



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE
SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PHÉNOTYPE DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE
Fondée le 3 août 1802 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République



« Quelles valeurs de référence en biologie médicale ? Conséquences pour le médecin et le patient »

Séance thématique

Organisée par les Académies nationales de médecine, de Pharmacie et la Société Française de
Biologie Clinique

Mercredi 24 janvier 2018

Académie nationale de médecine

16 rue Bonaparte, Paris 6^{ème}

Compte-rendu

Matinée

Ouverture par les Présidents des Académies nationales de Médecine, Christian CHÂTELAIN, de Pharmacie Jean-Loup PARIER, par la Co-Présidente du Conseil Scientifique de la SFBC, Katell PEOC'H

Le Président de l'Académie nationale de Médecine, Christian CHÂTELAIN accueille le Président de l'Académie nationale de Pharmacie Jean-Loup PARIER, la co-présidente du Conseil Scientifique de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) Katell PEOC'H ainsi que les collègues québécois qui ont fait le déplacement.

Le Président Jean-Loup PARIER rappelle l'intérêt de l'Académie nationale de Pharmacie pour la biologie et précise les différents rapports et communiqués qu'elle a publiés : rapport sur autotests et TROD, problèmes liés à la standardisation en sérologie, séance thématique sur l'intérêt et les limites de l'étude de l'ADN et l'ARN en biologie médicale.

Il présente la séance thématique d'aujourd'hui. Si des progrès ont été réalisés en ce qui concerne la logistique et l'analytique, il reste des opportunités d'amélioration pour l'interprétation des résultats.

La biologie médicale joue un rôle majeur dans la prise en charge des patients en ce qui concerne la prévention, le diagnostic et le traitement.

Il remercie vivement les organisateurs de cette journée pour avoir pris l'initiative d'attirer notre attention sur l'importance des valeurs de référence et sur l'importance de leur interprétation en biologie médicale.

À son tour, Katell PEOC'H introduit la journée en excusant pour son absence Marc DELPECH, le Président de la SFBC en déplacement. La question des valeurs de référence est un sujet important qui impacte aussi bien la biologie privée que publique mais aussi les entreprises du diagnostic *in vitro*.

1^{ÈRE} SESSION

Modérateur : EDGARD DELVIN, Centre de recherche, CHU Sainte-Justine (Montréal), membre de l'Académie nationale de Médecine

L'interprétation d'un examen de biologie médicale : forces et limites du concept « valeurs de référence »

Joseph HENNY, Biologiste, INSERM UMS 011 UVSQ, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Le concept de valeurs de référence est né en 1968 sous l'impulsion d'un groupe scandinave : à l'origine il vise à remplacer la notion de « valeurs normales » et à préciser la notion de normalité, alors que, simultanément de nombreux travaux mettent en évidence l'importance de la variabilité biologique (intra-, interindividuelle, à court et à long terme) sur les résultats d'examen de biologie médicale. Des organismes internationaux comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des sociétés savantes (nationales, IFCC), des organismes normatifs (ISO 15189) et en charge de la réglementation (Directive européenne 98/79/CE puis règlement européen 2017/746) ont contribué à en généraliser l'usage.

La mention de l'intervalle de référence (IR), ou plus précisément des limites de référence (LR) est devenue un des éléments clés des comptes rendus de laboratoire afin d'aider le médecin à établir son diagnostic. La représentation la plus communément admise est l'intervalle de référence correspondant à 95% des valeurs observées sur une population supposée en bonne santé, c'est-à-dire sans pathologie influençant l'examen de laboratoire. La détermination des limites de référence suppose de respecter un protocole complexe : sélection d'individus en bonne santé, respect de conditions pré analytiques et analytiques rigoureuses (de préférence standardisées) et enfin un traitement statistique. Bien que l'usage des intervalles de référence soit devenu commun, son application en pratique quotidienne se révèle complexe :

- qualifier une population comme exempte de maladies est difficile, certaines d'entre elles étant asymptomatiques, biaisant ainsi la sélection d'individus de référence et, partant, le calcul des LR ;
- les facteurs de variabilité affectant le calcul des IRs sont nombreux : méthodes statistiques, méthodes analytiques, incertitude de mesure. Pour certains examens de biologie médicale, des IR adaptés à chaque méthode de mesure doivent être utilisés ;
- la détermination des IR aux âges extrêmes de la vie pose un vrai problème méthodologique. Chez les seniors dont la proportion d'individus exempts de pathologie est très faible, c'est un véritable défi. Des solutions alternatives sont à trouver ;
- le concept de valeurs de référence a été conçu par des biochimistes, adopté par les hématologistes, mais reste limité à ces disciplines ;
- les limites de décision médicale (LD), reconnues par la communauté scientifique remplacent les limites de référence (LR) sur les comptes rendus. À noter : ces deux concepts sont différents ; la détermination des LR repose sur une méthodologie statistique, celle des LD sur des critères cliniques (approche bayésienne, approche épidémiologique, consensus, ...). Selon le biomarqueur, on peut se référer soit à un seuil clairement défini si une relation entre la concentration et la survenue d'un événement clinique existe, soit à une évolution continue lorsque le risque de survenue d'une maladie augmente avec la concentration du biomarqueur ;
- les sources documentaires relatives aux limites de référence sont multiples (bases de données, industriels du diagnostic *in vitro*, articles scientifiques, ...). Elles doivent être parfaitement décrites, documentées, notamment sur la méthodologie suivie pour le calcul des LR, pour être utilisables ;
- la portabilité (« transférabilité ») des LR publiées est un autre défi : des protocoles ont été établis par les sociétés savantes et l'IFCC. Il n'existe pas de solution unique.

En conclusion, l'interprétation des résultats d'examen de biologie médicale est complexe. La mention de limites de référence sur les comptes rendus de biologie médicale restera certainement longtemps encore un « outil » pour les cliniciens. Elles doivent être fiables, c'est-à-dire au minimum adaptées aux méthodes de mesure en l'absence de standardisation et aux populations du laboratoire. En revanche, lorsqu'elles seront remplacées par des limites de décision recommandées par la communauté scientifique on gardera bien en mémoire que les LD sont soumises aux mêmes contraintes que les LR, notamment concernant l'harmonisation et la standardisation des techniques.

Pour le futur, il convient de clarifier la terminologie, améliorer et harmoniser la présentation des sources documentaires, proposer des solutions pour la présentation des résultats, adapter et étendre le concept aux autres disciplines que la biologie ou l'hématologie, développer l'établissement de limites de décisions médicales basées sur des preuves.

Conséquence de la variabilité d'un examen de biologie sur la décision médicale

Exemple du PSA

Le point de vue du biologiste :

« *Cancer de la prostate : prescrire ou ne pas prescrire un PSA, telle est la question* »

Pierre-Jean LAMY, Biologiste médical, responsable oncogénétique somatique, imagenome-Labosud, Montpellier

Le cancer de la prostate (CaP) est le plus fréquent des cancers en France : 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 s'élevait à 53 917. Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 et 2005 du fait de l'usage large du *Prostatic Specific Antigen* (PSA) et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse très nette de celle-ci en 2011 (1). Parallèlement, la mortalité spécifique par cancer a diminué avec l'usage du PSA mais de façon non proportionnelle aux cas détectés. Le PSA a un effet beaucoup plus important sur l'incidence que sur le taux de mortalité. Ainsi l'incidence est deux fois plus élevée en France qu'en Grande-Bretagne alors que la mortalité est sensiblement la même.

Entre 55 et 74 ans, presque un homme sur deux a eu un dosage de PSA en France (2). L'usage large du test PSA (dépistage, détection précoce) a conduit à révéler des cancers de petits volumes peu agressifs et avec des valeurs de PSA peu élevées (en particulier de 4 à 10 ng/mL). A ces valeurs, le PSA ne permet pas de détecter avec certitude un cancer (3) ni de différencier les cancers à haut risque de récurrence des cancers peu agressifs (4). Ceci a conduit à une augmentation des biopsies et un risque de sur-diagnostic et un risque de sur-traitement (traitement sans impact sur le pronostic de la maladie).

Ces considérations et les premiers résultats des essais cliniques randomisés ERSPC et PLCO sur le dépistage par le PSA ont généré un débat critique important sur l'usage du PSA. Aux USA en 2012, l'United State Preventive Services Task Force (USPSTF) recommandait de ne plus utiliser le PSA pour dépister le CaP. Cette recommandation fut suivie par une augmentation de la détection de cancers avancés. Concomitamment, les modifications des pratiques sur les indications de biopsie, le développement de l'IRM standardisée et des biomarqueurs de détection précoces (PHI, PCA3-T2score) ainsi que la mise en place des concepts d'attente sous surveillance et de surveillance active (4-5) ont permis de mieux prendre en charge les patients présentant une élévation modérée de PSA. Ainsi, plus que la restriction des tests de PSA, c'est la modification de la prise en charge adaptée aux valeurs du test qui permet un ajustement des pratiques visant à diminuer le sur-diagnostic sans perte de chance. L'USPSTF propose en 2018 de revoir ses recommandations (6).

Au total, le cancer de la prostate est un cancer hétérogène avec des cancers indolents à surveiller, des cancers agressifs à traiter et des traitements à personnaliser. La prise en charge des patients doit être mise en regard avec l'espérance de vie. Le dosage du PSA est un marqueur biologique non spécifique, largement (trop) utilisé, qui a prouvé son efficacité en association au toucher rectal et dont l'utilisation est à personnaliser. Sa valeur pronostique est faible qu'il convient d'améliorer avec les nouveaux biomarqueurs.

En un mot, la décision clinique sur la base de la valeur biologique ne doit pas être automatique mais adaptée.

- (1) Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. *Prog Urol*. 2016 Nov;27 Suppl 1:S95-S143
- (2) Tuppin P, Leboucher C, Peyre-Lanquar G, Lamy PJ, Gabach P, Rébillard X. Rates of total and free PSA prescriptions in France (2012-2014). *Presse Med*. 2017.
- (3) P.-J. Lamy, A.-S. Gauchez, L. Salomon, M. Haugh, J. Ceraline, Y. Fulla, et al. Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Apr 1;74(2):227-232
- (4) Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017 Mar 7
- (5) Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2182-90.
- (6) <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1>

Le point de vue du clinicien :

« *Le PSA, avatar moderne de la langue d'Ésope* »

François RICHARD, Urologue, Chirurgien des Hôpitaux Paris, Professeur honoraire, Académies nationales de Médecine et de Chirurgie

Comme la langue d'Ésope, le PSA est actuellement pour les pathologies prostatiques l'examen biologique le plus décrié et le plus utilisé.

L'Antigène spécifique de la prostate n'est pas spécifique de la prostate, ni du cancer, ni même de l'homme et sa sécrétion par les cellules glandulaires est diminuée en cas de cancer prostatique mais son passage dans le sang augmenté. Cet examen biologique dont les limites en tant qu'examen de dépistage de masse sont connues est par contre un outil indispensable pour la surveillance soit après traitements du cancer prostatique, soit après certains traitements pour hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou prostatite et il reste un outil imparfait mais nécessaire, en complément du Toucher Rectal et avant l'IRM pour un diagnostic précoce des cancers prostatiques et une tentative de caractérisation de son évolutivité.

En France sur une population de 11,9 millions d'hommes de plus de 40 ans, sans cancer de prostate connu (SNIRAM), 3,4 millions (28,9 %) ont eu au moins un dosage de PSA dans l'année 2015. Ce pourcentage atteignait 50 % des 65-79 ans et 33 % des plus de 85 ans.

En 2015, la prescription était faite essentiellement par le médecin traitant, dans 88 % des cas (9,5 fois/10 dans le cadre de prescription d'autres examens biologiques) et dans 6 % des cas par un urologue. Une biopsie prostatique a été effectuée chez 48 700 hommes (dont 8 700 après 75 ans). Le taux de cancer découvert est de 48 %. Ces chiffres interpellent compte tenu des recommandations consensuelles sur le non intérêt du dosage du PSA et des biopsies chez l'homme de 75 ans asymptomatique et à toucher rectal normal ainsi que sur la non utilité du PSA libre en première intention et nécessitent une communication organisée et plus volontariste vis à vis des professionnels.

Par contre l'attitude à avoir vis-à-vis du PSA et du diagnostic précoce du cancer prostatique pour les tranches d'âge inférieures, qui reste non consensuelle, peut être éclairée par la réponse à un certain nombre de questions :

quelle était la qualité et l'espérance de vie des patients atteints de cancer prostatiques avant l'apparition du PSA, comment les autres outils diagnostiques actuels complètent-ils ou non le PSA, que recouvrent vraiment les notions de sur-diagnostic et de sur-traitement, comment interpréter les chiffres, parfois contradictoires, donnés par les différentes tutelles, quant aux résultats des traitements actuels à visée curatrice, quelles sont les propositions actuelles pour une prescription raisonnée du PSA et en fonction de quels critères ? Des réponses à ces questions seront abordées dans cette présentation.

Au total, le PSA est un excellent marqueur sensible, économique, reproductible, non agressif. Il faut néanmoins raisonner aujourd'hui avec les progrès de l'IRM. Il est intéressant de diagnostiquer les cancers de la prostate agressifs et de ne pas traiter les autres. D'autre part, les traitements actuels ont des morbidités inférieures aux traitements anciens. Par ailleurs, les traitements focaux permettent de ne traiter directement que la zone tumorale. Enfin, la surveillance active est une option facilement acceptée.

En conclusion, il faut informer les hommes dès 45 ans, abandonner le dépistage après 75 ans et adapter la fréquence des dosages aux résultats du PSA (1^{er} dosage vers 45-50 ans).

QUESTIONS – RÉPONSES - COMMENTAIRES

QUESTION : pourquoi y-a-t-il des différences significatives entre les deux types de tests de dosage du PSA ?

Quelles informations donner ?

François RICHARD (R) : les messages à donner : effectuer le dosage du PSA toujours dans le même laboratoire pour éviter ces écarts de résultats. Laisser au clinicien le soin d'interpréter les variations.

Pierre-Jean LAMY (R) : c'est une question compliquée. D'abord il s'agit de dosages immunologiques dépendant de la courbe de standardisation avec étalon. Les modalités de calcul de la courbe peuvent conduire à des valeurs différentes. D'autre part, le standard « international » est compliqué avec 10% de PSA libre et 90 % de PSA total. Enfin, il y a d'autres sources de variabilité liées à la méthode de détection. Il faut donc suivre le patient dans le même laboratoire en espérant que le laboratoire garde la même technique.

QUESTION : quelle est la place de l'échographie transrectale ?

François RICHARD (R) : aujourd'hui l'IRM a une fiabilité très supérieure à l'échographie transrectale.

QUESTION : avec le diagnostic IRM, observez-vous en matière de résolution spatiale après injection de gadolinium des différences avec les champs magnétiques d'une part et d'autre part avec la sonde endorectale ?

François RICHARD (R) : les sondes endorectales ne sont plus utilisées aujourd'hui. Les examens multi-paramétriques peuvent être effectués sans injection. L'IRM n'est pas toujours reproductible selon la personne qui fait l'examen.

QUESTION : vous dites « 74 % des biopsies sont négatives » et vous avez écrit que 74% des biopsies sont inutiles. Est-ce global, en fonction de l'âge ?

Pierre-Jean LAMY (R) : les valeurs montrées portent sur la zone grise entre 4 et 10. Au-dessus de 10, la valeur prédictive positive du PSA n'est pas si bonne.

François RICHARD (R) : le chiffre de 75 % est celui de la CNAM : sur 36 000 biopsies, 15 000 sont positives. Il y a de toute façon trop de biopsies (8700 chez les hommes de plus de 85 ans) qui n'ont pas de raison d'être.

Aujourd'hui le message est de dire qu'après 75 ans, il n'y a pas d'intérêt à faire le PSA ou faire des biopsies si le PSA est anormal et si le toucher rectal est normal. S'il n'y a pas de facteur de risque entre 50 et 75 ans, faire le PSA et le toucher rectal et aller à l'IRM si l'un des deux est anormal.

Enfin, pour un patient suivi régulièrement avec un PSA dans les limites normales et un toucher rectal correct, à partir de 75 ans, il est inutile de poursuivre le PSA.

2^{EME} SESSION

Modérateur : Liliane GRANGEOT-KEROS, Expert OMS-rubéole, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Conséquence de la variabilité d'un examen de biologie sur la décision médicale

Exemple de la sérologie de la rubéole

Le point de vue du biologiste :

Christelle VAULOUP-FELLOUS, MCU-PH, Service de Virologie, laboratoire de référence OMS rubéole, Villejuif

La moitié des pays en Europe a éliminé la rubéole. La France n'en fait pas partie. La séroprévalence est très élevée mais la couverture vaccinale est incomplète. D'où l'importance de déterminer le statut immunitaire des femmes en âge de procréer pour être sûr qu'elles sont immunisées et sinon pouvoir les vacciner. Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique ne sont pas très fiables.

La détermination du statut immunitaire chez la femme enceinte telle que recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009 a pour principal objectif le dépistage des femmes enceintes séronégatives en vue de les vacciner après l'accouchement. Ce dépistage doit être proposé à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées et ne porte que sur la détection des IgG spécifiques. La mise en évidence d'IgG permet de conclure que la patiente est immunisée. En revanche chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie est proposée à 20SA, à la recherche d'une éventuelle primo-infection qui serait survenue dans l'intervalle, période à haut risque de rubéole congénitale malformative.

En général, les IgG sont recherchées avec des techniques de type ELISA (ou similaires) et les résultats sont exprimés en Unités Internationales (UI). L'appellation UI suggère que les résultats obtenus avec différentes techniques sont comparables entre eux d'autant que toutes sont calibrées avec le même standard international recommandé par l'OMS : le RUB-1-94 disponible depuis 1996 et validé par un comité d'expert (WHO Expert Committee for Biological Standardization). Bien que ce standard semblait convenir à l'époque, ce n'est plus du tout le cas aujourd'hui. En effet, la situation épidémiologique a évolué (notamment une meilleure couverture vaccinale se traduisant par une baisse globale du titre des IgG dans la population vaccinée par rapport à la population ayant développé leur immunité suite à l'infection naturelle) et de nouvelles technologies ont été développées. Ainsi, pour un même prélèvement ou pour une même patiente prélevée à différents moments de la grossesse, les résultats de la recherche des IgG peuvent être très différents voire discordants en fonction de la technique utilisée. Cette situation a des répercussions sur la prise en charge clinique conduisant à douter de l'immunisation de ces patientes ou à observer des séroconversions qui ne sont en fait pas des primo-infections rubéoleuses chez des parturientes effectuant leur sérologie de contrôle dans des laboratoires différents. Par conséquent, des revaccinations non justifiées peuvent être effectuées, des parents peuvent être inquiétés à tort et des complications médico-légales sont à redouter.

L'absence de standardisation des techniques les plus couramment utilisées pour rechercher les IgG a été à plusieurs reprises mise en évidence par des études et publiées dans la littérature. Il a notamment été montré qu'environ la moitié des femmes actuellement considérées séronégatives sont en fait immunisées et même protégées contre la rubéole. Il était légitime d'envisager que ces titres très faibles d'IgG puissent ne pas suffire à protéger en cas d'exposition au virus. Toutefois, les données épidémiologiques et des études portant sur l'analyse de l'immunité humorale et cellulaire chez ces patientes ont montré que ce n'était pas le cas. On peut donc considérer que toute patiente ayant des IgG positives, quel que soit le titre est correctement protégée contre la rubéole.

L'amélioration constante des outils sérologiques est incontestable mais des efforts restent à mener pour une détermination plus juste du statut immunitaire des patientes en âge de procréer.

Au total, l'utilisation d'unités internationales n'est pas une garantie de standardisation/homogénéisation des résultats en sérologie.

Toute séroconversion doit faire l'objet d'examens complémentaires. Recommander de pratiquer les sérologies dans le même laboratoire avec les mêmes réactifs. Le seuil unique garantit la spécificité mais ne garantit pas la sensibilité. Enfin des titres faibles d'IgG semblent suffisants pour la protection.

Le point de vue du clinicien :

Olivier PICONE, PU-PH, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes

Les règles de bonne pratique sont de prescrire une sérologie de dépistage de la rubéole en début de grossesse (IgG seules) en l'absence de preuve d'immunité antérieure et de réaliser un contrôle à 20SA si la première sérologie est négative. La pratique clinique montre clairement que non seulement ces recommandations ne sont pas toujours respectées, mais que la variabilité du résultat en fonction des techniques peut entraîner des conséquences graves.

Les principales conséquences de la variabilité du rendu des résultats sont : des sérologies et vaccinations répétées inutiles (surcoût), un sur-risque d'examens complémentaires parfois risqués (amniocentèse), voire des IVG ou des IMG non justifiées. Cela peut aussi avoir un retentissement psychologique non négligeable et une perte de crédibilité des biologistes, des médecins mais aussi des vaccins.

Pour diminuer cela il faut insister sur la nécessité d'appliquer les recommandations de prescription, insister sur le dialogue clinico-biologique, harmoniser le rendu des résultats, voire le rendre de façon qualitative et non quantitative.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

QUESTION : dans la vraie vie lorsqu'on a des taux à 8 et qu'on contrôle à 20SA des taux à 9 on sait que les femmes sont protégées le plus souvent. Néanmoins, les médecins veulent une confirmation. Que faut-il faire ?

Christelle VAULOUP-FELLOUS (R) : il faut vérifier les antécédents de vaccination et rapporter le carnet de vaccination. Le médecin joue un rôle important sur les zones équivoques. Il faut vraisemblablement faire des examens complémentaires avant toute annonce. Il faut un suivi dans le même laboratoire.

QUESTION : faut-il appliquer l'incertitude au seuil ?

Christelle VAULOUP-FELLOUS (R) : non. Les industriels doivent travailler sur les seuils. L'OMS lève le sacro-saint seuil de 10 UI. Malgré cela, les industriels le maintiennent par « sécurité ».

QUESTION : 1 - quelle est l'importance en termes de santé publique de la toxoplasmose par rapport à la rubéole ?
2 - Dans la toxoplasmose, on ne se préoccupe que des IgM. Quelle explication par rapport à la rubéole où l'on ne parle que des IgG ?

Christelle VAULOUP-FELLOUS et Olivier PICONE (R) : la toxoplasmose touche 1000 femmes enceintes par an et 300 infections congénitales alors que la rubéole c'est moins de 10 infections maternelles et moins de 5 infections congénitales.

Pas d'IgM en systématique pour la rubéole au risque de les trouver positives sans faire pour autant une rubéole. Les IgM sont utilisées pour le dépistage de la toxoplasmose car on a le traitement en cours de grossesse. Le diagnostic de la toxoplasmose se fait sur la séroconversion avec apparition d'IgG.

L'objectif des deux dépistages est différent. Pour la toxoplasmose on veut dépister une séroconversion pour diagnostic et traitement alors que pour la rubéole le premier objectif est d'envisager la vaccination si séronégatif.

Christiane GARBAY (Q) : ne pourrait-on pas envisager un fichier national des femmes vaccinées avec accès facilité pour les médecins ?

Olivier PICONE (R) : c'est une très bonne idée. À l'Assistance Publique, on va mettre en commun les dossiers médicaux de sortie pour qu'on ait la traçabilité des femmes vaccinées. L'idée d'avoir un carnet de santé informatisé est à développer.

Edgard DELVIN (Q) : vous montrez un manque de concordance entre les différentes plateformes et nonobstant cela, on a un seuil unique à 10 UI. Y-a-t-il des standardisations envisagées pour les plateformes ? Quel est le niveau d'incertitude de ces méthodes ?

Christelle VAULOUP-FELLOUS (R) : je ne crois pas à la standardisation car on a des réponses immunitaires différentes. Ce qu'on aimerait c'est l'harmonisation des interprétations. Pour cela, il faut que les industriels choisissent eux même leur seuil. Cela va être très long et très coûteux pour eux car les réactifs doivent être re-testés.

L'incertitude dépend du format de la réaction. Elle peut être très variable d'une technique à l'autre.

Après-midi

3^{ÈME} SESSION

Modérateur : Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT, PU-PH, Service de Biochimie métabolique, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

« Valeurs usuelles et seuils de décision : impact sur la prise en charge »

Edgard DELVIN, Centre de recherche - CHU Sainte-Justine (Montréal) - Académie nationale de Médecine

Les notions de valeur de référence ou valeur usuelle, de valeur cible ou optimale et valeur seuil ainsi que les principales limitations de l'utilisation de valeurs usuelles et seuils universels sont définis.

Les valeurs références sont fondamentales dans l'interprétation des résultats des laboratoires de biologie médicale par les médecins traitants. Elles devraient en théorie différencier les individus malades de ceux sains. Le concept initial de valeurs de référence datant de près de 50 ans, alors que le Centre de médecine préventive était créé, a évolué au cours du temps. Les variabilités analytiques et biologiques ont rapidement été prises en compte par les différents corps professionnels et les associations nationales et internationales. Toutefois, leur application en clinique demeure, faisant référence aux Professeurs SIEST et HENNY, une symphonie inachevée. L'hormone de croissance, l'alanine-aminotransférase dans la stéatose hépatique non-alcoolique et l'insuline pour estimer la résistance à l'insuline serviront d'exemples pour illustrer le fossé entre la théorie et la pratique. Afin d'éviter des erreurs de diagnostic, l'interprétation des résultats doit tenir compte des méthodes de mesure à partir desquelles les valeurs usuelles et les seuils de décision sont définis.

L'harmonisation des méthodes bien qu'entamée demeure un objectif primordial et doit être accentuée.

QUESTIONS – RÉPONSES - COMMENTAIRES

QUESTION : votre intervention sur la variation dans le dosage de l'insuline pose la réflexion sur la valeur de référence, la valeur de dosage. En ce qui concerne l'échantillon de contrôle, il n'y a pas de valeur vraie mais une valeur la mieux estimée de la valeur vraie. Comment s'en sortir avec ces différentes valeurs ?

Edgard DELVIN (R) : dans beaucoup de situations, les valeurs réelles ne sont pas établies. Quand on prend un matériel de référence international, il n'existe pas de mesure physique. On a donc des difficultés à mettre les valeurs en perspective par rapport à une méthode de référence.

En ce qui concerne l'insuline, il n'y a pas de méthode de référence établie. Si on voulait établir une valeur réelle, une des façons serait d'effectuer une spectrométrie de masse (en développement). On aurait ainsi une valeur juste qui permettrait de comparer les méthodes pour arriver à une standardisation.

QUESTION (Q) : on discute de problèmes de standardisation des méthodes d'une part et de seuils internationaux d'autre part. Entre les deux, il y a des valeurs de référence par méthodologie. Serait-ce la voie à suivre pour l'interprétation ?

Edgard DELVIN (R) : oui il faudrait avoir des valeurs de référence selon les méthodologies utilisées. Il faudrait faire changer les définitions des valeurs cibles par les sociétés savantes et ainsi une politique commune pourrait être appliquée par tous. Du côté industriel, pouvoir établir des valeurs de référence, des seuils basés sur des grandes populations, cela sera difficile à faire.

Claude DREUX (Q) : je défends l'idée d'une absolue nécessité d'un dialogue permanent entre biologiste et clinicien, chacun apportant son expertise spécifique. Ainsi, a été créé un groupe de travail composé d'académiciens de médecine et de pharmacie.

Par ailleurs, il est nécessaire de limiter l'activité des « gros laboratoires » industriels traitant des milliers d'examen journaliers et avec lesquels le dialogue est réduit à sa plus simple expression avec le clinicien. Rien ne vaut le contact et le dialogue au plus près entre le clinicien et le biologiste. Qu'en est-il au Québec ?

Edgard DELVIN (R) : vous avez raison. Le dialogue est essentiel entre le biologiste et le clinicien. Malheureusement, les valeurs seuil édictées par le collègue américain de gastro-entérologie dans mon exemple sur les transaminases ont été établies sans la participation des biologistes. Cela est très dommage car ces derniers auraient pu expliquer les variabilités qui existent entre les différentes techniques dans les laboratoires.

L'interprétation des examens de laboratoire aux âges extrêmes de la vie

En pédiatrie

Rémy COUDERC, Chef de service de Biochimie, Hôpital Trousseau (APHP), membre de la SFBC, membre de l'Académie nationale de Médecine

La biologie pédiatrique présente des spécificités à la fois physiopathologiques (immaturité métabolique du nouveau-né, maladies héréditaires du métabolisme, croissance, puberté etc...), méthodologiques et éthiques qui contribuent à une difficulté particulière pour établir les valeurs usuelles et les seuils d'alerte des paramètres biologiques. Il en résulte qu'il est souvent difficile pour le biologiste de proposer des valeurs usuelles pertinentes et d'établir des seuils d'alerte, même en collaboration avec les cliniciens prescripteurs qui disposent rarement de ces données, en particulier pour les nouveaux-nés et les nourrissons. Ces points seront illustrés à l'aide d'exemples pratiques et les travaux réalisés ces dernières années dans ce domaine au niveau international seront présentés, tels que l'étude canadienne CALIPER *Canadian Laboratory Initiative in Paediatric Reference database*, l'étude allemande KiGGs *German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*, l'étude américaine *Children's Health Improvement through Laboratory Diagnostics* (CHILDx), l'étude anglaise *Pathology Harmony Group* et l'étude scandinave NORICHILD: *Scandinavian Initiative for the Establishment of Pediatric Reference Intervals*. La *Task Force on Paediatric Laboratory Medicine* a pour objectif de coordonner ces différentes initiatives nationales.

Un groupe de travail de la SFBC s'est penché sur la question des « valeurs usuelles » en pédiatrie. Son objectif est de répertorier les données internationales des différentes études, en faire une analyse critique et proposer une synthèse des données disponibles par bilan.

Au total, pour les paramètres les plus utilisés, les études récentes ont fourni suffisamment de données pour proposer des valeurs de référence.

Néanmoins, les données concernant la période néonatale devront être renforcées par de nouvelles études ainsi que celles relatives aux paramètres plus spécialisés.

Enfin, l'utilisation des résultats produits grâce aux techniques d'exploration des données devra aider à établir les valeurs de référence en particulier dans le domaine de la pédiatrie.

En gériatrie

« Valeurs usuelles biologiques chez le sujet âgé : interprétation et limites »

Maëlle BEUNARDEAU, Chef de clinique des Universités Assistant des Hôpitaux de Paris, Unité de Gériatrie aiguë, Hôpital Broca

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques de certains paramètres biologiques expliquées essentiellement par le vieillissement d'organe et la modification des volumes de distribution. Au vieillissement dit normal se surajoutent de nombreux processus pathologiques fréquemment rencontrés chez le sujet âgé hospitalisé en milieu gériatrique. Ainsi vieillissement normal et pathologique conduisent à des difficultés dans l'interprétation des examens biologiques. Il existe à ce jour peu de valeurs de seuils biologiques adaptées spécifiquement au sujet âgé, habituellement exclu des études. L'interprétation des examens biologiques présuppose nécessairement une démarche clinique rigoureuse. Certains algorithmes de prise en charge reposant sur les recommandations et les données de la littérature doivent être connus du clinicien de façon à orienter le diagnostic et à limiter la prescription d'examens complémentaires non indiqués et potentiellement invasifs. Lors de cette présentation seront abordées les particularités biologiques du sujet âgé concernant : l'hémogramme, les seuils transfusionnels, les marqueurs de la fonction rénale, le bilan hydroélectrolytique, le bilan nutritionnel et vitaminique, le bilan endocrinien (glycémie et TSH), les biomarqueurs cardiaques et les biomarqueurs infectieux. Les aspects suivants seront traités : les effets du vieillissement physiologique et pathologique, les valeurs usuelles biologiques, leurs limites et les difficultés rencontrées dans l'interprétation des examens biologiques. Enfin, les objectifs thérapeutiques et les algorithmes de prise en charge définis par les recommandations des sociétés savantes (notamment la Haute Autorité de Santé et la Société Européenne de Cardiologie) spécifiques au sujet âgé seront évoqués.

Il ressort de cette présentation que l'interprétation des valeurs biologiques doit être corrélée avec les données cliniques. De nombreuses interrogations subsistent encore et des études doivent être mieux fournies chez le sujet âgé.

QUESTIONS – RÉPONSES - COMMENTAIRES

QUESTION : 1 - quand en 1968, on a commencé à travailler en Réanimation néonatale, on s'est heurté aux biologistes qui voulaient 4 à 5 ml de sang. Aujourd'hui tout est miniaturisé avec l'utilisation de micro-méthodes et d'ultra-micro-méthodes de dosage. Quelle est la validité des dosages effectués en micro-méthodes et ultra-micro-méthodes ?

2 - chez le nouveau-né, il y a une variabilité de tous les paramètres sanguins au cours du temps. Tous les paramètres varient en fonction de la naissance et tous les dosages ne sont pas les mêmes au 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème}, ou 4^{ème} jour.

Rémy COUDERC (R) : 1 - actuellement, les dosages en micro-méthodes permettent d'évaluer 15 paramètres classiques de biochimie sur 80-100 µl de plasma c'est-à-dire environ 300 µl de sang pour un bilan standard. Ces volumes sont standard aussi bien pour l'adulte que le tout-petit. En néonatalogie, on dispose aussi d'appareils très « micro » dont la qualité des résultats est un peu moins élevée mais qu'on peut approfondir par un dosage de confirmation par le laboratoire central.

2 - je suis tout à fait d'accord avec vous : il y a une variabilité très importante, très rapide mais aussi très grande d'un nouveau-né à l'autre. Il y a une impossibilité matérielle de rendre des résultats en fonction de l'heure après la naissance. On aimerait cependant avoir plus de renseignements cliniques sur les feuilles de demande d'examen pour améliorer le dialogue clinico-biologique.

QUESTION : chez le sujet âgé quand on établit le 4^{ème} percentile, il faut une population importante soit 400 sujets environ (statistiques). Par ailleurs, en ce qui concerne la troponine hypersensible, le taux usuel varie en fonction des comorbidités liées à la fonction rénale, la fonction cardiaque ou les accidents cardiovasculaires. Vous appelez à la constitution de cohortes pour définir les valeurs usuelles chez le sujet âgé. Quel serait selon vous les critères de sélection ou d'exclusion de la population pour évaluer correctement la troponine ?

Maëlle BEUNARDEAU (R) : la fonction rénale est majeure et doit être prise en compte. Pour le reste, ceci reste à définir avec des groupes d'experts.

QUESTION : en ce qui concerne l'anémie du sujet âgé, quel est aujourd'hui le marqueur le plus discriminant entre anémie inflammatoire et anémie par carence martiale dans la mesure où la ferritine est augmentée chez le sujet âgé ?

Maëlle BEUNARDEAU (R) : on utilise le coefficient de saturation de la transferrine et le récepteur soluble de la transferrine également. L'hepsidine n'est pas utilisée.

QUESTION : l'étude Caliper a été conduite chez des enfants canadiens. Est-elle transférable chez des enfants européens et français en particulier ?

Rémy COUDERC (R) : les canadiens sont du point de vue ethnique assez proches des européens en dehors des groupes ethniques spécifiques. Les variations entre les études allemandes et canadiennes donnent des résultats comparables. La variabilité est plus due aux variabilités méthodologiques qu'aux variabilités populationnelles.

Il y a aussi un autre problème, c'est le type de recrutement : sujets à jeun, non à jeun ...

D'un point de vue pratique, les fabricants ont mis dans leur technique les références Caliper.

La variabilité génétique : une réalité à prendre en compte pour affiner une décision médicale

Michel VIDAUD, Chef du Service de génétique et de biologie moléculaire, Hôpitaux universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin

La variabilité génétique est définie et nomenclaturée. Le terme mutation est proscrit aujourd'hui en raison de significations différentes en fonction du contexte. Il est remplacé par variant ou variation de séquence ne préjugant pas de l'effet délétère ou non du variant. Il faut distinguer la notion de variants pathogènes pour le gène sans qu'il soit responsable de la pathologie de ceux pathogènes pour la pathologie. Par ailleurs, on a trouvé le génome de référence qu'on sait séquencer. Aujourd'hui, le problème est l'interprétation des données et non plus la production des données. On a 60 000 gènes. Le gène est une structure discontinue complexe avec un nombre de gènes non codants (produisant des ARN dont on ne sait pas définir la structure) supérieur au nombre de gènes codants produisant les protéines. On dose des protéines codées par des gènes eux-mêmes soumis à polymorphisme. On peut étudier la variabilité de l'expression d'une protéine et voir si elle est de nature génétique ou non par des calculs d'héritabilité. Plus on séquence le génome, plus on trouve de variabilité et donc séquencer un nouvel individu c'est trouver de nouvelles variations.

Une nouvelle notion apparaît : le génome variation au cours du temps. Donc la variation génomique doit tenir compte du génome germinale, des mutations *de novo*, des mutations en post-zygotique, des mutations accumulées au cours du temps, des mutations au niveau des cellules tumorales. Ainsi, une maladie rare n'est pas adossée obligatoirement à un arbre généalogique car il y a un impact des mutations *de novo* qu'on sait dater.

Le défi médical n'est pas aujourd'hui de séquencer mais d'interpréter les variants. Ces variations ont été classées et validées. Ces classes sont présentées de « pathogène à bénin » avec la méthodologie définie (28 critères de classification). À partir de ces informations on peut mesurer la concordance et la discordance des résultats dans un même laboratoire ou entre laboratoires.

En conclusion, le plan France Médecine Génomique 2025 a retenu deux plateformes (organisation mise en place en 2018) pour faire du séquençage en routine pour le diagnostic des patients.

Une interprétation des variations codantes est essentielle mais on a 98,5% de génome non codant. Aujourd'hui en séquençant le gène on montre qu'une maladie mendélienne n'est plus forcément monogénique mais peut être oligogénique.

QUESTIONS-RÉPONSES-COMMENTAIRES

QUESTION : la saturation de la transferrine est le marqueur qui remplace le fer sérique aujourd'hui.

Que pourraient représenter les variations génétiques de la transferrine sur les résultats de la saturation ?

Michel VIDAUD (R) : je n'ai pas l'information pour la transferrine mais par analogie avec l'hémoglobine glyquée on effectue des calculs d'héritabilité c'est-à-dire des études de concordance avec des vrais jumeaux et faux jumeaux pour identifier la part génétique de la différence de concordance. Ainsi, pour l'hémoglobine glyquée, la part de la génétique est réelle mais insuffisante pour devenir un paramètre de la prise de décision par rapport à la variation de l'hémoglobine glyquée.

QUESTION : au-delà des variations, il y a des problèmes liés à l'épigénétique.

Michel VIDAUD (R) : Oui. Aujourd'hui on va séquencer globalement le génome puis regarder sur les gènes connus les variants pathogènes ou non, regarder les 220 000 exons du génome humain et voir s'il y a des variants structuraux. Avec cela on a une analyse unique maîtrisée sur la production des données qu'il faudra travailler sur l'interprétation des données.

QUESTION : avec ces nouvelles techniques de séquençage, dans la pratique clinique du déficit intellectuel chez l'enfant on va trouver de nombreux variants. Quelle est l'utilisation de ces informations et comment sont pris en charge les patients ? Quel est le devenir de ces comptes rendus ?

Michel VIDAUD (R) : dans le projet France Médecine Génomique 2025, il y a un axe éthique, réglementaire et sociétal. Les conditions de prescription de cet acte de recherche doivent se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire. Le biologiste présentera le compte rendu en RCP et c'est collectivement que sera faite la prise en charge du patient.

Il y a un consentement obligatoire spécifique. Des variants pathogènes peuvent être trouvés et des anomalies génétiques peuvent être révélées alors que non cherchées au début. Le consentement prévoira si ces découvertes incidentales doivent être connues ou non du patient.

Le décret de la parentèle en France impose de porter à la connaissance du patient l'anomalie génétique découverte. C'est le patient qui informe sa famille et s'il ne le souhaite pas il délègue cette information à un médecin. Cette découverte incidente pose problème sur le plan réglementaire.

Christiane GARBAY (Q) : on regarde dans les différents types de cancers les métastases, les variations rencontrées. Puis, pour un patient donné, le but est de faire un prélèvement, regarder les variations, aller chercher les gènes activables et mettre en route le traitement adapté. Est-ce bien cela ?

Michel VIDAUD (R) : absolument. On séquence aujourd'hui tous les ARN de la tumeur, tout le génome de la tumeur. Ceci est fait pour tous les cancers métastatiques.

L'axe 6 du plan France Médecine Génomique a confié à la HAS le soin de donner les indications du séquençage pangénomique.

TABLE RONDE

« LE POINT DE VUE DES ACTEURS DU QUOTIDIEN »

Modérateur : Roselyne GARNOTEL, MCU-PH, Laboratoire de Biologie et de Recherche Pédiatriques, Pôle de Biologie médicale et Pathologie, Hôpital Maison Blanche, Reims

Participants :

- Philippe CHATRON (biologie libérale)
- Carine MALCUS (Syndicat de l'Industrie de Diagnostic *in vitro* [SIDIV])
- Rissane OURABAH (médecine générale)
- Katell PEOC'H (biologie hospitalière)
- François RICHARD (urologie)

Philippe CHATRON - Dans les populations à risque (en cardiovasculaire, en urologie ...) ne pourrait-on pas établir des algorithmes qui permettraient de réunir des données biologiques et des données non biologiques à l'instar de ce qui existe dans la population à risque de trisomie 21 avec des marqueurs biologiques de la trisomie 21 et des marqueurs non biologiques comme l'âge gestationnel, l'échographie, l'âge de la mère ...? À partir de ces informations primaires, cela ouvrirait le droit à établir des examens supplémentaires.

Ainsi en cardiologie, le LDL, qui est le premier critère biologique à prendre en compte serait associé à des critères d'échographique cardiaque, d'âge, de diabète ou non ce qui permettrait d'affiner la prise en charge des patients. De même en urologie en combinant le résultat du PSA total avec le résultat d'un toucher rectal cela ouvrirait le droit à un examen IRM.

Autre réflexion liée à l'utilisation des résultats biologiques. L'expression des résultats sur nos comptes rendus n'a pas évolué depuis 30-40 ans. On y ajoute simplement aujourd'hui la technique de dosage mais on ne sait pas si cela est très utile pour les cliniciens. Tous les moyens développés aujourd'hui sur le contrôle qualité ne sont pas utilisés au quotidien pour le suivi des patients. On pourrait au travers de groupes pluridisciplinaires étudier la possibilité d'aller plus loin dans le compte-rendu pour voir si l'on doit / peut tenir compte de ces contrôles.

Carine MALCUS rappelle que contrairement à ce qui a été dit antérieurement, il y a des fabricants français de réactifs de laboratoire et Bio-Mérieux en est un exemple. Les fabricants de réactifs de diagnostic *in vitro* ont pour mission de répondre aux besoins des cliniciens, des biologistes et des patients. Le nouveau règlement européen oblige que les performances cliniques du produit soient présentées : valeur de référence, seuil ... en fonction des paramètres représentatifs des populations. Cela est impossible à faire pour tous les types de populations. On définira donc des critères d'inclusion, d'exclusion pour établir les bonnes valeurs et valider les seuils de façon appropriée. Un autre point à souligner : l'accès aux échantillons pour établir les valeurs de référence reste compliqué pour les fabricants (exemple en pédiatrie).

Rissane OURABAH - Le médecin généraliste a intégré depuis longtemps la notion de fourchette de normalité. À côté de cela, il y a une variabilité qui est individuelle ou circonstancielle. Il faut donc expliciter les résultats avec le patient. Dans cette discussion, le cheminement diagnostique éclairé est alors accepté.

Quand le médecin généraliste reçoit les résultats d'examens biologiques très souvent il appelle le biologiste. Ce dernier aide le clinicien dans la prise de décision. Comprendre, valider les résultats ne se fait qu'avec l'accord et l'explication du biologiste. Compléter les explorations en fonction d'hypothèses diagnostiquées soulevées au sein de la discussion avec le biologiste représente des éléments importants. C'est une synergie de fonctionnement majeur qui doit être fructueuse pour la prise en charge des patients.

François RICHARD - Pour le malade, l'examen biologique est un chiffre. Pour lui, un chiffre c'est vrai contrairement à un examen radiologique. Pour le spécialiste, il y a des examens pour lesquels il n'a pas la compétence d'interprétation (examens demandés par le généraliste et présentés par le patient lors de la consultation avec le spécialiste). Les valeurs de référence et encore plus les valeurs d'exclusion aident.

En urologie, il y a des problèmes d'interprétation difficiles. Un bilan phosphocalcique a des valeurs de référence tellement larges et dépendent de nombreux paramètres : alimentation, âge, condition de vie, ... qu'elles ne servent à rien bien souvent. Dans la clairance de la créatinine, l'urodynamique de la voie excrétrice supérieure n'est jamais prise en compte. Or, elle joue un rôle considérable : résidus post-mictionnels, conditions d'évacuation de l'urine rein-vessie perturbées Cela n'est jamais pris en compte en dehors des urologues. On sait que ces éléments entraînent des

modifications de la clairance rénale. Un dernier point important est l'interprétation avec plusieurs éléments et pas uniquement les valeurs biologiques. Pour les urologues, dépistage et détection précoce sont deux notions tout à fait différentes.

Katell PEOC'H aborde le problème des valeurs de référence dans la recherche clinique dans les hôpitaux au travers de deux exemples. Dans le cadre d'un protocole multicentrique sur la stéatose hépatique incluant trois centres de la région parisienne en discutant sur les critères d'inclusion, il fallait des valeurs de transaminases inférieures aux valeurs de référence pour être sûr de dépister des patients à début de stéatose hépatique. Dans la discussion, on a vu que les valeurs de référence n'étaient pas les mêmes dans les trois centres, les systèmes analytiques étant différents. Dans un laboratoire, on avait décidé de moyenniser les valeurs entre hommes et femmes et de trouver un compromis alors que dans les autres centres, les valeurs étaient différentes entre les hommes et les femmes. Comment, dès lors, déterminer des valeurs d'inclusion pour ce protocole alors qu'au départ il s'agissait d'une question simple et basique ?

Un autre exemple sur les maladies neuro-dégénératives avec recherche sur de nouveaux biomarqueurs. La problématique était de trouver des témoins de plus de 70-80 ans. Il faut des témoins sans troubles cognitifs. Les patients-témoins sont-ils alors représentatifs de la population générale ? Faut-il admettre la présence de petits troubles cognitifs à partir d'un certain âge ou y-a-t-il des facteurs de protection qui font que ces patients témoins sont des gens pas si normaux que cela ?

Carole POUPON, biologiste au Centre hospitalier de Gonesse ne peut être présente mais Roselyne GARNOTEL rapporte ses idées :

- difficulté pour les laboratoires des hôpitaux généraux à établir des valeurs de référence. Ils utilisent les recommandations des fournisseurs et des sociétés savantes,
- le problème des populations hétérogènes (mixité ethnique) dans les hôpitaux avec difficulté d'interprétation des examens biologiques par impossibilité d'avoir des renseignements (différences entre patients caucasiens et patients d'origine africaine). Pourquoi les valeurs de référence en France sont-elles établies uniquement avec des études d'origine caucasienne ?,
- à Gonesse, on utilise les prélèvements de patients pour valider, vérifier les méthodes. Il faut le consentement du patient. En fait un document de non-opposition est signé par le patient.

QUESTIONS – RÉPONSES - COMMENTAIRES

Roselyne GARNOTEL (Q) : dans la dénutrition chez le patient âgé, la HAS a donné un certain cut-off. Il existe deux grandes techniques de dosage de l'albumine, le marqueur essentiel de la dénutrition : une méthode colorimétrique et une méthode immunologique donnant des valeurs très différentes, parfois 10 g d'écart. Que faire ? J'attends les commentaires.

Françoise BONDLÉ-CYNOBER (R) : j'ai participé au groupe de travail de la SFBC sur les intervalles de référence de l'albumine (article paru dans les ABC en 2016). Tout est facteur de variabilité : la méthodologie des automates, les méthodes colorimétriques, les méthodes immunologiques. Il faudrait trouver un calibrant réel utilisé par tous les fournisseurs pour « dégrossir » le terrain.

Quel peut être l'impact sur l'évaluation de la dénutrition ? La Société de néphrologie demande à ce que ce seuil soit interprété en fonction de la technique utilisée.

Second axe de réflexion : les cliniciens sont intéressés par l'incertitude de mesure associée à l'albuminémie. Ce serait intéressant d'intégrer cela dans les comptes rendus pour interpréter les seuils de la HAS.

Autre piste de réflexion. La Société française de nutrition réfléchit à l'évolution des seuils en fonction des techniques, car l'impact est diagnostique mais aussi économique : cotation dans le PMSI et financement de la dénutrition basé sur cette valeur. L'impact financier pour les hôpitaux est important. Lorsqu'on change de technique, la moyenne de l'ensemble des patients bouge de 2 à 4 g et les budgets liés à la dénutrition sont à la hausse ou à la baisse sans aucune justification clinique. L'impact de la technique est donc lourd de conséquences sur le plan financier.

Philippe CHATRON (R) : parmi les pistes, j'ai l'exemple de la protéine A associée à la grossesse. Dosée en valeur absolue d'une technique à l'autre, on obtient des valeurs très différentes. Regardée en multiples de médiane on obtient des résultats comparables. Cela veut dire que si on appliquait cela à l'albumine en intégrant la variabilité analytique, la variabilité biologique ou l'incertitude de mesure, on gommerait l'effet méthode et on aurait un résultat potentiellement interprétable.

François RICHARD (R) : en prenant l'exemple du PSA, il existe sur le marché aujourd'hui 15 à 16 trousse. Il n'existe pas de facteur de conversion d'une technique dans une autre. Ne pourrait-on pas avoir un système négocié ou autoritaire pour que le chiffre de PSA soit limité à un nombre de trousse les plus performantes et à celles pour lesquelles on puisse avoir des facteurs de corrélation constants ? En 30 ans, il n'y a eu aucun progrès dans ce domaine et il y a même des variations intra-trousse considérables. Cela génère beaucoup de recettes pour certains et des dépenses pour d'autres.

Carine MALCUS (R) veut modérer ce dernier propos. Il y a néanmoins une vraie prise de conscience chez les industriels. Des standards ont été mis en place. On n'est pas encore efficace mais les guidelines sont très récents. La volonté des fabricants est de travailler à cette harmonisation.

Rissane OURABAH (R) : les valeurs de référence sont souvent les valeurs seuil, les valeurs limite pour la prise de décision thérapeutique. C'est dans ces dernières valeurs que le problème se pose d'où l'intérêt du dialogue avec le biologiste.

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : est-ce que les médecins généralistes sont informés qu'il existe des variations entre les techniques et les laboratoires ? Est-ce que le message « faire l'examen dans le même laboratoire » passe ?

Rissane OURABAH (R) : le message est explicité auprès des étudiants et des internes mais le temps d'enseignement sur ce sujet est court. Le message est donné. Est-il pour autant mémoriser par la suite ?

*Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : l'OMS a changé d'attitude sur les UI concernant la sérologie de la rubéole et sur l'abandon du standard international pour calibrer les techniques puis sur le changement des valeurs seuil. Les fabricants de réactifs de diagnostic *in vitro* peuvent-ils réagir rapidement à ces nouvelles orientations ?*

Carine MALCUS (R) : le SIDIV est informé très rapidement. Mais le monde industriel est assez lent à réagir car les modifications sont très lourdes à développer. Néanmoins, le règlement européen force à agir et c'est l'opportunité pour obliger les fabricants à se rendre mettre à jour sur les produits existants.

Commentaire : une note d'optimisme néanmoins : l'HbA1c est un réel succès. On a une méthode de référence, du matériel de référence. Les diabétologues ont beaucoup œuvré et ce travail s'est fait en collaboration entre biologistes et cliniciens. Le seuil de décision est défini et harmonisé dans le monde entier. C'est un grand succès qu'il convient de souligner aujourd'hui.

Conclusion de la table ronde : la biologie est une interaction entre biologistes et cliniciens.

CLÔTURE

Edgard DELVIN, Académie nationale de Médecine, Centre de recherche - CHU Sainte-Justine (Montréal) remercie l'assistance et tous les participants.

Cette première journée réunissant les deux Académies et la SFBC a été très productive. Cette journée pourra être renouvelée en ciblant des sujets plus spécifiques : la sérologie, le PSA..., sujets qui pourraient être plus largement développés.

Ultérieurement, ces réunions pourraient conduire à des recommandations.

Fin des travaux à 17 heures 30.

Jean-Loup PARIER
Le Président

Agnès ARTIGES
Le Secrétaire Perpétuel