

Pierre TABOULET

Ce patient a-t-il... Ou comment utiliser un test biologique en urgence ?

La prescription d'un test biologique aux urgences est un art difficile qui requiert un savoir faire qui ne doit rien à l'intuition ni aux rituels. La bonne démarche commence par une bonne question concernant le diagnostic, le terrain ou la stabilité de l'état clinique : ce patient a-t-il...? Si l'examen clinique ne permet pas de répondre avec suffisamment de certitude, un examen complémentaire peut être utile. Si le choix se porte sur un test biologique, il faut choisir le test le plus utile, le doser dans des conditions optimales et l'interpréter en combinaison avec la clinique. L'objectif de cet article est d'aider le clinicien à bien construire cette combinaison pour faciliter ses prises de décision.

TEST BIOLOGIQUE ET DÉCISION MÉDICALE

En médecine, un test est utile s'il est capable de modifier une hypothèse clinique (ou « *hypotest* ») jusqu'à un seuil qui influence la décision médicale. Cette décision médicale peut être une abstention ou à l'inverse une intervention, avec entre les deux une indécision. Cette logique empruntée à la théorie des jeux (*decision theory*) implique de définir précisément les deux seuils de décision. Un seuil en dessous duquel la probabilité de maladie devient si basse qu'elle passe sous le seuil d'abstention acceptable (*testing threshold*) et qu'aucune investigation supplémentaire n'est plus nécessaire; un seuil au-dessus duquel la probabilité de maladie devient si haute qu'elle passe au-dessus du seuil où une intervention en général thérapeutique doit être prise sans autre considération (*treatment threshold*)^[1]. Entre les deux seuils, l'indécision doit conduire à la réalisation d'autres tests (Figure 1). Idéalement, le « *service rendu* » par un test performant devrait pouvoir s'exprimer en termes d'efficacité (*efficacité au meilleur coût*) ou d'impact sur la morbi-mortalité.

Des évaluations ont montré que les tests utilisés pour une situation donnée variaient notablement avec la formation du clinicien, ses expériences similaires, sa personnalité, le type de relation médecin/malade, les influences socio-économiques, l'offre en tests, les normes institutionnelles locales ou nationales, les algorithmes éventuellement mis en place et aussi les habitudes des collègues référents^[2]. Certaines motivations des prescripteurs aux urgences sont discutables : bilan de débrouillage, rituel de prescription, préparation du dossier pour un senior ou un référent spécialiste potentiel, demande insistante du patient, aspect médico-légal...^[3,4]. L'inflation d'examen est contre-productive à plus d'un titre. Ainsi, chez le sujet sain chez qui l'on mesure un seul paramètre biologique, la probabilité d'obtenir un résultat anormal est par définition de 5% (puisque les valeurs normales sont définies à partir de 100% de sujets sains dont 95% servent de fourchette à la « normalité »). Si maintenant on mesure 12 paramètres biologiques chez ce sujet sain, la probabilité d'obtenir un résultat anormal est de 64%^[5]. Ces faux positifs engendrent d'autres examens complémentaires et prolongent notablement le coût et la durée de la consultation aux urgences. Ainsi, Saunders a montré qu'un examen microscopique d'urine, des radiographies, ou des tests sanguins

allongeaient le temps d'une consultation médicale sans acte (31 minutes) de respectivement 45, 65 et 126 minutes^[5]. Au-delà du coût et de la prolongation du temps de séjour aux urgences imputables à des examens inutiles citons aussi la douleur et la spoliation sanguine liée à la ponction veineuse notamment chez l'enfant. Enfin, malgré la vitesse d'exécution des automates, la multiplication de bilans dits urgents, arrivant simultanément risque de différer la réalisation des prescriptions urgentes vraies.

Peu d'examen biologiques prescrits en urgence sont pertinents. On peut retenir que sur l'ensemble des prescriptions, la biologie élémentaire ne modifie qu'environ 5% des diagnostics ou traitements aux urgences^[6,7,8,9]. Ce pourcentage peut même être inférieur à 1% comme dans le cas des prescriptions de routine de la coagulation^[10] ou celui des hémocultures réalisées chez un malade ambulatoire évalué aux urgences pour une pneumopathie^[11].

Pour Sandler et coll., les tests diagnostics les plus utiles sont une enzyme pancréatique dans la douleur abdominale, l'électrocardiogramme dans la douleur thoracique, la radiographie de thorax dans la dyspnée et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans les suspicions de méningite ou hémorragie méningée. Les tests les plus utiles pour le traitement sont la glycémie chez le diabétique, la PCO2 chez le bronchopathe et l'hémoglobémie en cas d'hémorragie digestive. Les moins utiles et les plus prescrits sont l'urée et le ionogramme^[6]. Les examens complexes et/ou coûteux (*antigènes solubles, amplification génique, dosages*

pondéraux de certains toxiques, sérologies...) sont rarement justifiés en urgence. En effet, dans les situations où le pronostic vital est engagé, il est généralement recommandé de débiter la thérapeutique spécifique sans attendre la confirmation biologique^[12,13].

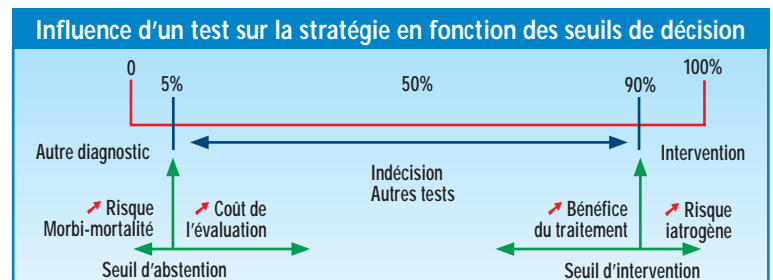


Pierre TABOULET

« **peu d'examen biologiques prescrits en urgence sont pertinents** »

NB: Les nombres attribués aux seuils d'abstention et de traitement varient en fonction de la situation clinique (bénéfice/risque) et d'un compromis au cas par cas entre malade, maladie, médecin, contraintes externes... Ces seuils doivent être anticipés par le clinicien avant d'obtenir le résultat du test (1).

Figure 1.





Des résultats extemporanés.

VALEUR DIAGNOSTIQUE D'UN TEST

La valeur diagnostique d'un test se définit par deux caractéristiques essentielles, la spécificité et la sensibilité.

SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ :

Un test est sensible lorsqu'il y a peu de faux négatifs c'est-à-dire qu'en cas de négativité du test, la réponse à la question posée est plutôt négative (*ce que l'on recherche est peu vraisemblable*). Un test est spécifique s'il y a peu de faux positifs, c'est-à-dire qu'en cas de positivité du test, la réponse à la question posée est plutôt positive (*ce que l'on recherche est très vraisemblable*) (Tableau 1).

La valeur diagnostique d'un test dépend de nombreux paramètres. Parmi eux, le seuil choisi pour définir sa positivité est déterminant. En effet, plus le seuil choisi est bas, plus la sensibilité augmente, mais plus la spécificité baisse. La performance d'un test est généralement choisie en fonction de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*), à l'aide du point qui offre le meilleur compromis. Néanmoins, plus la valeur d'un test s'éloigne dans un sens ou dans un autre du seuil choisi, plus grande est soit sa sensibilité soit sa spécificité. Ainsi une méta-analyse étudiant la performance de la C-reactive protein (CRP) pour le diagnostic

« l'horaire de prélèvement peut moduler la performance du test »

d'appendicite chez 3 436 patients a rapporté une sensibilité s'étalant entre 0,40 et 0,99 et une spécificité entre 0,27 et 0,90 selon des seuils (*cut-off*) variant entre 5 et 25 mg/l [14]. Le risque de choisir un seuil très bas de CRP pour le diagnostic d'une infection bactérienne est d'abaisser la spécificité si bas que son utilité aux urgences devient proche de zéro [15]. La tendance actuelle est d'affecter deux seuils à un test diagnostique donné. Un seuil bas qui offre une bonne sensibilité pour renforcer l'exclusion d'une hypothèse diagnostique et un seuil haut qui offre une bonne spécificité pour renforcer son affirmation. Ainsi, pour le Bnatriuretic peptide (BNP) les valeurs seuil d'exclusion ou d'inclusion pour le diagnostic d'insuffisance ventriculaire sont respectivement de 100 et 500 pg/ml [16]. Dans la zone d'ombre, le BNP ne permet pas de conclure avec d'autres étiologies : bronchopathie chronique décompensée, emphysème, embolie pulmonaire ou insuffisance cardiaque chronique associée à une autre étiologie de dyspnée. De même, certains auteurs ont récemment proposé l'utilisation, en plus d'un seuil bas pour exclure (150 ng/ml), un seuil élevé (10 000 ng/ml) pour affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire [17] mais cette démarche n'est pas encore consensuelle.

Certains éléments sémiologiques ou épidémiologiques modulent la performance d'un test. Il s'agit par exemple de l'horaire de prélèvement par rapport au début de l'événement recherché. L'exemple type est représenté par la troponine dont la sensibilité diminue avec la précocité du dosage par rapport au début de l'infarctus et augmente avec le nombre de dosages réalisés séquentiellement [18]. Parmi les marqueurs qui ne doivent pas être dosés trop tôt, citons également les pigments hématuriques dans le LCR pour le diagnostic d'hémorragie méningée, le paracétamol et autres toxiques dans le sang pour le diagnostic précoce d'intoxication, l'élévation de la CRP dans les abdomens aigus. De même, contrairement à l'opinion répandue, certaines populations différentes de la population étudiée pour le calcul de la performance d'un test peuvent modifier celle-ci. Ainsi, la spécificité de la troponine pour le diagnostic d'infarctus diminue dans le sous-groupe des insuffisants rénaux et celui des états de choc.

On peut citer également les D-dimères dont la spécificité diminue chez le malade septique, traumatisé et ceux en post opératoire [19].

La méthode de dosage influence également les qualités intrinsèques d'un test. Ainsi, la technique de mesure elle-même [20], les appareils délocalisés [21] et/ou les mesures réalisées par des opérateurs non spécialisés [22] réduisent la performance des tests par rapport aux méthodes de dosage optimales, centralisées et réalisées par du personnel spécialisé. De même, certains tests sont meilleurs que d'autres *a priori* similaires. C'est le cas par exemple pour le dosage du monoxyde de carbone par rapport à celui de l'HbCO par co-oxymétrie (*car le pourcentage d'HbCO diminue avec le temps dans le tube de prélèvement*), du dosage de la troponine par rapport aux CK-MB, ou des méthodes de dosage sanguin de l'HCG ou des corps cétoniques par rapport aux dosages urinaires [23, 24].

Tableau type pour le calcul des caractéristiques d'un test			
	Malade	Non malade	Totaux des lignes
Test positif	VP	FP	VP+FP
Test négatif	FN	VN	FN+VN
Totaux des colonnes	VP+FN	FP+VN	VP+FP+FN+VN

Tableau 1.
 VP : vrai positif ; VN : vrai négatif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif
 Sensibilité ou Se = VP/(VP + FN) ; Spécificité ou Sp = VN/(FP + VN)
 Valeur prédictive positive ou VPP = VP/(VP + FP)
 Valeur prédictive négative ou VPN = VN/(VN + FN)
 Rapport de vraisemblance positif ou RV+ = Se/(1 - Sp)
 Rapport de vraisemblance négatif ou RV- = (1-Se)/Sp
 Odds ratio ou O = P/(1 - P)
 Théorème de Bayes : O2 = RV x O1 avec O1 et O2 odds ratios pré et post-test
 Probabilité post-test = O2/(O2 + 1)

VALEURS PRÉDICTIVES :

Malgré ces réserves, la sensibilité et la spécificité d'un test sont des caractéristiques plutôt stables. Malheureusement, elles ne décrivent pas toujours très clairement la capacité discriminante d'un test et ne parviennent pas précisément à dire ce que le clinicien voudrait savoir : ce patient est-il ou

non malade. Les valeurs prédictives nous procurent cette information, mais –parce qu’elles sont influencées par les variations de prévalence dans la population étudiée– sont considérées comme des caractéristiques numériquement instables [25]. Il n’est donc en général pas possible de comparer des valeurs prédictives d’une publication à l’autre et ces valeurs prédictives ne sont pas applicables au lit du patient. Néanmoins l’incrément prédictif, qui est la différence entre la probabilité pré-test (*prévalence*) et la probabilité post-test d’une maladie présente ou absente, permet d’évaluer le gain diagnostique offert par un test. Par exemple, la prévalence de la phlébite est si haute dans le sous-groupe à forte probabilité clinique (67%) qu’un dosage négatif ne peut réduire la probabilité post-test suffisamment (32%) pour atteindre un seuil d’abstention et qu’un dosage positif est si peu spécifique qu’il ne modifie sensiblement pas non plus la probabilité post-test (69%) [26]. Les incréments prédictifs négatif (67-32=35%) et positif (69-67=2%) sont insuffisants par rapport à la question posée et témoignent de l’inutilité du test dans ce sous-groupe.

RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE :

Comme les valeurs prédictives, les rapports de vraisemblance (*RVs* ou *likelihood ratios*) procurent des informations utilisables directement au lit du malade. Néanmoins, contrairement aux valeurs prédictives et à toutes les caractéristiques intrinsèques du test dérivés « *horizontalement* » de la table de contingence, les RVs sont des dérivées verticales qui possèdent une stabilité face aux variations de prévalence dans la population étudiée. Ils ne changent pas d’un contexte clinique à l’autre. Ils combinent la stabilité de la sensibilité et la spécificité et procurent des indices de performance du test bien plus utiles au lit du patient que leurs composantes [25]. Ils résument, en quelque sorte, ce que l’examen diagnostique nous apprend sur le patient. Le rapport de vraisemblance positif (*RV+* ou *positive likelihood ratio*) est égal au rapport sensibilité/(1-spécificité). Il est utilisé pour estimer la probabilité post-test que le patient soit malade si le test est positif. Le rapport de vraisemblance négatif (*RV-* ou *negative likelihood ratio*) est égal au rapport (1-sensibilité)/spécificité. Il est utilisé pour estimer la probabilité post-test que le patient ne soit pas malade si le test est négatif.

On considère qu’un « *bon* » test diagnostique possède un *RV+* supérieur à 10 et/ou un *RV-* inférieur à 0,1 (Tableau 2). Ces valeurs permettent une révision importante de la probabilité primaire et influencent de façon substantielle en médecine d’urgence la prise de décision [25]. Par exemple, un patient qui a une probabilité pré-test à 30% et un test

positif (*RV+* = 10) aurait une probabilité post-test à 80%, soit un incrément diagnostique de 50%. Des probabilités post-test aussi élevées atteignent généralement en médecine d’urgence le seuil d’intervention thérapeutique. Parmi les tests de biologie d’urgence qui possèdent un *RV+* supérieur à 10, citons la procalcitonine à un taux supérieur à 1 µg/l pour le diagnostic d’infection bactérienne chez l’enfant (*RV+* 12, *RV-* 0,18) [27], la troponine Ic (*variation entre la présentation et la deuxième heure*) pour le diagnostic d’insuffisance coronaire aiguë (*RV+*15) [28], une lipasémie > 3 fois la normale pour le diagnostic de pancréatite (*RV+* 100) [29], une cétonémie capillaire = 5 mmol/l pour le diagnostic d’acidocétose (*RV+* infini) [24]. De même, un patient qui a une probabilité pré-test à 10% et un test négatif (*RV-* = 0,1) aurait une probabilité post-test de 1%. Parmi les tests de biologie d’urgence qui possèdent des *RV-* voisins de 0,1 citons le BNP < 100 pg/ml pour le diagnostic d’insuffisance ventriculaire (*RV-* 0,11) [30], les D-Dimères < 5 µg/l pour le diagnostic d’embolie pulmonaire (*RV-* 0,13) [20], la troponine Ic (*variation entre la présentation et la deuxième heure*) pour le diagnostic de d’insuffisance coronaire aiguë (*RV-* 0,07) [28]. Pour comparaison, un électrocardiogramme normal pour écarter le diagnostic d’insuffisance coronaire possède un *RV-* voisin de 0,15 [31].

Des *RV+* entre 2 et 10, ou des *RV-* entre 0,5 et 0,1, peuvent être cliniquement utiles dans certaines circonstances, en particulier si on utilise les tests séquentiellement. Par exemple, pour le diagnostic d’appendicite, une leucocytose entre 7 et 9.000/mm³ ou entre 11 et 13.000/mm³ possède un *RV* positif de 0,5 et 2,7 respectivement [1, 32]. En cas de probabilité pré-test d’appendicite à 27%, les probabilités post-test calculés à partir du nomogramme de Fagan deviennent 15% et 50% (Figure 2). D’autres tests sont nécessaires dans les deux cas.

Tableau 2.

Influences d’un rapport de vraisemblance (RV) de 10 ou de 0,1 sur des probabilités pré-tests qualitativement différentes (1)		
RV	Probabilités pré-tests (%)	Probabilités post-tests (%)
10	10-30 (basse)	53-80 (moyenne à haute)
10	30-60 (moyenne)	80-95 (haute)
10	60-90 (haute)	94-99 (très haute)
0,1	10-30 (basse)	1-4 (très basse)
0,1	30-60 (moyenne)	3-12 (basse)
0,1	60-90 (haute)	12-50 (basse à moyenne)

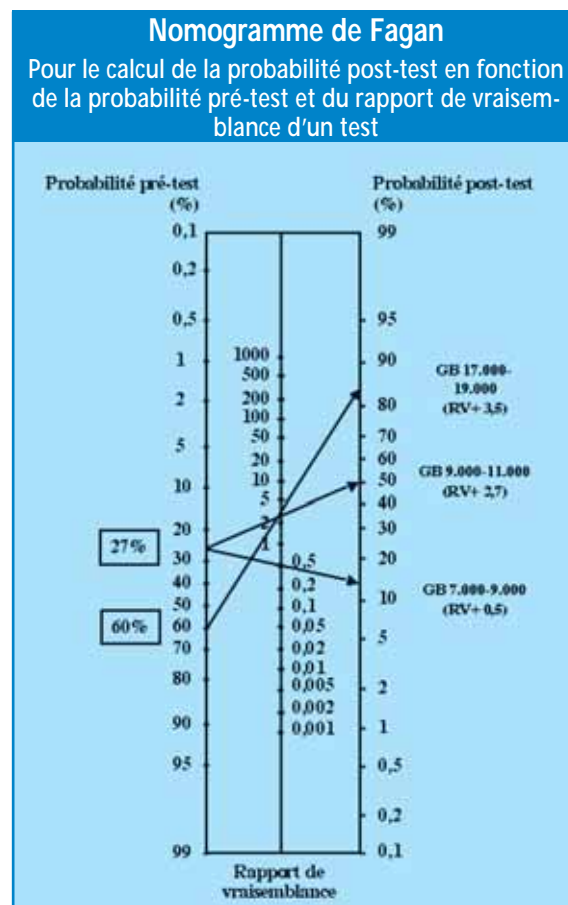


Figure 2. Exemple de renseignements fournis par les globules blancs (GB) dans le cadre d’une suspicion moyenne (27%) ou forte (60%) d’appendicite; d’après Snyder et coll (32).



© Laurent Roch.

Dans le premier cas, le test du « **temps** » peut être raisonnablement proposé (*le malade est ré-examiné après 12 ou 24 heures*) car une imagerie serait inutile dans 85% des cas ; dans le second cas une imagerie peut être raisonnablement proposée (*car une intervention chirurgicale serait inutile une fois sur deux*). Dans le cas où la probabilité pré-test serait de 60%, et que la leucocytose serait entre 17 et 19.000/mm³ (RV+ 3,5) alors la probabilité post-test serait de 84% et l'imagerie serait peu ou pas utile. Dans cet exemple, la leucocytose, qui possède une capacité discriminante insuffisante pour atteindre généralement un seuil de décision (*abstention ou intervention chirurgicale*), guide néanmoins la prescription des autres tests. La combinaison de tests prescrits séquentiellement est possible pour calculer la probabilité post-test sous réserve de faire l'hypothèse qu'ils sont indépendants, ce qui n'est généralement pas démontré, mais serait sans conséquence si la chaîne diagnostique de tests est limitée à deux ou trois tests différents par nature [25]. Notons encore que l'utilisation des intervalles de confiance autour de la valeur moyenne du RV permet une meilleure description des probabilités post-tests [33]. Dans tous les cas, la qualité de l'examen clinique et le choix a priori des seuils qui définiront la stratégie diagnostique sont les garants de l'utilisation raisonnée d'un test.

RÔLES DES TESTS BIOLOGIQUES EN URGENCE

Le rôle d'un test biologique en urgence est d'aider le clinicien à répondre à une question urgente concernant le diagnostic, le terrain ou la stabilité de l'état clinique [34]. L'objectif de ces questions répond aux exigences de sa mission : 1) diagnostiquer au mieux les maladies potentiellement graves, 2) moduler éventuellement le traitement en fonction du terrain et 3) orienter les malades en fonction d'éventuels signes de gravité, vers le secteur de soins adapté (*ambulatoire ou hospitalier, polyvalent ou spécialisé, avec ou sans surveillance intensive*).

RÔLE DIAGNOSTIQUE :

Parmi les tests qui apportent des renseignements diagnostiques on distingue ceux qui sont utilisés plutôt pour leur sensi-

bilité de ceux qui sont utilisés plutôt pour leur spécificité. **Les tests sensibles sont utilisés pour leurs bonnes valeurs prédictives négatives (rule out tests)**. Citons par exemple le chiffre de leucocytes, les D-Dimères, les peptides natriurétiques, la CRP, les transaminases, la bandelette urinaire, la recherche urinaire de stupéfiants utilisés pour écarter respectivement une hypothèse d'appendicite, maladie thrombo-embolique, insuffisance ventriculaire, inflammation, hépatite, colique néphrétique ou infection urinaire ou intoxications. Ces tests ont fonction de « **criblage** » ou screening. Le screening doit être réservé au cas où la prévalence de la maladie serait basse et la sensibilité du test haute, car la proportion de faux négatifs augmente plus la prévalence est haute et moins le test sensible [35]. Un test sensible qui serait négatif en concordance avec la clinique possède une forte influence décisionnelle sur l'abstention de prise en charge spécifique. Ainsi, la prescription à visée diagnostique d'une NFS et/ou CRP doit donc être limitée aux cas où des signes d'infection ou inflammation ne seraient pas criants, car c'est dans cette situation que la clinique couplée à un screening négatif permet d'écarter raisonnablement le diagnostic d'infection ou inflammation, une appendicite par exemple [36]. Dans cette situation, l'intérêt de prescrire d'emblée deux voire trois marqueurs d'inflammation reste à démontrer [37] même si NFS et CRP se complètent sur un plan statistique [36].

La positivité d'un screening oblige ensuite à en chercher la cause par des tests spécifiques. **Les tests spécifiques sont utilisés pour leurs bonnes valeurs prédictives positives**. Citons par exemple la lipase, la troponine, les hémocultures, le frottis-goutte épaisse, les schyzocytes, la ferritine, le dosage pondéral de toxiques, le 3-hydroxybutyrate, la calcémie, l'analyse du LCR utilisés pour renforcer respectivement une hypothèse de pancréatite, infarctus, endocardite, paludisme, microangiopathie thrombotique, carence martiale, intoxications spécifiques, acidocétose, hypercalcémie, méningite. Ces marqueurs ont fonction de « **ciblage** ».

Le ciblage doit être réservé au cas où la prévalence de la maladie et la spécificité du test seraient hautes car plus la proportion de faux positifs augmente plus la prévalence est basse et moins le test spécifique. Un test spécifique qui serait positif en concordance avec la clinique possède une forte influence décisionnelle sur l'initiation d'une prise en charge spécifique. Il est logique de prescrire d'emblée des tests spécifiques si la prévalence de la maladie est haute et/ou le screening test peu sensible. Ainsi, la prescription d'une imagerie est-elle plus logique d'emblée en cas de signes cliniques typiques d'appendicite que celle d'une NFS et/ou CRP.

Des screening tests à la fois sensibles et spécifiques sont de plus en plus mis en avant par l'industrie biotechnologique. Ainsi dans

les bilans de dyspnée, certains laboratoires proposent des kits du style CPK-myoglobine-BNP-troponine pour le « **bilan** » au lit du malade d'une douleur thoracique ou D-dimères-troponine-BNP pour le « **bilan** » au lit du malade d'une dyspnée aiguë. Une démarche médicale raisonnée se doit néanmoins de réaliser une évaluation rigoureuse de la situation clinique avant d'obtenir le résultat de tests complémentaires. Ainsi, dans le cas d'une dyspnée de l'adulte, Wang et coll. situent la place du BNP en aval de l'évaluation conventionnelle (*interrogatoire, clinique, ECG et radio de thorax*) et au cas où un doute sur une étiologie cardiologique persiste [30].

■
« **des screening tests à la fois sensibles et positifs sont proposés** »
■

RÔLES COMPLÉMENTAIRES :

Parmi les tests qui renseignent sur le terrain et les comorbidités, on citera par exemple la glycémie, albumine, uricémie, gamma-GT, NFS, HCG, VIH, CD4, groupe-Rh, TCK, TP, facteur V, INR.... Ces tests ne doivent être prescrits qu'afin d'argumenter un diagnostic et/ou moduler un traitement. Si la réponse donnée par ces tests n'est pas utilisée en urgence, il n'est pas nécessaire de les demander en urgence. Là encore, la sensibilité et la spécificité de ces tests doivent être parfaitement connues.

Parmi les tests qui renseignent sur la stabilité clinique, on citera ceux des scores de gravité en réanimation (*gaz du sang, kaliémie, créatinine, TP, NFS...*), mais aussi les lactates, la troponine, la parasiémie, la procalcitonine... Ces examens doivent être réservés aux situations cliniques à haut risque d'instabilité ou en présence de signes cliniques de gravité. Leurs interprétations doivent permettre de guider le clinicien hésitant entre des choix de prises en charge différentes (*thérapeutique et/ou orientation*).

Il faut noter que certains tests apportent des réponses à plusieurs questions à la fois concernant le diagnostic, le terrain ou la stabilité clinique. Dans le cas d'une dyspnée aiguë, le rôle des différents tests est schématisé figure 3^[38].

COMBINAISON AVEC LA CLINIQUE POUR LA PRISE DE DÉCISION

Seul le résultat d'un test qui possède une sensibilité ou une spécificité de 100% permet respectivement d'exclure ou d'affirmer une hypothèse quelle que soit sa probabilité primaire (*prévalence ou probabilité pré-test*). Or, en biologie d'urgence les sensibilités et les spécificités n'atteignent jamais 100%. Il est donc toujours nécessaire de combiner le résultat du test avec la prévalence de la maladie aux urgences et si possible avec la probabilité pré-test que le clinicien évalue plus précisément grâce à la clinique. On peut schématiser, le raisonnement médical selon une démarche Bayésienne en quatre étapes.

ÉVALUATION PRÉ-TEST (ÉTAPE CLINIQUE RIGOUREUSE) :

La difficulté de cette approche repose sur l'estimation quantitative dans la vraie vie de la probabilité pré-test^[39]. Des données sont disponibles dans la littérature et notamment dans la collection Rational Clinical Examination Series publiée périodiquement dans la revue JAMA^[31,30,40,41,42,43], mais la formation, le sens clinique et l'expérience qui conduisent le clinicien à son évaluation intuitive - qui fait souvent aussi bien que les échelles validées - est cruciale^[44].

CHOIX ET RÉALISATION DU TEST (CONNAISSANCE DE LA PERFORMANCE DU TEST) :

L'utilisation raisonnée d'un marqueur biologique nécessite une parfaite connaissance du test utilisé. Les tests à forte sensibilité ont une forte valeur prédictive négative en cas de probabilité pré-test faible et permettent de réorienter la stratégie diagnostique tandis que les tests à forte spécificité ont une forte valeur prédictive positive en cas de probabilité pré-test forte et permettent de guider la stratégie thérapeutique.

ESTIMATION DE LA PROBABILITÉ POST-TEST (MÉTHODE INTUITIVE OU OBJECTIVE) :

L'estimation de la probabilité post-test peut se faire selon deux méthodes : intuitive ou objective. La méthode intuitive repose sur les notions de concordance ou discordance entre

Rôle des différents tests biologiques devant une dyspnée aiguë

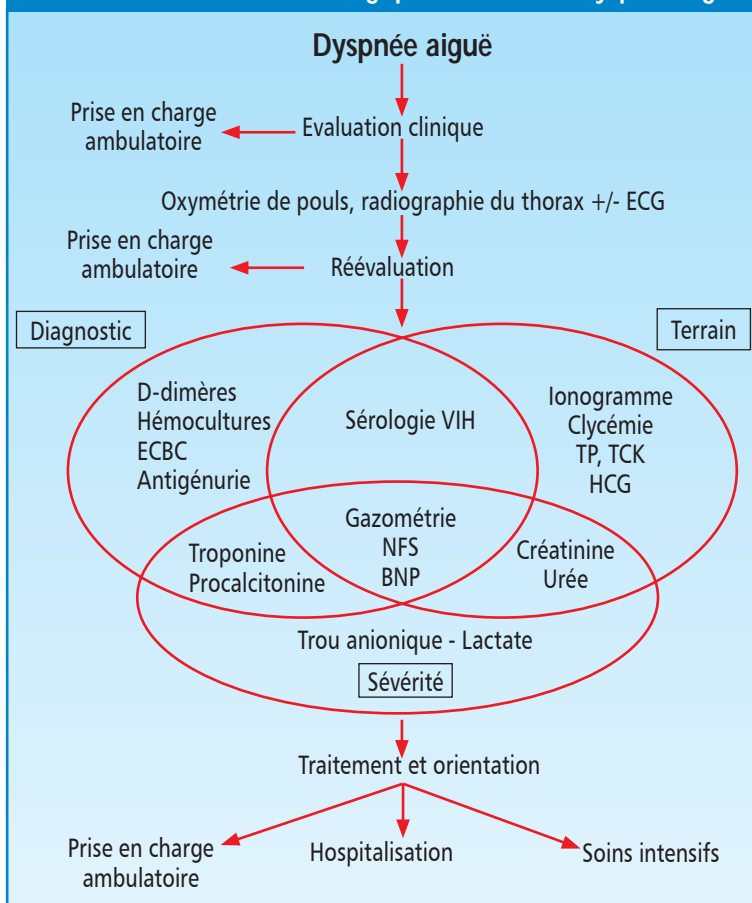
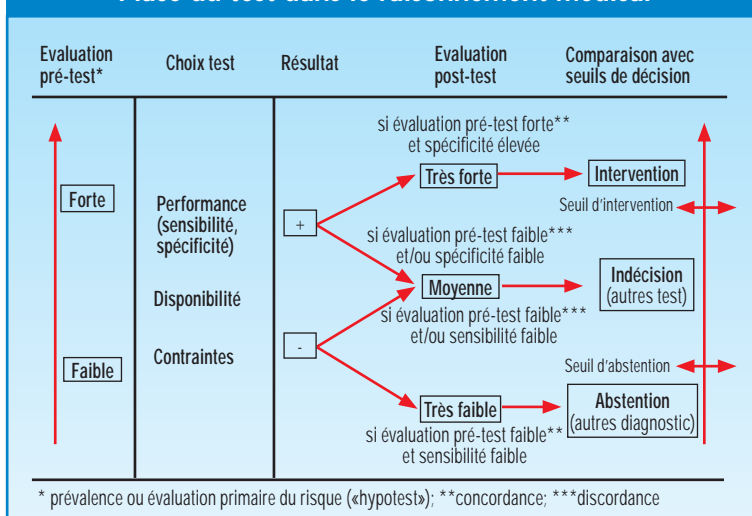


Figure 3. Une prescription est indiquée si elle facilite le diagnostic et/ou précise le terrain et/ou le pronostic. Certaines analyses peuvent répondre aux trois objectifs (gazométrie artérielle par exemple)

la clinique et le test (figure 4). En cas de concordance entre la probabilité pré-test et le résultat du test et si la performance diagnostique du test est suffisante, la décision d'abstention ou d'intervention peut être prise si le seuil de décision est atteint. En cas de discordance et/ou si la performance diagnostique du test est insuffisante, d'autre(s) test(s) est (ou sont) nécessaire(s) pour prendre une décision clinique. Cette démarche permet en présence d'un test sensible négatif de ne pas écarter une hypothèse dont la probabilité pré-test serait forte et d'en tester d'autres en cas de probabilité pré-test faible. A l'inverse, elle permet en présence d'un test spécifique positif de conforter une hypothèse dont la probabilité pré-test serait forte.

Figure 4.

Place du test dans le raisonnement médical



La méthode objective repose sur l'application du théorème de Bayes aux rapports de vraisemblance : estimation clinique de la cote pré-test de la maladie \times RV = cote post-test de maladie. La cote (*odds ratio* ou *quotient entre malades et non malades*) est utilisée couramment dans les jeux de courses (*par exemple cote estimant une chance de gagner à deux contre un*). La pratique médicale utilise plutôt les probabilités, rapport entre le nombre de malades (*ou non malades*) à l'ensemble des malades et non malades (*un odds ratio de 2/1 correspondrait à une probabilité de 2/3*). On peut passer des odds ratios (O) aux probabilités (P) par les formules $O = P/(1 - P)$ ou $P = O/(1 + O)$. Le théorème de Bayes peut donc s'écrire de la façon suivante : $O_2 = RV \times O_1$ où O_1 et O_2 sont les odds ratios pré et post-test. Le passage des odds ratios aux probabilités est fastidieux. Néanmoins, il est relativement facile de mémoriser que la probabilité pré-test divisé par un moins elle-même (1-P) fournit l'odds ratio pré-test, lequel après multiplication par le RV fournit l'odds ratio post-test qu'il ne reste plus qu'à convertir en probabilité post-test

en le divisant par lui même plus un (1 + O). On peut aussi utiliser un nomogramme (*figure 2*) dont l'usage est largement recommandé dans la littérature ^[25, 45].

■
**« le seuil
 thérapeutique est
 d'autant plus bas que
 la maladie engage
 le pronostic »**
 ■

PRISE DE DÉCISION (ÉTABLISSEMENT DES SEUILS) :

La comparaison de la probabilité post-test avec les seuils décisionnels doit permettre une prise de décision adaptée aux recommandations en vigueur. Dans la théorie des décisions, il est prouvé que ces seuils varient en fonction de trois variables : 1) les propriétés du test, 2) le risque acceptable de morbi-mortalité/coût de l'évaluation et 3) le risque de morbi-mortalité/bénéfice du traitement ^[46]. Ainsi, le seuil d'abstention est d'autant plus bas que la maladie engage le pronostic et

qu'un test fiable et simple permet d'écarter son hypothèse. Il est ainsi acceptable d'éliminer l'hypothèse d'une maladie grave comme une dissection aortique, une maladie thrombo-embolique ou un infarctus si sa probabilité passe en dessous de 1% ^[25]. Pour des maladies moins graves

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. - Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: A powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Ann Emerg Med* May 1999; 33:575-580.
2. - Barr JT. Clinical laboratory utilization : rationale. In *Principles of clinical laboratory utilization and consultation*. Brenta G Davis, Diana Mass, Michael L. bishop. 1st ed 1999. W.B. Saunders compagny editor.
3. - Bosk CL. *Occupational rituals in patient management*. *N Engl J Med*. 1980; 303(2):71-6.
4. - Lundberg GD. *Perseverance of laboratory test ordering: a syndrome affecting clinicians*. *JAMA*. 1983 Feb 4; 249(5):639.
5. - Saunders CE. *Time study of patient movement through the emergency department: sources of delay in relation to patient acuity*. *Ann Emerg Med*. 1987 Nov; 16(11):1244-8.
6. - Sandler G. *Do emergency tests help in the management of acute medical admissions ?* *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 Oct 13; 289(6450):973-7.
7. - Kendall J, Reeves B, Clancy M. *Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome*. *BMJ* 1998 Apr 4; 316(7137):1052-7.
8. - Asimos AW, Gibbs MA, et al. *Value of point-of-care blood testing in emergent trauma management*. *J Trauma* 2000 Jun; 48(6):1101-8.
9. - Rehmani R, Amanullah S. *Analysis of blood tests in the emergency department of a tertiary care hospital*. *Postgrad Med J*. 1999 Nov; 75(889):662-6.
10. - Schwartz D. *Utility of routine coagulation studies in emergency department patients with suspected acute coronary syndromes*. *Isr Med Assoc J* 2005 Aug; 7(8):502-6.
11. - Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. *Emerg Med J*. 2003 Nov; 20(6):521-3. *Utility of blood cultures in the management of adults with community acquired pneumonia discharged from the emergency department*.
12. - Taboulet P, Feugeas JP. *Biologie délocalisée ou centralisée ? Introduction au concept de biotestdépendance*. *J. Européen des Urgences* 2006 (sous presse).
13. - Reuben DB. *Learning diagnostic restraint*. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1; 310(9):591-3.
14. - Hallan S, Asberg A. *The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis*. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 Aug; 57(5):373-80.
15. - Clyne B, Olshaker JS. *The C-reactive protein*. *J Emerg Med*. 1999 Nov-Dec; 17(6):1019-25. Review.
16. - Silver MA, Maisel A, Yancy CW et al. *BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases*. *Congest Heart Fail*. 2004 Sep-Oct; 10(5 Suppl 3):1-30. Review. Erratum in: *Congest Heart Fail*. 2005 Mar-Apr; 11(2):102.
17. - Risch L, Monn A, Luthy R, Honegger H, Huber AR. *The predictive characteristics of D-dimer testing in outpatients with suspected venous thromboembolism: a Bayesian approach*. *Clin Chim Acta* 2004; 345:79-87.
18. - Balk EM, Ioannidis JPA, Salem D, et al. *Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis*. *Ann Emerg Med*. 2001; 37:478-494.
19. - Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. *Clinical usefulness of D dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism*. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13-27; 164(22):2483-7.
20. - Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. *D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review*. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20; 140(8):589-602. Review.
21. - Hogg K, Dawson D, Mackway-Jones K. *The emergency department utility of Simplify D-dimer to exclude pulmonary embolism in patients with pleuritic chest pain*. *Ann Emerg Med*. 2005 Oct; 46(4):305-10.
22. - Lazarenko GC, Dobson C, Enokson R, Brant R. *Accuracy and speed of urine pregnancy tests done in the emergency department: a prospective study*. *JCMU* 2001; 3(4):292-5.
23. - O'Connor RE, Bibro CM, Pegg PJ, Bouzoukios JK. *The comparative sensitivity and specificity of serum and urine HCG determinations in the ED*. *Am J Emerg Med*. 1993 Jul; 11(4):434-6.

dont l'évaluation est coûteuse (*temps, coût financier, risque iatrogène...*), il est possible d'élever le seuil d'abstention à condition que de nouveaux tests (*dont l'épreuve du temps*) permettent d'affiner l'hypothèse (*ex. appendicite, fièvre isolée...*). De même, le seuil thérapeutique est d'autant plus bas que la maladie engage le pronostic et que son traitement est simple. Il est ainsi recommandé de traiter les suspicions d'infection ou intoxication potentiellement létales sans attendre la confirmation biologique lorsque l'antibiothérapie ou l'administration de l'antidote est simple. Pour des suspicions de maladies moins graves dont le traitement est coûteux, il est possible d'élever le seuil thérapeutique à condition que de nouveaux tests (*dont l'épreuve du temps et le traitement symptomatique*) permettent d'affiner l'hypothèse. En fait, l'estimation des seuils résulte d'un compromis qui se rediscute au cas par cas entre le malade, le médecin et la société (*choix du malade, éthique, empathie et peur du médecin, contraintes extérieures à la relation...*)^[47,48]. Néanmoins, même si la littérature est nuancée sur cet aspect, l'estimation chiffrée des probabilités permet une meilleure concordance des prises de décisions avec les recommandations^[49].

CONCLUSION

A la question « **ce patient a-t-il...?** » la biologie d'urgence peut éventuellement répondre. Chaque prescription doit s'inscrire dans le cadre d'une démarche médicale en quatre étapes : 1) poser une question pertinente, 2) choisir et réaliser un test performant, 3) l'interpréter correctement en combinaison avec la clinique, 4) prendre une décision conforme à l'état de l'art. Une bonne façon de prescrire est donc d'anticiper l'impact que la prescription d'un test biologique peut avoir sur la décision médicale. Cette prévision est conditionnée par une évaluation clinique rigoureuse et une bonne connaissance de la valeur diagnostique des tests prescrits. Ceci illustre l'importance de la formation initiale des prescripteurs (*prédisposition*), d'un encadrement permanent avec diffusion régulière de « **bonnes pratiques** » consensuelles de prescription (*capacité*) et de l'évaluation régulière des pratiques (*renforcement*)^[50]. ■

Pierre TABOULET
Urgences Saint-Louis (AP-HP)

Courriel : pierre.taboulet@sls.aphp.fr

24. - Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, et al. *Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the Emergency Department setting*. Eur J Emerg Med. 2004 Oct; 11(5):251-8.
25. - Gallagher EJ. *Clinical utility of likelihood ratios*. Ann Emerg Med 1998; 31:391-397.
26. - Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. *Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing*. Am J Med. 2002 Feb 15; 112(3):198-203.
27. - Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrrot M, et al. *Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections*. Pediatr Infect Dis J. 1999 Oct; 18(10):875-81.
28. - Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP, Jackson AP, Fesmire CE, Gilbert MA, et al. *The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two-hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes*. Emerg Med. 2002 Dec; 40(6):584-94.
29. - Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. *Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol. 1993 Dec; 88(12):2051-5.
30. - Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. *Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?* JAMA. 2005 Oct 19; 294(15):1944-56. Review.
31. - Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. *The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction?* JAMA 1998; 280(14):1256-63.
32. - Snyder BK, Hayden SR. *Accuracy of leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis*. Ann Emerg Med. 1999 May; 33(5):565-74.
33. - Brown Michael D, Reeves Mathew J. *Interval likelihood ratios: Another advantage for the evidence-based diagnostician*. Annals of Emergency Medicine 2003; 42.
34. - Robinson A. *Rationale for cost-effective laboratory medicine*. Clin Microbiol Rev. 1994 Apr; 7(2):185-99. Review.
35. - Streiner DL. *Diagnosing tests: using and misusing diagnostic and screening tests*. J Pers Assess. 2003 Dec; 81(3):209-19.
36. - Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nystrom PO, et al. *Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis*. World J Surg. 1999 Feb; 23(2):133-40.
37. - Chi CH, Shiesh SC, Chen KW et al. *C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain*. Am J Emerg Med 1996; 14:254-256.
38. - Taboulet P, Feugeas JP. *Dyspnée aiguë aux urgences : utilité des troponines, des peptides natriurétiques, de la procalcitonine et des D-dimères*. Ann Biol Clin 2005; 63(4):377-84.
39. - Phelps MA, et al. *Pretest probability estimates: a pitfall to the clinical utility of evidence-based medicine?* Acad Emerg Med 2004; 11:692-4.
40. - Anand SS, Wells PS, Hunt D, et al. *Does this patient have a deep vein thrombosis?* JAMA 1998; 279:1094-1099.
41. - Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. *Does this patient have community-acquired pneumonia?* JAMA 1997; 278:1440-1445.
42. - Goodacre S et al. *How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain?* Acad Emerg Med 2002; 9:203-208.
43. - Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. *Does this adult patient have acute meningitis?* JAMA 1999; 282:175-181.
44. - Chunilal SD, Eikelboom JW, et al. *Does this patient have pulmonary embolism?* JAMA. 2003 Dec 3; 290(21):2849-58. Review.
45. - Deeks JJ, Altman DG. *Diagnostic tests 4: likelihood ratios*. BMJ 2004; 329:168-9.
46. - Pauker SG, Kassirer JP. *The threshold approach to clinical decision-making*. N Engl J Med 1980; 302:1109-1117.
47. - McKinlay JB, Potter DA, Feldman HA. *Non-medical influences on medical decision-making*. Soc Sci Med. 1996 Mar; 42(5):769-76.
48. - Schriger DL, Brown TB. *Decisions: Emergency Physician Evaluation of Low Probability-High Morbidity Conditions*. Annals Emerg Medicine 2005; 46:534-535.
49. - Carter BL, Butler CD, Rogers JC, Holloway RL. *Evaluation of physician decision making with the use of prior probabilities and a decision-analysis model*. Arch Fam Med. 1993 May; 2(5):529-34.
50. - Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. *Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework*. JAMA. 1998 Dec 16; 280(23):2020-7.