

# 94 Ri VIEW

Analyses du liquide  
céphalo-rachidien

RUMA – diagnostic des  
drogues

Lipoprotéine(a)

**CASES: CLINICAL LABORATORY  
PROBLEM SOLVIN**

# SOMMAIRE

- 3** Éditorial  
Le diagnostic en phase avec son temps
- 4** RUMA – prélèvement d'urine sous contrôle visuel :  
est-ce nécessaire ?  
Dr rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
- 9** Interview  
La Médecine de laboratoire basée sur les symptômes  
Comment naît une nouvelle plateforme ?  
Prof. Dr méd. Harald Renz  
Prof. Dr Lorenz Risch  
Dr Daniel Caminada
- 12** Analyses du liquide céphalo-rachidien un examen  
essentiel lors d'affections neurologiques  
Dr rer. nat. Thomas Lung
- 19** Comment les marqueurs pharmacogénétiques  
peuvent-ils empêcher le risque d'effets  
indésirables des statines ?  
Prof. Dr méd. Stefan Russmann  
Sarah Parejo
- 22** Fièvre Q  
Virginia Grünig  
Dr med. Florian Desgranges
- 25** Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*  
chez un patient atteint du sida  
Virginia Grünig  
Dr med. Florian Desgranges
- 28** La lipoprotéine (a) : un paramètre à évaluer  
une fois durant la vie  
Manon Beauman, PhD
- 31** Le POCT dans un environnement client complexe  
Manuel Seiler
- 33** Bienvenue au laboratoire de formation de  
Dr Risch, à Vaduz  
Madeleine Helfenberger
- 36** Rétrospective  
26<sup>e</sup> symposium sur le diagnostic  
Communications & Marketing  
Groupe Dr Risch
- 37** 27<sup>e</sup> symposium sur le diagnostic  
Non-communicable diseases –  
importance pour la pratique  
Communications & Marketing  
Groupe Dr Risch
- 38** Upcoming Events  
Communications & Marketing  
Groupe Dr Risch
- 39** Enquête clients 2022  
Communications & Marketing  
Groupe Dr Risch

## RiVIEW 94 – Novembre 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 \*

# LE DIAGNOSTIC EN PHASE AVEC SON TEMPS

Chère lectrice, cher lecteur,

On pourrait certes être tenté de parler, dans le RiVIEW 94, des changements tarifaires affectant la médecine de laboratoire ou de la poursuite de la pandémie de Covid-19, mais nous vous présentons dans ce numéro des informations instructives sur l'ensemble du spectre de la médecine de laboratoire. Vous en apprendrez plus sur les possibilités actuelles en matière de diagnostic du liquide céphalo-rachidien, la question de la nécessité d'un contrôle visuel lors de l'émission d'urine pour le diagnostic des drogues par RUMA et la raison pour laquelle le dosage de la lipoprotéine (a) devrait être effectué au moins une fois au cours de la vie adulte.

En outre, trois cas tout aussi actuels et passionnants de notre série «Clinical Laboratory Problem Solving» sur les thèmes de la réduction des risques grâce aux marqueurs pharmacogénétiques, du diagnostic de la fièvre Q chronique et de la pneumonie chez un patient atteint du SIDA complètent ce numéro.

## **DONNEZ-NOUS VOTRE AVIS**

De plus, nous vous encourageons vivement à participer, en novembre, à notre prochaine enquête auprès de la clientèle. Grâce à votre expérience et à votre évaluation, vous apportez une contribution précieuse au développement de Dr Risch en fonction des attentes des clientes et des clients. Pour la première fois, nous réalisons ce sondage en ligne – effectué à l'échelle du groupe – avec un partenaire externe spécialisé: Empiricon SA de Berne. Veuillez utiliser cette plateforme pour un échange d'idées avec Dr Risch.

## **VOUS ÊTES CORDIALEMENT INVITÉ(E)**

Nous avons le grand plaisir de vous annoncer le 27<sup>e</sup> symposium sur le diagnostic de Dr Risch, qui aura lieu le 9 mars 2023 au SAL de Schaan sur le thème «Non-communicable diseases – importance pour la pratique». Une invitation personnelle suivra prochainement.

Nous vous souhaitons beaucoup de plaisir à la lecture de ce nouveau numéro de RiVIEW.

Restez en bonne santé!

Meilleures salutations



Dr méd. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr méd. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

# RUMA - PRÉLÈVEMENT D'URINE SOUS CONTRÔLE VISUEL: EST-CE NÉCESSAIRE ?

Dr rer. nat. Jörg Oliver Thumfart  
FAMH chimie clinique et  
microbiologie médicale (dom. sec.), EuSpLM  
Dr Risch  
joerg.thumfart@risch.ch

## REMARQUE PRÉLIMINAIRE

Cet article ne discute pas les aspects techniques des analyses de dépistage de drogues ou les problèmes analytiques de ces examens. Il porte sur l'obtention d'échantillons valides pour ce dépistage de drogues sur urine.

## DÉPISTAGE DE DROGUES SUR URINE

L'urine est le meilleur échantillon biologique pour un dépistage de drogues. Du point de vue de l'analyse, l'urine est moins complexe que p. ex. le sérum, et donc moins sujette à des interférences par des substances inattendues. De plus, son obtention est simple (sans blessure), ce qui permet son obtention aussi par un personnel non médical (p. ex. dans des établissements sociaux ou au lieu de travail). Les concentrations atteintes sont plus élevées dans l'urine que dans le sang. Les substances en question y sont donc plus longtemps détectables (Ill. 1).

## RELATION MÉDECIN-PATIENT(E) DANS LE CONTEXTE DE LA TOXICOMANIE

Un patient ou une patiente aura généralement le même intérêt que son médecin traitant. Le patient ou la patiente souffre de symptômes et attend du médecin un traitement adéquat et une guérison. Il ou elle est disposé(e) à y contribuer largement. Pour le patient ou la patiente, le médecin est sa personne de confiance et son aide sur la voie de la guérison. Dans le domaine de la toxicomanie, la situation peut être différente: il est possible que ni le traitement, ni le choix du médecin ne soient volontaires. On obtient des informations volontairement faussées et rencontre des tentatives de tricherie. Pourquoi? Le patient ou la patiente perçoit le problème d'une «dépendance» autrement que l'entourage. La personne en charge ou le médecin est donc considéré(e) comme une personne ennemie. Souvent, le traitement n'est pas dû à la conscience d'avoir un problème médical, mais imposé par l'employeur ou par une autorité. Les patients et patientes ont aussi beaucoup à perdre: par exemple le permis de conduire, l'emploi, la garde des enfants, etc. La perspective d'une personne dépendante à des substances conduit alors souvent à la conclusion qu'un résultat positif au test doit être évité par tous les moyens.

## MANIPULATION DES URINES

Il existe donc le problème de devoir empêcher les tentatives de tricherie dans le cadre de l'obtention d'échantillons d'urine pour le dépistage de drogues. Ceci est souvent tenté au moyen d'un contrôle visuel direct. Cette approche est pénible aussi bien pour le patient/la patiente (stress psychique pouvant aller jusqu'à bloquer la miction) que pour la personne chargée du contrôle. Cela cause aussi des difficultés organisationnelles parce qu'il faut une personne du même sexe pour cette tâche. La plupart des toxicomanes (~70 à 80 %) sont des hommes, tandis que la plupart du personnel des cabinets médicaux sont des femmes. Il existe aussi d'excellentes descriptions et instructions expliquant comment tromper le contrôle visuel. Cela comprend entre



Fig. 1 : Détectabilité de drogues dans différentes matières biologiques

autres des kits commerciaux de tricherie (systèmes portés en ceinture avec tubulure vers un pénis artificiel), un préservatif rempli d'urine d'une autre personne, introduit dans l'anus ou dans le vagin, ou même l'introduction d'urine « clean » d'une autre personne dans la vessie à l'aide d'un cathéter. La qualité du contrôle visuel est également affectée par la configuration des locaux sur place ou par d'autres tâches de la personne qui contrôle (il faut bien que le fonctionnement du cabinet médical reste assuré).

Il existe donc divers moyens de fournir une autre urine sans trop risquer d'être pris sur le fait, même avec un bon contrôle visuel. Le contrôle visuel n'est donc pas à la hauteur du temps du point de vue scientifique et technique.

À part la substitution d'urine, il existe d'autres approches de manipulation. Elles comprennent p. ex. la dilution – interne (par consommation excessive d'eau) ou externe (par ajout d'eau ou ajout d'urine d'une autre personne) – visant à diluer la drogue éventuellement présente de sorte à rester sous le

seuil de détection du test. Autre approche : la manipulation chimique, p. ex. avec du savon, un nettoyant WC ou un autre produit similaire, dans l'espoir de fausser le dépistage de drogues au niveau du test lui-même.

#### LES MARQUEURS RUMA POUR EXCLURE LA SUBSTITUTION D'URINE

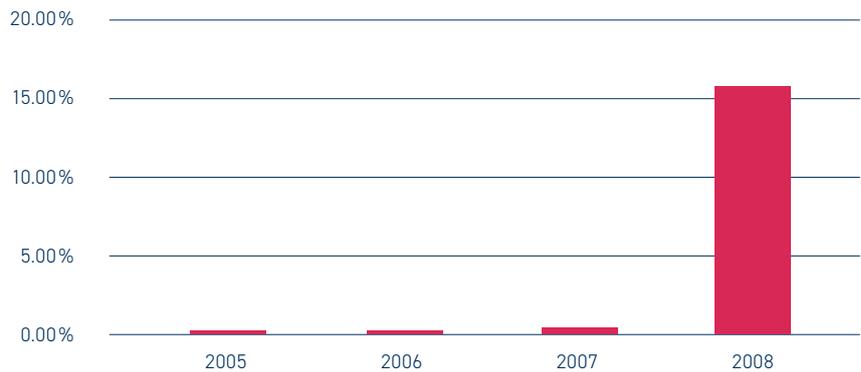
Il existe donc une série d'approches pour compromettre le dépistage de drogues. Un contrôle visuel direct est cependant sous-optimal. La solution peut être d'identifier l'urine avec certitude.

Ceci est possible à l'aide d'un examen génétique, mais exige le consentement éclairé de la personne en question, difficile à obtenir dans le contexte d'une toxicomanie. C'est aussi une solution relativement coûteuse et de surcroît juridiquement risquée. Elle ne couvre pas non plus le problème d'une modification chimique.

Il est plus élégant d'inclure un « code-barres » à l'urine par l'ajout d'une substance que la personne à tester boit avant le prélèvement d'urine.

De telles substances doivent remplir plusieurs conditions : innocuité pour la personne, administrables par voie orale, assimilation rapide, excrétion sous forme inchangée par voie rénale, excrétion relativement rapide des marqueurs, aucune influence sur le test de dépistage de drogues, aucune influence du test sur les marqueurs, dépistage relativement simple des marqueurs, substances à réglementation simple (pas de médicaments, produits de diagnostic, produits médicaux ou substances dangereuses).

Un tel système de marqueurs existe et est commercialisé. Il s'agit de marqueurs à base de PEG (polyéthylène glycols). Ces substances remplissent les conditions mentionnées ci-dessus et sont communément utilisées dans notre environnement et dans le corps humain. Elles sont p. ex. utilisées en tant que substances de remplissage ou excipients dans des produits cosmétiques ou des médicaments. Elles n'ont aucun effet propre. Ces marqueurs peuvent être sûrement identifiés de façon fiable dans le cadre de l'analyse.



Ill. 2: Identification d'urines manipulées dans une prison avant et après l'introduction des marqueurs.  
Dr M. Riedel, MD thesis 2008

Si le système est connu, on peut supposer que les personnes à tester connaissent également le procédé. On doit craindre qu'elles retiennent simplement une partie de la boisson marquée dans la bouche (p. ex. à l'aide d'une petite éponge) et l'ajoutent ensuite à une urine «clean» apportée. Pour exclure cela, la boisson contient du saccharose. Ce disaccharide est transformé dans le corps en glucose et en fructose. Dans le cadre du test, on vérifie si l'échantillon contient du saccharose. Si c'est le cas, on considère que la personne a craché du liquide marqué dans l'échantillon.

### DÉTECTION D'AUTRES APPROCHES DE MANIPULATION

La plus courante est probablement la détection d'une dilution. La créatinine urinaire est un marqueur établi pour cela. Les valeurs seuils de créatinine peuvent être accrues physiologiquement, p. ex. après une activité sportive ou un effort physique. Elles peuvent être diminuées si la personne a bu abondamment pour étancher sa soif après le travail, sans toutefois boire plus qu'approprié à l'effort. Il existe un large spectre déviant des valeurs urinaires normales (2<sup>e</sup> urine du matin) sans impliquer une tricherie. Il existe d'autre part des concentrations urinaires de créatinine qui suggèrent une tricherie ou en sont pratiquement la preuve. Nous utilisons là la directive SCDAT actuelle pour définir ce seuil, selon le taux de créatinine, à l'aide de la détermination ultérieure du poids spécifique de l'échantillon d'urine.

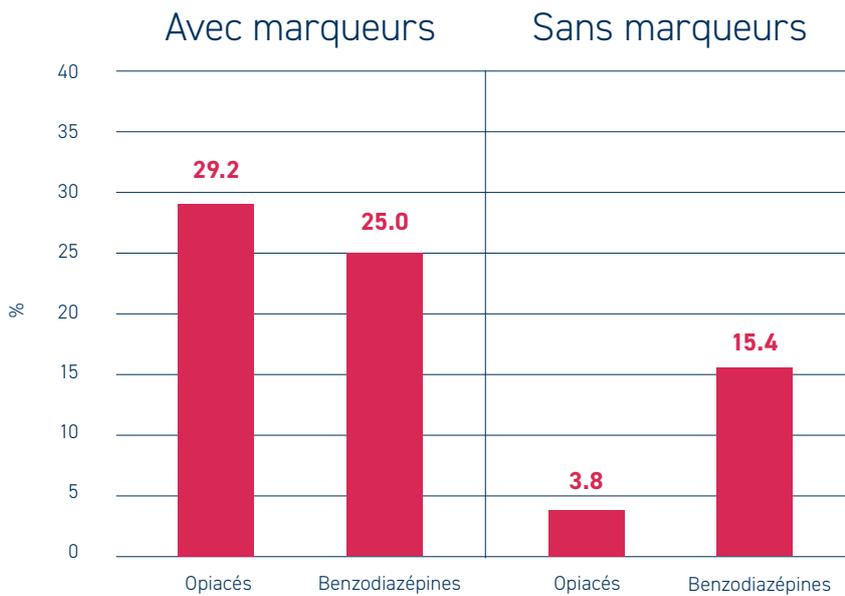
La manipulation chimique dans le but de perturber le dépistage de drogues est un problème mineur du point de vue de l'analyse. Le dépistage utilise des tests immunologiques qui sont aujourd'hui très robustes par rapport aux substances interférentes. De plus, lorsqu'un dépistage de drogues avec marqueurs RUMA est demandé, nous utilisons un test incluant une réaction colorée sensible aux interférences. Cela permet de détecter l'ajout de substances parasites (p. ex. glutaraldéhyde, hypochlorite, etc.).

### LE SYSTÈME DE MARQUEURS RUMA

Nous parlons ici d'un «système» parce qu'il comprend non seulement l'identification d'une manipulation par substitution d'urine, mais aussi l'identification d'une dilution ou d'une manipulation chimique.

Ce système de marqueurs avec marqueurs PEG est breveté et commercialisé par la société RUMA SARL. Pour la Suisse, le groupe Dr Risch est le seul partenaire de distribution et d'analyse. Les analyses et interprétations exigent une certification, l'application dans un centre exige une formation par Dr Risch. Comme pour d'autres analyses de laboratoire, ces analyses sont régulièrement surveillées dans le cadre du contrôle de qualité interne et d'essais circulaires externes.

Cette approche régulée par le titulaire des droits nous permet de former de nouveaux utilisateurs du système en conséquence. Cela facilite un déroulement optimal au cabinet médical et au niveau de l'analyse.



Ill. 3: Résultats positifs au dépistage de drogues avec et sans marqueurs dans un centre d'aide aux personnes dépendantes de drogues.

Il apparaît qu'après l'introduction du système de marqueurs, le nombre des résultats positifs augmente nettement aussi chez les patients et patientes.

Schneider HK, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Bachmund M (2008). Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine Drug Screening in an Opiate substitution program, Eur Addict Res 2008;14:186-189

### EFFETS DE L'INTRODUCTION DU SYSTÈME DE MARQUEURS RUMA

RUMA a validé son système dans l'environnement le plus dur qui soit: dans des prisons. Dans cet environnement, la consommation de drogues est répandue et les personnes à tester ont tout le temps d'approfondir les possibilités de tricherie et de manipulation. L'introduction des tests avec marqueurs RUMA a fourni un résultat très clair (Ill. 2):

Malgré le contrôle visuel, extrêmement peu de manipulations étaient identifiées avant RUMA. Un nombre très significatif a été identifié après l'introduction.

La prison n'est toutefois pas un environnement représentatif de la situation normale de personnes (anciennement) toxicomanes. Il faut cependant rappeler que les toxicomanies ont un taux élevé de rechutes, ce qui exige une interprétation prudente des informations fournies par les patients et patientes. Ceci est mis en évidence par le diagramme ci-dessus (Ill. 3).

### DÉROULEMENT AU CABINET MÉDICAL OU AU CENTRE DE DÉPISTAGE DE DROGUES

On peut d'abord préparer la solution buvable pour toute la journée (p. ex. thé avec sucre ordinaire). On peut aussi préparer toutes les demandes de laboratoire (données du centre, du patient ou de la patiente, analytique [RUMA et dépistage de drogues d'intérêt]).

Lorsque la personne à tester arrive, on lui demande d'uriner (sans surveillance). Ensuite, les marqueurs sont ajoutés à sa solution buvable, de préférence en présence de la personne afin de promouvoir la confiance entre la personne et le centre. La personne boit rapidement environ 200 ml. Le flacon de marqueur porte un code barres pour le laboratoire. Le centre ou cabinet médical ignore quel marqueur a été administré et n'a aucune influence là-dessus. L'étiquette avec code barres est collée sur la demande de laboratoire.

La personne à tester est alors libre de son temps pendant 40 minutes.

Il est important que la première urine pour l'analyse soit recueillie au plus tôt après 40 minutes. Elle est obtenue SANS contrôle visuel, comme pour tout recueil d'urine normal. Dans un établissement stationnaire, on peut aussi administrer le marqueur le soir et faire le dépistage sur un échantillon obtenu lors de la prochaine miction, p. ex. le matin du jour suivant.

L'urine est ensuite réfrigérée et conservée réfrigérée jusqu'à son envoi au laboratoire.

### AVANTAGES DES ANALYSES AVEC MARQUEURS RUMA

- Le contrôle visuel, déplaisant pour la personne testée et la personne qui contrôle, devient superflu.
- Le système de marqueurs est préféré par les personnes à tester, ce qui améliore leur observance et leur traitement.
- Les tricheries peuvent être prouvées de façon objective.
- Le recueil d'urine devient nettement mieux planifiable.

Considérant la planification facilitée et la meilleure utilisation des ressources du cabinet médical, j'estime qu'une évaluation de la valeur financière de ces paramètres indiquerait même de réelles économies pour les centres utilisant cette méthode.

Un aspect essentiel est aussi que le système RUMA rend la tricherie très difficile. Dans le cadre du traitement, cela permet de discuter beaucoup plus rapidement les raisons d'une consommation ou d'une rechute. Les discussions interminables concernant le procédé («échantillon échangé au laboratoire...») deviennent rarissimes.

Si nous avons éveillé votre intérêt et si vous envisagez l'utilisation du système de marqueurs RUMA à votre centre, votre conseiller ou conseillère clientèle se fera un plaisir de vous aider.

### DÉROULEMENT AU LABORATOIRE

Au laboratoire, le traitement se déroule également comme pour d'autres échantillons d'urine. Les tests usuels sont effectués: un dosage de la créatinine urinaire et le dépistage de drogues demandé sur urine. Nous recherchons aussi le marqueur RUMA. Il existe plusieurs marqueurs et même la conservation de parties d'échantillons précédents marqués n'offre à un tricheur ou à une tricheuse que de faibles chances d'avoir «tiré» par hasard le même marqueur que dans un ancien ou un autre échantillon. Au laboratoire Dr Risch, le code barres du marqueur utilisé est lu et comparé avec le marqueur détecté. Nous vérifions aussi la présence de saccharose. De plus, le poids spécifique de l'urine est déterminé par la suite en fonction du taux de créatinine trouvé. Si le laboratoire ou le client/la cliente suspecte une manipulation, des analyses supplémentaires sont effectuées en accord avec le client ou la cliente. Les résultats sont transmis par la voie ordinaire. Il va de soi que nous vous assistons pour l'interprétation des résultats.

### INCONVÉNIENTS DES ANALYSES AVEC MARQUEURS RUMA

Le système RUMA exige des analyses supplémentaires. Avec des substances supplémentaires (marqueurs) et des analyses sophistiquées (CLHP ou CLMS). À cause des analyses supplémentaires, le traitement d'échantillons avec RUMA au laboratoire Dr Risch dure un peu plus longtemps. Cela implique aussi des coûts supplémentaires qui s'ajoutent au dépistage de drogues.

Le dépistage immunologique de drogues seul reste justifié lorsqu'on a besoin de résultats rapides, p. ex. pour des échantillons provenant des urgences ou lors de l'intervention d'un médecin d'urgence.

### Littérature :

Verstraete AG: Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid. *Ther Drug Monit*, 2004, 26 (2): 200-205

Schneider HJ, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Backmund M: Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine- Drug Screening in an Opiate substitution program. *Eur Addict Res* 2008; 14: 186-189

Simojoki K and Alho H: Urine Labelling Marker System for Drug Testing Improves Patient Compliance. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2010; 12 (1): 25-32

Huppertz B, Gauchel G, Feiertag H, Schweizer H, Krieger H, Richter F, Heinz H, Blanke J, Gastpar M, Keller R: Urine labeling with orally applied marker substances in drug substitution therapy. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (6): 621-626

SCDAT guidelines for Drugs of Abuse Testing (version EN 2021-03-25): <https://www.scdat.ch/guidelines.html>

# LA MÉDECINE DE LABORATOIRE BASÉE SUR LES SYMPTÔMES

## COMMENT NAÎT UNE NOUVELLE PLATEFORME ?

Prof. Dr méd. Harald Renz  
directeur

Institut de médecine de laboratoire de  
Giessen et Marbourg (UKGM)  
harald.renz@uk-gm.de

Prof. Dr Lorenz Risch  
médecin spécialiste en médecine interne  
médecin spécialiste en diagnostic de  
laboratoire médical et chimique,  
Dr Risch  
lorenz.risch@risch.ch

Dr Daniel Caminada  
Head Innovation & Product Management  
Dr Risch  
daniel.caminada@risch.ch

### interviewés par

Dr méd. Brigitte Canova-Erni  
Innovation et gestion des produits  
Dr Risch  
brigitte.canova@risch.ch

### Interview

Nous avons déjà présenté cette nouvelle offre dans le dernier numéro. Dans le présent article, nous demandons aux éditeurs et aux responsables du projet de nous en dire un peu plus sur sa genèse et sur les défis qui l'accompagnent.

### QU'EST-CE QUI VOUS A INCITÉS À ÉLABORER CET OUVRAGE SPÉCIALISÉ DESTINÉ À LA CLIENTÈLE DU GROUPE DR RISCH ?

#### Prof. L. Risch

Cet ouvrage est porté par l'idée de contribuer à l'amélioration de la qualité des indications pour les outils de médecine de laboratoire et de poser les bases d'une clarification ciblée des questions, symptômes et signes caractéristiques.

#### Prof. H. Renz

Notre compréhension de la maladie devient de plus en plus complexe et multidimensionnelle. La médecine de laboratoire a donc un rôle de plus en plus fort et important à jouer. Non seulement dans le diagnostic, mais aussi dans le diagnostic différentiel et la « cartographie fine » des maladies. Parallèlement, le médecin individuel a de moins en moins de temps pour s'occuper en détail et de manière intensive des problèmes complexes de ses patientes et patients. Notre objectif est d'offrir une aide dans ce « grand écart ». Il s'agit de donner aux collègues clinicien(ne)s un outil qui leur permette d'utiliser rapidement et de manière ciblée tout le potentiel de la médecine de laboratoire pour le diagnostic différentiel.

#### Dr D. Caminada

Il nous tient à cœur d'offrir à nos clientes et clients le meilleur soutien possible dans leur quotidien. Grâce à la reproduction de l'ouvrage dans nos supports de commande (RiPortal), la plate-forme « Médecine de laboratoire basée sur les symptômes » doit permettre d'accéder directement à une demande d'analyses par le biais de l'indication.

### SUR QUOI AVEZ-VOUS MIS L'ACCENT, QUEL ÉTAIT VOTRE PRINCIPAL OBJECTIF ?

#### Prof. L. Risch

Il était important pour nous de traiter ce qui est fréquent et caractéristique et de pouvoir contribuer à une meilleure efficacité de l'organisation des processus dans les cabinets médicaux et les services d'urgence. Lors de la phase d'élaboration, il a été important que nous puissions nous appuyer sur les recommandations et les directives disponibles dans l'espace germanophone. Il a également été important d'examiner et de remanier les différents chapitres avec les titulaires des chaires de sciences cliniques des cliniques universitaires de Marbourg et Giessen afin de garantir le lien avec le domaine clinique.

#### Prof. H. Renz

L'accent principal est mis sur les symptômes et les constellations de symptômes les plus fréquents avec lesquels les patients se présentent dans les cabinets de soins primaires. Il est certainement prévu d'élargir et d'étendre le spectre ultérieurement.

#### Dr D. Caminada

De plus, il était important pour nous que les chapitres thématiques et les différents profils présentent une structure compréhensible et permettent une orientation simple.

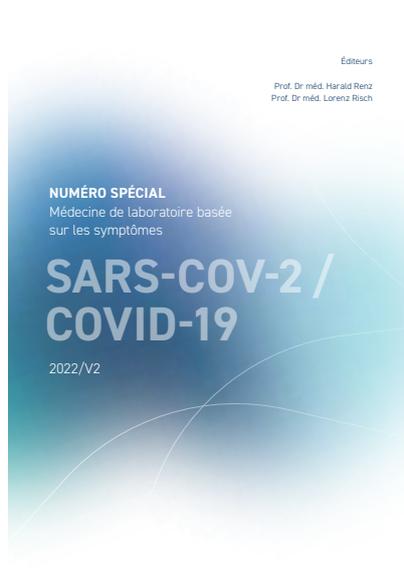
### QUELS SONT LES SEGMENTS DE CLIENTÈLE QUE VOUS SOUHAITEZ CIBLER EN PARTICULIER ?

#### Prof. L. Risch

L'accent est mis sur les thèmes qui surgissent ou reviennent en médecine générale et en médecine interne de soins primaires. Mais il est surtout important que nous puissions utiliser ce livre comme outil pédagogique dans l'enseignement des étudiants en médecine, afin de familiariser ceux-ci avec la pratique du diagnostic par étapes et du raisonnement en matière de diagnostic différentiel.

#### Prof. H. Renz

Comme il a été dit, les principaux destinataires sont les prestataires de soins primaires du système de santé. C'est dans leurs consultations que se situe la fonction primaire de «pilote». C'est là que nous voulons apporter l'essentiel de notre soutien.



### COMMENT LA COOPÉRATION AVEC LES CLINIQUES UNIVERSITAIRES DE MARBOURG ET GIESSEN A-T-ELLE ÉTÉ MISE EN PLACE ?

#### Prof. L. Risch

La collaboration s'est instaurée dans le cadre d'un contact étroit que nous avons déjà dans le domaine de la formation continue et permanente active. La discussion sur ce qui est important en médecine de laboratoire et dans les soins aux patients, ainsi que le manque de disponibilité d'ouvrages similaires, ont motivé la volonté de créer ici une littérature dans ce domaine, qui soit utile au quotidien.

#### Prof. H. Renz

Notre collaboration s'est solidement établie au cours des dernières années. Il existe de nombreuses synergies entre la médecine de laboratoire universitaire et la médecine de laboratoire orientée vers la pratique. Cela inclut des activités de recherche communes et le domaine d'avenir qu'est l'informatique médicale ainsi que, bien entendu, la formation initiale et la formation permanente. Nous avons ainsi développé un module d'enseignement commun pour les étudiantes et les étudiants en médecine de Marbourg qui s'intéressent particulièrement à la médecine de laboratoire. Ceci afin de les initier à cette discipline en tant que véritable option professionnelle. Pour notre personnel scientifique, nous organisons une formation continue commune transfrontalière, qui est certifiée par la Chambre médicale. Il est prévu d'intensifier encore cette collaboration dans les années à venir.

FRAÎCHEMENT IMPRIMÉE ET  
JOINTE À CE MAGAZINE :

Édition spéciale  
La Médecine de  
laboratoire basée sur  
les symptômes  
SARS-COV-2/COVID-19

2022/V2



### QUELS ONT ÉTÉ LES PRINCIPAUX DÉFIS ?

#### Prof. L. Risch

Il s'est agi d'un ouvrage exigeant la coordination de nombreux collègues des laboratoires et des cliniques sur plusieurs sites. Le fait que les connaissances et le nombre de lignes directrices ont augmenté et ont été révisées en permanence pendant la rédaction de l'ouvrage a nécessité, de plus, plusieurs cycles d'itération.

#### Prof. H. Renz

Le plus grand défi est toujours le manque de temps pour un échange intensif. Malgré cela, nous avons réussi à réaliser cette première édition de *la Médecine de laboratoire basée sur les symptômes*, et il s'agit maintenant d'acquérir de l'expérience dans la pratique, afin que nous puissions encore optimiser cette publication spécialisée lors d'une deuxième édition.

#### Dr D. Caminada

Nous avons dû définir des processus clairs et une plateforme de travail afin d'utiliser efficacement les ressources dispersées géographiquement et le peu de temps disponible, et ainsi rassembler efficacement les informations. Nous avons notamment mis en place une base de données spécifique pour *la Médecine de laboratoire basée sur les symptômes* et géré la littérature à l'aide d'un outil commun. Pour cela, nous avons toujours pu compter sur nos départements informatiques, sans lesquels la réalisation n'aurait pas été possible.

### QUELLES SONT VOS VISIONS POUR LE DÉVELOPPEMENT DE CE PRODUIT ?

#### Prof. L. Risch

Parmi les autres visions, il y a la mise à jour permanente et une opérationnalisation plus poussée de la passation de commande assistée électroniquement, qui permette une sélection rationnelle et largement étayée de paramètres de laboratoire ainsi qu'une intégration efficace de la collecte des résultats dans des processus centrés sur le patient.

#### Prof. H. Renz

Une des visions est certainement la numérisation de *la Médecine de laboratoire basée sur les symptômes*, afin que l'application puisse être encore plus conviviale et « intelligente », et donc aussi plus polyvalente. Mais il s'agit encore d'un pas important qui nécessite de nombreux travaux préparatoires.

#### Dr D. Caminada

*La Médecine de laboratoire basée sur les symptômes* doit devenir une partie intégrante de notre processus de traitement des demandes. Elle doit à l'avenir s'intégrer encore mieux dans les processus de travail des médecins et leur apporter ainsi un soutien indispensable dans leurs tâches quotidiennes.

### SELON QUELS CRITÈRES LA LITTÉRATURE A-T-ELLE ÉTÉ SÉLECTIONNÉE ?

#### Prof. L. Risch

La littérature devait refléter des recommandations et des lignes directrices provenant principalement de l'espace germanophone. Cependant, des ouvrages reconnus au niveau international ont également été utilisés. Ceux-ci devaient correspondre au niveau actuel des connaissances, ne pas dater de plus de cinq ans. En outre, la libre accessibilité, en ligne, de la littérature au sens de l'open access constituait également un critère d'inclusion dans la liste bibliographique, car elle permettait aux collègues de recourir aux sources originales sans autres obstacles.

#### Prof. H. Renz

*la Médecine de laboratoire basée sur les symptômes* est basée sur des preuves ! C'est pour nous un critère de qualité très important. Nous avons l'ambition que nos propositions d'utilisation de la médecine de laboratoire soient conformes aux lignes directrices et fondées sur des preuves. La littérature nationale et internationale a été sélectionnée selon ces critères.

# ANALYSES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

## UN EXAMEN ESSENTIEL

## LORS D'AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Dr rer. nat. Thomas Lung  
immunologie clinique FAMH et  
microbiologie (dom. sec.)  
direction du département d'immunologie  
Dr Risch  
thomas.lung@risch.ch

### INTRODUCTION

Les analyses du liquide cérébro-spinal sont un domaine particulier du diagnostic de laboratoire. Ceci à cause de la matière biologique « précieuse » obtenue par ponction du LCR et à cause de la combinaison ciblée de différentes disciplines médicales et techniques de laboratoire. Les résultats conduisent finalement ensemble au bilan du liquide céphalo-rachidien pour le ou la médecin.

L'histoire des analyses du LCR commence par Hippocrate, autour de 400 avant JC. Il a décrit les espaces contenant un fluide dans le crâne. La première ponction du LCR a été réalisée en 1891 par Quincke. Aujourd'hui, les analyses du LCR seraient impensables sans les travaux du Prof. Reiber et collègues et sans les diagrammes de Reiber utilisés quotidiennement<sup>1</sup>. Les directives actuelles illustrent la signification de ce domaine spécial<sup>2</sup>.

THÈME	REMARQUE	CONTEXTE
Quantité	Liquide céphalo-rachidien et sérum du même jour: 5 à 10 ml chacun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Important</b>: le prélèvement simultané du LCR et du sérum à cause des fluctuations de l'équilibre dues à l'apport ou à la dégradation de protéines (albumine, immunoglobulines)</li> <li>- Saisir les données concernant le moment du prélèvement et le site de prélèvement (p. ex. ponction lombaire)</li> </ul>
Protéines du LCR	Tube: LCR natif/polypropylène (tube opaque)	Aucune adsorption d'IgG à la paroi du tube
Lactate et glucose	Tube fluorure (sang fluoré, plasma fluoré)	Préanalytique optimale
Nombre et différenciation des cellules	Important: le temps est un facteur critique; examen sur place ou en l'espace de 2 h au laboratoire	Les cellules dégénèrent dans le LCR
Microbiologie aliquote	Tube: LCR natif (tube stérile)	Préanalytique optimale pour culture

Tableau 1 : Analyses du liquide céphalo-rachidien – préanalytique

Le présent article donne un aperçu des possibilités modernes d'analyses du LCR pour la clarification de questions diagnostiques cliniques spécifiques. Des conseils pratiques pour la préanalyse ainsi que des remarques sur les analyses dans les tableaux complètent le thème traité. L'article ne prétend pas être exhaustif, mais entend familiariser le lecteur ou la lectrice avec ce thème de façon succincte. En raison de la grande étendue du sujet, les sous-domaines suivants ne sont pas discutés ou sont seulement mentionnés de façon marginale: microbiologie « d'urgence » classique (PCR multiplex), cytologie du LCR (évaluation morpho-

logique des cellules présentes dans le LCR lors de néoplasies), protéines jouant un rôle de marqueur du système nerveux central ainsi que les 60+ auto-anticorps neuronaux disponibles.

### PRÉANALYTIQUE

Comme dans tous les domaines du diagnostic de laboratoire, la préanalytique est une partie importante de l'analytique et du processus correct de diagnostic. Le Tableau 1 résume les informations actuelles de préanalytique pour un échantillon de liquide céphalo-rachidien.

La réalité quotidienne au laboratoire montre que le volume de LCR obtenu

est souvent très faible. La division des échantillons pour la réalisation des analyses dans les départements de microbiologie clinique (p. ex. PCR multiplex) et d'immunologie clinique/chimie (p. ex. : protéines, diagrammes de Reiber) ainsi que pour l'envoi parfois nécessaire à un laboratoire partenaire spécialisé exige une clarification des priorités en fonction des caractéristiques cliniques.

Lors d'un faible volume d'échantillon, la répétition d'analyses est difficile à cause d'ajustements de la dilution. De

même les analyses demandées ultérieurement et les analyses de confirmation nécessaires. On doit fondamentalement aussi songer à un échantillon de réserve adéquat pour d'éventuels compléments d'évaluation demandés par le client ou la cliente lors d'un nouveau diagnostic présomptif.

### DIAGNOSTIC DE BASE

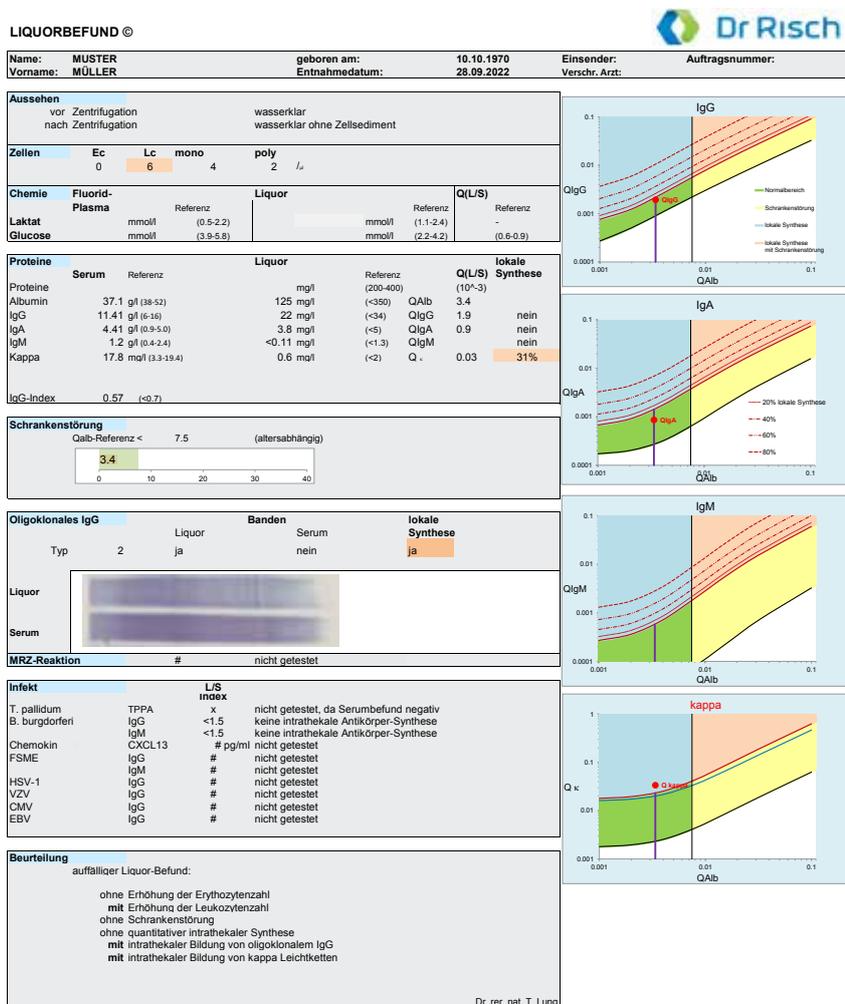
En gros, le diagnostic de base comprend toutes les analyses à faire immédiatement. Le Tableau 2 indique les analyses immédiates/de base, en dis-

tinguant entre les examens au laboratoire indépendant et ceux au laboratoire de la clinique.

Le bilan standard du LCR, intégrant les différentes analyses effectuées, comprend au laboratoire Dr Risch le diagnostic de base, les diagrammes de Reiber et, selon l'indication et/ou les questions cliniques à clarifier, les analyses spéciales (p. ex. bandes oligoclonales) et les résultats de laboratoires externes. L'illustration 1 montre un exemple de bilan du LCR intégrant les différentes analyses.

PARAMÈTRE	CONTEXTE	RÉALISATION		
		SENSIBLE AU TEMPS	AU LABORATOIRE INDÉPENDANT	RÉALISATION À LA CLINIQUE
Aspect du LCR	Évaluation visuelle: <b>Normal:</b> - Incolore - Parfaitement transparent <b>Pathologique:</b> - Trouble («méningite purulente») - Xanthochromie, hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), prélever l'échantillon en trois parties - Sanguinolent (artificiellement ou fraîchement, prélèvement en 3 parties) - Signes de coagulation: LCR à haute teneur en protéines	Non	Oui	Oui
Numération et différenciation des cellules: - Érythrocytes - Lymphocytes - Monocytes	Numération standard par cellule de Fuchs-Rosenthal, idéale directement au lieu de prélèvement; Recherche d'une «pléocytose»: - Nombre accru de cellules - Augmentation accrue lors d'infections bactériennes - Augmentation modérée lors d'infections virales	Oui, jusqu'à 2 h	Oui, si la logistique peut être respectée	Oui, idéalement directement sur place
Cytologie	Évaluation cytologique du frottis (p. ex. recherche de cellules cancéreuses) en fonction de la question clinique à clarifier	Oui	Dans de rares cas, selon la disponibilité d'une cytologie	Souvent, si une cytologie est disponible
Protéines totales/albumine	Une augmentation doit être considérée comme un premier indice d'un processus pathologique. Suggestion d'une détérioration de la barrière hémato-encéphalique	Non	Oui, clarification standard	Oui, clarification standard; les cliniciens et cliniciennes utilisent en partie la réaction semiquantitative de Pandy directement sur place après une ponction du LCR
Glucose	- Taux normal dans le LCR: ~60 à 70% du taux sérique - Toujours prélever parallèlement du LCR et du sérum - Quotient LCR/sérum <0,4 = signe de méningite bactérienne	Non	Oui, clarification standard	Oui, selon le laboratoire sur place, clarification standard
Lactate	- Indication pour une différenciation entre méningite bactérienne et abactérienne: augmentation lors de méningite bactérienne	Non	Oui, clarification standard	Oui, clarification standard
Recherche de bactéries	- Frottis («morphologie») - Coloration Gram - Aussi songer à une partie aliquote pour la microbiologie d'urgence (PCR)	Oui	Oui	Oui

Tableau 2: Diagnostic de base/analyses immédiates



III. 1: Exemple de bilan du LCR intégrant les différentes analyses

## ALTÉRATION DE LA BARRIÈRE SANG-LCR/PRODUCTION INTRATHÉCALE D'IMMUNOGLOBULINES/INDICE D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES

On fait généralement la distinction entre le diagnostic de base (« analyses immédiates ») et le diagnostic élargi. Le diagnostic dit élargi couvre les thèmes suivants :

- Recherche d'un pathogène responsable de l'infection (p. ex. PCR multiplex, indice d'anticorps spécifique, culture)
- Altération de la barrière sang-LCR
- Production intrathécale d'immunoglobulines
- Répartitions typiques de classes d'immunoglobulines correspondant à certaines maladies
- Protéines indicatrices de cancers et de processus de dégénérescence (p. ex. diagnostic de la maladie d'Alzheimer)
- Auto-anticorps, processus auto-immunologiques (p. ex. diagnostic de la SEP)

Les maladies inflammatoires du SNC sont associées à des particularités qui dévient en partie de la sérologie des infections telle qu'elle est généralement connue. Ainsi, les classes d'immunoglobulines ne dépendent pas ici du stade des maladies (normalement: IgM ou IgA = immunoglobulines du stade aigu, IgG souvent plus longtemps présents ou trouvés après la guérison), mais du pathogène impliqué. On observe des répartitions typiques d'immunoglobulines. On parle là d'une réaction à 1, 2 ou 3 classes. Une prédominance des IgG est trouvée p. ex. lors de sclérose en plaques (rarement aussi IgM et IgA) et lors de neurosyphilis (rarement aussi IgM, jamais IgA). Une encéphalite chronique à VIH est une réaction classique à une classe (IgG), tandis qu'une borréliose est une réaction classique à trois classes. Une prédominance d'IgA est souvent trouvée lors de neurotuberculose (rarement aussi avec IgG) ou lors de lèpre.

Pour pouvoir détecter cette prédominance d'une classe par des techniques de laboratoire, il faut vérifier la fonction de la barrière sang-LCR à l'aide du diagramme du quotient LCR-sérum (cf. Tableau 3). L'albumine étant synthétisée essentiellement dans le foie, mais non dans le SNC, cette protéine est idéale pour y rapporter les calculs mathématiques utilisés pour déterminer les quotients. Dans le diagramme de Reiber pour l'interprétation des quotients, les classes d'immunoglobulines examinées (IgG, IgM, IgA) sont saisies par rapport au quotient d'albumine. Le domaine de référence pour le quotient d'albumine dépend de l'âge. Le Prof. Reiber a élaboré des formules qui constituent les calculs standard dans les pays germanophones<sup>3</sup>. La courbe hyperbolique de référence est basée sur les limites physiques de la diffusion moléculaire des protéines examinées. Les quotients LCR/S calculés sont entrés dans un diagramme bilogarithmique.

Les résultats de laboratoire obtenus servent à l'évaluation de la fonction barrière sang-LCR, à l'établissement d'indices d'anticorps spécifiques et au diagnostic d'une production intrathécale d'immunoglobulines avec répartition typique des classes.

L'interprétation d'un indice d'anticorps spécifique est en partie rendue plus difficile par une éventuelle persistance d'anticorps à long terme « cicatrice du LCR ». Dans la sérologie des infections, on parle d'une « cicatrice sérologique » lorsque des anticorps IgG restent détectables en tant que titre d'anticorps sans signes cliniques pendant des années ou toute la vie. De même, des indices d'anticorps spécifiques dans le LCR peuvent aussi rester détectables pendant des années. De telles cicatrices du LCR sont observées typiquement p. ex. lors de neuroborréliose ou lors de neurosyphilis. Dans de tels cas, le dosage de CXCL13 et la présence ou non d'une pléocytose peuvent contribuer en partie, à côté des signes cliniques typiques présents chez le patient ou la patiente, à l'interprétation correcte de la mesure de l'index LCR/S spécifique au pathogène pour l'évaluation d'un processus actuel.

CLARIFICATION	UTILITÉ	CONTEXTE
Quotient d'albumine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Référence pour la barrière sang-LCR</li> <li>Le degré d'étanchéité de cette barrière (combien passe à travers) est indiqué par le quotient d'albumine <math>Q_{Alb}</math>; plus <math>Q_{Alb}</math> est élevé, plus l'étanchéité est compromise</li> </ul> <p>La fonction barrière est perturbée dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inflammations: <ul style="list-style-type: none"> <li>aiguës ou chroniques</li> <li>trouble de perméabilité dans les <i>plexus choroïdes</i> à cause de processus inflammatoires</li> </ul> </li> <li>Troubles de la circulation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Obstruction du flux de LCR à cause d'une tumeur, d'un prolapsus discal ou d'un AVC</li> <li>Augmentation du volume de LCR lors d'atrophie cérébrale</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'albumine n'est synthétisée que dans le foie, la concentration sérique d'albumine est généralement stable</li> <li>Quotient d'albumine = albumine dans le LCR/albumine dans le sérum <math>Q_{Alb} = Alb_{LCR}/Alb_{Sérum}</math></li> <li>Le domaine de référence pour le quotient d'albumine dépend de l'âge</li> </ul>
Synthèse intrathécale d'immunoglobulines et/ou altération de la barrière hémato-encéphalique (quotient LCR-sérum, «diagramme de Reiber»)	Interprétation d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines et/ou d'une altération de la barrière hémato-encéphalique	<p>Le Prof. Reiber a développé une représentation graphique des quotients dans le « diagramme de Reiber »</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulines synthétisées à l'intérieur du SNC - dosage quantitatif des immunoglobulines IgG, IgA, IgM</li> <li>Évaluation dans le diagramme des quotients (schéma de Reiber)</li> <li>Augmentation lors d'infections (p. ex. neuroborréliose, neurosyphilis) et d'inflammations non infectieuses p. ex. sclérose en plaques</li> </ul>
Indice d'anticorps spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines contre un pathogène prouve généralement l'infection (p. ex. production intrathécale d'IgG spécifiquement dirigés contre <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>)</li> <li>L'index LCR/S spécifique au pathogène, demandé dans le cadre du suivi à cause du résultat obtenu par PCR multiplex, soutient le diagnostic provisoire d'infection par le pathogène suspecté</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Détermination des concentrations d'Ig dans le sérum et dans le LCR (même jour):</li> </ul> <p><b>= calcul d'un quotient (valeur du LCR/valeur du sérum) = <math>Q_{Ig}</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Détermination des concentrations d'Ig spécifiques dans le sérum et dans le LCR</li> </ul> <p><b>= calcul d'un quotient (valeur du LCR/valeur du sérum) = <math>Q_{spéc}</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calcul de l'index d'anticorps: <math>Q_{spéc}/Q_{Ig}</math></li> </ul> <p>Interprétation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal: 1,0 (0,7 à 1,3), donc tous les Ac diffusent comme les Ac spécifiques</li> <li>Pathologique: &gt;1,5, donc présence supplémentaire d'Ac de formation intrathécale</li> <li>Une détection isolée d'Ac dans le LCR, sans calcul de quotient, n'est pas probante puisqu'elle dépend du titre sérique d'anticorps, de la fonction barrière et de la production d'Ig dans le SNC</li> </ul> <p><b>Important:</b> le sérum doit être adapté par des dilutions aux concentrations respectives des immunoglobulines en question dans le LCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Conditions prérequis:</b> sérum et LCR prélevés le même jour et utilisation du même test (fabricant)!</li> <li>La quantité d'Ac est notée en unités arbitraires, p. ex. densité optique ou selon les directives du fabricant du test utilisé</li> <li>La formule se rapporte au quotient d'IgG (cf. 3)</li> </ul>

Tableau 3: Quotient du LCR, diagrammes de Reiber et indice spécifique des anticorps

Une indication fréquente dans notre région est le diagnostic d'une neuroborréliose et/ou d'une méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE). Dans ces cas, un index d'anticorps spécifiques positif chez une personne présentant les signes cliniques correspondants

est très souvent la preuve de la maladie. Nous proposons aussi depuis quelques années un dosage de CXCL13 en plus des indices d'anticorps spécifiques. Cette chimiokine peut s'avérer très utile pour l'interprétation du bilan total du LCR ainsi que pour l'interpréta-

tion des différents indices d'anticorps spécifiques ou pour identifier des processus inflammatoires du SNC. Des taux fortement accrus de CXCL13 soutiennent le diagnostic d'une neuroborréliose<sup>4</sup>.

### PROCESSUS AUTO-IMMUNOLOGIQUES ILLUSTRÉS PAR L'EXEMPLE DE LA SEP

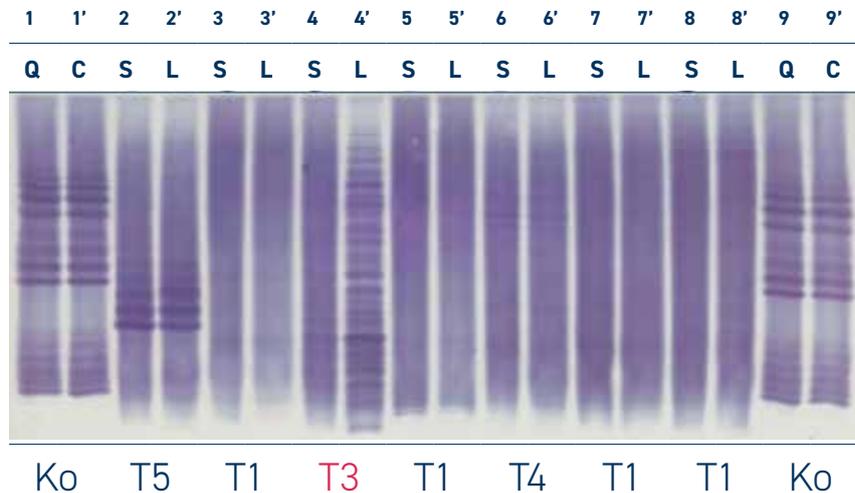
Dans le domaine diagnostique des maladies auto-immunes, la sclérose en plaques (SEP) est la raison la plus fréquente d'analyses du LCR. En combinaison avec l'imagerie médicale, les analyses nécessaires dans ce cas soutiennent le diagnostic provisoire. Les critères de McDonald et la directive consacrée aux diagnostics et traitements neurologiques publiée en 2019 par la société allemande pour le diagnostic du LCR et la neurochimie clinique incluent les analyses du LCR pour le diagnostic de la SEP. À côté des analyses établies telles que les bandes oligoclonales (Ill. 3) et la réaction RRV (rougeole, rubéole, varicelle), le dosage des chaînes légères libres kappa dans le LCR est un outil informatif supplémentaire<sup>5,6,7</sup>.

La focalisation isoélectrique (IEF) reste le standard de référence dans les analyses du LCR pour le diagnostic de la SEP. L'ill. 3 présente les évaluations d'après Andersson *et al.*<sup>8</sup> pour les bandes oligoclonales. La «focalisation» porte là sur les types 2 et 3, qui sont jugés pathologiques.

Ainsi que décrit dans le Tableau 4, il faut certaines analyses du diagnostic de base auparavant pour créer la dilution exacte de l'échantillon de sérum pour les bandes oligoclonales. Ce n'est qu'avec la dilution adaptée du sérum qu'une interprétation de la structure des bandes peut être faite pour un rapport LCR-sérum égal.

ANALYSE	CONTEXTE	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES
Diagnostic de base	Sert de base à l'information complémentaire et pour les analyses plus poussées du LCR	Des analyses parallèles des IgG dans le sérum et le LCR sont nécessaires pour les dilutions exactes pour les bandes oligoclonales et pour la réaction RRV
Bandes oligoclonales	Les bandes oligoclonales servent au diagnostic du LCR pour l'évaluation d'une synthèse polyclonale et intrathécale d'IgG	Élément des critères de McDonald dans le diagnostic de la SEP
Réaction RRV	Une réponse immunitaire polyspécifique à au moins 2 pathogènes sur 3 dans la réaction RRV est un autre indice d'une SEP	Dans la réaction RRV, on saisit les indices d'IgG LCR/S de la rougeole (R), de la rubéole (R) et de la varicelle (V)
Chaîne légère libre kappa	Un taux accru en mg/l ou un index LCR/S accru pour kappa soutient le diagnostic d'une SEP en présence de signes cliniques correspondants	Les chaînes légères libres lambda n'offrent que peu d'informations supplémentaires à ce jour
<i>Borrelia burgdorferi</i> et <i>Treponema pallidum</i>	Pour l'instant seulement analyses du sérum, contribuent dans un premier temps au diagnostic par exclusion. Si le résultat est positif, on détermine l'index LCR/S d'anticorps spécifiques	

Tableau 4 : Diagnostic de la SEP – paramètres de laboratoire des analyses du LCR



Ill. 3 : Bandes oligoclonales pour soutenir le diagnostic de la sclérose en plaques.

Légende : Co = bandes de contrôle, T1-5 = types d'après Andersson *et al.*<sup>8</sup>. Les bandes oligoclonales de type 3 (T3) marquées en rouge présentent des bandes dans le LCR et dans le sérum, mais plus de bandes dans le LCR, ce qui suggère une inflammation non spécifique du SNC.

ANALYSES	CONTEXTE	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES
Peptide amyloïde bêta (1 - 42)	Marqueur des plaques amyloïdes. Taux réduits lors de démence d'Alzheimer	Analyse utile lors d'angiopathie amyloïde cérébrale et lors de démence à corps de Lewy
Peptide amyloïde bêta (1 - 40)	Analyse complémentaire importante pour le calcul du quotient d'amyloïde (amyloïde bêta 1 - 42/1 - 40)	En comparaison avec le dosage seul d'amyloïde bêta 1 - 42, le quotient d'amyloïde offre une énorme valeur supplémentaire et est moins sensible aux modifications préanalytiques <sup>9</sup>
Protéine tau	Marqueur des écheveaux neurofibrillaires Taux accrus lors de démence d'Alzheimer	Taux accru également p. ex. lors d'autres formes de démence, lors de traumatisme, d'AVC ou d'encéphalite  Taux fortement accrus dans la maladie de Creutzfeld-Jakob
Phospho-tau (pTau, 181P)	Indicateur d'une destruction accrue de microtubules neuronaux avec accumulation de fibrilles d'Alzheimer	Les patients et patientes présentant des troubles cognitifs légers et un taux accru de pTau ont un risque accru de démence d'Alzheimer

Tableau 5: Analyses standard pour la démence d'Alzheimer

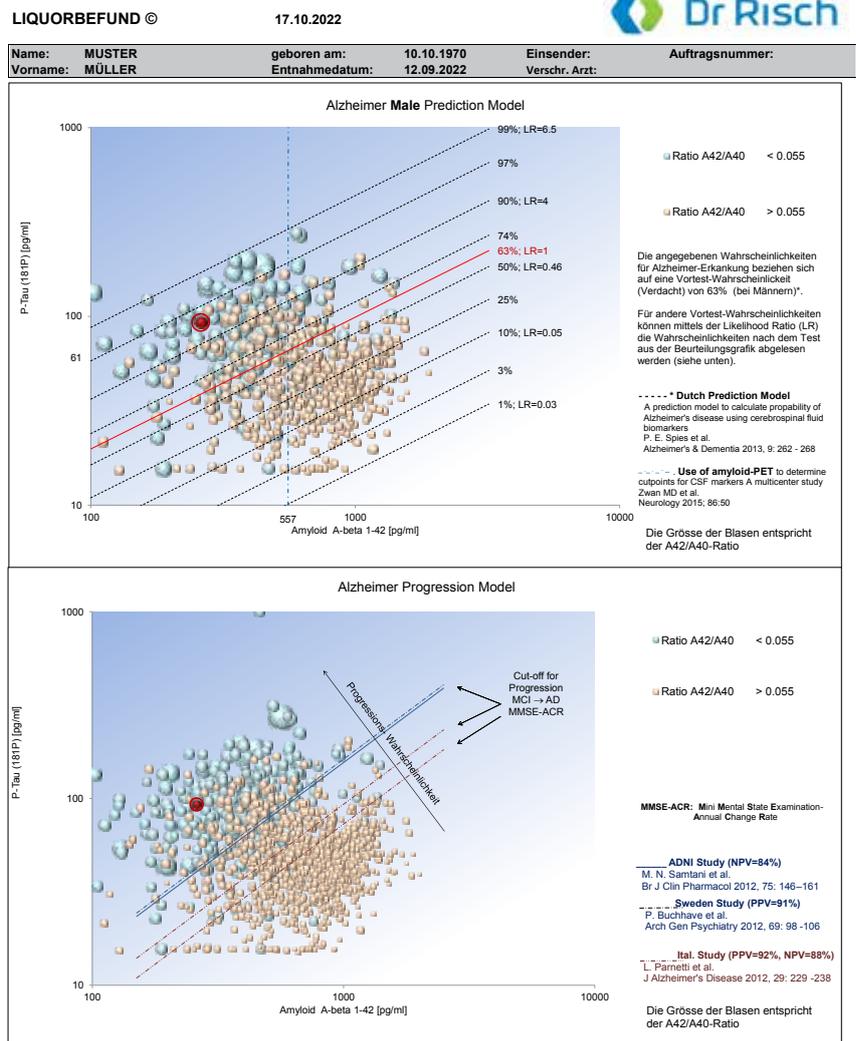
### DIAGNOSTIC DE LA DÉMENCE ILLUSTRÉ PAR L'EXEMPLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La pyramide des âges bien connue indique une augmentation continue de l'espérance de vie, surtout dans les pays occidentaux disposant d'une bonne prise en charge médicale comme p. ex. la Suisse. Il en résulte parallèlement une augmentation des maladies liées à l'âge comme p. ex. la démence d'Alzheimer.

Les médecins traitants disposent depuis quelques années de la possibilité d'étayer une suspicion de démence par des analyses de laboratoire détectant quatre protéines dans le LCR (cf. Tabl. 5).

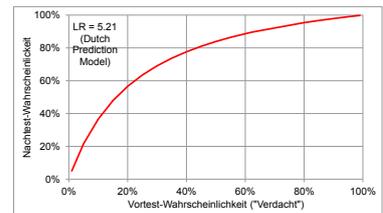
Un taux réduit d'amyloïde bêta, un quotient réduit et un taux accru de protéine pTau chez une personne présentant les signes cliniques typiques suggèrent une probabilité accrue de maladie d'Alzheimer. Le laboratoire Dr Risch établit ce rapport sous forme graphique dans les résultats des tests de démence (exemple: voir Ill. 3). Les probabilités présentées pour une maladie d'Alzheimer se rapportent à une probabilité pré-test (suspicion) et peuvent aussi être consultées dans le graphique d'interprétation.

Le score validé d'Erlangen de Lewczuk *et al.* <sup>9</sup>, inclus également au bilan standard du laboratoire, évalue la présence d'une démence d'Alzheimer à partir d'une somme de points. L'interprétation résumée du score repose sur l'amyloïde bêta et/ou le quotient d'amyloïde ainsi que sur la protéine tau et/ou la phospho-protéine Tau.



**Beurteilung**

Die Chancen für eine Alzheimer-Erkrankung sind **ca. 5 mal grösser als vor dem Test und bestätigen den Verdacht.**  
 Dr. rer. nat. Thomas Lung



Ill. 3: Bilan de démence

«0» correspond aux valeurs normales, «1» aux valeurs limite normales; les scores de «2» à «4» points vont de la possibilité neurochimique jusqu'à la probabilité neurochimique d'une démente d'Alzheimer.

Ce score qui peut être utile aux neurologues est une aide indépendante du fabricant et de la méthode.

Les protéines tau analysées dans le LCR fournissent aussi, selon la question à clarifier et la hauteur des valeurs obtenues, un indice quant à la présence éventuelle d'une maladie de Creutzfeld-Jakob (CJD). La protéine 14-3-3 du LCR peut compléter ici le diagnostic dans le cadre du dépistage de la CJD.

### PERSPECTIVES

À la recherche de nouvelles analyses probantes du liquide céphalo-rachidien dans le domaine des analyses de démence, on étudie depuis quelque temps non seulement les protéines ci-dessus établies dans de diagnostic de la démence, mais aussi de nouvelles autres protéines comme p. ex. pTau217 dans des échantillons de plasma<sup>10</sup>.

Cela permettra éventuellement d'éviter à l'avenir de soumettre les patients et patientes à la ponction invasive du LCR pour un premier dépistage standard de la démence.

### CONCLUSION

Les analyses du LCR avec le bilan total de LCR intégrant les différentes analyses est une aide importante pour étayer l'évaluation d'affections neurologiques. Les analyses du liquide céphalo-rachidien peuvent fournir la preuve d'une cause telle que p. ex. une infection à l'aide d'un indice d'anticorps spécifique lors de signes cliniques correspondants, ou au contraire servir au diagnostic par exclusion.

L'augmentation des maladies auto-immunes et des démences liées à la démographie montre qu'il existe un besoin urgent d'analyses de laboratoire aisément disponibles. L'espoir pour l'avenir repose en partie sur les analyses probantes du plasma ou du sérum pour qu'une ponction invasive du LCR ne soit dès lors imposée aux patients et patientes que dans les cas absolument nécessaires. Les résultats sont toutefois encore en cours d'évolution (p. ex. neurofibrilles, pTau217) et les analyses établies du LCR telles que nous les connaissons aujourd'hui restent certainement encore le standard de référence au laboratoire.

### PRINCIPAUX ACQUIS

- Le laboratoire Dr Risch fournit aux médecins un bilan du LCR intégrant différentes analyses, de sorte à combiner plusieurs disciplines médicales et techniques de laboratoire
- De nouveaux marqueurs détectables dans les échantillons de plasma ou de sérum sont actuellement étudiés et en cours d'évaluation afin de réduire le nombre nécessaire de ponctions invasives du LCR
- Les analyses établies du LCR restent le standard de référence

### Littérature

- 1 Huber A. *et al.* Übersicht und Empfehlungen der SULM zur Labordiagnostik. Pipette. 2008. Nr. 5,14-31.
- 2 Tuman H. *et al.*, Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 26.06.2022)
- 3 Reiber H. Grundlagen der Liquoranalytik mit Fallbeispielen neurologischer Erkrankungen. 2000. CD-ROM, Beckman Coulter. Best-Nr. 844101602
- 4 Schmidt C. *et al.* A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 2011. 76 (12),1051-1058.
- 5 Fischer. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin Chem*. 2004. 10:50 1809-1813
- 6 Presslauer S. *et al.* Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008. 255, 1508-1514
- 7 Sanz Diaz. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. *Front. Neurol*. 2021. 12:676527. doi: 10.3389
- 8 Andersson M. *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897-902.
- 9 Lewczuk *et al.* Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects. *J Alzheimer Dis*. 2015. 48(2):433-441.
- 10 Telser J. *et al.* P-tau217 in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta*. 2022. 531:100-111.

# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

Prof. Dr méd. Stefan Russmann  
FMH pharmacologie et toxicologie cliniques  
drugsafety.ch  
russmann@drugsafety.ch

Sarah Parejo  
candidate FAMH génétique médicale  
Dr Risch  
sarah.parejo@risch.ch

## VIGNETTE DE CAS

Une patiente de 82 ans sous simvastatine (40 mg par jour) a développé une faiblesse musculaire et une sensation de malaise. Lors de son admission à l'hôpital, la constatation d'un taux nettement accru de créatine kinase (5716 U/l) et d'une insuffisance rénale aiguë avec un DFGe de 38 ml/min a conduit rapidement à la suspicion d'un début de rhabdomyolyse associée aux statines. L'évaluation clinico-pharmacologique a permis d'identifier en outre une interaction pharmacocinétique entre la simvastatine et le vérapamil, avec une concentration plasmatique de simvastatine triplée en conséquence. L'examen pharmacogénétique a révélé que la patiente est aussi porteuse de l'allèle *SLCO1B1*\*5, mais ne présente pas de variant *CYP2C9*.

## EFFETS DES STATINES

Les statines sont utilisées pour le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hyperlipidémie dans le but primaire de prévenir les accidents vasculaires ischémiques. Dans le corps, les statines sont essentiellement transportées via la protéine OATP1B1 (codée par *SLCO1B1*) et la plupart des statines sont dégradées par l'enzyme *CYP3A4*<sup>1</sup>. Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, une enzyme clé de la synthèse de cholesté-

# COMMENT LES MARQUEURS PHARMACOGÉNÉTIQUES PEUVENT-ILS EMPÊCHER LE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES DES STATINES ?

rol. En même temps, l'absorption du LDL-cholestérol dans les cellules est facilitée, ce qui contribue aussi à la réduction du taux de cholestérol. De nombreuses études contrôlées ont pu montrer que les statines peuvent considérablement réduire le risque d'accidents ischémiques cardiovasculaires et cérébrovasculaires, surtout chez les patients et patientes présentant un profil de risque prononcé<sup>2</sup>. C'est pourquoi les statines font aujourd'hui partie des médicaments les plus souvent prescrits.

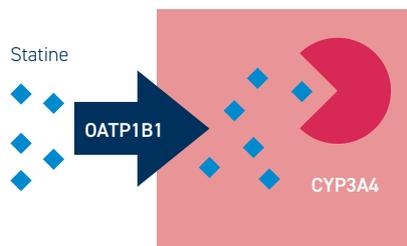
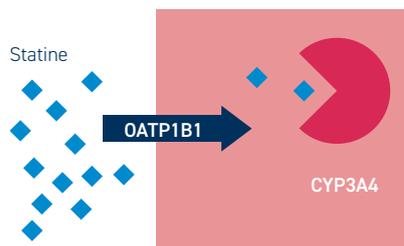
## MYOPATHIES ASSOCIÉES AUX STATINES

Les statines ont rarement des effets indésirables sérieux, mais des myopathies causant des symptômes cliniques de fatigue et de faiblesse sont bien connues sous statines. Environ 10 à 15% des patients et patientes sous statines font état de symptômes musculaires. Dans les études contrôlées, les mêmes symptômes ont cependant aussi été rapportés fréquemment sous placebo<sup>3</sup>. Une rhabdomyolyse sévère due aux statines, avec destruction de tissu musculaire et taux fortement ac-

cru de créatine kinase, est un effet indésirable très rare – on estime sa fréquence à 1,6 cas sur 100'000 personnes par an – mais susceptible de mettre la vie en péril<sup>4</sup>. Dans des cas particulièrement sévères, la destruction de tissu musculaire peut aussi causer une insuffisance rénale aiguë secondaire. On considère que l'efficacité et le risque d'effets indésirables sont tous deux des effets dose-dépendants des statines. Le mécanisme exact à l'origine des myopathies associées aux statines n'est cependant pas encore entièrement éclairci. On ne peut donc pas prédire de façon fiable quels patients et patientes subiront une myopathie sévère. On connaît toutefois déjà quelques facteurs de risque. Ceux-ci comprennent des interactions entre les statines et d'autres médicaments ainsi que la présence de marqueurs pharmacogénétiques<sup>5</sup>.

## QU'EST-CE QUE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE ?

La pharmacogénétique est la science étudiant différents variants génétiques susceptibles d'influencer les effets de médicaments. Ces variants sont sou-

*SLC01B1* type sauvage*SLC01B1* \*5

vent situés dans des gènes codant pour la famille d'enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP). Ces enzymes sont responsables de la dégradation de médicaments et d'autres substances. On connaît aussi d'autres variants génétiques comme par exemple des variants dans des gènes codant pour des protéines de transport ou des récepteurs. La pharmacogénétique a pour objectif de pouvoir fournir des recommandations thérapeutiques optimisées basées sur la constitution génétique individuelle du patient ou de la patiente<sup>6</sup>.

#### LES VARIANTES *SLC01B1* SONT DES FACTEURS DE RISQUE PRÉDISPOSANT AUX MYOPATHIES DUES AUX STATINES

La protéine de transport OATP1B1 joue un rôle important pour la distribution et l'élimination des statines ; elle est codée par le gène *SLC01B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1). Il existe plusieurs variants (allèles) de ce gène. Ils sont caractérisés par la présence d'un ou de plusieurs polymorphismes nucléotidiques (SNP, single nucleotide polymorphisms). L'allèle *SLC01B1*\*5 est par exemple caractérisé par le remplacement d'une base thymine par une base cystéine au sein de la séquence génétique. La protéine qui en résulte présente une fonction réduite, entraînant une moindre absorption des statines dans le foie et par conséquent des concentrations accrues dans le plasma et dans les cellules musculaires<sup>7</sup>.

Une étude GWAS (genome wide association study) très intéressante sur la simvastatine a montré de façon convaincante que les porteurs et porteuses du variant \*5 du gène *SLC01B1*

L'OATP1B1 (codé par le gène *SLC01B1*) permet le transport des statines et d'autres substances dans le foie. Là, elles sont dégradées par des enzymes hépatiques telles que le CYP3A4. En présence de certains variants du gène *SLC01B1*, l'activité du transporteur est toutefois réduite (illustration à droite). Chez les porteurs et porteuses de ces allèles *SLC01B1*\*5, les statines ne peuvent pas suffisamment parvenir dans le foie. Cela crée une concentration sanguine accrue entraînant un risque accru d'effets indésirables.

ont un risque accru de développer une myopathie sous un traitement par de fortes doses de simvastatine. Le risque était multiplié par 4,5 chez les porteurs et porteuses hétérozygotes (un allèle \*5) et même par 16,9 chez les homozygotes (deux allèles \*5). 24,9% de la population étaient hétérozygotes et 2,1% homozygotes. En même temps, la valeur prédictive d'un résultat positif de génotypage était limitée du point de vue clinique, car une myopathie n'est réellement survenue que chez moins de 5% des patients et patientes hétérozygotes et chez moins de 20% même parmi les homozygotes<sup>8</sup>. Une recommandation générale de faire un génotypage chez tous les patients au début d'un traitement aux statines ne peut donc pas en être dérivée. Il faut décider dans chaque cas individuel dans quelle mesure la pharmacogénétique peut aider à la gestion de la pharmacothérapie.

#### LES STATINES NE SONT PAS TOUTES PAREILLES

Les différentes statines ont toutes le même mécanisme d'action et peuvent toutes éventuellement causer une myopathie. Il existe cependant d'importantes différences cliniques<sup>9,10</sup>. Ainsi, la simvastatine est un substrat particulièrement sélectif de l'OATP1B1, ce qui semble être moins le cas pour la rosuvastatine, la pitavastatine et la fluvastatine. Par contre, la fonction rénale est importante pour l'élimination de la

rosuvastatine et de la pravastatine, tandis qu'elle ne joue pratiquement aucun rôle pour l'atorvastatine. La fluvastatine est essentiellement dégradée par voie du CYP2C9. La connaissance de telles différences en rapport avec les résultats pharmacogénétiques peut donc être importante pour une adaptation et une surveillance optimales d'un traitement aux statines chez certains patients et patientes.

#### GESTION CLINIQUE DANS LE CAS DÉCRIT

Après arrêt de l'administration de simvastatine, la patiente s'est entièrement rétablie. Une évaluation critique a cependant montré qu'un traitement hypocholestérolémiant restait clairement indiqué. Parce qu'une nouvelle interaction via le CYP3A4 dans le cas d'une poursuite du traitement par le vérapamil devait absolument être évitée, un traitement par la fluvastatine (essentiellement dégradée par voie du CYP2C9) a été envisagé. Un variant pharmacogénétique CYP2C9 ayant été exclu et sachant que les directives actuelles<sup>10</sup> indiquent que la fluvastatine à la dose de 40 mg n'est associée qu'à un faible risque de myopathie due aux statines même en présence d'un variant *SLC01B1*\*5 hétérozygote, un traitement par 40 mg de fluvastatine a été instauré. La surveillance initialement étroite n'a révélé aucun signe de myopathie par la suite.

## CONCLUSION

La patiente décrite ci-dessus a développé une myopathie sévère associée aux statines. Nous estimons que surtout les effets combinés de deux facteurs de risque ont joué un rôle causal : l'interaction avec le vérapamil via le CYP3A4 (inhibition de la dégradation de la simvastatine) et le variant *SLCO1B1*\*5 hétérozygote (transport réduit). La présence d'une telle interaction médicamenteuse mérite une attention particulière<sup>11</sup>, surtout parce que le variant \*5 n'est pas rare même chez les patients et patientes qui tolèrent bien les statines et qu'un tel variant n'est pas nécessairement seul responsable d'une myopathie due aux statines.

Ce cas montre comment les marqueurs pharmacogénétiques peuvent être utiles pour adapter le traitement sur mesure afin d'atteindre une efficacité optimale et réduire les effets indésirables chez des patients et patientes sélectionnés. Les domaines d'application de la pharmacogénétique sont variés, incluant la médecine interne, la cardiologie, la gynécologie, l'oncologie, la neurologie et la psychiatrie. Des laboratoires spécialisés proposent l'analyse de certains gènes individuels d'intérêt ainsi que des panels pharmacogénétiques complets examinant les nombreux variants de différents gènes. L'interprétation clinico-pharmacologique approfondie et l'établissement de l'indication, proposés dans le cadre de collaborations, peuvent ici jouer un rôle important et permettre une prise en charge des coûts par l'assurance maladie. Les examens génétiques ne doivent être effectués qu'une seule fois au cours de la vie, ce qui contribue à leur rentabilité. Leurs résultats sont valables non seulement pour le traitement actuel, mais aussi pour de futurs traitements. Ainsi, le domaine de la pharmacogénétique permet de progresser significativement sur la voie vers une médecine de précision individualisée.

## MESSAGES PRINCIPAUX

1. Les myopathies sont un effet indésirable fréquent sous statines
2. Les facteurs de risque prédisposant aux myopathies dues aux statines comprennent entre autres des marqueurs pharmacogénétiques et des interactions médicamenteuses
3. Les variants du gène *SLCO1B1* (allèle \* 5) peuvent réduire le transport de statines telles que la simvastatine dans le foie et accroître la concentration sanguine du médicament
4. L'interaction pharmacocinétique entre le vérapamil et la simvastatine via le CYP3A4 entraîne également des concentrations plasmatiques accrues
5. Contrairement à la simvastatine, la fluvastatine est essentiellement dégradée par voie du CYP2C9 et n'interagit donc pas avec un traitement par le vérapamil
6. Dans le cadre d'une évaluation clinico-pharmacologique, les marqueurs pharmacogénétiques permettent de définir un traitement optimisé et de réduire les effets indésirables.

## Littérature

- 1 Sadee W: Gene-gene-environment interactions between drugs, transporters, receptors, and metabolizing enzymes: Statins, *SLCO1B1*, and CYP3A4 as an example. *J Pharm Sci* 2013, 102:2924-2929.
- 2 Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B, Gouni-Berthold I, Koenig W, Kostner GM, Landmesser U, Laufs U, et al: New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk : Statement of the D\*ACH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology. *Internist (Berl)* 2014, 55:601-606.
- 3 Harper CR, Jacobson TA: The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:401-408.
- 4 Law M, Rudnicka AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006, 97:52C-60C.
- 5 Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM: Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J* 2006, 6:360-374.
- 6 Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE: Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:414-417.
- 7 Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ: The influence of *SLCO1B1* (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 2010, 10:1-11.
- 8 SEARCH Collaborative Group: *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008, 359:789-799.
- 9 Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT: Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 80:565-581.
- 10 Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, et al: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022, 111:1007-1021.
- 11 Hoffmann M, Russmann S, Niedrig DF: Severe CNS depression with duloxetine, ciprofloxacin and *CYP2D6* deficiency—role and recognition of drug-drug-gene interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, 78:703-705.

# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

## FIÈVRE Q

Virginia Grünig  
candidate FAMH, microbiologie médicale  
Dr Risch  
virginia.gruenig@risch.ch

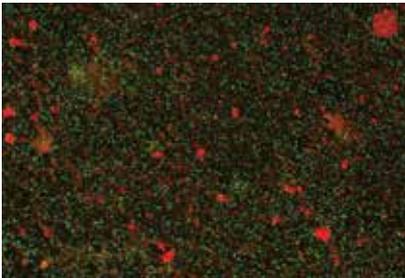
Dr Florian Desgranges  
Chef de clinique  
CHUV Service des maladies infectieuses  
florian.desgranges@chuv.ch

### VIGNETTE DE CAS & DESCRIPTION CLINIQUE

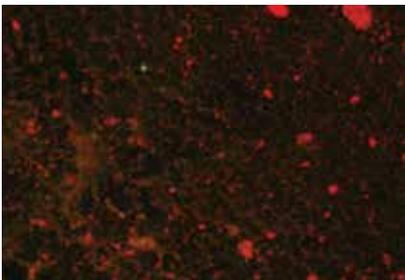
Patient de 70 ans, connu pour une hypercholestérolémie, qui consulte les urgences en fin d'automne pour des céphalées, une sensation fébrile et des sudations nocturnes depuis une semaine. Les symptômes sont apparus lors d'un voyage à Chicago sans exposition particulière et seulement 3 jours après son arrivée. Le patient se souvient d'une morsure de tique l'été précédent. L'examen physique n'apporte pas de contribution. Le laboratoire met en évidence une thrombopénie sévère, un taux élevé de CRP et une perturbation des tests hépatiques avec cytolyse et cholestase. Le bilan infectiologique

met en évidence une sérologie positive pour *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q, avec IgM de phase II à 1:128 et des IgG négatifs (<1:16). L'infection aiguë est confirmée par une PCR à 124'300 copies/ml dans le sang. Aucun foyer persistant n'est retrouvé. Le patient est traité par doxycycline et l'évolution clinique est favorable. Néanmoins, le suivi à 6 mois montre un titre d'IgG de phase I à plus de 8000. La recherche d'un foyer persistant est négative (PCR sanguine, échographie cardiaque trans-thoracique et trans-œsophagienne, PET-CT cardiaque et corps entier) et le patient est complètement asymptomatique. Une surveillance sans traitement est donc décidée. Un mois plus tard, le patient consulte en urgence pour un accident ischémique cérébral transitoire avec mise en évidence d'une séquelle hémorragique. Une recherche d'anticorps anti-phospholipides revient négative. Une nouvelle ETO est réalisée et montre cette fois la présence d'un petit filament sur la valve aortique, qui, bien que peu spécifique, ne permet pas d'exclure une endocardite. Un diagnostic de probable endocardite à *Coxiella burnetii* est retenu et par doxycycline et hydroxychloroquine est retenu et un traitement par doxycycline et hydroxychloroquine est débuté.

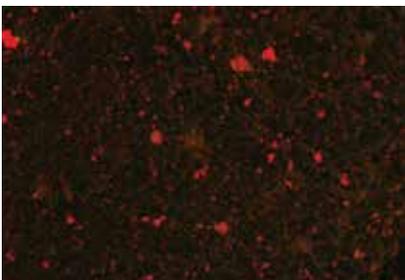
**MICROSCOPIE (IF) IGG DE PHASE I**



1:512 (résultat positif)



1:8192 (résultat positif)



1:19384 (résultat négatif)

Illustration 1: Microscopie (IF) *Coxiella burnetii* IgG de phase I, Mai 2022.

**SÉROLOGIE (IF) : ÉVOLUTION DANS LE TEMPS**

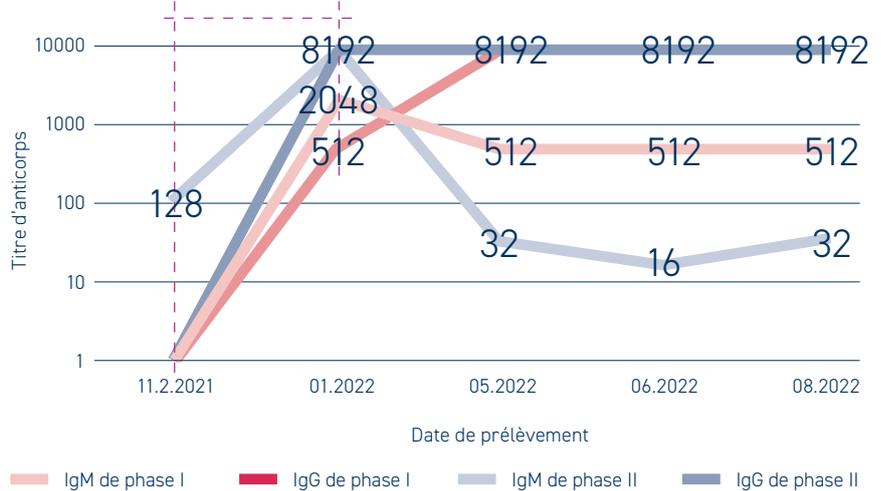


Illustration 2: Évolution du titre d'Ac (IF) du patient. Abscisse (x): titre d'anticorps (échelle logarithmique); ordonnée (y): date du prélèvement de l'échantillon.

**CONTEXTE**

La bactérie *Coxiella burnetii* responsable de la zoonose « fièvre Q » est répandue dans le monde entier. Sa transmission s'effectue dans la majorité des cas par inhalation de poussière infectieuse ou par contact direct avec les artiodactyles infectés (p. ex. bovins, moutons, chèvres).<sup>1</sup> L'inhalation de 1 à 10 organismes viables suffit pour induire une infection. L'infectiosité et la capacité de persister dans l'environnement conduisent ensemble à la classification en tant que pathogène BSL-3 (biosafety level 3).

On distingue cliniquement entre la forme aiguë et la forme focalisée persistante de la fièvre Q. Parmi les patients et patientes infectés par *C. burnetii*, environ 50% développent les symptômes d'une infection aiguë, débouchant dans moins de 5% des cas sur une infection chronique.<sup>2,3</sup>

**COMMENT LA FIÈVRE Q EST-ELLE DIAGNOSTIQUÉE EN LABORATOIRE ?**

Étant donné qu'il s'agit d'une bactérie intracellulaire, le diagnostic de routine d'une infection à *C. burnetii* est établi à l'aide de méthodes sérologiques et de diagnostic moléculaire. Les premiers symptômes de l'infection aiguë se manifestent après une durée d'incubation de 2 à 3 semaines. Au début de cette phase aiguë, l'ADN de *C. burnetii* est détectable par PCR. Mais après quelques semaines déjà, la concentration sanguine d'ADN diminue et devient donc indétectable par PCR. La sérologie obtient alors un rôle important.

SYMPTÔMES DE LA FIÈVRE Q AIGÜE	SYMPTÔMES DE LA FIÈVRE Q FOCALISÉE PERSISTANTE
Légers symptômes pseudo-grippaux	Endocardite chronique
Pneumonie	Infections vasculaires
Hépatite	Infections des os et des articulations
Endocardite aiguë	Autres formes d'infections persistantes
Éruption cutanée	(p. ex. fibrose pulmonaire, fibrose et cirrhose du foie)
Péricardite/myocardite	
Encéphalite/méningite aseptique	

Tableau 1 : Symptômes de la fièvre Q aiguë et chronique

Le titre d'anticorps augmente significativement 4 à 6 semaines après l'infection et peut alors être déterminé par des tests sérologiques. L'avantage de la sérologie est qu'elle permet de distinguer entre la phase aiguë et la phase chronique par la détection d'anticorps IgM et/ou IgG dirigés contre les antigènes de phase I et/ou de phase II de *C. burnetii*.

Au cours de l'infection aiguë, le corps produit d'abord des anticorps IgM de phase II et ensuite des anticorps IgG de phase II. On considère que la détection par immunofluorescence d'un taux quadruplé d'anticorps IgG de phase II confirme une infection aiguë. Quelques jours plus tard, le corps produit des anticorps IgM et IgG contre l'antigène de phase I. La sérologie peut rester positive encore plusieurs mois après une infection à *C. burnetii*, mais une réduction continue du titre d'anticorps est observée avec le temps sous un traitement efficace.<sup>4</sup>

Dans le cas d'un passage au stade chronique, on constate une augmentation rapide des anticorps IgG de phase I. Dans le cadre du diagnostic de laboratoire, on parle d'une fièvre Q à partir d'un titre d'anticorps IgG de phase I et de phase II correspondant à  $\geq 1:800$ . Pour la confirmation clinique d'un diagnostic de fièvre Q chronique, d'autres investigations sont nécessaires afin d'identifier un éventuel foyer d'infection.

IGG DE PHASE I	IGM DE PHASE I	IGG DE PHASE II	IGM DE PHASE II	INTERPRÉTATION
<1:16	<1:16	<1:16	$\geq 1:50$	Fièvre Q aiguë possible, ou réaction non spécifique
*	*	$\geq 1:128$	$\geq 1:50$	Fièvre Q aiguë probable
$\geq 1:800$	*	$\geq 1:800$	*	Fièvre Q focalisée persistante probable
$\geq 1:100$ ; $\leq 1:800$	*	$\geq 1:100$ ; $\leq 1:800$	*	Ancienne infection/ infection guérie

\* Valeurs variables; signification dans le cadre de l'évolution exacte de l'infection dans le temps

Tableau 2 : Aperçu des principales constellations sérologiques lors de fièvre Q

#### Littérature :

- 1 Sahu *et al.*, 2020: Current perspectives on the occurrence of Q fever: highlighting the need for systematic surveillance for a neglected zoonotic disease in Indian subcontinent - Sahu - 2021 - Environmental Microbiology Reports - Wiley Online Library
- 2 Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006; 367: 679-688
- 3 <https://www.cdc.gov/qfever/index.html>
- 4 Van Wijk MJ, Hogema BM, Maas DW, Borkhorst AG: A Q fever outbreak in the Netherlands: consequences for tissue banking. *Transfus Med Hemother* 2011;38:357-364

# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

## PNEUMONIE À *PNEUMOCYSTIS* *JIROVECII*

### CHEZ UN PATIENT ATTEINT DU SIDA

#### VIGNETTE DE CAS

Patient de 36 ans connu pour une infection par le VIH depuis 2012, avec des lymphocytes CD4 initialement à plus de 1000 cellules/ml, mais non traité jusqu'en 2022 selon son choix. Il consulte en 2022 pour une perte de poids importante et une polyneuropathie en augmentation. À la consultation initiale, le patient rapporte une dyspnée à l'effort sur les derniers mois et une toux chronique en augmentation malgré l'arrêt du tabac il y a 2 semaines, associée à des expectorations jaunâtres, mais sans hémoptysie. Il n'a pas remarqué d'état fébrile, ni de frissons mais mentionne des sudations nocturne et une fatigue importante. Depuis quelques semaines, le patient remarque une xérose buccale associée à un goût métallique et une dysphagie occasionnelle non douloureuse, sans reflux gastro-œsophagien. Un traitement de Mycostatine a été tenté, mais

n'a pas permis d'améliorer les symptômes. Au niveau digestif, le patient mentionne également des diarrhées 3x/jour présentes depuis 3 semaines, associées à un léger ballonnement, mais sans franche douleur abdominale. L'examen clinique initial montre un patient cachectique et asthénique avec une température à 37.8 °C et des paramètres hémodynamiques normaux. L'auscultation pulmonaire est normale sans tachypnée. La palpation abdominale est diffusément sensible sans défense ni détente. On retrouve des dépôts blanchâtres dans la cavité buccale et une adénopathie cervicale centimétrique indurée. Le reste de l'examen est normal.

Devant la forte suspicion d'une infection par le VIH ayant atteint un stade sida (syndrome d'immunodéficience acquise), un large bilan est effectué. Le laboratoire montre une virémie VIH à 900'000 copies/ml et des lymphocytes CD4 à 35 cellules/ml. Il y a également une neutropénie et une anémie associée à une thrombocytose. Du point de vue microbiologique, on retrouve une culture de frottis de bouche positive pour *Candida albicans*, une PCR sanguine positive à plus de 200'000 co-

Virginia Grünig

candidate FAMH, microbiologie médicale

Dr Risch

[virginia.gruenig@risch.ch](mailto:virginia.gruenig@risch.ch)

Dr Florian Desgranges

Chef de clinique

CHUV Service des maladies infectieuses

[florian.desgranges@chuv.ch](mailto:florian.desgranges@chuv.ch)

pies/ml pour le cytomégalovirus et à plus de 10'000 copies/ml pour le virus d'Epstein-Barr. Le frottis génital revient positif pour une PCR à *Chlamydia trachomatis*. Les hémocultures, comprenant une culture spécifique pour les mycobactéries, le QuantiFERON pour la tuberculose, la recherche d'antigène sanguin de *Cryptococcus neoformans* et la recherche de protozoaires dans les selles sont négatives. Les sérologies sont négatives pour les hépatites virales et la syphilis. Le dosage des bêta-D-glucanes est positif à 164 pg/ml, mais les galactomannanes sont négatifs.

Le bilan radiologique avec radiographie du thorax et TDM cérébro-thoraco-abdominale montre un infiltrat en verre dépoli diffus touchant l'ensemble des lobes pulmonaires et d'innombrables lésions kystiques (voir image). Une culture d'expectoration est effectuée et met en évidence *Bordetella bronchiseptica* à plus de 100'000 germes/ml, une PCR fortement positive pour *Pneumocystis jirovecii* (1 million de copies/ml) et une culture positive pour *Mycobacterium pseudokansasii* sous-type III avec une croissance en 36 jours.

Le patient est hospitalisé pour la prise en charge de l'infection à VIH qui a atteint un stade CDC C3, avec syndrome de dénutrition et des infections opportunistes. L'infection à *P. jirovecii* est traitée par co-trimoxazole à hautes doses pendant 3 semaines, associé à une corticothérapie en raison des lésions importantes, puis par une prophylaxie secondaire. La surinfection à *B. bronchiseptica* est traitée par de



Coupe de CT scanner thoracique montrant un infiltrat en verre dépoli et de nombreuses lésions kystiques évocatrices d'une pneumonie à *P. jirovecii*

l'imipénem-cilastatine pendant 7 jours en raison du profil de résistance. L'atteinte pulmonaire étendue se complique d'un pneumothorax nécessitant des drainages pleuraux. On retient le diagnostic de colite à CMV, non confirmée par histologie, qui est traitée par valgancyclovir. La candidose orale est traitée par fluconazole pendant 3 jours. L'infection à *C. trachomatis* est traitée par la doxycycline pendant 7 jours. L'évolution des différentes infections est rapidement favorable. Le traitement antirétroviral par bictégravir, ténofovir alafénamide et emtricitabine

est instauré 14 jours après le début du traitement de la pneumocystose afin d'éviter un syndrome d'inflammation sur reconstitution immunitaire. Après 1 mois de traitement, la virémie VIH a déjà diminué à 300 copies/ml. Le patient présente par ailleurs une reprise rapide de son poids de forme. La mycobactérie n'étant pas retrouvée sur plusieurs expectorations successives et s'agissant d'un sous-type peu agressif, alors que le patient présente une nette amélioration clinique, on retient une probable colonisation sans nécessité de traitement.

*Pneumocystis jirovecii* est normalement classé conformément à son ARN ribosomique sous le règne des champignons. Il est normalement transmis par voie aérienne. Il s'agit d'un pathogène opportuniste qui peut causer une pneumonie appelée pneumocystose ou pneumonie à *Pneumocystis* (PJP), en particulier chez les patients atteints du sida.<sup>1</sup> Environ 17'000 personnes en Suisse sont infectées par le VIH. 60 à 80 nouveaux cas de sida sont diagnostiqués chaque année. Cela concerne toutefois le plus souvent des personnes chez lesquelles l'infection à VIH a été diagnostiquée tard.<sup>2</sup>

Un diagnostic de sida peut être établi d'après certains critères tels que la constatation d'une maladie définissant le sida apparaissant en général lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200 cellules/ $\mu\text{l}$ .<sup>3</sup> La pneumonie à *Pneumocystis* est fréquente chez les patients atteints du sida ; elle est considérée comme une maladie définissant le sida. Ses symptômes typiques comprennent une insuffisance respiratoire avec toux sèche et fièvre, qui pourrait être moins prononcées en cas d'immunodéficience.<sup>4</sup> La prédisposition aux maladies infectieuses, et plus particulièrement la probabilité d'une PJP, est fortement accrue lors de taux réduits de lymphocytes T CD4+. C'est pourquoi une prophylaxie par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est recommandé dans ces cas.<sup>5</sup> Grâce au traitement ARV (antirétroviral) et à la prophylaxie pré-exposition (PrEP), l'incidence des cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH diminue continuellement et est stable en Suisse. Le traitement ARV inhibe la réplication du VIH et permet ainsi de maintenir le nombre de lymphocytes T CD4+ des patients. Par conséquent, les infections pulmonaires dues à *P. jirovecii* chez les personnes infectées par le VIH deviennent de plus en plus rares, notamment dans des pays riches en ressources tels que la Suisse.

*P. jirovecii* n'est pas cultivable. Par conséquent, le diagnostic de laboratoire d'une infection à *P. jirovecii* repose sur la détection au microscope et la détection directe du pathogène par PCR. Chez les personnes VIH négatives, le nombre de copies du pathogène est souvent trop faible pour une détection au microscope. Chez les personnes VIH positives, l'examen au microscope peut cependant être utile parce que ces personnes ont en général un nombre plus élevé de copies. L'examen par PCR est par contre une méthode très sensible. La meilleure matière biologique pour le test par PCR est obtenue par lavage broncho-alvéolaire (LBA), mais on peut aussi utiliser d'autres sécrétions respiratoires pour l'analyse (p. ex. sécrétions trachéales ou expectorations) d'autres sécrétions respiratoires pour l'analyse (p. ex. sécrétions trachéales ou expectorations).<sup>7</sup> La sensibilité élevée du test par PCR est cependant aussi associée à des limitations. Avec une valeur prédictive négative (VPN) de 100%, la PCR est très bien appropriée pour l'exclusion d'une infection, mais un résultat positif ne permet pas de distinguer entre une colonisation du patient / de la patiente et une infection, ce qui réduit la valeur prédictive positive (VPP).<sup>6</sup> Bien qu'on ne puisse pas distinguer entre une colonisation et une infection, on utilise quand même la PCR quantitative pour s'orienter. On peut utiliser le dosage du 1,3- $\beta$ -D-glucane (BDG) comme analyse supplémentaire. Le BDG est un polysaccharide trouvé dans la paroi cellulaire de la plupart des champignons, dont *P. jirovecii*. Il est détectable dans le sérum lors d'une infection. Parce que le BDG est contenu dans de nombreux champignons, la spécificité de ce test est faible. Il doit donc être interprété en rapport avec d'autres analyses et dans le contexte de l'état clinique des patients.

#### Littérature :

- 1 Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA* 2009; 301:2578–2585.
- 2 BAG Bulletin 48/2021
- 3 Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. [Updated 2021 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537293/>
- 4 Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487.
- 5 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–207.
- 6 Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*: August 2019;32(4):314–321.
- 7 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al.: Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.

# LA LIPOPROTÉINE (A): UN PARAMÈTRE À ÉVALUER UNE FOIS DURANT LA VIE

Manon Beauman, PhD  
Candidate FAMH chimie clinique  
Dr Risch  
manon.beaumann@risch.ch

### SCORE CARDIOVASCULAR RISK CHART

10-year risk of fatal CVD, LOW-risk regions of Europe

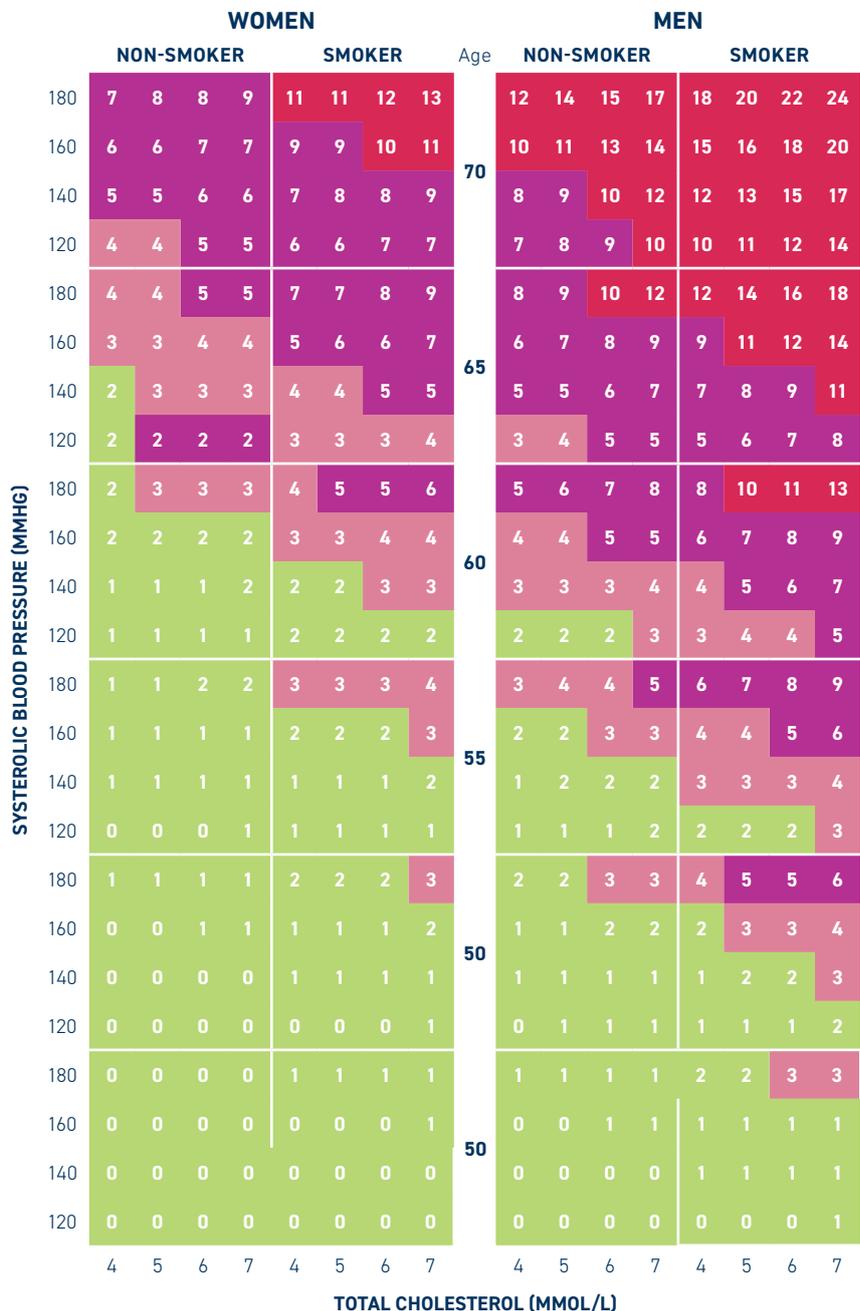


Figure 1: Index SCORE pour les populations européennes à bas risque cardiovasculaire représentant le risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle en fonction des facteurs de risque suivants: âge, sexe, tabagisme, tension artérielle systolique et cholestérol total<sup>1</sup>.

■ <3%   ■ 3-3%   ■ 5-9%   ■ ≥ 10%

## LIPOPROTÉINE (A) ET ATHÉROSCLÉROSE

Les maladies cardiovasculaires, dont l'athérosclérose est un composant majeur, sont responsables de plus d'un million de morts chaque année en Europe. L'index SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) évalue le risque cardiovasculaire des adultes en prévention primaire. Il mesure le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans lié à une artériosclérose, chez les individus apparemment en bonne santé, de 40 à 65 ans chez l'homme et de 50 à 65 ans chez la femme. L'index SCORE intègre cinq facteurs de risque : le sexe, l'âge, le statut tabagique, la pression artérielle systolique et la cholestérolémie totale (Fig.1)<sup>1</sup>. En Suisse, le calculateur de risque du GSLA (Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Société Suisse de Cardiologie) est l'outil le plus utilisé pour l'estimation du risque. Il fournit le risque absolu de survenue d'un événement coronarien mortel ou d'un infarctus du myocarde non mortel sur 10 ans. Ainsi, contrairement au SCORE, il ne se base pas uniquement sur les données de mortalité, mais tient également compte des infarctus du myocarde non mortels. En outre, il inclut les antécédents familiaux, le cholestérol-HDL et les triglycérides en tant que facteurs de risque et est, dès lors, plus spécifique et légèrement moins sensible<sup>2</sup>.

Récemment, de nouvelles observations ont confirmé que la rétention, dans la paroi artérielle, de cholestérol-LDL et d'autres lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (ApoB), notamment la lipoprotéine (a) (Lp(a)), est le principal facteur responsable de l'athérogenèse<sup>3</sup>.

Du point de vue structural, la Lp(a) consiste en une association, sur une particule de LDL, d'une apolipoprotéine (a) (Apo(a)) et de l'ApoB-100 (Fig.2). De cette interaction résulte une combinaison d'effets athérogéniques et thrombogéniques conduisant à une augmentation du risque cardiovasculaire. En effet, la présence de la particule de LDL et d'ApoB favorise le développement de l'athérosclérose par accumulation de cholestérol dans la paroi artérielle, tandis que l'Apo(a), par sa

structure similaire à celle du plasminogène, entre en compétition avec ce dernier et bloque la formation de plasmine, empêchant ainsi la dissolution de caillots.

La Lp(a) peut varier en taille en fonction de la longueur de l'Apo(a). Cette dernière comprend des segments en boucle, appelés kringles, qui peuvent être répétés jusqu'à 40 fois. Les personnes nées avec des gènes codant pour de courtes répétitions de kringle ont des particules de Lp(a) plus petites, mais des niveaux de Lp(a) beaucoup plus élevés<sup>4</sup>.

cette stratégie permettrait d'identifier les personnes ayant une élévation de Lp(a) moins extrême, mais qui peuvent tout de même présenter un risque plus élevé d'athérosclérose de par la structure de l'Apo(a), ce qui n'est pas reflété par l'index SCORE ou par d'autres mesures de lipides ou de lipoprotéines. La mesure de la Lp(a) améliore le reclassement du risque cliniquement significatif dans certaines conditions et devrait donc être envisagée chez les patients dont le risque estimé d'athérosclérose à 10 ans est proche du seuil situé entre risque modéré et risque élevé<sup>7</sup>.



Figure 2 : Cholestérol-LDL et Lipoprotéine (a) portant l'apolipoprotéine B (apo(B)) et l'apolipoprotéine (a) (apo(a))<sup>5</sup>.

### IDENTIFIER LES PERSONNES À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Une étude récente a montré que le risque athérogénique était positivement corrélé aux niveaux plasmatiques de Lp(a). Elle suggère aussi que les personnes présentant un taux très élevé de Lp(a), supérieur à 430 nmol/L, peuvent avoir un risque d'athérosclérose équivalent à celui associé à une hypercholestérolémie familiale (HF). Étant donné qu'environ 90% du taux de Lp(a) est héréditaire, une telle valeur pathologique pourrait représenter un nouveau trouble lipidique dont la prévalence est deux fois plus élevée que celle de l'HF.<sup>6</sup>

La mesure de Lp(a) devrait être envisagée au moins une fois durant l'âge adulte pour identifier les personnes ayant hérité d'un niveau extrêmement élevé de Lp(a) et qui ont donc un risque très élevé d'athérosclérose. De plus,

### DOSAGE AU LABORATOIRE

Plusieurs moyens de détermination de la Lp(a) sont disponibles. Cependant, sa structure moléculaire complexe et la variation de la taille de l'Apo(a) ont constitué un défi dans le développement de méthodes analytiques. Les techniques disponibles sont, à des degrés divers, influencées par l'isoforme Apo(a). En outre, la concentration de Lp(a) est donnée sous forme de concentration molaire (nmol/L) ou massique (mg/dL) selon les différents essais, et la conversion entre ces deux concentrations s'est révélée à la fois dépendante de la taille et de la concentration. Par conséquent, une normalisation entre les essais est nécessaire pour établir une méthode fiable et reproductible de quantification de la masse ou du nombre de particules de Lp(a)<sup>8</sup>.

## QUELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ?

Différentes thérapies ayant pour objectif de baisser le taux de Lp(a) sont à l'étude. Les statines, utilisées pour réduire le cholestérol-LDL, n'affectent que partiellement les concentrations plasmatiques de Lp(a), alors qu'une grande variation de ce taux semble être nécessaire pour entraîner une réduction cliniquement significative du risque d'événements athérosclérotiques. Pour cette raison, et à défaut de pouvoir réduire le taux de Lp(a), la diminution des autres facteurs de risque, et notamment le cholestérol-LDL, est, à l'heure actuelle, la principale option thérapeutique. En effet, une étude a récemment prouvé que l'adoption des sept paramètres proposés par l'*American Heart Association* pour atteindre une santé cardiovasculaire optimale (poids santé, absence de tabagisme, activité physique régulière, alimentation riche en végétaux, cholestérol total <5 mmol/L, pression artérielle <120/<80 mm Hg, glycémie à jeun <5.5 mmol/L) réduisait drastiquement le risque de maladies cardiovasculaires associé à un excès de Lp(a)<sup>9,10</sup>.

### MESSAGES PRINCIPAUX

1. Les lipoprotéines portant l'apolipoprotéine B sont les principales molécules responsables de l'athérogenèse.
2. La lipoprotéine (a) comporte en plus l'apolipoprotéine (a) qui, par sa structure proche du fibrinogène, possède un effet thrombogénique.
3. Plus de 90% du taux de lipoprotéine (a) est déterminé génétiquement.
4. Une valeur de lipoprotéine (a) supérieure à 430 nmol/L entraîne un risque de maladie cardiovasculaire équivalent à celui associé à l'hypercholestérolémie familiale.
5. Un seul dosage de la lipoprotéine (a) au cours de la vie adulte permet d'identifier les personnes possédant un taux anormalement élevé.
6. Une normalisation des méthodes est nécessaire pour obtenir une quantification fiable entre les différents laboratoires.
7. En attendant un plus large développement de médicaments, la diminution des autres facteurs de risque permettrait de réduire significativement le risque de maladies cardiovasculaires associé à un taux trop élevé de lipoprotéine (a).

### Littérature :

- 1 F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, et al., «2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk,» *Atherosclerosis*, vol. 290, pp. 140-205, 2019.
- 2 M.B. Mortensen, E. Falk, D. Li, K. Nasir, M.J. Blaha, V. Sandfort, et al., «Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA,» *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018.
- 3 B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, K.K. Ray, C.J. Packard, E. Bruckert, R.A. Hegele, R.M. Krauss, F.J. Raal, H. Schunkert, G.F. Watts, J. Boren, S. Fazio, J.D. Horton, L. Masana, S.J. Nicholls, B.G. Nordestgaard, B. Van de Sluis, R. Taskinen, et al., «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel,» *Eur. Heart J.*, vol. 38, pp. 2459-2472, 2017.
- 4 D.F. Gudbjartsson, G. Thorgerirsson, P. Sulem, A. Helgadottir, A. Gylfason, J. Saemundsdottir, E. Bjornsson, G.L. Norddahl, A. Jonasdottir, H.P. Eggertsson, S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson, O.S. Indridason, R. Palsson, F. Jonasson, I. Jonsdottir, et al., «Lipoprotein(a): Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabete,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 74, pp. 2982-2994, 2019.
- 5 R.A. Montone, G. Iannaccone, M.C. Meucci, F. Gurgoglione, G. Niccoli, «Myocardial and Microvascular Injury Due to Coronavirus Disease 2019,» *European Cardiology Review*, 2020.
- 6 S. Burgess, B.A. Ference, J.R. Staley, D.F. Freitag, A.M. Mason, S.F. Nielsen, P. Willeit, R. Young, P. Surendran, S. Karthikeyan, T.R. Bolton, J.E. Peters, P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, M. Benn, A. Langsted, P. Schnohr, S. Vedel-Krogh, et al., «European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization anal,» *JAMA Cardiol*, vol. 3, pp. 619-627, 2018.
- 7 P. Willeit, S. Kiechl, F. Kronenberg, J.L. Witztum, P. Santer, M. Mayr, Q. Xu, A. Mayr, J. Willeit, S. Tsimikas, «Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study,» *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, pp. 851-860, 2014.
- 8 S. Tsimikas, S. Fazio, N.J. Viney, S. Xia, J.L. Witztum, S.M. Marcovina, «Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size,» *J Clin Lipidol*, vol. 12, pp. 1313-1323, 2018.
- 9 M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Giugliano, E.S.G. Stroes, E. Kanevsky, I. Gouni Berthold, K. Im, A. Lira Pineda, S.M. Wasserman, R. Ceska, M.V. Ezhov, J.W. Jukema, H.K. Jensen, S.L. Tokgozoglou, F. Mach, K. Huber, P.S. Sever, A.C. Keech, et al., «Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk,» *Circulation*, vol. 139, pp. 1483-1492, 2019.
- 10 A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, P. Natarajan, A.G. Bick, N.R. Cook, D.I. Chasman, U. Baber, R. Mehran, D.J. Rader, V. Fuster, E. Boerwinkle, et al., «Genetic risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, pp. 2349-2358, 2016.

# LE POCT

## DANS UN ENVIRONNEMENT

### CLIENT COMPLEXE

Manuel Seiler

chef d'équipe développement de logiciels et technique POCT, Services informatique

Dr Risch

manuel.seiler@risch.ch

POCT est le sigle de «Point-of-Care-Testing» et signifie approximativement «diagnostic immédiat proche du patient». Le diagnostic est réalisé de manière décentralisée d'une part à l'aide de petits appareils portables et d'autre part avec des appareils fixes de la taille d'une machine à coudre.

La thématique POCT a déjà été abordée dans le dernier numéro de RIVIEW. Mais, dans ce numéro, elle l'a été plutôt dans le contexte de nos clientes et clients établi(e)s en cabinet. Dans le présent article, nous allons nous concentrer sur des environnements client plus complexes, comme les cliniques.

#### BESOIN DANS LES CLINIQUES

Dans l'environnement de la clinique, les analyses doivent pouvoir être réalisées, pour différentes raisons, en dehors d'un grand laboratoire central interne ou externe :

- Proximité avec la patiente/le patient (bed-side testing)
- Les résultats doivent être disponibles rapidement (urgences, indication d'un traitement ultérieur, etc.)
- Aucune préparation d'échantillon n'est nécessaire, ou seule une préparation limitée l'est.
- Manipulation facile de l'appareil de mesure et des réactifs (faible besoin de formation)
- ...

#### SERVICE POCT DR RISCH

Dr Risch dispose d'une organisation bien développée et d'une infrastructure technique bien conçue pour offrir à nos

clientes et clients des cliniques un service satisfaisant pour ce qui est de la mise à disposition d'une topologie de traitement des analyses POCT efficace.

Notre groupe d'état-major POCT, présenté dans le dernier numéro, conçoit et repense en permanence le service POCT, qui sait réunir les différents aspects du sujet en un tout fonctionnel :

- Analytique POCT de haute qualité avec des appareils validés en profondeur
- Examen des dernières tendances POCT et des appareils apparaissant sur le marché
- Conseils en matière de médecine de laboratoire dans le domaine POCT
- Mise en œuvre technique en accord avec les possibilités et les exigences des clientes et des clients
- Documentation des analyses POCT rapide et fiable dans le système de clinique de la cliente/du client

#### PRESTATIONS DU SERVICE POCT

Les prestations concrètes de «l'externalisation POCT» de facto d'une cliente/d'un client de clinique de Dr Risch sont les suivantes :

- Analyse des processus de travail POCT chez la cliente/le client avec élaboration de variantes de mise en œuvre possibles dans le cadre de notre service
- Mise à disposition du parc d'appareils souhaité par la cliente/le client et défini en commun avec nos spécialistes POCT, y compris tous les composants de connexion techniques nécessaires

- Selon l'accord passé : mise à disposition de consommables et de réactifs
- Selon l'accord passé : réalisation des contrôles de qualité quotidiens ou bihebdomadaires exigés par Qualab selon le type d'appareil
- Selon l'accord passé : réalisation d'essais circulaires
- Gestion et traçabilité des lots de consommables et de contrôle qualité utilisés (gestion des lots)
- Formation/formation complémentaire du personnel du client à l'utilisation des appareils et réalisation de contrôles de qualité quotidiens sur des appareils simples dans les stations

Notre service exige que toutes les analyses POCT passent par les systèmes de Dr Risch. Ceci est nécessaire pour plusieurs raisons :

- Documentation des mesures et des matériels utilisés
- Aptitude à fournir des informations en cas d'ambiguïtés ou de demande de renseignements auprès de Dr Risch
- Validation technique des résultats POCT
- Interface de résultats unitaire pour les laboratoires externe et interne

Après la validation technique dans nos systèmes, les données des résultats POCT sont mises à la disposition du système du client SIC (KIS) sous la forme souhaitée et unitaire, de manière automatisée, pour l'importation dans le dossier du patient/du cas.

#### MISE EN ŒUVRE TECHNIQUE DE LA CONNEXION POCT

Les appareils POCT définis doivent être installés dans les cliniques, à proximité des patientes et patients, dans les services, ou dans un laboratoire d'urgence.

La connexion des appareils doit donc être établie via l'infrastructure de réseau déjà en place dans la clinique. Un secteur spécifique est défini à cet effet dans le réseau du client : un POCT VirtualLAN. Ce VLAN peut à son tour établir une connexion VPN protégée contre les accès non souhaités vers le système d'entrée POCT, le middleware POCT, du côté de Dr Risch. Le

middleware POCT a pour tâche de traduire la communication POCT qui se présente sous les formes les plus diverses (protocoles différents, fabricants différents, etc.) en lui donnant une forme unitaire et de la transmettre au système d'information de laboratoire (SIL) du groupe Dr Risch.

Le SIL crée automatiquement une demande qui est immédiatement validée techniquement et déclenche des résultats dans les formats souhaités par la cliente/le client; ces résultats sont ensuite immédiatement transmis au système de la cliente/du client.

Le temps de passage moyen entre la réalisation de la mesure sur l'appareil et l'arrivée de la mesure POCT dans le

dossier du patient chez le client est inférieur à cinq minutes.

#### CONDITIONS TECHNIQUES REQUISES

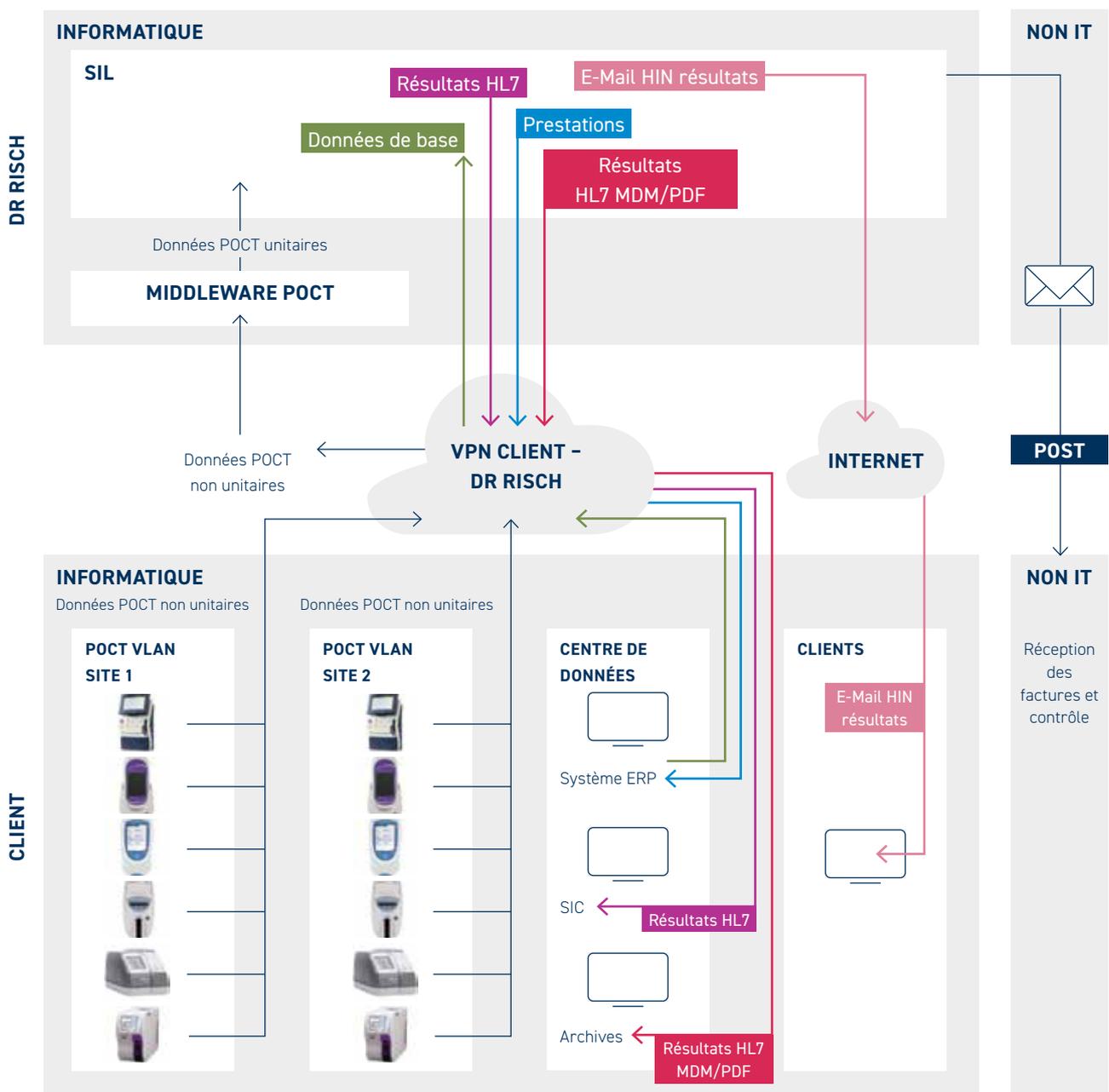
- Étiquettes de code-barres de patient qui ne codent que l'ID de cas
  - Envoi des données de base ADT des patientes et patients avec prescriptions de laboratoire à Dr Risch
1. Ou bien toutes les données de base (les dispositions relatives à la protection des données doivent être respectées) ...
  2. ... ou bien la cliente/le client met en œuvre le mécanisme de prescription de laboratoire pour

l'envoi sélectif des données de base nécessaires (plus complexe)

- POCT VLAN dans le réseau de clinique
- Connexion VPN entre la cliente/le client et Dr Risch
- Suffisamment de prises de raccordement LAN et de prises de courant libres sur les sites souhaités des appareils POCT

#### CONDITIONS NON TECHNIQUES REQUISES

Parmi les conditions non techniques, il est nécessaire que le processus de prescription POCT et les problèmes qui en découlent puissent faire l'objet d'une



Vue d'ensemble de l'infrastructure technique POCT

discussion commune et qu'un consensus puisse être trouvé sur des solutions viables.

L'analyse des processus de travail, d'une part pour les clients disposant d'une infrastructure POCT existante à externaliser à Dr Risch, d'autre part pour ceux qui ne disposent pas encore d'un environnement POCT établi, est un pilier central et initial de la réussite commune d'une externalisation POCT. L'analyse montre si une externalisation apporte une amélioration pour la cliente/le client et si, par conséquent, un changement réalisé sous forme de projet est judicieux ou non.

Lors de cette analyse, les aspects suivants sont pris en considération; ils sont élaborés et discutés avec le client :

- Parc d'appareils POCT nécessaire
- Comment les prescriptions POCT sont-elles établies ?
- Mesure POCT et saisie des tests rapides
- Qui est responsable du CQ et pour quels appareils ?
- Quelles sont les quantités et les types d'analyses attendus ?
- Qui fournit les consommables POCT et comment sont-ils gérés ?
- Comment s'effectue la maintenance des appareils POCT ?
- Échantillons POCT et archivage des demandes
- Doubles déterminations POCT
- Absence de transmissions de résultats
- Confusion de patients/de cas
- Support technique et spécialisé

#### VOTRE NUMÉRO POUR TOUT CE QUI CONCERNE LE POCT

**+41 58 523 37 00**

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

Nos conseillères et conseillers clientèle se tiennent également volontiers à votre disposition pour la réalisation de projets de cliniques.

# BIENVENUE AU LABORATOIRE DE FORMATION DE DR RISCH, À VADUZ

Madeleine Helfenberger  
technicienne diplômée en analyses  
biomédicales ES, formatrice au  
laboratoire de formation  
Dr Risch  
[madeleine.helfenberger@risch.ch](mailto:madeleine.helfenberger@risch.ch)

En 2016, lors du déménagement vers le nouveau site de Dr Risch à Vaduz, le laboratoire de formation a été rouvert et il offre désormais l'espace idéal pour les cours d'approfondissement, les formations permanentes et les entraînements pratiques. Chaque année, quelque 200 personnes – AM et ASSC, futur(e)s et qualifié(e)s – nous rendent visite pour s'exercer à la pratique en vue de leur diplôme de formation, pour se perfectionner ou pour avoir un aperçu d'un laboratoire.



### POUR LES FUTUR(E)S AM

Les futur(e)s assistantes médicales et assistants médicaux terminent leur formation professionnelle par la procédure de qualification. Afin qu'ils et elles puissent s'y préparer de manière optimale, nous proposons des entraînements pratiques dans notre laboratoire de formation. Après une introduction accompagnée, les apprenties et apprentis peuvent utiliser les analyseurs et les consommables pour leurs heures d'exercice, de manière autonome ou sous la direction de leur formatrice/formateur. Un(e) spécialiste est présent(e) sur place pour répondre aux questions ou apporter son aide et ses conseils.

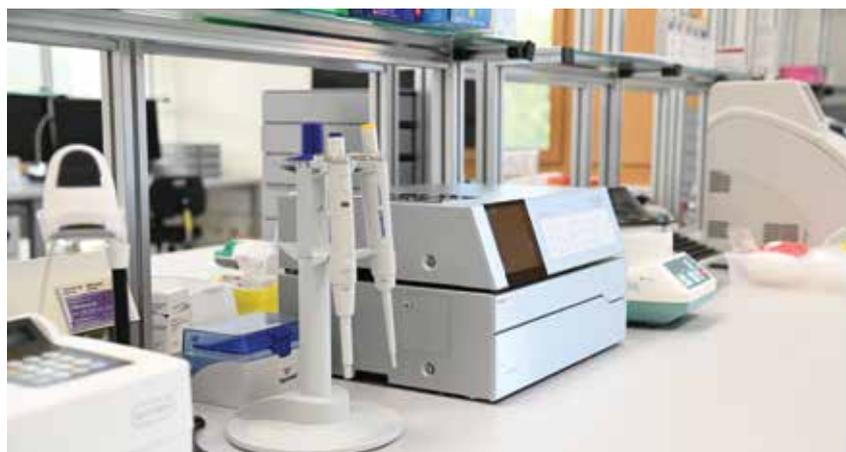
Nous complétons la préparation à la procédure de qualification par des cours de préparation spécifiques « Passer la PQ sans inquiétude ». Pendant ces cours pratiques, nos spécialistes soutiennent les apprenties et apprentis dans les domaines de la différenciation des formules sanguines, de l'utilisation des appareils POCT et de la microscopie des sédiments urinaires.

### POUR L'ÉQUIPE DE CABINET MÉDICAL

La salle de formation, équipée des appareils POCT les plus divers, est également à la disposition de toute l'équipe du cabinet. Sous la direction d'un(e) spécialiste, l'équipe peut utiliser les appareils POCT et les consommables pour se perfectionner et effectuer des entraînements spécifiques. Le groupe Dr Risch a créé les conditions d'apprentissage idéales pour les contrôles de qualité, la maintenance des appareils et les relevés de patients.

### COURS D'APPROFONDISSEMENT ET FORMATIONS PERMANENTES

Nous proposons à intervalles réguliers des cours pratiques d'approfondissement. Entre autres, un atelier sur le thème « prélèvement sanguin ». Lors de ces cours, nous faisons en sorte d'améliorer la sécurité lors des prélèvements sanguins veineux et capillaires et donnons des conseils et astuces en matière de préanalytique. Dans un cours de base, les apprenti(e)s AM et



ASSC ainsi que les personnes qui reprennent une activité professionnelle ont la possibilité d'approfondir leurs compétences sur des coussins veineux artificiels. Un cours intensif est proposé aux participantes et participants avancé(e)s.

Nous organisons d'autres formations permanentes sur le « contrôle de qualité interne et externe », la « préanalytique » et la « microscopie du sédiment urinaire ».

### FORMATION AU SEIN DU GROUPE DR RISCH

Dans le cadre de la formation professionnelle supérieure de technicien(ne) diplômé(e) en analyses biomédicales, le groupe Dr Risch collabore avec plusieurs institutions de formation dans toute la Suisse. Chaque année, l'entreprise met à disposition des étudiant(e)s plusieurs places de stage sur ses différents sites.

Pour toutes les personnes intéressées, nous proposons plusieurs fois par an à Vaduz un après-midi d'information sur le métier de technicien(ne) diplômé(e) en analyses biomédicales ES.

## PUIS-JE ME PRÉSENTER ?

Je m'appelle Madeleine Helfenberger. Je suis technicienne diplômée en analyses biomédicales ES et j'ai déjà pu acquérir de l'expérience professionnelle dans des départements de laboratoire tels que la chimie clinique, l'hématologie et l'immunologie. Très tôt après ma propre formation, j'ai remarqué que j'aimais transmettre mes connaissances et que j'avais plaisir à accompagner les apprentis et apprenties dans leur parcours de formation. Le laboratoire de formation est, à cet égard, l'endroit idéal. J'aide volontiers les apprentis et apprenties AM quand ils et elles ont des questions techniques, je donne des cours de préparation à la procédure de qualification, j'anime des après-midi d'apprentissage pour nos étudiantes et étudiants; dans un atelier, je montre aux ASSC le déroulement du traitement d'un échantillon de laboratoire et j'ouvre les portes du monde du laboratoire aux élèves intéressé(e)s lors de la journée nationale Futur en tous genres.

## CITATIONS D'APPRENTIES/ DE FORMATRICES ACTUELLES ET ANCIENNES

«Au laboratoire de formation Dr Risch, j'ai pu effectuer de manière autonome toutes les analyses qu'une AM doit maîtriser dans un laboratoire. J'ai pu élargir constamment mes connaissances et me familiariser avec les différents matériels.

Grâce à l'aide compétente des techniciennes en analyses biomédicales, j'ai acquis de l'assurance dans l'utilisation des analyseurs et, quand j'avais des questions, il y avait toujours quelqu'un pour m'expliquer ce qui n'était pas clair sur le plan technique.

Au laboratoire de formation, j'ai pu me préparer de manière optimale à ma PQ et j'ai ainsi réussi à obtenir mon diplôme d'assistante médicale.»

Laura Genna, AM et future infirmière spécialisée



Madeleine Helfenberger

### VOTRE ADRESSE DE CONTACT :

ausbildung.ost@risch.ch

Le laboratoire de formation, c'est l'espace idéal pour se former et se perfectionner. Car c'est dans ce domaine que nous sommes forts. Il n'y a aucun doute à cela.

«Au laboratoire de formation, j'ai toujours été bien soutenue. J'ai pu apprendre beaucoup de choses intéressantes. Merci beaucoup.»

Sonja Burger, MPA

«Le laboratoire de formation est très bien équipé pour les apprenti(e)s AM que nous sommes et m'offre toutes les possibilités dont mon entreprise formatrice ne dispose pas.»

Géraldine Lamm, apprentie AM en 3<sup>e</sup> année de formation

«En tant que formatrice professionnelle, j'apprécie le laboratoire de formation parce que les apprenti(e)s peuvent consolider et approfondir les compétences de laboratoire qu'ils et elles viennent d'acquérir. Les apprenti(e)s travaillent de manière autonome, mais peuvent s'adresser à un technicien ou une technicienne en analyses biomédicales expérimenté(e) en cas d'incertitudes ou de questions.»

Bettina Züger, AM service des urgences/-cabinet KSGR, formatrice professionnelle

## ENTRETIEN AVEC L'HÔPITAL CANTONAL DES GRISONS

### Qu'est-ce qui te plaît le plus au laboratoire de formation ?

Ce qui me plaît le plus au laboratoire, c'est que l'on peut découvrir – et s'entraîner avec – autant d'appareils de laboratoire.

Samanta Butera (apprentie AM en deuxième année de formation)

### J'aime étudier au laboratoire de formation parce que

je suis tranquille et que je peux m'exercer à ce qui est important pour moi ou pour l'école / la formation.

Samanta Butera (apprentie AM en deuxième année de formation)

### En tant que formatrice, j'apprécie le laboratoire de formation car

il permet à Samanta d'acquérir les connaissances de laboratoire nécessaires.

Nicole Bearth-Koch (accompagnatrice de formation)

### Nous pouvons recommander le laboratoire de formation, parce que

c'est une offre formidable et qu'on échange avec plusieurs apprenti(e)s.

Nicole Bearth-Koch (accompagnatrice de formation)

# RÉTROSPECTIVE

## 26 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

Le 26<sup>e</sup> symposium sur le diagnostic du groupe Dr Risch s'est déroulé à Schaan le 2 juin 2022. Quelque 150 professionnels de l'espace germanophone ont participé à l'événement organisé sur le thème «Tout en mutation?». Le colloque était placé sous le patronage de la Chambre médicale liechtensteinoise, de l'Association des médecins de Werdenberg-Sarganserland et de l'Université privée de la principauté du Liechtenstein (UFL).



Ce qui promeut le changement et les visages que celui-ci peut prendre sont les sujets qui ont été abordés par six intervenant(e)s de haut niveau issu(e)s des disciplines les plus diverses. Leurs connaissances dans les domaines de l'endocrinologie, de la médecine de laboratoire, de l'infectiologie, de la cardiologie et de la médecine interne générale ainsi que les éclaircissements apportés par les approches interdisciplinaires ont montré de manière impressionnante où le voyage peut mener dans le secteur de la santé.



Intervenant(e)s et hôtes (de g. à d.) : Prof. Christoph Säly, Prof. Christian Müller, Prof. Andreas Widmer, Prof. Lorenz Risch, Prof. Andréa Belliger, Dr méd. Martin Risch, Prof. Harald Renz et Dr méd. Stefan Markun  
(Photo : Brigitt Risch)

Save the date

# 27 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

## NON- COMMUNICABLE DISEASES - IMPORTANCE POUR LA PRATIQUE

Le symposium sur le diagnostic est une formation permanente traditionnelle qui a lieu chaque année au Liechtenstein depuis 1995; il s'adresse aux médecins de Suisse, du Liechtenstein et d'Autriche.

Nous avons le plaisir de vous annoncer le 27<sup>e</sup> symposium sur le diagnostic.

 jeudi  
**9 MARS 2023**

 au SAL, à Schaan

Placé sous le patronage de la Chambre médicale liechtensteinoise, de l'Association des médecins de Werdenberg-Sargans et de l'Université privée de la Principauté du Liechtenstein, notre symposium s'est établi au cours des dernières années et jouit d'une excellente réputation. Des intervenantes et intervenants nationaux et internationaux partagent leur savoir avec les participants à partir de cas concrets dans le cadre d'une approche axée sur la pratique.

Nous vous invitons à prendre note de cette date. L'invitation officielle suivra.

# UPCOMING EVENTS

## NOVEMBRE 2022

04. - 06.11.2022

Centre des congrès Davos

### 51° SVA – CONGRÈS DE DAVOS

#### «AGING – DER ALTERNDE MENSCH»

Rendez-vous visite dans le hall Wandelhalle

10.11.2022 09h00 - 16h00

Laboratoire Dr Risch, Vaduz

### JOURNÉE NATIONALE FUTUR EN TOUS GENRES: UNE JOURNÉE EN TANT QUE TECHNICIEN/TECHNICIENNE EN ANALYSES BIOMÉDICALES

10.11. - 11.11.2022

Lintharena, Näfels GL

### 25° KPGG – CONGRÈS DE GYNÉCOLOGIE ET D'OBSTÉTRIQUE PRATIQUES

17.11.2022

Centre des congrès de Beaulieu, Lausanne

### ASSISES DE LA MÉDECINE ROMANDE #5

23.11.2022 13h30 - 16h30

Laboratoire Dr Risch, Vaduz

### APRÈS-MIDI DE DÉCOUVERTE 2022

24.11.2022 09h15 - 17h15

Centre paroissial catholique de Wil

### 12. WILER HAUSARZT-SYMPOSIUM DER SRFT

Formation permanente et échanges

24.11.2022 13h00 - 18h00

Kybunpark St. Gallen

### 13° MPA-WEITERBILDUNG EASTCARE

24.11.2022 18h00 - 19h30

Laboratoire Dr Risch, laboratoire de formation, Vaduz

### LE PRÉLÈVEMENT SANGUIN VEINEUX – COURS INTENSIF POUR AM

24. - 25.11.2022

2M2C, Montreux

### GRSSGO -

#### JOURNÉES D'AUTOMNE 2022

Rendez-vous visite dans  
le hall xy, stand xy.

Aperçu de tous  
les événements  
actuels



## JANVIER 2023

12.01.2023

Clinique universitaire de l'Hôpital de l'Île de Berne,  
auditorium Ettore ROSSI

### 18° WOMEN'S HEALTH CONGRESS

12.01.2023

Salle communale de Sevelen

### FORMATION PERMANENTE DU NOUVEL AN DE L'ASSOCIA- TION DES MÉDECINS DE WERDENBERG/SARGANSERLAND

26.01. - 28.01.2023

Centre des congrès «Le Régent», Crans Montana

### QUADRIMED 2023

Rendez-vous visite dans le hall xy, stand xy.

## FÉVRIER 2023

09.02. - 11.02.2023

Centre des congrès de Davos

### 62° CONGRÈS DES MÉDECINS DE DAVOS – «THE SHOW MUST GO ON»

Rendez-vous visite dans le hall Wandelhalle, stand 109.

## MARS 2023

09.03.2023

SAL – Saal am Lindaplatz, Schaan, Liechtenstein

### 27° SYMPOSIUM SUR LE DIAGNOSTIC – « NON-COMMUNICABLE DISEASES – RELEVANZ FÜR DIE PRAXIS»

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

18. - 25.03.2023

Kulm Hotel St. Moritz

### FJFB 2023 – FORMATION CONTINUE DE PRINTEMPS GYNÉCOLOGIE SUISSE

22. - 23.03.2023

Palais de la culture et des congrès de Lucerne

### JOURNÉES LUCERNOISES SUR LES TENDANCES EN SANTÉ PUBLIQUE –

#### «PSYCHO + SOMATIK – WECHSELWIRKUNGEN IM FOKUS»

Rendez-vous visite dans le hall xy, stand xy.

23. - 25.03.2023

Centre des congrès d'Arosa

### 46° CONGRÈS DES MÉDECINS D'AROSA

Rendez-vous visite dans le hall xy, stand xy.

30.03.2023

Centre paroissial catholique de Wil

### 11° OSTSCHWEIZER NOTFALLSYMPOSIUM

ANNONCE  
ENQUÊTE CLIENTS 2022

SAVOIR  
CE QUI COMPTE

Dans les jours qui viennent, vous recevrez par la poste une invitation à participer à l'enquête clients de 2022 du groupe Dr Risch.

Votre participation nous fera grand plaisir.



Votre laboratoire –  
aujourd'hui et demain

**RISCH.CH**

- Laboratoire
- Centre de prélèvement

Follow us  
on LinkedIn



CONTACT

