

Highlight anniversaire: médecine de laboratoire

De grands progrès, mais aussi des attentes et exigences croissantes

Prof. Dr méd. Arnold von Eckardstein^a, Dr méd. Hans Siegrist^b, Prof. Dr méd. Nicolas Vuilleumier^c

^a Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Universität Zürich, Zürich; ^b anc. ADMED Microbiologie, La Chaux-de-Fonds;

^c Service de médecine de laboratoire, Département Diagnostique, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, Genève

Via la mesure de biomarqueurs, autrement dit de molécules, de cellules ou de microorganismes, la médecine de laboratoire contribue de manière essentielle à la détection précoce, au diagnostic et à la détermination du pronostic de nombreuses maladies, aux décisions thérapeutiques, ainsi qu'à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des interventions thérapeutiques.



Arnold von Eckardstein

Les débuts de la médecine de laboratoire

Les racines de la médecine de laboratoire moderne remontent au milieu du 19^e siècle, avec la pathologie cellulaire de Rudolf Virchow d'un point de vue conceptuel et avec l'établissement de la microscopie et des colorations ainsi que de la culture bactérienne d'un point de vue technologique. Au cours du 20^e siècle, les prototypes de la plupart des technologies clés de la médecine de laboratoire, telles que la photométrie, l'enzymologie, les tests immunologiques, la cytométrie en flux, la réaction de polymérisation en chaîne et la spectrométrie de masse (SM), ont été développés. Depuis les années 1970, un nombre sans cesse croissant de méthodes de médecine de laboratoire ont été automatisées, et les processus de travail et le flux des échantillons ont été soutenus par les avancées informatiques. Cela a non seulement permis de parvenir à une analyse rapide et bon marché du nombre en forte croissance d'échantillons et de commandes, mais a aussi amélioré la qualité et la fiabilité des résultats. Grâce aux innovations continues dans les domaines de l'analytique, de l'informatique et de la recherche sur les biomarqueurs, l'éventail des prestations s'est considérablement étoffé au cours des 20 dernières années s'agissant du nombre de biomarqueurs et du nombre d'analyses (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). En parallèle, les exigences de qualité, d'efficacité et d'efficacité vis-à-vis des prestations de médecine de laboratoire ont cependant elles aussi augmenté.



Hans Siegrist

Nouvelles technologies, nouveaux biomarqueurs

Les progrès accomplis au niveau des méthodes de mesure immunologiques permettent la détermination

d'un nombre sans cesse croissant de biomarqueurs cliniquement significatifs à la fois dans le plasma et dans les cellules sanguines circulantes. Parmi les biomarqueurs cliniquement significatifs qu'il est possible de déterminer, citons comme exemples les peptides natriurétiques de type B (BNP, NT-proBNP) pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, la procalcitonine (PCT) pour la détection précoce des infections bactériennes et les anticorps dirigés contre les protéines citrullinées pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde; il convient par ailleurs de mentionner l'immunophénotypage de cellules sanguines pour la caractérisation de leucémies, de lymphomes, de l'immunodéficience, de maladies auto-immunes ou de troubles de la fonction plaquettaire, ainsi que pour la surveillance des cellules progénitrices hématopoïétiques dans le cadre de la transplantation de cellules souches. Grâce à l'adjonction de nouvelles technologies de traçage et de détection, les seuils de détection des tests immunologiques n'ont cessé d'être abaissés. La sensibilité analytique accrue a amélioré la valeur prédictive négative de nombreux tests, ce qui a nécessité des adaptations en profondeur des cheminements cliniques. Les meilleurs exemples en sont les dosages ultrasensibles de la troponine pour exclure un infarctus du myocarde. Afin que les tests ultrasensibles puissent déployer un bénéfice clinique optimal, il est impératif de respecter strictement les directives relatives aux indications et à l'interprétation. Par rapport aux méthodes de mesure immunologiques et biochimiques, la SM permet une analyse plus spécifique de métabolites, de médicaments et de toxines, ainsi que de protéines. Pour ces raisons et malgré sa complexité élevée, la SM s'est établie comme méthode de référence pour le suivi thérapeutique pharmacolo-



Nicolas Vuilleumier

gique, la toxicologie et les tests de dépistage de drogues, ainsi que pour le diagnostic de maladies métaboliques rares, y compris le dépistage néonatal. Au cours des dix dernières années, la SM Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight (MALDI-TOF) s'est de plus en plus imposée dans la microbiologie médicale. En raison de ses taux d'identification plus élevés, de sa rapidité et de sa rentabilité, la SM MALDI-TOF détrône de plus en plus l'identification morphologique et biochimique conventionnelle des agents pathogènes et des antibiorésistances.

L'analyse des acides nucléiques a connu d'énormes innovations et une vaste expansion au cours des 20 dernières années. De nombreuses méthodes de génétique moléculaire, y compris le séquençage de nouvelle génération (SNG), sont devenues des composantes essentielles non seulement dans le diagnostic de maladies génétiques, y compris le diagnostic prénatal non invasif, mais aussi dans le diagnostic différentiel et la stratification thérapeutique de tumeurs et leucémies. Le SNG est aussi de plus en plus employé dans le diagnostic infectiologique, le plus souvent pour diagnostiquer des variants viraux ou pour caractériser le microbiote. La quantification automatisée de l'ARN ou de l'ADN est essentielle pour le diagnostic rapide et complet de maladies infectieuses, ainsi que pour le choix du traitement et la surveillance de la charge virale, par exemple chez les personnes atteintes du SIDA («syndrome d'immunodéficience acquise») ou de l'hépatite C. Les systèmes automatisés d'analyse à haut débit développés à cet effet mais aussi les systèmes point-of-care développés pour le diagnostic rapide d'agents pathogènes respiratoires et gastro-intestinaux ont été adaptés en l'espace de quelques mois après l'apparition du COVID-19 pour la mise en évidence du SARS-CoV-2 et jouent depuis lors un rôle central dans la gestion de la pandémie.

L'avancée de la médecine de laboratoire n'est pas uniquement due à des nouvelles technologies et à la découverte de nouveaux biomarqueurs, mais également à la recherche épidémiologique ou clinique sur les biomarqueurs établis. Il en a résulté de nouvelles indications ou interprétations pour des biomarqueurs éprouvés. Des exemples sont l'estimation du débit de filtration glomérulaire par l'intégration de la créatinine et/ou de la cystatine C, de l'âge et du sexe ou encore les algorithmes pour le diagnostic de la fibrose hépatique ou de la stéatose hépatique non alcoolique, mais aussi l'évaluation des risques de maladies cardiovasculaires. L'intégration de quantités de données beaucoup plus grandes («big data») fait naître l'espoir d'améliorer la prise en charge de nombreuses maladies à l'avenir.

Comme dans d'autres disciplines médicales, les exigences normatives ont aussi continuellement augmenté

dans la médecine de laboratoire. Les prescriptions relatives à la fréquence des contrôles de qualité ainsi que les limites de tolérance pour l'imprécision et l'inexactitude ont été durcies. L'accréditation est devenue la référence pour les bonnes pratiques de médecine de laboratoire. Par ailleurs, les exigences de performance pour les biomarqueurs ont augmenté. Outre une qualité analytique et diagnostique élevée, le bénéfice clinique ou le bénéfice sur le plan de l'économie de la santé doit aussi de plus en plus souvent être démontré afin que les coûts d'un nouveau biomarqueur soient pris en charge par l'assurance de base. A cet effet, l'efficacité d'un nouveau biomarqueur concernant des critères d'évaluation cliniques déterminés est comparée à celle de stratégies diagnostiques établies dans des études randomisées et contrôlées. Le BNP, le NT-proBNP ou la PCT sont des exemples de biomarqueurs qui remplissent ces critères de la médecine basée sur l'évidence dans le «Health Technology Assessment» (HTA). Dans le cadre de l'HTA, le bénéfice clinique des biomarqueurs traditionnels est aussi constamment remis en question. L'évaluation HTA se heurte alors souvent à un manque de données d'efficacité issues d'études randomisées. La conciliation de ces paradigmes de la médecine basée sur l'évidence avec les concepts de la médecine personnalisée représente un défi supplémentaire pour la médecine de laboratoire.

Défis de la médecine de laboratoire moderne

De grands progrès ont été accomplis au cours des 20 dernières années dans la médecine de laboratoire. De nouveaux biomarqueurs et des combinaisons de biomarqueurs établis, y compris avec des données cliniques et démographiques, influencent la pratique médicale dans de nombreuses situations cliniques et contribuent fortement à la conception de la médecine de précision. Au vu de la raréfaction des ressources et de la nécessaire durabilité, non seulement financière mais aussi environnementale, la médecine de laboratoire devra à l'avenir de plus en plus assurer un juste équilibre entre innovations, besoin clinique, désirs individuels de soins de santé individualisés et exigences normatives.

Disclosure statement

AvE déclare des subventions du Fonds national suisse, de la Fondation Suisse de Cardiologie et de la Novartis Foundation, ainsi que des honoraires de Amgen et Sanofi pour la participation à des comités consultatifs. Il exerce des fonctions dirigeantes au sein de la «European Atherosclerosis Society» et du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Société Suisse de Cardiologie et il est rédacteur en chef de «Atherosclerosis». HS et NV ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08952>.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Arnold von Eckardstein
Institut für Klinische
Chemie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[arnold.voneckardstein\[at\]
usz.ch](mailto:arnold.voneckardstein[at]usz.ch)