klaus U, Tran N: Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clin Biochem* 2019, 74:1-11.
- 38 Harthé C, Claustrat B: A sensitive and practical competitive radioassay for plasma biotin. *Ann Clin Biochem* 2003, 40(Pt 3):259-263.
- 39 Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI: Biotin. *Biofactors* 2009, 35(1):36-46.
- 40 Kwok JS, Chan IH, Chan MH: Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. *Pathology* 2012, 44(3):278-280.
- 41 Mzougui S, Favresse J, Soleimani R, Fillée C, Gruson D: Biotin interference: evaluation of a new generation of electrochemiluminescent immunoassays for high-sensitive troponin T and thyroid-stimulating hormone testing. *Clin Chem Lab Med* 2020, 58(12):2037-2045.
- 42 Institute of Medicine. Jennifer J. Otten JPH, and Linda D. Meyers, Editors: *Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

UNE PARFAITE SOLUTION DE PLATE-FORME

MÉDECINE DE LABORATOIRE BASÉE SUR LES SYMPTÔMES

Prof. Dr méd. Lorenz Risch¹

Prof. Dr méd. Harald Renz²

«Médecine de laboratoire basée sur les symptômes» offre aux clients et clientes du groupe Dr Risch une aide précieuse pour le choix des analyses appropriées pour un diagnostic de laboratoire rapide et ciblé, toujours dans le sens d'une prise en charge optimale des patients et patientes.

«Médecine de laboratoire basée sur les symptômes» est un travail conjoint de l'Institut de médecine de laboratoire du centre hospitalier universitaire de Gießen/Marbourg (UKGM) et de l'université de Marbourg ainsi que du groupe Dr Risch. Cette collaboration passionnante a permis de grouper les symptômes et signes cliniques caractéristiques exigeant un diagnostic à l'aide d'analyses de laboratoire. À cela s'ajoute la sélection ciblée d'analyses avec précision des tubes de prélèvement correspondants. Il va de soi que les médecins peuvent faire leur propre choix parmi les analyses proposées et commander aussi d'autres analyses de laboratoire.

SAVOIR – CE QUI COMPTE

«Médecine de laboratoire basée sur les symptômes» s'adresse en particulier aux consœurs et confrères exerçant en cabinet ou dans de petits hôpitaux non spécialisés. Le texte remplit deux objectifs, l'un sur le plan thématique et l'autre sur le plan organisationnel. Les médecins peuvent désormais consulter un classement des analyses d'après les signes et symptômes spécifiques. La sélection proposée de paramètres correspond à la médecine factuelle et s'appuie sur la littérature actuelle, y compris directives nationales et internationales. Elle offre de plus un soutien organisationnel important parce qu'une indication peut conduire directement à un prélèvement sanguin sans qu'une consultation médicale ait nécessairement précédé cette mesure.

1 Médecin spécialiste en médecine interne et en analyses médicales et biochimiques, groupe Dr Risch
lorenz.risch@risch.ch

2 Directeur, Institut de médecine de laboratoire de l'UKGM de Gießen/Marbourg
harald.renz@uk-gm.de



RAPIDE ET EFFICACE

Grâce au lien direct entre le symptôme à diagnostiquer – la raison pour laquelle le patient ou la patiente a consulté le médecin – et la quantité/nature de la matière biologique à prélever, les processus préanalytiques peuvent être commencés sans attendre. Par la suite, après l'entretien médecin-patient(e) et l'examen clinique, le médecin peut prescrire les tests indiqués qui seront alors effectués par le laboratoire. La valeur ajoutée est évidente: les déroulements au cabinet médical et à l'hôpital deviennent plus efficaces et standardisés, ce qui fait gagner un temps précieux aux professionnels de santé et leur donne un meilleur aperçu. Les profils de base peuvent être commandés électroniquement dans la saisie des demandes «**LabOrder**» du RiPortal ou sous forme de formulaire de demande physique.

Les catégories d'analyses sélectionnées des disciplines suivantes servent de base à une indication plus ciblée des tests dans le cadre du travail quotidien auprès des patients et patientes :

- Symptômes généraux
- Prévention en général, femme et homme
- Riens, voies urinaires
- Vaisseaux & métabolisme
- Système endocrinien
- Hématologie, hémostase
- Infectiologie
- Immunologie clinique
- Drogues, médicaments
- Déséquilibres électrolytiques

Les profils sont traités dans la situation de routine et développés plus avant par les spécialistes. De même, la base de données électronique est régulièrement adaptée aux nouveaux acquis et aux suggestions. Ainsi, «Médecine de laboratoire basée sur les symptômes» offrira également dans le futur une orientation importante aux clients et clientes du groupe Dr Risch.

UNE SUPERBE PERFORMANCE COLLECTIVE

«Médecine de laboratoire basée sur les symptômes» était un projet de longue date, dont la planification et la mise en œuvre ont pris des années. «Nous sommes très fiers du travail des nombreux experts et expertes médicaux qui ont grandement contribué à la composition judicieuse des profils», déclare le co-éditeur Prof. Dr méd. Lorenz Risch. «Les contrôles mutuels et les révisions du contenu ont créé des synergies inspirantes». Ce partenariat éprouvé doit par conséquent être poursuivi et entretenu.

RÉSOLUTION DE PROBLÈMES AU LABORATOIRE MÉDICAL

EXISTE-T-IL UN INTERVALLE DE RÉFÉRENCE APPROPRIÉ POUR LA CRÉATININE ?

Dr méd. Armin Frohnauer¹
Prof. Dr méd. Lorenz Risch²

VIGNETTE DE CAS

Un taux de créatinine légèrement accru (82 $\mu\text{mol/l}$) a été mesuré chez une patiente de 35 ans souffrant depuis longtemps de douleurs musculaires. La limite supérieure de l'intervalle de référence spécifique pour l'âge et le sexe de cette patiente est de 80 $\mu\text{mol/l}$. Le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) a été calculé à l'aide de la formule CKD-EPI, ce qui a donné un eGFR de 80 ml/min/1.73m^2 . Une telle valeur confirmée sur au moins trois mois correspond à une IRC de stade 2. La patiente ayant présenté des taux accrus de créatinine depuis déjà cinq mois, elle a été adressée à une consultation néphrologique.

- 1 Médecin spécialiste en médecine générale,
9001 St-Gall
armin.frohnauer@hin.ch
- 2 Médecin spécialiste en médecine interne,
médecin spécialiste en analyses médicales
et biochimiques, Dr. Risch
lorenz.risch@risch.ch

LES TAUX DE CRÉATININE SONT-ILS COMPARABLES D'UN LABORATOIRE À UN AUTRE ?

Généralement : oui. La grande majorité des méthodes utilisées pour déterminer le taux de créatinine sont standardisées dans le monde entier par rapport à la méthode de référence IDMS. Grâce à cette comparabilité, une appréciation pertinente de l'évolution est possible même lors de dosages effectués par plusieurs laboratoires.

QUELS FACTEURS INFLUENCENT LA CONCENTRATION SANGUINE DE CRÉATININE ?

À côté de la fonction rénale, il existe toutes sortes de facteurs non rénaux qui peuvent modifier le taux de créatinine. En tant que facteurs importants, il faut nommer le sexe et l'âge de la personne, qui servent en particulier de marqueurs de remplacement pour la masse musculaire (le facteur extrarénal le plus important). Les formules pour calculer l'eGFR tiennent généralement compte de l'âge et du sexe. Ainsi, l'estimation du GFR est corrigée pour les facteurs non rénaux les plus importants. Les autres facteurs d'influence extrarénaux comprennent l'insuffisance hépatique, une alimentation très riche en viande (donc en créatine), certains médicaments et un taux élevé de bilirubine (peut fausser le dosage de la créatinine vers le bas).

LES INTERVALLES DE RÉFÉRENCE SONT-ILS COMPARABLES D'UN LABORATOIRE À UN AUTRE ?

Ils devraient l'être. Ils ne l'étaient pas dans le cas présenté ici. La question est quel intervalle était mieux approprié pour cette patiente. Fondamentalement, chaque laboratoire doit définir lui-même les intervalles de référence qui conviennent. Dans le cas de la créatinine, toutefois, les valeurs de référence doivent grossièrement harmoniser avec les valeurs d'eGFR correspondantes. Chez une femme de

Dans le cadre des examens néphrologiques, un autre laboratoire a mesuré une valeur de 84 $\mu\text{mol/l}$, correspondant à un eGFR de 78 ml/min/1.73 m^2 . Cet autre laboratoire a indiqué pour cette patiente une valeur de référence supérieure de 95 $\mu\text{mol/l}$ et jugé que le résultat n'était pas pathologique. Un dosage complémentaire de la cystatine C a indiqué une valeur normale de 0,85 mg/l (intervalle de référence: 0,53 à 0,95) et la patiente a donc été réadressée au généraliste sans mention d'une insuffisance rénale.

Ce cas soulève différentes questions importantes concernant un des paramètres de laboratoire les plus souvent déterminés en médecine. Elles sont approfondies ci-dessous.

35 ans, un taux de créatinine de 80 $\mu\text{mol/l}$ (limite supérieure de l'intervalle de référence dans un laboratoire) donne un eGFR CKD-EPI de 83 ml/min/1.73 m^2 , ce qui est relativement proche des 90 ml/min/1.73 m^2 indiquant une fonction rénale normale. Un taux sérique de créatinine de 95 $\mu\text{mol/l}$ (limite supérieure de référence chez l'autre laboratoire) donne un eGFR de 67 ml/min/1.73 m^2 , qui peut certainement être considéré comme étant bien plus bas qu'une fonction rénale normale. 95 $\mu\text{mol/l}$ en tant que limite supérieure de l'intervalle de référence peut donc être considéré comme une valeur trop élevée.

DANS QUELLE MESURE L'ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE UNIQUEMENT À PARTIR D'UNE CONCENTRATION DE CRÉATININE EST-ELLE PERTINENTE ?

D'une façon générale, un dosage de la créatinine sanguine doit toujours être accompagné d'une estimation du GFR¹. En même temps, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale d'après l'eGFR¹. Un message principal des néphrologues concernant l'évaluation de la fonction rénale est la devise « toujours penser et évaluer en GFR » chez

Cinq stades de l'insuffisance rénale chronique

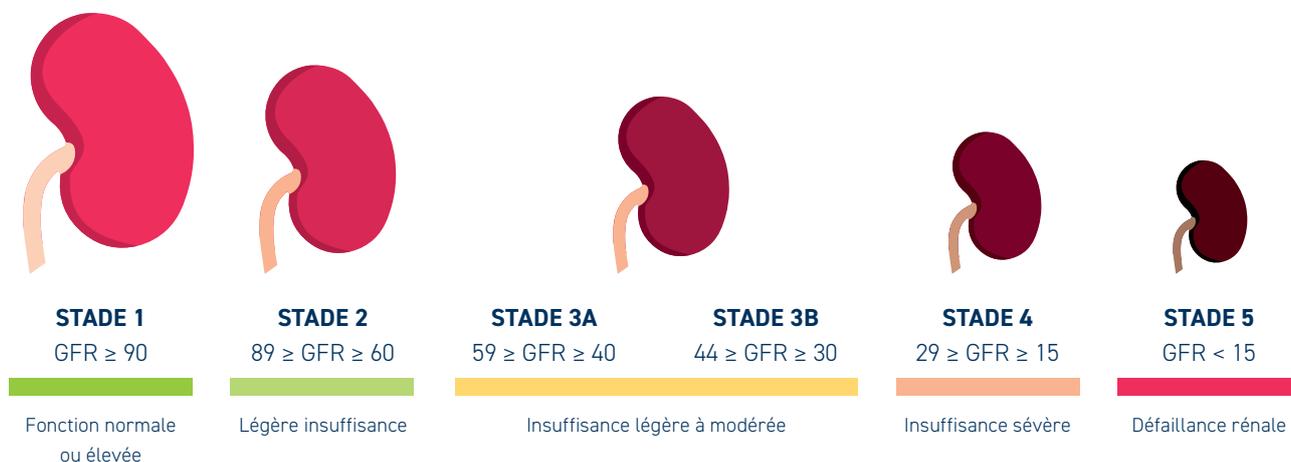


Fig. 1. Les cinq stades de l'insuffisance rénale chronique dépendent de la fonction rénale ; celle-ci doit être évaluée en fonction du débit de filtration glomérulaire (eGFR) exprimé en $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, et non en fonction de la concentration de créatinine.

les patients et patientes plutôt que de travailler en premier lieu en fonction de la concentration de créatinine.

Si alors, dans le cadre d'une question spécifique à examiner, il faut encore évaluer un taux de créatinine, il faut éviter de le faire à partir de la concentration absolue. Il faut plutôt évaluer les valeurs normalisées de créatinine^{2,3}. De telles valeurs normalisées de créatinine ont une force probante diagnostique similaire à celle de l'eGFR, mais sont rarement utilisées dans la pratique⁴.

QUELLES FORMULES DOIT-ON UTILISER POUR L'ESTIMATION DU GFR?

Pendant la pandémie de COVID-19, deux groupes existants de chercheurs ont publié des équations encore améliorées pour l'estimation du GFR. L'un est un consortium européen de recherche ; il a publié l'équation EKFC (European Kidney Function Consortium)⁵. Celle-ci permet une évaluation de la fonction rénale qui est valable aussi pour les enfants sans indication de la taille ou du poids. Étant donné que cette formule fournit de bonnes estimations aussi bien chez les enfants que

chez les adultes, elle permet de bien couvrir en particulier l'adolescence/l'âge adulte jeune. Elle présente ainsi globalement des propriétés diagnostiques légèrement supérieures tout en offrant un processus d'estimation unitaire^{5,6}. Il y a quatre mois, la collaboration CKD-EPI a également publié des équations perfectionnées, basées sur la créatinine et la cystatine C et permettant d'ignorer l'ethnicité en tant que facteur⁷. Bien que l'utilisation des formules CKD-EPI de 2009/2012 reste conforme aux directives, on peut prévoir que les formules CKD-EPI de 2021 et les équations EKFC seront de plus en plus utilisées à l'avenir^{8,9}.

EST-IL JUDICIEUX DE FAIRE UN DOSAGE DE LA CYSTATINE C LORSQUE LA VALEUR DE CRÉATININE N'EST PAS PLAUSIBLE ?

Un dosage de la cystatine C est précieux surtout lorsque des influences extrarénales empêchent de tirer des conclusions pertinentes concernant la fonction rénale à partir de la créatinine. Là aussi, il est admis qu'un dosage de la cystatine C doit être fait dans le cadre d'une estimation du GFR basée sur la concentration de cystatine C. La cystatine C joue aussi un rôle important

pour la clarification des valeurs de créatinine non plausibles ainsi que dans le domaine des insuffisances rénales légères et modérées (eGFR réduit, mais $>45 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)¹⁰. Ceci est dû à deux raisons : ce paramètre est nettement moins sujet aux interférences et il est plus sensible que la créatinine. Lorsque l'eGFR d'après la cystatine C est normal, tandis que l'eGFR d'après la créatinine est réduit, cela signifie en général que la fonction rénale est normale et que l'augmentation du taux de créatinine est due à une influence extrarénale, comme c'était probablement le cas aussi chez cette patiente. Même lorsque ses indications sont systématiquement appliquées, le dosage de la cystatine C – qui permet souvent une clarification rapide – n'est pas fréquemment utilisé. Ce paramètre est trop rarement utilisé dans le cadre des évaluations par les spécialistes en médecine de laboratoire. Un dosage de la cystatine C revient actuellement à 21 CHF en Suisse. On peut supposer que le prix de ce test baissera dans un futur prochain.

MESSAGES PRINCIPAUX

1. Les valeurs de créatinine sont en général comparables d'un laboratoire à l'autre.
2. Les intervalles de référence de la créatinine devraient donc également être comparables.
3. L'indication des résultats concernant la créatinine doit toujours être accompagnée d'une estimation du GFR.
4. L'évaluation de la fonction rénale doit être basée sur le GFR estimé; les valeurs de créatinine non normalisées sont ici mal appropriées.
5. Il existe de nouvelles équations pour l'estimation du GFR (EKFC, 2021 CKD-EPI) sur la base des dosages de créatinine et/ou de cystatine C.
6. La cystatine C aide à clarifier les valeurs de créatinine non plausibles et doit être dosée lorsque l'eGFR basé sur créatinine est réduit avec une valeur > 45 ml/min/1.73 m².
7. La cystatine C peut aussi aider à détecter une insuffisance rénale chez les patients présentant une masse musculaire excessivement réduite pour leur âge (susceptible de fausser vers le haut la valeur de GFR estimée à partir du taux de créatinine).

Références

- 1 Inker, L.A.; Astor, B.C.; Fox, C.H.; Isakova, T.; Lash, J.P.; Peralta, C.A.; Kurella Tamura, M.; Feldman, H.I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014, 63, 713-735, doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- 2 Pottel, H.; Vrydags, N.; Mahieu, B.; Vandewynckele, E.; Croes, K.; Martens, F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008, 396, 49-55, doi:10.1016/j.cca.2008.06.017.
- 3 Pottel, H.; Hoste, L.; Dubourg, L.; Ebert, N.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31, 798-806, doi:10.1093/ndt/gfv454.
- 4 Pottel, H.; Dubourg, L.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; Glasscock, R.J.; De Souza, V.; et al. The diagnostic value of rescaled renal biomarkers serum creatinine and serum cystatin C and their relation with measured glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2017, 471, 164-170, doi:10.1016/j.cca.2017.06.005.
- 5 Pottel, H.; Bjork, J.; Courbebaisse, M.; Couzi, L.; Ebert, N.; Eriksen, B.O.; Dalton, R.N.; Dubourg, L.; Gaillard, F.; Garrouste, C.; et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021, 174, 183-191, doi:10.7326/M20-4366.
- 6 Risch, L. EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many. *Pipette-Swiss Laboratory Medicine* 2020, 17, 4-6.
- 7 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 8 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 9 Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009, 150, 604-612, doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- 10 Risch, L. Strategien zur Vermeidung von Überdiagnose: Neues bei der Anwendung von herkömmlichen Nierenmarkern. *Der informierte Arzt* 2016, 9, 22-24.

RÉSOLUTION DE PROBLÈMES AU LABORATOIRE MÉDICAL

EXISTE-T-IL DES VALEURS NORMALES DE LA FONCTION RÉNALE EN FONCTION DE L'ÂGE POUR LES PERSONNES ÂGÉES ?

Prof. Dr méd. Lorenz Risch¹

Dr sc. nat. EPF Gert Risch²

Dr méd. Clemens Jäger³

VIGNETTE DE CAS

Dans le cadre d'un bilan de santé, un homme de 84 ans se soumet entre autres à un examen de la créatinine et de l'eGFR. Il n'a pas de symptômes et exerce au quotidien une activité professionnelle dont l'intensité ne compromet pas l'équilibre vie privée-vie professionnelle aux dépens de sa vie privée. Il a régulièrement des activités physiques et parcourt 3000 km par an sur son vélo électrique, avec lequel il entreprend aussi de temps en temps de grandes randonnées.

Le taux sérique de créatinine est de 143 $\mu\text{mol/l}$, correspondant à un eGFR estimé de 42 ml/min/1.73m^2 selon la formule CKD-EPI 2021, et donc à une IRC de stade 3b (eGFR entre 30 et 45 ml/min/1.73m^2)^{1,2}. Un dosage de la cystatine C révèle une concentration de 1.26 mg/l , correspondant à un eGFR de 52 ml/min/1.73m^2 selon l'équation CDK-EPI 2012 (résultat évoquant une IRC de stade G3a)³. Un dosage d'albuminurie réalisé par la suite a indiqué un taux de créatinine sans particularités, de 0.9 mg/mmol . Ces valeurs ont pu être reproduites lors d'un examen de contrôle six mois plus tard.

1 Médecin spécialiste en médecine interne et en analyses médicales et biochimiques, groupe Dr Risch
lorenz.risch@risch.ch

2 Spécialiste en médecine de laboratoire FAMH, groupe Dr Risch
gert.risch@risch.ch

3 Spécialiste en néphrologie et médecine interne générale, Nierenzentrum Rheintal, Altstätten SG et Schaan FL
clemens.jaeger@rsnweb.ch

Conformément à la classification KDIGO de 2012, cela correspond – surtout en l'absence d'une protéinurie pathologique – à une IRC de stade G3a/A1, associée à un risque modéré de progression et exigeant un contrôle après un an. Si aucune aggravation ou complication n'est constatée, il n'est pas nécessaire d'adresser le patient à un néphrologue⁴: une source d'informations utile sur Internet, présentant la classification ainsi que des recommandations concernant la marche à suivre, est indiquée en référence⁴.

QUESTIONS CLINIQUES À EXAMINER

Ce cas soulève deux questions importantes :

- A L'eGFR basé sur la cystatine C et celui basé sur la créatinine ont des valeurs divergentes. Quelle valeur est la plus juste dans ce cas ?
- B On sait qu'à partir de la quatrième décennie de la vie, la fonction rénale diminue d'environ 8 ml/min par décennie^{5,6}. S'agit-il chez ce patient d'une insuffisance rénale chronique de stade G3a ou peut-être d'une valeur normale à l'âge du patient ?

ESTIMATIONS DE L'eGFR EN FONCTION DU TAUX DE CRÉATININE VERSUS CYSTATINE C

Le taux sérique de créatinine est sujet à de nombreux facteurs d'influence extrarénal⁷. Ces facteurs d'influence extrarénal sont nettement plus faibles pour la cystatine C. La masse musculaire est ici le plus grand facteur déterminant extrarénal pour la créatinine (Tab. 1). Elle n'a aucune influence sur le taux sérique de cystatine C. Pour les estimations du GFR à partir de la créatinine, la masse musculaire est prise en compte dans l'équation par inclusion des paramètres de remplacement « âge » et « sexe ». Si une femme âgée ou un homme âgé, comme dans cet exemple de cas, est robuste et présente une capacité correspondante de

performance, la plus grande masse musculaire conduit pour des raisons extrarénal à des résultats plus élevés de créatinine par rapport aux résultats attendus chez le collectif de référence des personnes du même âge et du même sexe ayant une masse musculaire normale. Il faut donc considérer que l'estimation du GFR sera faussée vers le bas dans un tel cas et suggérera donc une insuffisance rénale plus grave qu'en réalité. Dans une telle situation, il faut faire davantage confiance à l'estimation basée sur la cystatine C.

La même logique doit être appliquée aussi à la situation inverse d'une masse musculaire réduite lors de sarcopénie ou d'atrophie musculaire. Là, l'eGFR basé sur la créatinine fera plutôt surestimer que sous-estimer la fonction rénale réelle. Dans de tels cas, qui sont d'ailleurs plus fréquents dans la situation clinique de tous les jours que le cas décrit ci-dessus, une insuffisance rénale peut passer inaperçue et rester ainsi non diagnostiquée sans un dosage de la cystatine C.

FACTEUR	EFFET SUR LA CRÉATININE
Âge	↓
Sexe féminin	↓
Constitution physique	
- Forte musculature	↑
- Amputation	↓
- Obésité	Inchangée
Affections chroniques	
- Malnutrition, inflammation, manque d'activité physique (p. ex. lors de néoplasie, maladie cardio-vasculaire sévère, longue hospitalisation)	↓
- Maladie neuromusculaire avec masse musculaire réduite	↓
- Hépatopathie	↓
Nutrition	
- Régime végétarien/végétalien	↓
- Consommation de viande cuite	↑
- Prise de suppléments de créatinine	↑

Tab. 1. Facteurs extrarénal influençant la production de créatinine (adapté d'après la référence⁷). La masse musculaire est le facteur d'influence jouant le plus grand rôle.

* L'ethnicité/race était traditionnellement considérée comme un facteur d'influence; les taux de créatinine sont en tendance plus élevés chez les Noirs et plus bas chez les personnes d'origine hispanique ou asiatique. Ce facteur a été abandonné en 2021, notamment aux États-Unis, parce que la notion de race exprime plutôt un concept social qu'un facteur biologique. En conséquence, on a publié des équations d'eGFR

permettant des estimations fiables sans recourir aux termes d'ethnicité ou de race^{1,8-10}. La reprise de cette recommandation n'est pas encore entièrement acceptée en Europe¹¹. L'introduction de la cystatine C dans ces nouvelles équations a apporté des améliorations supplémentaires et rendu l'eGFR indépendant des termes ethnicité et race⁹.

VALEURS NORMALES DE LA FONCTION RÉNALE ADAPTÉES À L'ÂGE

La classification KDIGO des insuffisances rénales chroniques (IRC, en anglais CKD) s'appuie en premier lieu sur des pronostics liés aux différents stades. En tant que critères pronostiqués, on utilise surtout la progression vers un traitement de suppléance rénale et la mortalité totale². La question si la classification KDIGO des IRC devrait ou non tenir compte du déclin physiologique de la fonction rénale fait depuis longtemps l'objet de discussions entre néphrologues^{12,13}. Cela impliquerait pour l'eGFR une implémentation de limites inférieures de la normale en fonction de l'âge au lieu d'appliquer universellement une valeur seuil de 60 ml/min/1.73 m² aussi chez les personnes âgées¹⁴.

Un travail de revue réalisé récemment a montré que les personnes âgées ayant un eGFR compris entre 45 et 60 ml/min/1.73 m² (correspondant au stade G3a) sans protéinurie et sans maladie systémique telle que p. ex. le diabète n'ont pas de risque significativement accru de mortalité ou de progression vers une insuffisance rénale terminale¹⁴. Des limites inférieures de la normale adaptées à l'âge ont été définies en conséquence¹⁴. Elles baissent progressivement à partir de l'âge de 40 ans. La limite inférieure de la normale dans la vignette de cas de l'homme de 84 ans est de 47 ml/min/1.73 m². Cela montre que l'eGFR basé sur la cystatine C est dans le domaine normal, tandis que l'eGFR basé sur la créatinine était réduit.

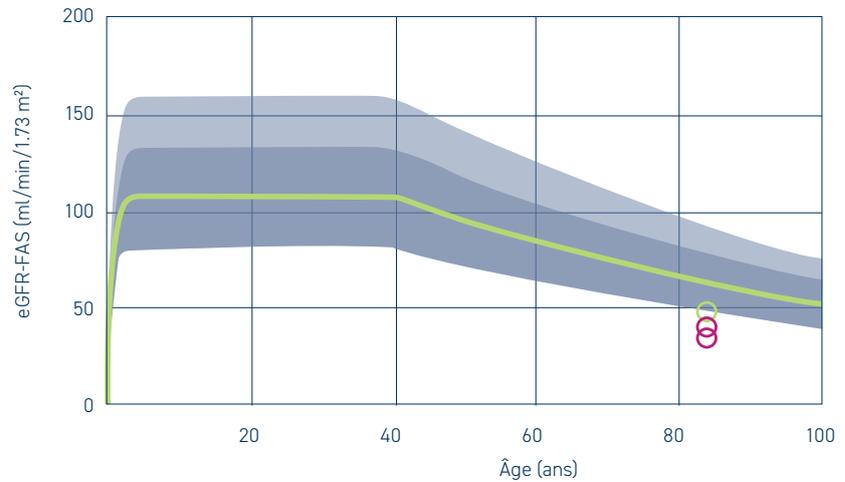


Fig. 1. Pour l'exemple de cas décrit ci-dessus d'un patient de 84 ans présentant une masse musculaire accrue pour son âge, il est apparu qu'avec des limites inférieures de la normale adaptées à l'âge, l'eGFR basé sur la cystatine C (cercle vert) était encore tout juste dans la normale, tandis que l'eGFR basé sur la créatinine (cercles rouges; différents points d'après différentes formules d'estimation) était réduit¹⁴. La surface teinte en bleu foncé correspond au domaine normal pour les limites inférieures de référence du GFR mesuré (la ligne verte indique les valeurs moyennes du GFR mesuré), tandis que la surface teinte en bleu clair correspond aux limites supérieures de référence des valeurs estimées de GFR.

APPRÉCIATION

Chez ce patient de 84 ans présentant une masse musculaire accrue pour son âge, l'eGFR basé sur la créatinine indiquerait un stade G3b suggérant la présence d'une IRC. L'eGFR obtenu à l'aide de la formule basée sur la cystatine C indique un stade CKD de G3a qui est cependant dans le domaine normal adapté à l'âge. Dans cette situation, il était surtout important de faire un test d'albuminurie. En second lieu, il fallait confirmer les résultats après un délai d'au moins trois mois. La détermination de l'eGFR basé sur la cystatine C a ensuite clarifié la situation et cette valeur a pu être jugée nettement plus probante que l'estimation basée sur la créatinine. Enfin, la consultation des valeurs normales d'eGFR adaptées à l'âge a permis de constater que la fonction rénale du patient se situe dans la norme pour son âge. En l'absence de maladies systémiques et d'albuminurie, ce patient ne présente pas de risque notablement accru de complications associées à la fonction rénale. Un contrôle après un an semble indiqué.

Ce cas souligne d'une part la disponibilité de valeurs normales d'eGFR adaptées à l'âge et d'autre part l'importance du dosage de cystatine C, surtout pour la confirmation d'une valeur légèrement réduite d'eGFR d'après la créatinine. Cela permet des choix thérapeutiques plus éclairés. C'est pourquoi une force opérationnelle commune de la National Kidney Foundation (États-Unis) et de l'American Society of Nephrology a recommandé de rendre le dosage de cystatine C accessible aux cliniciens en plus grande mesure, plus à temps et dans le cadre de la routine¹⁰.

MESSAGES PRINCIPAUX

1. En présence de valeurs réduites d'eGFR, il semble indiqué
 - A de faire un dosage de cystatine C,
 - B de faire un test d'albuminurie et
 - C de répéter les tests après un délai d'au moins trois mois.
2. Chez les personnes âgées, des valeurs normales adaptées à l'âge sont disponibles pour l'identification d'une fonction rénale réduite sans affecter le pronostic.
3. Ces valeurs normales adaptées à l'âge sont applicables chez les patients et patientes sans maladie systémique telle que p. ex. le diabète.
4. Cela permet une meilleure estimation du pronostic chez les patients et patientes à faible risque.

Références

- 1 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 2 Stevens, P.E.; Levin, A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013, 158, 825-830, doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- 3 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 4 Anonymous. eGFR Calculator. Available online: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (accessed on 15.4.2022).
- 5 Musso, C.G.; Oreopoulos, D.G. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 2011, 119 Suppl 1, p1-5, doi:10.1159/000328010.
- 6 Eriksen, B.O.; Stefansson, V.T.N.; Jenssen, T.G.; Mathisen, U.D.; Schei, J.; Solbu, M.D.; Wilsgaard, T.; Melsom, T. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int* 2016, 90, 404-410, doi:10.1016/j.kint.2016.03.021.
- 7 Stevens, L.A.; Coresh, J.; Greene, T.; Levey, A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006, 354, 2473-2483, doi:10.1056/NEJMra054415.
- 8 Hsu, C.Y.; Yang, W.; Parikh, R.V.; Anderson, A.H.; Chen, T.K.; Cohen, D.L.; He, J.; Mohanty, M.J.; Lash, J.P.; Mills, K.T.; et al. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med* 2021, 385, 1750-1760, doi:10.1056/NEJMoa2103753.
- 9 Williams, W.W.; Hogan, J.W.; Ingelfinger, J.R. Time to Eliminate Health Care Disparities in the Estimation of Kidney Function. *N Engl J Med* 2021, 385, 1804-1806, doi:10.1056/NEJMra2114918.
- 10 Delgado, C.; Baweja, M.; Crews, D.C.; Eneanya, N.D.; Gadegbeku, C.A.; Inker, L.A.; Mendu, M.L.; Miller, W.G.; Moxey-Mims, M.M.; Roberts, G.V.; et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021, doi:10.1681/ASN.2021070988.
- 11 Delanaye, P.; Pottel, H.; Glassock, R.J. Americanism in estimation of glomerular filtration rate equations. *Kidney Int* 2022, doi:10.1016/j.kint.2022.02.022.
- 12 Glassock, R.J. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 774-779; discussion 779-782, doi:10.1093/ndt/gft306.
- 13 Conte, G.; Minutolo, R.; De Nicola, L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 770-774; discussion 780-772, doi:10.1093/ndt/gft324.
- 14 Delanaye, P.; Jager, K.J.; Bokenkamp, A.; Christensson, A.; Dubourg, L.; Eriksen, B.O.; Gaillard, F.; Gambaro, G.; van der Giet, M.; Glassock, R.J.; et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* 2019, 30, 1785-1805, doi:10.1681/ASN.2019030238.

VIGNETTE DE CAS

Une semaine après avoir été atteinte de varicelle, une fillette de trois ans a subi trois fois de violentes crises de migraine avec vertige. Dans le cadre d'investigations complètes avec imagerie médicale et examens de laboratoire, le seul signe pathologique trouvé était un taux fortement accru de D-dimères, atteignant 9000 µg/l. Un incident thromboembolique a pu être exclu. Le taux de D-dimères contrôlé un an plus tard était toujours accru de façon inchangée. Une discussion du cas avec le laboratoire a conduit à un examen à la recherche d'anticorps hétérophiles, connus pour pouvoir perturber des tests immunologiques tels que le dosage des D-dimères. Le laboratoire a pu éliminer les anticorps hétérophiles de l'échantillon, après quoi le taux de D-dimères mesuré était dans la normale¹.

Dr scient. méd. Corina Risch
candidate FAMH biochimie clinique
corina.risch@risch.ch

**RÉSULTATS DE LABORATOIRE
NON PLAUSIBLES
LORS D'INTERFÉRENCES**

On obtient de temps en temps des résultats de laboratoire qui ne correspondent pas du tout aux constats cliniques. Cela peut être dû aux facteurs classiques hémolyse, ictérie et lipidémie, qui peuvent souvent être corrigés par un deuxième prélèvement sanguin. Dans le cas des tests immunologiques, il existe aussi des effets de perturbation par des facteurs interférents. Des anticorps hétérophiles, mais aussi des facteurs rhumatoïdes ou des protéines monoclonales peuvent être présents dans l'échantillon et fausser le test. Des anticorps hétérophiles, dirigés entre autres contre des antigènes d'autres espèces animales (p. ex. souris, chèvre, lapin, mouton, bovins) peuvent être trouvés dans le sang de personnes².

**SIGNIFICATION CLINIQUE ET
DIAGNOSTIQUE DES ANTICORPS
HÉTÉROPHILES**

Du point de vue purement clinique, la présence d'anticorps hétérophiles est sans importance. Cependant, les anticorps hétérophiles ont le potentiel de se lier à des anticorps d'origine animale entrant dans la composition de réactifs de tests immunologiques. Cette interférence peut causer de façon reproductible des résultats de laboratoire faussés, incompatibles avec les constats cliniques. Ces faux résultats peuvent parfois conduire à des mesures diagnostiques et/ou thérapeutiques coûteuses et inutiles, éventuellement avec des effets indésirables. Chez un patient ou une patiente ayant des anticorps hétérophiles, les résultats peuvent éventuellement être faussés pour plusieurs analytes individuels selon la méthode de test utilisée, puisque les mêmes formats de tests sont utilisés pour différents tests. Parmi les substances recherchées, tous les paramètres mesurés par test immunologique peuvent être concernés, p. ex. hormones, protéines, paramètres de sérologie des infections^{3,4}.

INTERFÉRENCES DUES AUX ANTICORPS HÉTÉROPHILES

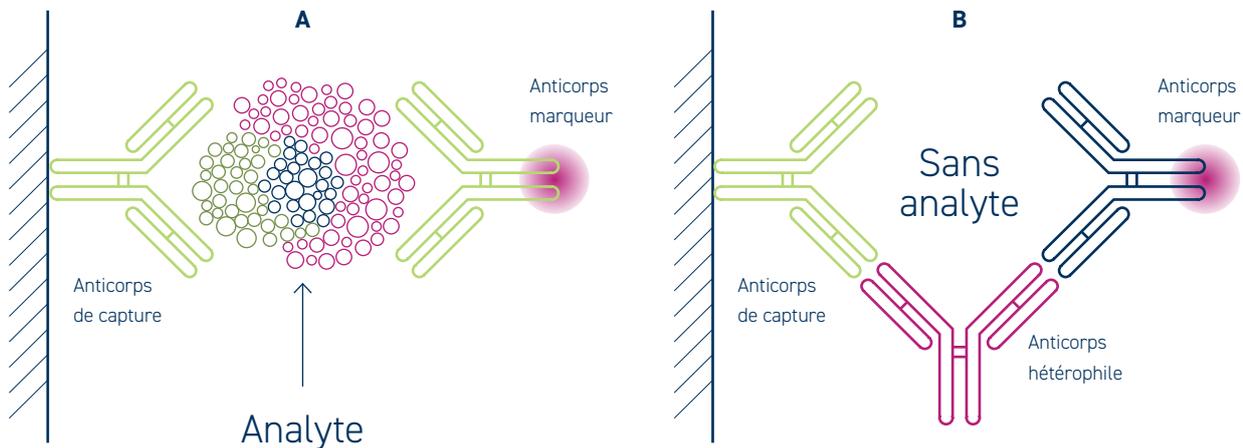


Fig. 1.

A montre un analyte lié en sandwich, d'un côté par l'anticorps de capture fixe et de l'autre côté par l'anticorps marqueur. Plus la quantité d'analyte dans l'échantillon est élevée, plus le signal de l'anticorps marqueur lié est fort.

B montre l'effet de l'anticorps hétérophile lié à la fois à l'anticorps de capture fixe et à l'anticorps marqueur. Il en résulte un signal de mesure alors que l'échantillon ne contient pas l'analyte.

CAUSES

Des anticorps hétérophiles peuvent se développer après des infections, après un contact immunologique avec des animaux, des molécules ou des fragments de molécules (p. ex. anticorps humanisés) d'origine animale, dans le cadre de phénomènes auto-immuns ou sans cause connue; ils sont alors détectables dans le sang². L'exemple sans doute le plus classique d'anticorps hétérophiles est celui des anticorps transitoirement présents lors d'une infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr. Dans le cadre du tableau clinique d'une mononucléose infectieuse, cette particularité est même exploitée pour des tests spécifiques correspondants.

FRÉQUENCE ET FAÇON DE PROCÉDER

La prévalence des anticorps hétérophiles jouant un rôle diagnostique n'est pas exactement connue, mais elle est sans doute plus élevée que supposé et devrait être de l'ordre des pourcentages. Dans la situation de tous les jours, nous ne recevons que très rarement une demande correspondante au laboratoire. C'est pourquoi, dans cet article, nous tenons à attirer l'attention sur ces phénomènes. Nous estimons

qu'il est important que les cliniciens et cliniciennes songent à la possibilité d'anticorps hétérophiles et se mettent en rapport avec le laboratoire lorsqu'ils sont confrontés à des résultats non plausibles. Le laboratoire dispose de protocoles permettant d'éliminer les anticorps hétérophiles et les facteurs rhumatoïdes d'un échantillon, de sorte à pouvoir effectuer le dosage souhaité sans interférences. Une autre stratégie diagnostique est de vérifier un résultat non plausible à l'aide d'une autre méthode. Le cas des anticorps hétérophiles est un exemple parmi beaucoup d'autres; il illustre la grande importance d'un échange étroit d'informations entre les cliniciens/cliniciennes et les spécialistes du laboratoire médical. Les efforts communs permettent de maîtriser avec succès les constellations diagnostiques exigeantes.

Références

- 1 Lippi G, Ippolito L, Tondelli MT, Favaloro EJ: Interference from heterophilic antibodies in D-dimer assessment. A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014, 25(3):277-279.
- 2 Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML: Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* 2022, 42(1):3-23.
- 3 Rauch P, ZA, Dankbar N., Specht C., Sperling D.: Assayoptimierung: Störeffekte bei Immunoassays erkennen und vermeiden. In: *Laborwelt - Das Biotechnologie Themenheft*. vol. 6: Laborwelt; 2005.
- 4 Dietrich CG, Stiegler H, Gressner AM, Matern S: Heterophile Antikörper, fehlende Kommunikation und das diagnostische Dilemma. *Medizinische Klinik* 2001, 96(9):539-544.

LE TAUX DE MÉTANÉPHRINES LIBRES PLASMATIQUES EN TANT QUE MARQUEUR DE TUMEURS SÉCRÉTANT DES CATÉCHOLAMINES (PPGL)

Dr rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
FAMH biochimie clinique et microbiologie
médicale (NF), EuSpLM
joerg.thumfart@risch.ch

PHÉOCHROMOCYTOME ET PARAGANGLIOME - PPGL

Les phéochromocytomes et les paragangliomes (PPGL) se développent à partir des cellules chromaffines médullosurrénales (pour 80 - 85%) ou à partir de ganglions sympathiques thoraciques, abdominaux ou pelviens (15 - 20%). Les tumeurs surrénales sont appelées «phéochromocytomes», les tumeurs extrasurrénales «paragangliomes». Les PPGL se distinguent surtout par une production excessive et incontrôlée de catécholamines et de leurs dérivés inactifs, les métanéphrines. La dynamique, la quantité et la composition des catécholamines libérées – et donc aussi les manifestations cliniques des tumeurs – peuvent fortement varier.

Dans le cadre des analyses médicales de routine, le dosage des métanéphrines est utilisé surtout pour exclure un PPGL chez les patients hypertendus. La métanéphrine (MN), la normétanéphrine (NMN) et la 3 méthoxytyramine (3 MT) (Fig. 1) sont dérivées des hormones actives adrénaline, noradrénaline et dopamine.

Dans la population générale, les PPGL sont un type rare de tumeur, avec une prévalence de 0,8 cas sur 100.000 personnes. Les patients et patientes atteints d'hypertension ont un risque accru de 0,2 - 0,6% de développer un PPGL; celui-ci est d'autant plus grand que les patients sont jeunes (1,7% chez les enfants). Le plus grand risque de PPGL existe chez les personnes présentant une mutation (héréditaire dans la majorité des cas). 30 - 40% des patients et patientes atteints d'un PPGL ont une prédisposition génétique. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 40 ans. La tumeur peut se développer initialement à n'importe quel âge. Les symptômes classiques (voir le Tab. 1) sont généralement observés lors d'un PPGL survenu spontanément. La suspicion d'un PPGL provient souvent du diagnostic différentiel chez les personnes atteintes d'hypertension réfractaire ou est établie lors d'une poussée hypertensive, car celle-ci peut être due à une libération soudaine de grandes quantités de catécholamines par une tumeur. Elle peut aussi être due à des médicaments (voir le Tab. 2). Environ un quart des cas diagnostiqués de PPGL le sont fortuitement dans le cadre d'examen des reins par imagerie médicale (incidentalomes surrénaux) et de nombreux cas ne sont détectés que dans le cadre d'une autopsie après le décès.

SIGNIFICATION CLINIQUE

La plupart des symptômes d'un PPGL sont peu spécifiques et la probabilité d'un diagnostic positif est faible. La présence d'un des symptômes mentionnés ci-dessous (Tab. 1) doit néanmoins faire envisager de premiers tests biochimiques à la recherche d'un PPGL, étant donné que les conséquences d'une tumeur non traitée peuvent souvent menacer la vie et qu'il faut distinguer les PPGL des autres causes de ces symptômes dans le cadre du diagnostic différentiel. De fortes libérations de catécholamines par un PPGL causent des poussées hypertensives susceptibles de conduire à de graves accidents cardio-vasculaires tels qu'hémorragie cérébrale ou mort subite cardiaque. Si une mutation héréditaire est identifiée en tant que cause de la tumeur, la maladie peut être diagnostiquée et traitée tôt chez les membres de la famille. À l'immédiat, l'administration de médicaments (alphanbloquants) permet de baisser le risque cardio-vasculaire. À part cela, une élimination chirurgicale de la tumeur permet souvent une guérison du patient ou de la patiente.

MÉTABOLISME DES AMINES BIOGÈNES

Pour le diagnostic des PPGL, le dosage des métanéphrines – et non celui des hormones actives – est mieux approprié à cause du métabolisme des catécholamines et à cause des différences métaboliques entre les cellules surrénales ou nerveuses saines et les cellules tumorales.

Dans les terminaisons nerveuses du système sympatho-adrénergique, le métabolisme des catécholamines s'effectue par l'enzyme monoamine oxydase (MAO). Dans la médullosurrénale, il s'effectue par l'enzyme MAO et par l'enzyme C-O-méthyltransférase (COMT). Les cellules d'un PPGL expriment en général excessivement l'enzyme COMT, mais ne produisent pas de MAO. Mais aussi bien dans les cellules saines que dans les cellules tumorales, les catécholamines sont stockées dans des vésicules intracellulaires et libérées uniquement par exocytose. Ce processus ne se déroule pas de façon

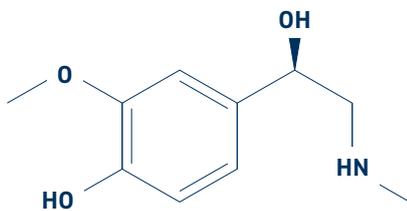
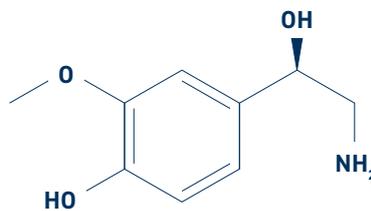
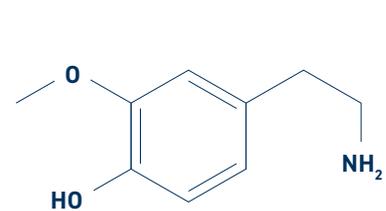
MÉTANÉPHRINE (MN)**NORMÉTANÉPHRINE (NMN)****3 MÉTHOXYTYRAMINE (3 MT)**

Fig. 1 : Structures chimiques des métanéphrines

constante; il cause donc souvent seulement des augmentations transitoires des taux sanguins. La production accrue de catécholamines dans les tumeurs entraîne ainsi, avec l'activité accrue de la COMT, une formation accrue de dérivés méthylés des amines biogènes, c'est-à-dire de métanéphrines. Parce que ces dérivés inactifs peuvent, contrairement aux hormones actives, diffuser hors de la cellule à travers la membrane cellulaire, ils sont libérés de façon constante dans la circulation sanguine (Fig. 2). Les sulfates correspondants sont ensuite rapidement formés dans les voies gastro-intestinales, puis évacués par voie rénale. La production excessive directement dans la tumeur et la libération constante dans la circulation sanguine/dans l'urine rendent les métanéphrines plasmatiques et urinaires particulièrement appropriées en tant que marqueurs spécifiques des PPGL.

SYMPTÔMES	FRÉQUENCE
Maux de tête	80%
Sueurs	71%
Palpitations	64%
Pâleur	42%
Nausées	42%
Tremblement	31%
Faiblesse	28%
Nervosité	22%
Dyspnée	19%
Douleurs thoraciques	19%
Symptômes de flush	18%

Tab. 1 : Symptômes les plus fréquents d'un PPGL

CLASSE DE PRINCIPES ACTIFS	EXEMPLES DE MÉDICAMENTS
Antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2	Métoclopramide, amisulpride, chlorpromazine, dropéridol
Bêtabloquants	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labétalol
Sympathomimétiques	Éphédrine, pseudoéphédrine, méthylphénidate, dexamphétamine
Analgésiques opiacés	Morphine, péthidine, tramadol
Inhibiteurs de la recapture de noradrénaline	Amitryptiline, imipramine
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)	Paroxétine, fluoxétine
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	Tranlycypromine, moclobémide
Glucocorticoïdes	Dexaméthasone, prednisone, hydrocortisone, bétaméthasone
Peptides	ACTH, glucagon
Myorelaxants	Suxaméthonium, tubocurarine, atracurium

Tab. 2 : Principes actifs pouvant déclencher une libération de catécholamines

ANALYSES DES AMINES BIOGÈNES

Il est apparu que les métanéphrines sont le biomarqueur le plus spécifique et le plus sensible pour le diagnostic ou le dépistage d'une tumeur sécrétant des catécholamines. De nombreuses études ont démontré la meilleure exactitude diagnostique du dosage des métanéphrines par rapport au dosage direct des catécholamines (Endocrine Society 2014). Il est donc généralement admis que les analyses des catécholamines sont devenues obsolètes dans le diagnostic différentiel des PPGL.

Concernant le terme « métanéphrines » utilisé par les laboratoires, il faut savoir qu'il s'agit d'un terme générique. Conformément aux directives actuelles, on distingue toujours les composants MN, NMN et 3 MT, qui sont exa-

minés séparément (fractionnés), chacun avec son propre résultat. Le dosage commun ne correspond plus aux exigences techniques actuelles. Il a également été démontré que le dosage des « métanéphrines totales », c'est-à-dire le dosage après séparation du groupe sulfate, n'apporte aucun avantage diagnostique par rapport au dosage des métanéphrines dites libres. Par conséquent, les analyses diagnostiques modernes et conformes aux directives sont basées sur le dosage des métanéphrines libres fractionnées (NMN, MN et 3-MT) dans le plasma.

Grâce à des procédés d'analyse de grande qualité tels que la CLHP avec détection par spectrométrie de masse (CL SM/SM) ou avec détection électrochimique (CL EC), la valeur diagnos-

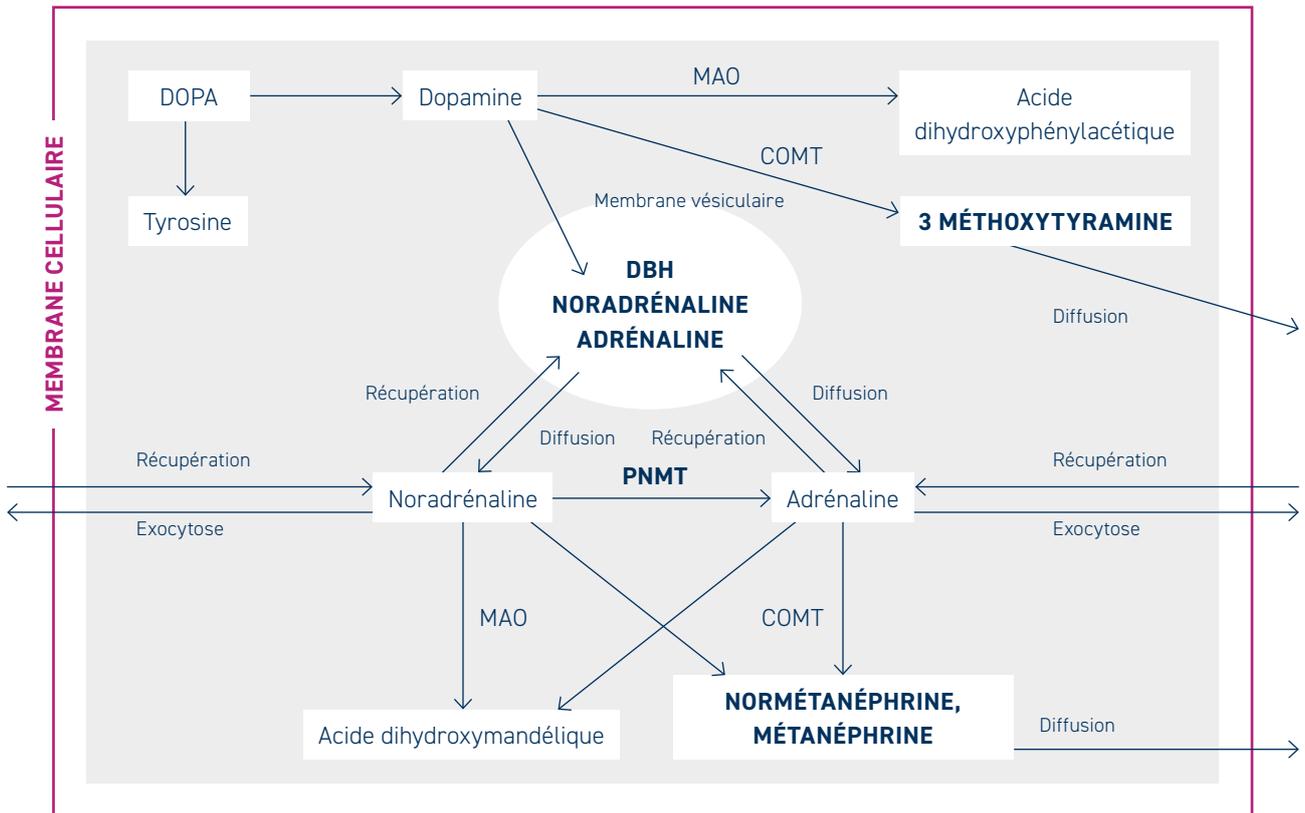


Fig. 2: Schéma simplifié du métabolisme des catécholamines dans une cellule chromaffine médullosurrénalienne.

(Abréviations: DOPA = 3,4 dihydroxyphénylalanine, MAO = monoamine oxydase, COMT = C O méthyltransférase, DBH = dopamine bêta hydroxylase, PNMT = phényléthanolamine N méthyltransférase)

tique du dosage des métanéphrines sur plasma ou sur urines de 24 h est presque la même. Les dosages effectués sur les deux types d'échantillons ont présenté de hautes sensibilités et spécificités de façon similaire. Les analyses du plasma sont toutefois légèrement supérieures à celles des urines pour le dosage des métanéphrines, mais cela présuppose une préparation optimale des patients et patientes. Lorsque celle-ci est impossible (p. ex. pas de prélèvement en position couchée), le dosage des métanéphrines plasmatiques perd son avantage diagnostique et l'analyse sur urines de 24 h constitue une alternative justifiée.

PRÉPARATION DES PATIENTS/PATIENTES, PRÉANALYTIQUE

Pour le dosage des amines biogènes, la préparation des patients/patientes et la préanalytique jouent un rôle particulièrement important. Aussi bien les aliments que les médicaments peuvent causer une élévation des amines biogènes; à cela s'ajoutent encore le stress et l'agitation physique.

De nombreux **médicaments** influencent le dosage des métanéphrines. Cela concerne en premier lieu les médicaments qui influencent directement la libération de catécholamines. Les sympathomimétiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO, les antihypertenseurs, les alpha-bloquants (voir le Tab. 2) et la L DOPA (dégradation en 3 MT) peuvent causer des résultats faux positifs par cette voie. Leur administration doit par conséquent être interrompue si possible pendant les huit jours précédant le dosage, ou remplacée par l'administration de médicaments sans interactions. Si un remplacement ou une interruption de la médication est impossible, ce fait doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats. L'utilisation des méthodes modernes a fortement réduit la possibilité d'interférences analytiques. Une altération directe du dosage de la NMN n'est observée plus qu'avec la metformine (résultats faussés vers le bas).

Les **aliments** susceptibles de fausser les résultats comprennent: bananes, chocolat, fromage et boissons caféinées. Ils doivent être évités avant le dosage (prélèvement sanguin à jeun le matin). Pour des détails plus approfondis, nous recommandons explicitement d'étudier la directive «Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (Endocrine Society 2014). Cet aspect est aussi traité dans des directives plus récentes (p. ex. Garcia-Carbonero 2021).

Lors du prélèvement sanguin pour le dosage des métanéphrines, il faut veiller surtout à un **environnement non stressant** pour le patient/la patiente afin d'éviter des résultats faussés vers le haut. Après la mise en place d'une voie veineuse, le patient ou la patiente doit rester allongé(e) dans le calme pendant 30 minutes avant la prise de sang toujours en position couchée. Un prélèvement de l'échantillon chez la personne assise accroît le risque de résultats faux positifs. Si des taux légèrement accrus de métanéphrines sont observés après un prélèvement en po-

ÉCHANTILLON	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ
Urines de 24 h	95 - 97%	69 - 91%
Plasma	89 - 100%	89 - 97%

Tab. 3: Performance diagnostique du dosage des métanéphrines lors d'un PPGL

ANALYSE	DOMAINE DE RÉFÉRENCE
Métanéphrine libre	<0.85 nmol/l
Normétanéphrine libre	< 1.39 nmol/l
Méthoxytyramine libre	<0.06 nmol/l

Tab. 4: Domaines de référence Dr Risch pour les métanéphrines libres plasmatiques

sition assise ou sans temps de repos, il faut toujours effectuer un deuxième test pour confirmation en respectant correctement la préanalytique requise.

Pour le dosage des métanéphrines sur plasma, il suffit de préparer rapidement l'échantillon et de l'envoyer réfrigéré au laboratoire; la durée de conservation avec réfrigération est de trois jours.

Pour un dosage pertinent des métanéphrines sur urine, le recueil des urines de 24 h doit être fait correctement et complètement, avec acidification. Des erreurs par le patient ou la patiente sont ici possibles et ne peuvent pas entièrement être compensées par détermination du quotient métanéphrines-créatinine.

DOMAINES DE RÉFÉRENCE ET APPRÉCIATION CLINIQUE DES RÉSULTATS D'ANALYSE

Aussi pour les composants analysés MN, NMN et 3 MT, les domaines de référence applicables aux sujets sains – aussi bien pour le plasma que pour l'urine – peuvent varier selon le collectif de référence et la conception des études. Ces domaines ont été largement comparés et évalués dans la littérature (Endocrine Society 2014). Cette évaluation inclut aussi les valeurs de référence utilisées chez Dr Risch (Tab. 4), provenant d'un collectif suisse.

Toutes les valeurs de référence indiquées pour le diagnostic différentiel, surtout lors d'une suspicion de PPGL, sont définies en privilégiant une sensibilité élevée. Cela signifie qu'en raison du potentiel de danger aigu associé aux PPGL et à cause du taux élevé de rémissions, l'interprétation du résultat de l'analyse doit fournir aussi peu de classifications faussement négatives que possible. Cela signifie toutefois qu'on accepte sciemment le risque d'un résultat faux positif. Pour les sensibilités

recherchées de >98 %, il faut compter jusqu'à 14 % de résultats faux positifs (Endocrine Society 2014). Il est démontré que la probabilité d'un PPGL augmente avec l'ampleur de l'écart par rapport au domaine limite.

Le type de métanéphrine dont le taux est accru permet des conclusions quant à la localisation. Les paragangliomes ne produisent pas de MN (seul le taux de NMN est accru), tandis qu'un phéochromocytome cause généralement des taux accrus de MN et de NMN. Lors des très rares tumeurs qui n'expriment excessivement que la dopamine, on trouve en conséquence uniquement des taux accrus de 3 MT. Dans de tels cas, il faut cependant toujours s'assurer que le patient ou la patiente ait évité les aliments riches en tryptophane et qu'une administration de médicaments à base de dérivés de dopamine ait été exclue.

En ce qui concerne les diagnostics PPGL, 25% des valeurs des marqueurs se trouvent juste au-dessus de la limite, tandis que 75% sont nettement plus élevées. Les erreurs dans le cadre de la préparation des patients/patientes (p. ex. aliments inappropriés) et dans le cadre de la préanalytique (p. ex. prise de sang chez la personne assise) sont la cause la plus fréquente de taux faux positifs. Elles peuvent généralement être exclues par un deuxième examen, cette fois réalisé dans des conditions correctes. Si les résultats restent inchangés, les investigations peuvent être approfondies par un test de suppression de la clonidine. La comparaison de deux résultats après un délai prolongé (au moins six mois) peut également apporter une clarification supplémentaire parce que la croissance d'une petite tumeur devrait être associée à une augmentation des taux. Si les tests révèlent toutefois des taux simultanément accrus de NMN et de

MN ou si un taux isolé est nettement accru (au triple de la valeur limite supérieure), la probabilité d'un résultat faux positif est faible chez une personne présentant clairement des symptômes. Le résultat biochimique est donc jugé anormal et les directives recommandent de procéder alors immédiatement à un examen par imagerie pour trouver la tumeur. Dans les cas limite positifs, on donnera la préférence aux analyses de confirmation.

Pour finir, je tiens à remercier C. Seger et C. Timm pour l'établissement de cette analytique chez Dr Risch.

Références

Grouzmann E, Zulewski H. Diagnostik und Behandlung Phäochromozytom. Schweiz Med Forum 2017; 17 (37): 790-796.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1915-1942.

¹<https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>

Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, Langton K, Tsourdi E, Pęczkowska M, Fliedner S, Deutschbein T, Megerte F, Timmers HJLM, Sinnott R, Beuschlein F, Fassnacht M, Januszewicz A, Lenders JWM. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. Clin Chem. 2018; 64: 1646-1656.

Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, Alvarez-Escola C, Arístegui M, Bella-Cueto MR, Ferrer-Albiach C, Hanzu FA. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol; 2021; 23(10): 1995-2019.

26 SYMPOSIUM SUR LE DIAGNOSTIC

TOUT ÉVOLUE ?

Formation continue médicale sous le patronat
de la Chambre médicale liechtensteinoise,
de l'Association des médecins de Werdenberg-
Sarganserland et de l'Université privée
de la principauté du Liechtenstein

Après une pause de deux ans, nous avons le plaisir de vous annoncer la tenue du 26^e symposium sur le diagnostic. La traditionnelle formation permanente pour médecins se déroulera le

jeudi

2 JUIN 2022

au SAL à Schaan

15h00 - 18h45 et sera suivie d'un **APÉRO «RISCH»**

Avec le thème de cette année «Tout en mutation?», nous abordons l'une des rares constantes de la vie: le changement. Phénomène complexe et multicausal, il apparaît tour à tour comme la cause et l'effet d'innovations révolutionnaires, d'améliorations essentielles et de nouvelles connaissances dans la médecine et la science. Six intervenantes et intervenants de haut niveau dans les domaines de l'endocrinologie, de la médecine de laboratoire, de l'infectiologie, de la cardiologie et de la médecine interne générale évoqueront ce qui pousse au changement et les visages qu'il peut prendre.

Nous espérons que vous y participerez.

Nous attendons votre inscription d'ici au 30 mai 2022.



Merci beaucoup à nos partenaires et sponsors

Programme

- | | |
|-------------------|--|
| 15h00 - 15h05 | Allocution de bienvenue |
| 15h05 - 15h35 | Gestion pratique des lipides – mise à jour
par le Prof. Dr méd. Christoph Säly, médecin spécialiste en médecine interne, endocrinologie et cardiologie |
| 15h35 - 16h05 | Noncommunicable diseases ; où allons-nous ? Perspective globale
par le Prof. Dr méd. Harald Renz, professeur d'université et directeur de l'Institut de médecine de laboratoire, UKGM |
| 16h05 - 16h35 | Traitement antibiotique personnalisé
par le Prof. Dr méd. Andreas Widmer, médecin-chef adjoint émérite de la Clinique d'infectiologie et chef du service d'hygiène hospitalière, Hôpital universitaire de Bâle |
| 16h35 - 17h15 | Pause |
| 17h15 - 17h45 | Le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde en plein changement de paradigme ?
par le Prof. Dr méd. Christian Müller, médecin-chef et directeur de la recherche clinique et de la cardiologie hospitalière, Hôpital universitaire de Bâle |
| 17h45 - 18h15 | Clinical Reasoning: méthodes et pièges dans les soins de base
par le Dr méd. Stefan Markun, spécialiste en médecine interne générale, Institut de médecine de premier recours, Hôpital universitaire de Zurich |
| 18h15 - 18h45 | Transformation numérique dans le système de santé. Le phénomène au-delà des applications de santé et des appareils de mesure intelligents.
par le Prof. Dr Andréa Belliger, co-directrice IKF, prorectrice de la Haute école de pédagogie de Lucerne |
| À partir de 18h45 | Apéro «Risch» |

ÉVÉNEMENTS À VENIR

JUIN 2022

02.06.2022 15h00 - 18h45

SAL – Saal am Lindaplatz

Landstrasse 19, 9494 Schaan, Liechtenstein

26^e SYMPOSIUM SUR LE DIAGNOSTIC

La formation permanente traditionnelle pour les médecins de Suisse, du Liechtenstein et d'Autriche

08.06.2022 13h30 - 16h30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

APRÈS-MIDI DE DÉCOUVERTE

Formation technicien ou technicienne en analyses biomédicales ES

16.06.2022 19h00 - 20h30

Hotel Thurgauerhof,

Thomas-Bornhauser-Strasse 10, 8570 Weinfeld

STI MALADIES SEXUELLEMENT

TRANSMISSIBLES

Formation permanente pour les professionnels de la santé

23.06.2022 - 25.06.2022

Olma Messen, Splügenstrasse 12, 9008 St-Gall

CONGRÈS ANNUEL GYNÉCOLOGIE SUISSE

Découvrez l'univers des laboratoires du groupe Dr Risch à notre stand.

AOÛT 2022

25.08.2022 19h00 - 20h30

Hotel Blumenstein, Oberstadtstr. 4, 8500 Frauenfeld

DE LA MÉDECINE LÉGALE À

LA CRIMINALISTIQUE MODERNE

Formation permanente pour les professionnels de la santé

SEPTEMBRE 2022

15.09.2022 19h00 - 20h30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

MALADIES AFFECTIVES : QUAND LA PEUR ET LA CONTRAINTE DÉTERMINENT LA VIE

Formation permanente pour les professionnels de la santé

21.09.2022 13h30 - 16h30

Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

APRÈS-MIDI DE DÉCOUVERTE

Technicien ou technicienne en analyses biomédicales ES

22.09.2022 19h00 - 20h30

Spital Linth, Gasterstrasse 25, 8730 Uznach

POURQUOI EST-CE QUE JE RÉAGIS COMME ÇA ?

Atelier de communication

Formation permanente pour les professionnels de la santé

29.09.2022 19h00 - 20h30

Rérestaurant Schönbühl,

Ungarbühlstrasse 4, 8200 Schaffhausen

MALADIES AFFECTIVES : QUAND LA PEUR ET LA CONTRAINTE DÉTERMINENT LA VIE

Formation permanente pour les professionnels de la santé

Aperçu de tous
les événements
actuels



Créer des savoirs et construire l'avenir – ces éléments font depuis toujours partie de la philosophie d'entreprise du groupe Dr Risch.

En tant qu'entreprise ayant le souci de ses responsabilités, Dr Risch s'engage activement dans la formation de cadres et professionnels en médecine de laboratoire.

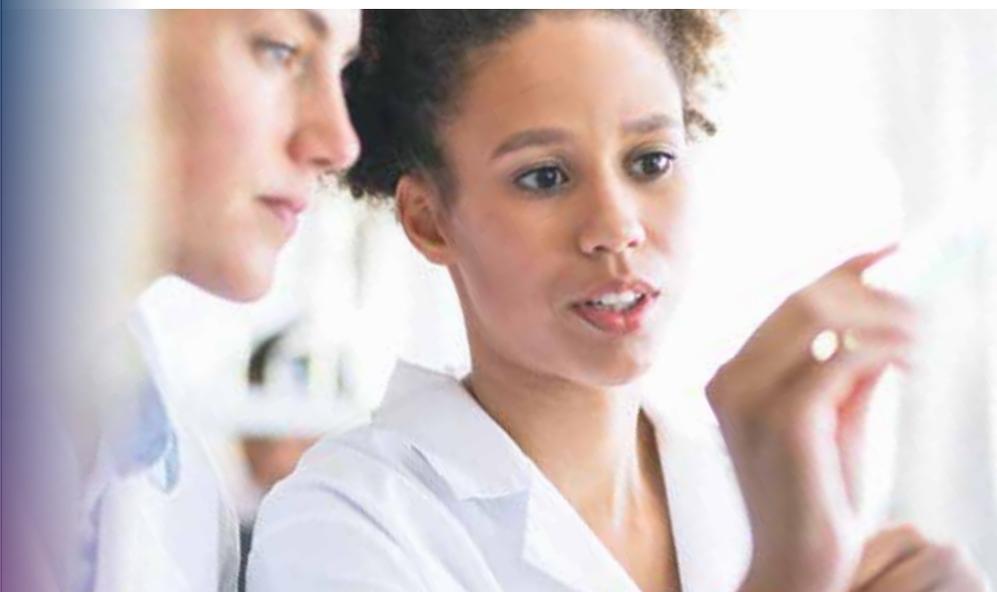
Notre personnel se perfectionne en continu, ce qui nous permet de proposer à nos clientes et clients non seulement une analytique de routine ultramoderne, mais aussi l'analytique spéciale de haut niveau.

Dr Risch est un site de formation privilégié pour la formation de TAB et le programme académique de la FAMH.

Dans son propre laboratoire de formation, les futurs AM peuvent se préparer à la procédure de qualification dans le cadre d'entraînements pratiques. Le laboratoire de formation est également à la disposition des AM et des équipes de cabinets médicaux pour des formations continues spécifiques.

Nous sommes heureux de transmettre nos connaissances spécialisées lors de congrès nationaux et internationaux. Dr Risch propose régulièrement des formations permanentes destinées aux médecins, TAB, AM, AM en formation ainsi qu'aux professionnels de la médecine, et organise chaque année le symposium sur le diagnostic pour les médecins de Suisse, du Liechtenstein et d'Autriche.

ENGAGÉ DANS LA FORMATION



SCÈNES DU QUOTIDIEN D'UN CANDIDAT FAMH

La FAMH (*Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum*), à ne pas confondre avec la FMH, est l'Association des laboratoires médicaux de Suisse. Elle est notamment responsable de l'organisation et de la surveillance de la filière de formation postgraduée de spécialiste en médecine de laboratoire en Suisse. Cette compétence a été confiée à la FAMH par l'Académie suisse des sciences médicales. La formation postgraduée de spécialiste en médecine de laboratoire s'effectue en cours d'emploi et s'articule autour de cinq disciplines: chimie clinique, microbiologie médicale, immunologie clinique, hématologie et génétique médicale. Chaque candidate/candidat doit choisir une discipline comme matière principale et peut éventuellement inclure une ou maximum deux matières secondaires dans sa formation postgraduée. La génétique médicale constitue une exception à cet égard. Cette spécialité ne peut être suivie qu'en matière principale, sans matières secondaires supplémentaires.

Virginia Grünig
Candidate FAMH
Microbiologie médicale
Dr Risch
virginia.gruenig@risch.ch

Andreas Hemmerle
Candidat FAMH
Chimie clinique
Dr Risch
andreas.hemmerle@risch.ch

Pour qu'une candidate ou un candidat soit admis à la formation postgraduée, elle ou il doit être titulaire d'un master ou d'un doctorat en médecine humaine, dentaire ou vétérinaire, en chimie, en biochimie, en pharmacie ou en biologie moléculaire, et passer un examen d'admission. Lors de l'examen d'admission, les connaissances de base des candidates et candidats sont évaluées par des expertes et experts de toutes les disciplines susmentionnées.

La formation postgraduée se déroule ensuite dans un ou plusieurs des 130 lieux de formation postgraduée actuellement reconnus en Suisse. Quatre sites de laboratoire du groupe Dr Risch: Pregassona, Vaduz, Buchs et Berne, sont reconnus comme lieux de formation postgraduée par la FAMH. Actuellement, dix personnes sont employées par le groupe Dr Risch pour la formation postgraduée dans les domaines de la chimie clinique, de la microbiologie médicale, de l'immunologie clinique et de la génétique médicale. Pour réussir leur formation postgraduée, les candidates et candidats doivent travailler et acquérir des connaissances durant au moins un an au laboratoire d'un hôpital universitaire ou cantonal. Là aussi, il existe un régime spécial pour le domaine de la génétique médicale. Une durée minimale de 18 mois est exigée pour l'année externe. L'année externe permet aux candidates et candidats de se faire une idée des processus d'un grand laboratoire hospitalier et de nouer des contacts importants avec des médecins ainsi que d'autres spécialistes de la médecine de laboratoire. Dans une démarche interdisciplinaire, les candidates/candidats FAMH doivent également suivre un CAS en médecine de laboratoire à l'Université de Zurich ou de Genève, qui se divise en trois blocs thématiques: Fondement scientifique et organisation de la médecine de laboratoire, Gestion de laboratoire et Procédure diagnostique. La formation d'au moins quatre ans se termine par un examen final devant une commission d'expertes et experts de la FAMH. Deux experts en la matière examinent pendant une heure, sous forme orale, les connaissances des candidates et candi-

dates dans leur matière principale. Les éventuelles matières secondaires sont examinées pendant une demi-heure, et là aussi, c'est un organe spécialisé composé d'expertes/experts de la discipline concernée qui fait passer l'examen.

APERÇU DU QUOTIDIEN D'UN CANDIDAT FAMH AU LABORATOIRE DR RISCH (BUCHS)

Ma journée de travail commence par la validation médicale des résultats d'analyse générés la veille par l'équipe du soir. Les cas urgents ont déjà été validés par le ou les médecins de service de la veille entre 20 h et 21 h. Lors de la validation, la plausibilité des résultats d'analyse est vérifiée. Cela implique la prise en compte des valeurs antérieures et des éventuelles données cliniques des patientes et patients. Certains résultats d'analyse font l'objet d'un commentaire ou d'un diagnostic, les résultats non plausibles sont répétés et, en cas de valeurs non plausibles répétées, ils donnent lieu à une discussion avec le demandeur/la demandeuse. Grâce à la validation des résultats, un candidat/une candidate FAMH entre en contact avec quasiment tout le spectre d'analyses de sa matière principale. De quoi offrir la possibilité d'apprendre les différentes analyses ainsi que leurs rapports de cause à effet à l'aide d'exemples pratiques et d'en discuter avec les formatrices et formateurs (porteuses et porteurs du titre FAMH).

Compte tenu du nombre élevé de porteuses du titre et porteurs du titre FAMH au sein du groupe Dr Risch, nous, les candidats, avons toujours un interlocuteur à notre disposition, même sur plusieurs sites. En tant que candidate/candidat FAMH, on donne des renseignements par téléphone et par e-mail en réponse à des demandes de clients concernant des analyses de laboratoire et leurs interprétations. Là aussi, nous avons toujours en réserve les porteuses du titre et porteurs du titre FAMH, auxquels nous pouvons transmettre les demandes et en discuter ensemble. Le quotidien d'une candidate FAMH/d'un candidat FAMH comprend aussi des projets qui englobent tout ce qui se passe dans le fonctionnement d'un laboratoire médical, de l'adaptation des valeurs de référence à l'introduction de nouveaux appareils d'analyse, en passant par la mise en œuvre de procédures basées sur de nouvelles directives. La possibilité de m'impliquer dans les tâches des places de travail du laboratoire me donne un aperçu de la routine et me permet de découvrir des problèmes et défis qui ne sont pas manifestes dans la théorie pure. Outre l'apprentissage par la pratique, je peux également prendre le temps d'apprendre par moi-même, que ce soit dans des manuels et des revues spécialisées ou en participant à des formations continues.

APERÇU DU QUOTIDIEN D'UNE CANDIDATE FAMH EN ANNÉE EXTERNE (CHUV | CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS)

Ma journée à Lausanne débute habituellement par le traitement des hémocultures positives de la nuit précédente. Pour la validation médicale et la traçabilité des hémocultures positives, chaque cas est consigné dans un document séparé. Toutes les données cliniques pertinentes du dossier du patient y sont résumées. En outre, le nombre d'hémocultures prélevées est consigné, ainsi que le nombre d'hémocultures positives, l'existence ou non de résultats antérieurs et les analyses supplémentaires encore en suspens. Les résultats sont ensuite transmis directement par téléphone au médecin traitant. Puis il y a la validation médi-

cale du reste de la routine. Pendant la validation, on est également la personne de contact pour les questions éventuelles du laboratoire et on décide de la marche à suivre en cas de doute ou on consulte la formatrice/le formateur. Tous les résultats importants sont notés, comme pour les hémocultures, et les informations cliniques sont résumées afin de pouvoir être communiquées ultérieurement aux infectiologues.

Au cours de l'année externe, les aspects cliniques jouent également un rôle central en plus du diagnostic de laboratoire. On apprend à le faire en rassemblant les informations cliniques de cas intéressants et en discutant des résultats avec les autres porteuses du titre et porteurs du titre FAMH. De plus, un échange entre les FAMH et les infectiologues de l'hôpital a lieu tous les jours à 14 h au CHUV. Tous les résultats des hémocultures ainsi que les cas importants de la journée sont communiqués et discutés lors de cette réunion. En outre, diverses réunions et formations continues du service de microbiologie et d'infectiologie ont lieu durant la semaine, au cours desquelles des sujets spécifiques sont abordés ou des cas difficiles sont présentés et discutés.

En conclusion, on peut dire que le groupe Dr Risch propose une formation postgraduée FAMH extrêmement instructive, variée et passionnante dans toutes les disciplines, qui est en outre complétée de manière optimale par l'année externe.

LE POCT

DANS LE QUOTIDIEN DES CABINETS MÉDICAUX

DE QUOI S'AGIT-IL ?

Sandrine Starck
Sales Representative
sandrine.starck@risch.ch

POCT est une abréviation signifiant «Point of Care Testing». Il s'agit d'un diagnostic immédiat au plus près du patient. Une méthode qui permet un diagnostic rapide sans charge de travail importante. L'«étalon-or» du laboratoire ne sera certainement jamais atteint, pourtant cette méthode mérite néanmoins une place dans chaque cabinet.

COMMENT FONCTIONNE LE POCT ?

Il s'agit d'appareils plus ou moins petits dotés d'une grande technologie. La plupart fonctionnent avec des réactifs sous forme de cassettes. Seules quelques gouttes de sang ou d'urine sont nécessaires. Le résultat est connu très rapidement pour certaines analyses et en quelques minutes pour celles qui sont plus compliquées, comme par exemple les marqueurs cardiaques. Les analyses les plus simples ne nécessitent pas une grande intendance. Les professionnels de la santé sont formés à l'utilisation de ces appareils.

DR RISCH FAIT LA DIFFÉRENCE !

Le groupe Dr Risch se distingue comme étant le seul grand laboratoire à disposer résolument d'une équipe POCT avec un FAMH à sa tête.

Le comité de pilotage du POCT se compose de cinq membres permanents, comprenant chacun un responsable du POCT, un spécialiste des TIC, un spécialiste technique, une responsable qualité et une Sales Representative. Le comité central a pour tâche de définir la stratégie de POCT de l'entreprise. Notamment, il détermine les appareils ou les analyses qui seront proposés aux différentes clientes et clients. Le comité de pilotage est donc responsable de l'évaluation et de la vérification des appareils du POCT, de la qualité des résultats et de la compatibilité avec le système informatique du cabinet médical ou de la clinique. Il coordonne également l'élaboration de contrats avec les différents partenaires ainsi que fournisseuses et fournisseurs de même que l'achat des appareils, réactifs et matériels nécessaires à l'utilisation des appareils du POCT. En outre, il organise le support clientèle pour les appareils du POCT grâce à une hotline ou par e-mail.

QUELS SONT LES APPAREILS PROPOSÉS ?

Douze appareils provenant des fournisseurs les plus renommés sont à la disposition de notre clientèle. Ils sont tous vérifiés de manière centralisée par le laboratoire Dr Risch. Ainsi, Dr Risch se porte garant de la qualité analytique des appareils recommandés.

Les appareils sont proposés à la location et, pour la plupart, également à la vente. Ils sont installés par des spécialistes et les professionnels de la médecine bénéficient d'une formation de qualité. Afin de pouvoir utiliser les appareils en toute tranquillité, un contrat de maintenance est inclus dans l'offre de location. De surcroît, un accès à des offres attrayantes de réactifs et de tests de contrôle de la qualité est proposé aux clientes et clients du groupe Dr Risch.

LABCUBE, PETIT ET INTELLIGENT

Dr Risch travaille en exclusivité avec la firme LabCube, le leader en matière de raccordement d'appareils du POCT. Sa petite box du même nom, très discrète, permet la communication des données entre les appareils de laboratoire et le logiciel du cabinet médical. Jusqu'à dix appareils peuvent être raccordés à un LabCube. Tous les appareils proposés à notre clientèle sont connectables. Grâce à la collaboration avec LabCube, les clientes et clients de Dr Risch profitent de prix exceptionnellement abordables pour une connexion rapide et simple.



Dr phil. II Fabrice Stehlin, Tihomir Djuric, Beatrice Amann, Manuel Seiler et Sandrine Starck

Le Dr phil. II Fabrice Stehlin, chef de projet du groupe Dr Risch, FAMH en chimie clinique, hématologie (BS) et immunologie (BS), est également responsable de l'équipe du POCT. Il est le garant de la qualité scientifique et médicale des résultats.

Le spécialiste technique, **Djuric Thomic**, dispose d'une vaste et longue expérience dans le domaine des POCT. Le spécialiste technique est responsable de l'installation des POCT sur place, de leur maintenance et de la formation des clientes et clients. Il est également l'interlocuteur pour Disposan. Avec le spécialiste scientifique, il est impliqué dans le support clientèle et, avec le spécialiste des TIC, il est responsable du raccordement du POCT aux différents systèmes informatiques.

La responsable qualité du POCT **Beatrice Amann** est responsable de l'évaluation et de la vérification correctes de tous les POCT définis dans la stratégie de l'entreprise. Elle gère de manière centralisée la documentation de tous les appareils du POCT (évaluation et vérification, instructions de test et d'appareils) et l'actualise régulièrement. Le laboratoire de formation de Vaduz dispose d'au moins un modèle de chaque appareil. La responsable qualité du POCT organise et coordonne également le support clientèle en étroite collaboration avec le spécialiste technique et le fournisseur de matériel médical Disposan.

Le spécialiste des TIC du POCT **Manuel Seiler** est diplômé en informatique et dispose d'une longue expérience dans le domaine de la médecine de laboratoire. Le spécialiste des TIC du POCT est compétent pour la communication dans le domaine clinique. De plus, il est responsable du choix stratégique de l'équipement informatique.

La Sales Representative **Sandrine Starck** a une formation d'assistante en soins et santé communautaire et a également acquis beaucoup d'expérience dans le domaine de la médecine de laboratoire. Elle propose à ses clientes et clients des conseils et un suivi sur mesure. Elle sait conseiller sa clientèle, en fonction des besoins, sur le type d'appareils et leur intégration dans le cabinet médical. Elle forme ses collègues du service externe afin que les clientes et clients soient conseillés, avec beaucoup de compétence, à l'échelle du groupe.

**VOTRE NUMÉRO POUR TOUT
CE QUI A TRAIT AU POCT
+41 58 523 37 00**

Pour toute question concernant le POCT, comme les contrôles de la qualité, les commandes de réactifs, la suppression des dysfonctionnements, notre support POCT se tient volontiers à votre disposition !

Pour la réalisation de projets de cabinets médicaux, notre Sales Representative est à votre service en tout temps.



Votre laboratoire –
aujourd'hui et demain

RISCH.CH

- Laboratoire
- Centre de prélèvement

CONTACT