



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE
SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE
Fondée le 3 avril 1852 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}

Matinée

Accueil des participants à partir de 9h00

9h30 - 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

1^{ÈRE} SESSION

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

**9h45-10h05 - 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) ont contribué à en généraliser l'usage.

La mention de l'intervalle de référence (IR), ou plus précisément des limites de référence (LR) est devenu 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, consensus, ...). Selon le biomarqueur, on peut se référer soit 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 (base de données, industriels du diagnostic in vitro, articles scientifiques, ...). Elles doivent être parfaitement 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'examens 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.

10h05-10h45 - Conséquence de la variabilité d'un examen de biologie sur la décision médicale

Exemple du PSA :

- **10h05-10h25** : 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 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 surtraitement (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 adaptées aux valeurs du test qui permet un ajustement des pratiques visant à diminuer le surdiagnostic sans perte de chance. L'USPSTF propose en 2018 de revoir ses recommandations (6).

- (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, Ehdia 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>

- **10h25-10h45** : 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 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.

Sur une population de 11,9 millions d'homme de plus de 40 ans, sans cancer de prostate connu (SNIRAM), 3,4 M (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.

La prescription était faite essentiellement par le médecin traitant, dans 88 % des cas (9,5 fois/10 dans le cadre de prescription d'autre 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 inférieure, 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, données 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 ?

10h45-10h55 QUESTIONS

10h55-11h20 PAUSE-CAFÉ

2^{ÈME} SESSION

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

11h20-12h00 - Conséquence de la variabilité d'un examen de biologie sur la décision médicale

Exemple de la sérologie de la rubéole :

- **11h20-11h40** : le point de vue du biologiste
Christelle VAULOUP-FELLOUS, MCU-PH, Service de Virologie, laboratoire de référence OMS rubéole, Villejuif
- **11h40-12h00** : le point de vue du clinicien
Olivier PICONE, PU-PH, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes

12h00-12h10 QUESTIONS

12h10 DÉJEUNER LIBRE

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

14h00-14h20 - « Valeurs usuelles et seuils de décision : impact sur la prise en charge », Edgar DELVIN, Centre de recherche - CHU Sainte-Justine (Montréal) - Académie nationale de Médecine

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 analytique et biologique 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' amino-alaninetransférase et l'insuline serviront d'exemples pour illustrer le fossé entre la théorie et la pratique.

14h20-14h30 QUESTIONS

14h30-15h10 L'interprétation des examens de laboratoire aux âges extrêmes de la vie :

- **14h30-14h50** en pédiatrie
Rémy COUDERC, Chef de service de Biochimie, Hôpital Trousseau (APHP), membre de la SFBC, membre de l'Académie nationale de Médecine
- **14h50-15h10** 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

15h10-15h20 QUESTIONS

15h20-15h40 La variabilité génétique : une réalité à prendre en compte pour affiner une décision médicale

Éric PASMANT, Service de génétique et de biologie moléculaire, Hôpitaux universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin

15h40-15h50 QUESTIONS

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)
- Carole POUPON (biologie hospitalière)
- François RICHARD (urologie)
- Patrice THÉRON (biologie hospitalière)

16h45-17h00 - CLÔTURE

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