

Les 29^{es} Journées du Collège national de biochimie des hôpitaux Paris, 23 et 24 janvier 2020

The 29th Meeting of Collège national de biochimie des hôpitaux

François Schmitt¹

Valéry Brunel²

Christophe Mariat³

Matthieu Jamme⁴

Camille Chenevier-Gobeaux⁵

Caroline Richet⁶

Marie-Hélène Tournays⁷

¹ Laboratoire, Groupe Hospitalier
Bretagne Sud, Lorient, France

² Service de biochimie générale,
CHU de Rouen, France

³ Département de néphrologie, dialyse,
transplantation, CHU Saint Étienne,
France

⁴ Service de réanimation, Centre
Hospitalier Poissy – Saint-Germain,
France

⁵ Service de diagnostic biologique
automatisé, DMU BioPhyGen, Hôpital
Cochin, AP-HP, Centre-Université
de Paris, France

⁶ Hospices civils de Lyon,
Centre de biologie et pathologie Nord,
France

⁷ LBM Centre Hospitalier Béthune,
France

À l'occasion de ses 29^{es} journées nationales, la session plénière du Collège national de biochimie des hôpitaux a abordé l'équilibre et les déséquilibres du métabolisme hydroélectrolytique. L'eau totale de l'organisme, qui représente 50 à 70 % du poids corporel, se répartit entre deux secteurs liquidiens et les mouvements de l'eau entre chaque compartiment sont liés principalement aux mouvements des électrolytes. Un trouble de l'hydratation résulte d'un trouble du bilan hydrique et/ou d'un trouble du bilan sodé. L'organisme ajuste le bilan hydrique dans le but de nor-

maliser l'état d'hydratation cellulaire ; il ajuste le bilan sodé dans le but d'éviter les variations du volume extracellulaire. L'équilibre hydroélectrolytique d'un individu est traditionnellement exploré par le ionogramme plasmatique associé ou non à la détermination du ionogramme urinaire. Bien que le ionogramme représente la composition ionique d'un secteur hydrique, seules les déterminations des ions sodium, potassium et chlorures représentent l'ionogramme au sens strict du terme. Les perturbations du métabolisme hydroélectrolytique ne sont pas à négliger, pour le sodium en raison de sa fréquence et pour le potassium en raison de sa gravité.

Côté laboratoire, bien que d'aspect banal et routinier lié au nombre très important de prescriptions de ionogramme,

Correspondance : F. Schmitt
<f.schmitt@ghbs.bzh>

ne doit pas faire oublier que le préanalytique revêt, pour ces dosages, une importance primordiale qu'il s'agisse de la technique de prélèvement, du délai d'acheminement, et du tube utilisé. De la même façon, le nombre important d'interférences (hémolyse, lipides, protides, médicaments) rend parfois l'interprétation des résultats délicate surtout, comme c'est souvent le cas, en absence de renseignements cliniques.

Côté néphrologie, l'épuration extrarénale a pour but d'assurer les fonctions d'excrétion et de maintenir l'homéostasie hydroélectrolytique chez les insuffisants rénaux. Quelle que soit la modalité de dialyse retenue (dialyse en centre, hémodialyse en unité de dialyse médicalisée, unité d'autodialyse, dialyse péritonéale) le contrôle régulier de cet équilibre passe nécessairement par la détermination du ionogramme sanguin permettant de surveiller essentiellement l'hyperhydratation et les variations de la kaliémie. Même si les critères IPAQSS élaborés pour la surveillance sont actuellement jugés inutiles du fait des bons résultats obtenus, il n'en reste pas moins que la détermination du bilan ionique reste indispensable pour la bonne prise en charge du dialysé.

Côté réanimation, les dysnatrémies font partie des anomalies biologiques le plus fréquemment rencontrées et sont associées à une surmortalité. D'origine plurifactorielle, l'identification de la cause est indispensable à une thérapeutique adaptée. L'hyperkaliémie quelle qu'en soit la cause peut rapidement engager le pronostic vital. Le traitement vise d'une part, à corriger les troubles de l'excitabilité myocardique (sels de calcium) et, d'autre part, à diminuer la kaliémie en agissant sur la redistribution (salbutamol, insuline glucose) ou sur l'élimination (épuration extrarénale).

Côté endocrinologie, le syndrome polyuro-polydipsique est défini par une augmentation de la diurèse associée à une augmentation des apports liquidiens. L'osmolalité plasmatique et urinaire (mesurée ou estimée) reste l'examen de choix pour l'exploration de cette pathologie. L'utilisation de la copeptine dans les algorithmes d'explorations dynamiques de restriction hydrique ou de charge sodée rend plus aisé le diagnostic différentiel des formes incomplètes de diabète insipide de la polyurie primitive.

L'atelier du vendredi était consacré à un sujet d'actualité, la biochimie des liquides de ponctions. Après restitution des résultats d'une enquête sur les pratiques des laboratoires de biologie hospitaliers (typologie, examens dosés, pertinence, prétraitement...), deux retours d'expérience sur l'accréditation de ces examens ont été présentés ainsi qu'une revue de la littérature sur leur intérêt clinique et les seuils d'interprétation.

2020, une bien belle édition !

Résumés des conférences

Le ionogramme côté laboratoire

Valéry Brunel

valery.brunel@chu-rouen.fr

Le ionogramme, défini par la nomenclature des actes de biologie médicale par la mesure de la kaliémie, de la natrémie et éventuellement de la chlorémie, est assurément une des analyses de biologie les plus prescrites en milieu hospitalier. De par cette volumétrie, cette analyse est le témoin de l'évolution de la biologie médicale de ce dernier demi-siècle qui oriente nos organisations vers une consolidation et une automatisation de plus en plus poussées pour répondre à une demande de plus en plus croissante. Si les modalités d'interprétation finale de ces deux ions peuvent s'appuyer sur les connaissances des biologistes médicaux, dans la pratique courante les cliniciens le font souvent de façon autonome expliquant certainement le faible nombre de renseignements cliniques obtenus par le biologiste pour ce type d'analyse. Cependant, l'interprétation finale n'est qu'un élément de l'ensemble de la boucle cerveau à cerveau (*brain to brain loop*) publiée en 1981 par le docteur Lundberg [1], redéfinie par le docteur Plebani 40 ans plus tard [2] et dont le biologiste doit être l'expert médical, mais également le garant du bon fonctionnement.

Le sodium et le potassium sont des analytes témoins de la possibilité d'une maîtrise et d'une analyse du bon fonctionnement de cette boucle dans le but de délivrer un résultat de biologie le plus juste, exempt de biais et *a minima* non-sujet à une mauvaise interprétation. Si nous reprenons la boucle cerveau à cerveau sur son versant "intra-laboratoire", le premier élément indispensable à maîtriser est le prélèvement. Le matériel, ses modalités d'utilisation et le respect des protocoles établis seront des éléments sur lesquels le biologiste devra s'efforcer de former et d'informer pour que le prélèvement se réalise dans les meilleures conditions. Nous citerons pour exemple d'erreur le serrage du poing du patient ou l'inversion de l'ordre des tubes utilisés lors du prélèvement sanguin à l'origine de pseudo-hyperkaliémies. Le prélèvement souvent réalisé en dehors des murs du laboratoire devra être acheminé dans des conditions optimales pour que son contenu ne soit pas altéré. Le délai, la température mais également les modalités de transport (ex : pneumatique) devront être connus et maîtrisés pour ne pas être à l'origine d'artéfact analytiquement invisible comme le sont les pseudo-hypo/hyperkaliémies saisonnières.

Les modalités de préparation de l'échantillon pourront être à l'origine d'erreur comme la dilution qui précède la mesure de la natrémie en potentiométrie indirecte à l'origine d'une

pseudo-hyponatrémie en cas de présence d'une proportion importante de la phase lipido-protéique.

Lors de la phase analytique, la mise en place des indices d'hémolyse ou de lipémie représente des éléments de maîtrise. Cependant, ils ne doivent pas être conçus uniquement pour faire la « chasse » aux fausses hyperkaliémies ou hyponatrémies. Ces éléments devront également alerter sur des résultats anormalement normaux comme dans le cas des hémolyses massives *in vivo*.

Enfin, le laboratoire devra définir des règles générales de fonctionnement afin que les modalités analytiques et post-analytiques soient reproductibles d'un biologiste à l'autre et compréhensibles d'un clinicien à un autre. Souvent considéré comme un examen dit de "routine" le ionogramme reste une analyse pour laquelle laboratoire peut démontrer la valeur ajoutée de la biologie médicale.

Références

1. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981 ; 245 : 1762-3.
2. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 136 : 829-33.

Surveillance des électrolytes chez le patient dialysé

Christophe Mariat

christophe.mariat@univ-st-etienne.fr

La surveillance des patients dialysés s'appuie pour l'essentiel sur l'implémentation des indicateurs de qualité IPAQSS édités par la Haute autorité de santé (HAS) en collaboration avec la communauté néphrologique. La première campagne d'évaluation a eu lieu en 2012 et était basée sur peu de critères « électrolytiques » : surveillance du bilan phosphocalcique et surveillance de la dose de dialyse (par mesure de l'indicateur KT/V basée sur les variations de concentration de l'urée). Les campagnes suivantes (2015 et 2017) ont montré que les procédures IPAQSS ont été jugées inutiles et ne sont actuellement plus en vigueur.

Pour autant la surveillance électrolytique reste indispensable pour la prise en charge du patient dialysé (et est réalisée mensuellement chez le patient dialysé) avec en particulier 3 paramètres « électrolytiques » dont le suivi revêt une importance clinique indiscutable :

– le sodium : la natrémie reflète le bilan de l'eau et à ce titre renseigne sur l'état d'inflation hydrique du patient. Le contrôle de la natrémie est assuré par la conductivité du dialysat et l'importance de l'ultrafiltration (soustraction d'eau réalisée pendant la séance de dialyse). L'hyponatrémie du patient dialysé rend toujours compte d'une hyperhydrata-

tion intracellulaire et doit être corrigée progressivement afin d'éviter des complications neurologiques graves ;

– le potassium : l'hyperkaliémie est à redouter en priorité chez le patient dialysé (particulièrement dans les heures qui précèdent la dialyse du début de semaine) mais l'hypokaliémie, bien que plus rare est aussi délétère sur le plan cardiaque. Cette hypokaliémie est quasi constante sur le ionogramme mesuré en fin de séance d'hémodialyse, mais elle est transitoire et ne doit pas être compensée de manière exogène ;

– calcium et phosphore : leur surveillance est importante pour évaluer les troubles minéraux et osseux du patient dialysé qui constituent une entité clinique regroupant à la fois des problématiques rhumatologiques (ostéodystrophie rénale) et cardiovasculaires (calcifications ectopiques des vaisseaux). Leur analyse doit se faire conjointement avec la mesure de la PTH (habituellement réalisée tous les 3 mois). Concernant la surveillance du calcium, la mesure du calcium ionisé est recommandée par rapport à celle du calcium mais n'est que rarement faite en pratique.

Déséquilibres aigus en réanimation

Matthieu Jamme

mjamme@chi-poissy-st-germain.fr

Les désordres hydroélectrolytiques sont les anomalies biologiques les plus fréquemment observées chez le patient de réanimation. Bien que toutes soient associées à une surmortalité, les dysnatrémies et l'hyperkaliémie sont indubitablement les troubles présentant l'impact pronostique prédominant.

Du fait de la présence de nombreux stimuli non osmotiques altérant la régulation de l'hormone antidiurétique chez le patient de réanimation, l'évaluation diagnostique peut s'avérer complexe avec l'intrication de plusieurs processus physiopathologiques. Le traitement des dysnatrémies reposera sur une correction initialement adaptée à la présence de signes de gravité neurologiques tout en respectant un objectif secondaire à 48 h afin de ne pas induire des conséquences neurologiques irréversibles. La prévention des facteurs d'agression cérébraux systémiques est un élément clé en particulier ceux liés à la fonction ventilatoire. Bien que le seuil de 6,5 mmol/L soit habituellement retenu comme seuil de sévérité d'une hyperkaliémie, le contexte clinique associé à la présence d'anomalies de la conduction électrocardiographiques sont les éléments principaux à prendre en compte afin d'évaluer la sévérité d'une élévation de la kaliémie. Une élévation rapide du potassium extracellulaire est responsable d'une diminution du potentiel de repos transmembranaire, d'une diminution de la vitesse de dépolarisation et d'une diminution d'amplitude

du potentiel d'action aboutissant à une hypoexcitabilité. La prise en charge d'une hyperkaliémie sévère cherchera à rétablir un état d'excitabilité physiologique. Cet objectif est ainsi obtenu par l'apport massif de sels calcium ou de magnésium permettant une baisse du potentiel de repos sans modifier les transferts transcellulaires de potassium. Une diminution rapide de la kaliémie est cependant indispensable et sera obtenue par une activation de la pompe Na/K ATPase, induite par une stimulation β adrénergique et/ou l'apport d'insuline, et la réalisation d'une épuration extrarénale. Ainsi une association salbutamol inhalé – insuline intraveineuse représente l'association de choix tout en s'assurant d'un bon contrôle glycémique afin d'éviter les états d'hyperosmolarité. Les bicarbonates de sodium, du fait d'une efficacité moindre et des risques de surcharges hydriques, ont une place de plus en plus limitée.

Au-delà de son rôle trophique au sein du tissu osseux, le phosphore est un agent majeur du métabolisme énergétique de l'organisme. Bien que difficilement extrapolable à la quantité de phosphore intra cellulaire, un seuil de phosphorémie $< 0,35$ mmol/L définit une hypophosphorémie sévère. Majoritairement secondaire à des pertes rénales, une hypophosphorémie est l'anomalie métabolique la plus précoce et à l'impact pronostique le plus important lors du syndrome de renutrition. Sa correction doit être volontiers soutenue et rapide, en particulier en présence de signes cliniques neuromusculaires.

Source d'une littérature scientifique bien plus pauvre, l'hypomagnésémie est néanmoins un désordre électrolytique à très haute incidence avec un impact pronostique certain chez les patients de réanimation. Impliqués dans de nombreuses réactions enzymatiques, son rôle dans la fonction neuromusculaire explique les anomalies cliniques observées en cas d'hypomagnésémie profonde. Du fait de l'augmentation de sécrétion tubulaire de potassium, une hypokaliémie est fréquemment observée et sera à rechercher systématiquement car elle entraîne un sur risque de trouble du rythme cardiaque. La correction est volontiers agressive, en particulier devant la présence de trouble du rythme.

Exploration du syndrome polyuro-polydipsique

Camille Chenevier-Gobeaux

camille.gobeaux@aphp.fr

Le syndrome polyuro-polydipsique est défini par l'association d'un accroissement de la production d'urines supérieur à 3 litres/24h (polyurie), et d'un excès d'apports liquidiens par voie orale (polydipsie). La polyurie peut être la cause ou la conséquence de la polydipsie.

Dans tous les cas, elle résulte soit d'une augmentation primitive des apports osmotiques (urines concentrées), soit d'une diminution de la réabsorption de l'eau au niveau des tubes collecteurs (polyurie aqueuse). Dans cette dernière situation, un trouble de l'hydratation cellulaire peut s'installer et peut conduire à des complications mettant en jeu le pronostic vital. L'interrogatoire du patient est essentiel dans la démarche diagnostique. Il faut avant tout vérifier l'abondance des urines afin d'affirmer la polyurie. L'examen clinique est généralement normal, sauf si le syndrome polyuro-polydipsique est décompensé et alors responsable d'un trouble de l'hydratation. Après avoir éliminé une cause évidente, le recours à la mesure de l'osmolalité urinaire (ou à son estimation par calcul) est nécessaire pour établir le caractère osmotique ou aqueux de la polyurie. Une comparaison à l'osmolalité plasmatique est ensuite nécessaire. La polyurie aqueuse correspond à une osmolalité urinaire < 300 mOsm/kg d'eau, ou à un rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique < 1 . Ensuite, une approche physiopathologique permet de faire la suite de la démarche diagnostique. Les causes de polyurie aqueuse peuvent résulter d'un déficit de sécrétion de la vasopressine (diabète insipide central), d'une résistance rénale à l'action de cette hormone (diabète insipide néphrogénique) ou d'une suppression de sa sécrétion par des apports liquidiens excessifs ou inappropriés (polydipsie primaire). Le diagnostic différentiel n'est pas aisé et repose sur des épreuves de restriction hydrique (test de référence) ou de charge sodée, au cours desquels des mesures répétées d'osmolalité (plasmatique et/ou urinaire) et de la natrémie sont réalisées. Une épreuve de stimulation par l'arginine a aussi été récemment proposée dans la littérature. Ces tests dynamiques ne permettent pas toujours de distinguer les formes incomplètes de diabète insipide de la polyurie primitive. Dans ces situations, le dosage sanguin de la copeptine, fragment carboxy-terminal de la pro-vasopressine, plus fiable et d'exécution technique plus aisée que celui de la vasopressine, s'avère utile pour un diagnostic différentiel.

En effet, au cours d'une charge sodée, la mesure de la copeptine au moment où la natrémie dépasse les 150 mmol/L permet de différencier un diabète insipide partiel central de la polydipsie primaire avec une acuité diagnostique de 97 % (valeur seuil de copeptine = 6,5 pmol/L).

Intérêt clinique des dosages biochimiques dans les liquides de ponctions

Marie-Hélène Tournays

mhtournays@ch-bethune.fr

Les examens de cytologie, cytopathologie, microbiologie et biochimie précisent l'étiologie des épanchements de

séreuses. Ces liquides sont des ultrafiltrats du plasma sanguin. Ils sont classés en transsudat et exsudat.

Dans un transsudat, protéines totales et numération leucocytaire sont en dessous d'un seuil et l'accumulation du liquide est liée à une stase. Pour un exsudat, protéines totales et numération leucocytaire sont au-dessus du seuil et l'accumulation est liée à un processus inflammatoire ou tumoral.

Liquide pleural

Dans un épanchement pleural, la présence d'au moins un des trois critères suivants définit un exsudat (critères de Light) : ratio protéines pleurales/protéines sériques $> 0,5$; ratio LDH pleurales/LDH sériques $> 0,6$; LDH pleurales > 23 fois la norme. Autres critères : protéines totales > 30 g/L ; cholestérol $> 0,45$ g/L ; ratio cholestérol pleural/cholestérol sérique $> 0,3$; gradient séro-pleural de l'albumine < 12 g/L ; ratio bilirubine pleurale/bilirubine sérique $> 0,6$. Le marqueur le plus utile dans les pleurésies malignes est l'ACE.

Au cours des pleurésies bactériennes, la combinaison de 3 paramètres permet d'identifier les formes compliquées : pH $< 7,20$; glucose $< 0,4$ g/L et LDH $> 1\ 000$ UI/L ; un épanchement chyleux (chylothorax) est lactescent, avec triglycérides $> 1,1$ g/L lié à une fuite lymphatique dans l'espace pleural (traumatisme ou obstruction par des cellules malignes) ; l'épanchement pseudo-chyleux est trouble avec triglycérides $< 0,5$ g/L ; amylase et/ou lipase pleurales sont augmentées dans les épanchements au cours des pancréatites, des atteintes de l'œsophage (rupture ou cancer).

Liquide d'ascite

Dans le liquide d'ascite, un transsudat est en relation avec une hypertension portale et un exsudat avec un processus inflammatoire ou tumoral. Des protéines totales > 25 g/L ; ratio protéines ascites/protéines sériques $> 0,5$; gradient séro-ascitique de l'albumine (albumine sérique – albumine ascite) < 11 g/L sont en faveur d'un exsudat.

L'ascite chyleuse est lactescente avec triglycérides > 2 g/L ; l'ascite pancréatique est une rupture de kystes ou pseudo-kystes au décours d'une pancréatite chronique avec amylase et/ou lipase augmentées dans le liquide ; l'ascite maligne combine cholestérol $> 0,43$ g/L ; augmentation des LDH ; ratio LDH ascite/LDH sérique $> 0,6$ dans le liquide. Les causes les plus fréquentes sont les cancers de l'ovaire, hémopathies, carcinomes péritonéaux.

Liquide péritonéal

Le dosage des marqueurs tumoraux dans le liquide péritonéal a un intérêt ponctuel. Chez le cirrhotique, un pH du liquide $< 7,15$ associé à une numération leucocytaire élevée est en faveur d'une infection du liquide d'ascite de mauvais pronostic.

Cas particuliers

On peut noter les cas particuliers suivants :

- l'augmentation de l'adénosine désaminase (ADA) pleurale ou ascite est un marqueur d'atteinte tuberculeuse ;
- dans un épanchement péricardique, protéines totales > 30 g/L ; ratio protéines péricardiques/protéines sériques $> 0,5$ sont en faveur d'un exsudat ;
- le liquide articulaire est un ultrafiltrat du plasma sanguin mélangé avec de l'acide hyaluronique. Des protéines totales > 45 g/L sont en faveur d'un liquide inflammatoire mais ne jouent pas de rôle dans la stratégie diagnostique des arthrites infectieuses et non infectieuses ;
- dans les aspirations tissulaires, le dosage de la PTH permet l'identification du tissu parathyroïdien et dans les kystes pancréatiques, CA19-9, d'ACE sont une aide au diagnostic de la malignité.

Référence

Grancher T, Jeanne G. Biologie des liquides d'épanchement. Editions BioMérieux, 2006. In : Karcher DS, McPherson RA, eds. Chapter 29 : Cerebrospinal, synovial, serous body fluids, and alternative specimens. In Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Chapter 29, Elsevier, 2017.

Retour d'expérience sur l'accréditation des examens sur liquides de ponction

Caroline Richet

caroline.richet@chu-lyon.fr

L'échéance du 31 octobre 2020 en vue de l'accréditation à 100 % arrive à grand pas. Après avoir déposé les examens de routine, il reste les dossiers posant des questions. Parmi eux l'accréditation des liquides divers. Le Cofrac a déjà donné quelques indications concernant l'accréditation des matrices rares en octobre 2018 (*SH news* n° 15) et plus récemment dans la nouvelle version du SH-REF-08 version 06 (applicable au 01/02/2020). Il est expliqué très clairement que l'accréditation des examens réalisés sur une matrice non validée ne nécessite pas une validation en portée B mais on parle désormais de validation de méthode en portée A (dossier plus léger).

En suivant ces recommandations le laboratoire du centre de biologie Nord HCL a déposé la grande majorité des examens réalisés sur liquides de ponctions. Tout d'abord un état des lieux a été réalisé dans le but de recenser les types de ponctions, les natures de tubes de prélèvement et les examens demandés. On décompte 13 analytes pour lesquels une validation de méthode en portée A a été réalisée.

L'analyse de risque est identique à celle pour la matrice initiale (sang/urine) avec un nouveau facteur qui est de savoir si la matrice « liquide de ponction » modifie les caracté-

ristiques du dosage. Cela rejoint les recommandations du SH-REF-08 v06 demandant de prouver l'absence d'impact sur l'étape de mesure. Une étude exhaustive de tous les liquides de ponctions (sites de prélèvements et contextes très variables) semble difficile, les essais ont donc été réalisés sur un type de liquide et les conclusions étendues à l'ensemble des liquides divers hormis pour les liquides articulaires (essais dédiés).

Concernant les essais réalisés, 2 types de tests ont été faits, une répétabilité et une étude de linéarité. Une répétabilité de 30 points sur 2 niveaux de concentrations comparables entre liquides divers et matrice initiale si possible. Les CV obtenus ont été comparés à ceux de la matrice initiale avec le critère suivant $CV_{divers} \leq (CV_{initial} + 30 \%)$. La linéarité de la méthode a ensuite été vérifiée par des essais de surcharge. Pour cela un liquide de ponction ayant une concentration basse pour l'analyte testé a été surchargé avec le calibrant le plus haut de la trousse réactif. Puis nous avons réalisé des dilutions en cascade afin d'obtenir 5 points de gamme et chaque mesure a été faite en triplicate (C_m). Les

résultats obtenus sont comparés aux concentrations théoriques (C_t) attendues selon les critères suivants :

- Différence ($C_m - C_t$) < $2,8 * \text{écart-type de reproductibilité}$
- Comparaison des droites de régression linéaire (C_t vs C_m)
- Absence de déviant

Ces essais permettent de conclure à l'absence d'impact de la matrice sur l'étape de mesure et donc que le dosage est applicable pour les liquides divers.

Concernant la gestion des interférences, aucun essai supplémentaire n'a été réalisé. On tiendra compte des interférences notifiées sur la notice réactif en lien avec l'aspect du surnageant.

Un SH Form « liquide divers » par analyte a été rédigé, et le suivi se fera uniquement sur la matrice initiale.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.