

RECOMMANDATIONS CLINIQUES CONCERNANT LES PROTOCOLES DE BIOLOGIE CLINIQUE : APPLICATION À LA CHIMIE CLINIQUE

JANSSEN M (1), LADANG A (1), GADISSEUR R (1), LUTTERI L (1), LE GOFF C (1), CAVALIER E (1)

RÉSUMÉ : L'interprétation des résultats de laboratoire repose traditionnellement sur la comparaison à des valeurs de référence ou des recommandations cliniques. Les valeurs de référence sont établies à partir d'une population considérée «en bonne santé» alors que les recommandations cliniques sont issues, notamment, d'études épidémiologiques ou de consensus d'experts. Les recommandations représentent une approche plus personnalisée par rapport aux valeurs de référence puisqu'elles tiennent compte de différents critères tels que l'état physiopathologique du patient, les facteurs de risque, etc. Il est important de bien comprendre le processus d'élaboration des recommandations et des valeurs de référence et d'en connaître les éventuelles limitations afin de garantir une application clinique appropriée. Le but de ce travail est d'illustrer au moyen d'exemples concrets l'utilisation des recommandations cliniques ou des valeurs de référence ainsi que leurs limitations.

MOTS-CLÉS : *Recommandations cliniques - Valeurs de référence - Interprétation - Limitations*

**CLINICAL RECOMMENDATIONS IN CLINICAL BIOLOGY PROTOCOLS :
APPLICATION TO CLINICAL CHEMISTRY**

SUMMARY : The interpretation of laboratory results traditionally relies on comparison with reference values or clinical recommendations. Reference values are established from a population considered «healthy», while clinical recommendations come from epidemiological studies or expert consensus. Recommendations represent a more personalized approach compared to reference values, as they take into account various criteria such as the patient's pathophysiological condition, risk factors, etc. It is important to understand the process of developing recommendations and reference values and to be aware of their potential limitations to ensure appropriate clinical application. The aim of this work is to illustrate, through concrete examples, the use of clinical recommendations or reference values and their limitations.

KEYWORDS : *Clinical guidelines - Reference values - Interpretation - Limitations*

INTRODUCTION

En biologie clinique, et plus particulièrement en chimie clinique, l'interprétation des résultats de laboratoire repose habituellement sur leur comparaison à des valeurs de référence ou des recommandations cliniques. Cette comparaison permet de mettre en perspective les résultats et d'optimiser la prise en charge des patients. L'objectif de cet article est de clarifier la signification de ces deux concepts et de les illustrer à travers divers exemples.

VALEURS DE RÉFÉRENCE VERSUS RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Le concept des valeurs de référence a été initialement conçu dans les années 1970 par un groupe scandinave avant d'être développé au niveau national et international dans les années

1980. Les valeurs de référence sont définies par un intervalle entre deux valeurs limites et sont établies à partir d'une population de référence. Cette dernière représente un groupe de minimum de 120 sujets considérés «en bonne santé» et sélectionnés sur base de différents critères (genre, âge, ethnique, ...). Les valeurs de référence correspondent à l'intervalle à 95 %, distribué autour de la médiane des différentes valeurs mesurées dans la population de référence. L'utilisation de l'intervalle à 95 % implique qu'environ 5 % de la population dite «normale» aura des résultats en dehors des valeurs de référence sans pour autant présenter un état pathologique. Les valeurs de référence sont le reflet de la population étudiée et ne sont pas interchangeables entre des groupes d'individus présentant des caractéristiques différentes. Elles sont également dépendantes de la méthode de dosage utilisée et ne peuvent être appliquées à d'autres méthodes que si l'équivalence entre ces méthodes est démontrée (1-3).

Les recommandations cliniques sont, quant à elles, établies à partir d'évidences cliniques, d'études épidémiologiques, de consensus d'experts ou encore par des méthodes statistiques (exemple : méthode bayésienne). Les recommandations tiennent compte de différents

(1) Service de Chimie clinique, CHU de Liège, Belgique.

critères liés aux patients tels que l'âge, le sexe, l'état physiopathologique ou encore les facteurs de risque. Il peut donc exister différentes recommandations pour un même paramètre selon l'état physiopathologique du patient. Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer au cours du temps selon l'arrivée de nouvelles données scientifiques (2, 3). Les recommandations cliniques peuvent être classées en différentes catégories en fonction de leur degré de fiabilité. Les recommandations de classe I sont celles pour lesquelles on dispose de preuves et/ou de consensus sur lesquels tout le monde s'accorde quant au bénéfice de ces recommandations. Celles de classes II sont un peu plus controversées et sont subdivisées en classe IIa où les preuves et/ou consensus sont en faveur de la recommandation et en classe IIb pour laquelle on dispose de moins de preuve et/ou consensus par rapport à cette recommandation. Les recommandations de classe III sont, quant à elles, basées sur des preuves et/ou consensus que la recommandation donnée n'est pas utile/efficace, voire même délétère (4).

Pour certains paramètres, nous disposons de valeurs de référence ainsi que de recommandations cliniques, ce qui signifie qu'elles peuvent coexister sur nos protocoles de laboratoire et fournir des informations complémentaires (Tableau I).

ILLUSTRATIONS DE L'UTILISATION DES RECOMMANDATIONS CLINIQUES ET/OU DES VALEURS DE RÉFÉRENCE APPLIQUÉES À LA CHIMIE CLINIQUE

EXEMPLE DE RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Comme mentionné précédemment, les recommandations reposent sur des critères cliniques, des consensus d'experts ou des études

épidémiologiques. Néanmoins, elles peuvent varier selon leurs auteurs ou selon leurs applications (diagnostic ou suivi thérapeutique).

Un exemple de paramètre pour lequel nous disposons de recommandations différentes selon les auteurs est le dosage du cholestérol. La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a émis en 2021 de nouvelles recommandations concernant la prévention cardio-vasculaire. Les objectifs biologiques sont un taux de LDL-cholestérol (LDL-C) < 100 mg/dL pour les patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré, un taux de LDL-C < 70 mg/dL pour les patients à haut risque et un taux de LDL-C < 55 mg/dL pour les patients à très haut risque (5). L'évaluation du risque cardiovasculaire est basée sur différents critères : les antécédents de maladie cardiovasculaire, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et les dyslipidémies familiales. Lorsqu'un patient ne présente aucun de ces critères, le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide des tables SCORE2 (patients < 70 ans) et SCORE2-OP (patients ≥ 70 ans) en tenant compte de l'âge, du sexe, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et de la valeur de cholestérol non-HDL (Cholestérol total - HDL-C) (4, 6). Le LDL-C peut être directement mesuré ou il peut être calculé au moyen de différentes formules. Les dernières recommandations préconisent l'utilisation de la formule de Martin-Hopkins plutôt que celle de Friedewald, en particulier chez les patients présentant un taux de triglycérides élevé. La formule de Martin-Hopkins permet d'éviter une sous-estimation du LDL-C et assure une prise en charge optimale de ces patients (7). Néanmoins, rappelons que ces recommandations s'inscrivent dans un contexte de prévention cardiovasculaire et que les propos «lower is better» recommandés par l'ESC sont nuancés par d'autres auteurs. En effet, il est également décrit dans la littérature que l'hypocholestérolémie (cholestérol total < 120 mg/dL) peut avoir des conséquences

Tableau I. Caractéristiques principales des recommandations cliniques et des valeurs de référence

Recommandations cliniques	Valeurs de référence
Établies sur base de critères cliniques, de consensus d'experts, d'études épidémiologiques ou de méthodes statistiques	L'intervalle à 95 % distribué autour de la médiane dans une population de référence considérée «en bonne santé»
Caractéristiques	
Prise en compte de différents critères liés au patient	Nécessite minimum 120 sujets par population étudiée
Variation selon les auteurs et les indications	Non interchangeables d'une population à l'autre
Nécessité de standardisation	Non applicables à tous les paramètres

délétères chez certains patients en favorisant les infections nosocomiales postopératoires, en prolongeant les séjours des patients en unité de soins intensifs ou encore en participant à la défaillance multiviscérale (8, 9).

Les recommandations cliniques peuvent varier selon l'indication du dosage (diagnostic ou suivi thérapeutique). C'est le cas de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Elle est principalement utilisée dans le suivi des patients diabétiques, mais elle peut également être utilisée en diagnostic (bien que non remboursée en Belgique pour cette indication). L'hémoglobine glyquée reflète l'exposition de l'organisme au glucose durant les deux à trois derniers mois. Dans le cadre du diagnostic, une hémoglobine glyquée $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol) permet de confirmer un diabète. Les patients avec un taux d'HbA_{1c} compris entre 5,7 % (39 mmol/mol) et 6,4 % (46 mmol/mol) sont considérés comme à haut risque de développer un diabète (ou pré-diabétiques). Les valeurs $< 5,7$ % (< 39 mmol/mol) sont normales (10). En revanche, dans le suivi, les valeurs recommandées sont généralement < 7 % (< 53 mmol/mol), mais elles peuvent varier en fonction de plusieurs critères : l'âge, les comorbidités, les antécédents cardiovasculaires, le stade d'insuffisance rénale chronique, la grosseur et l'état de fragilité du patient (11).

Ces deux exemples montrent que les recommandations peuvent différer en fonction du point de vue adopté. Il est donc crucial de déterminer le contexte dans lequel on se trouve pour utiliser les recommandations appropriées.

LIMITATION DES RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les recommandations cliniques sont un outil indispensable à l'interprétation des résultats de laboratoire, mais il est important d'en comprendre les potentielles limites et/ou faiblesses, parfois liées aux méthodes de dosage. Les faiblesses reposent, notamment, sur la standardisation des méthodes ou plus exactement l'absence de standardisation ainsi que sur les performances analytiques du test, surtout lorsque les recommandations sont établies sans concertation avec les laboratoires.

Un exemple emblématique de ces limitations est le dosage de la parathormone (PTH), dont la variabilité interméthodes est particulièrement marquée. Ainsi, un même échantillon peut donner des résultats variant parfois du simple au quadruple selon la trousse de dosage utilisée. Cette disparité s'explique par l'absence de standardisation : les fabricants calibrent leurs trouses à l'aide de matériaux de référence

différents, en l'absence d'un étalon universel (12). Dans ce contexte, il devient problématique d'appliquer uniformément des recommandations cliniques (13). Les recommandations KDOQI («Kidney Disease Outcomes Quality Initiative»), par exemple, proposaient des plages cibles fixes de PTH pour les patients dialysés, mais ces valeurs ne peuvent être transposées de manière fiable d'une méthode à l'autre. Au-delà des recommandations, cette variabilité a également un impact direct sur l'accès aux traitements. En Belgique, le remboursement de certains médicaments indiqués dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire reste conditionné à un seuil fixe de PTH, généralement autour de 800 ng/L, quel que soit le dosage utilisé. Cette approche engendre des disparités notables : un patient suivi avec une méthode donnant des valeurs plus élevées pourrait bénéficier du remboursement, alors qu'un autre, avec une méthode donnant des résultats plus bas pour une même situation clinique, en serait exclu. La standardisation des dosages de la PTH est pourtant réalisable, et fait aujourd'hui partie des initiatives soutenues par la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC) (12). Elle constitue un enjeu majeur, tant pour l'interprétation clinique que pour l'équité d'accès aux traitements.

Le paramètre choisi pour illustrer l'importance des performances analytiques pour la bonne application des recommandations est le dosage de la troponine cardiaque. Les recommandations 2023 de l'ESC («European Society of Cardiology») pour le diagnostic biologique des syndromes coronariens aigus reposent sur le dosage de la troponine ultra-sensible à 0/1h ou à 0/2h. L'utilisation d'algorithmes tenant compte de l'évolution de la troponine entre les deux temps de prélèvement permet d'éviter les diagnostics faussement positifs d'infarctus du myocarde et d'accélérer la prise en charge des patients. Les valeurs cibles de ces recommandations varient en fonction de la méthode de dosage utilisée (14). Le dosage de la troponine I ultrasensible est réalisée dans notre laboratoire de routine avec les réactifs et automates Abbott®. Les recommandations de l'ESC pour ce dosage sont référencées dans le **Tableau II**. La différence entre les prélèvements effectués au temps 0 et ceux réalisés à 1h ou 2h pour exclure l'infarctus du myocarde est extrêmement faible (< 2 ng/L). Il est donc essentiel de vérifier que les performances analytiques du dosage permettent l'application de cette recommandation. Lorsque deux valeurs sont comparées, il est nécessaire de s'assurer qu'elles sont biologiquement significatives, ce qui peut

Tableau II. Valeurs en ng/L des variations de la troponine I ultrasensible pour les algorithmes 0/1h et 0/2h (Abbott®) (13)

Algorithme 0/1h	Très bas	Bas	Δ 1h négatif	Elevé	Δ 1h positif
Troponine I ultra-sensible (Abbott®)	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
Algorithme 0/2h	Très bas	Bas	Δ 2h négatif	Elevé	Δ 2h positif
Troponine I ultra-sensible (Abbott®)	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15

être vérifié par le calcul de la différence critique. Cette différence critique prend en compte la variabilité intra-individuelle (CVi) du paramètre, la variabilité analytique (CVa) ainsi qu'un coefficient statistique reflétant un changement significatif avec un seuil de confiance de 95 % (1). La variabilité analytique d'un résultat peut être influencée par l'automate utilisé (qu'il s'agisse du même ou de différents automates) ainsi que par l'utilisation de réactifs provenant de lots différents (15). Si la différence critique de la troponine est supérieure à 2 ng/L lors de l'utilisation des automates et réactifs Abbott®, la recommandation de l'ESC visant à exclure l'infarctus du myocarde ne pourra pas être appliquée. Dès lors, chaque laboratoire devrait mesurer la variabilité analytique de son dosage de troponine pour s'assurer de la pertinence des recommandations de l'ESC. Si la variabilité analytique ne permet pas l'application de ces recommandations, celles-ci devront être adaptées afin d'éviter des erreurs de classification (15).

Ces exemples montrent que la garantie d'une application optimale des valeurs de référence nécessite de comprendre à quelles limitations analytiques elles peuvent être confrontées. Il est important de se référer au laboratoire pour obtenir des informations concernant les performances analytiques et l'applicabilité des recommandations.

DIFFICULTÉS D'UTILISATION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE

Pour certains paramètres, l'interprétation se fait par comparaison aux valeurs de référence. C'est le cas notamment pour des analyses comme les ions, les protéines plasmatiques ou encore les transaminases. En revanche, pour d'autres paramètres, l'utilisation des valeurs de référence est compromise. C'est notamment le cas pour des paramètres où la population générale, même celle considérée «en bonne santé», peut être en déficience. C'est le cas de la ferritine et de la vitamine D. Pour la ferritine, il est

largement reconnu que la population mondiale, même dans les pays développés, est en déficit martial. Ce déficit peut s'accompagner ou non d'une anémie. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la carence martiale représente un des déficits nutritionnels les plus fréquents dans le monde, pouvant provenir de mauvais apports (malnutrition, régimes spéciaux,...), d'un déficit d'absorption ou encore de besoins accrus (croissance, grossesse) (16). Elle peut également résulter de pertes sanguines, occultes ou non, aiguës ou chroniques. En ce qui concerne la vitamine D, on estime qu'un milliard de personnes dans le monde présentent un déficit en vitamine D (17). Le déficit martial et l'hypovitaminose D étant largement répandus et peu diagnostiqués, la sélection d'un échantillon de population apparemment en bonne santé contiendrait inévitablement des individus présentant ces conditions. Les valeurs de référence établies sur ces populations seraient alors faussées et conduiraient à la mauvaise classification des patients. Pour pallier ce problème, il est préférable d'avoir recours aux recommandations cliniques pour l'interprétation des résultats de ferritine et de vitamine D.

L'utilisation des valeurs de référence est également discutable lorsqu'on cherche à mesurer l'activation d'un paramètre, d'autant plus si l'activation recherchée peut s'avérer inférieure aux valeurs de référence. C'est le cas de la tryptase sérique. Il s'agit de sérine-peptidases contenues dans les mastocytes, largement déversées dans le sang en cas de dégranulation. Dès lors, le dosage de la tryptase est utile dans le diagnostic des anaphylaxies, des mastocytoses systémiques (MS) et des syndromes d'activation mastocytaire (SAMA). La tryptase présente un grand polymorphisme dans ses gènes codants. Ce polymorphisme génétique est à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle de la tryptase basale (en dehors de toute activation mastocytaire). D'autres sources de variabilité inter-individuelle existent comme l'âge, l'Indice de Masse

Corporelle (IMC), l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) et le sexe masculin (18). En revanche, la tryptasémie est un paramètre stable au niveau intra-individuel (toujours en dehors d'une activation mastocytaire) (19). La valeur seuil au 95^{ème} percentile proposée dans la littérature est < 8,4 µg/L (20). Lors d'une anaphylaxie, le diagnostic de l'activation mastocytaire repose sur le dosage de la tryptase au moment de l'événement aigu (entre 30 minutes et 2 heures après le début des symptômes). Le diagnostic est confirmé si la valeur lors de l'événement aigu est supérieure ou égale à la formule suivante : (tryptasémie basale × 1,2) + 2 µg/L (21). Selon cet algorithme, chez un individu ayant une tryptasémie basale faible, par exemple à 2 µg/L, l'activation mastocytaire sera confirmée à partir d'une tryptase aiguë égale à 4,4 µg/L. Or, cette valeur est toujours bien inférieure à la valeur de référence proposée. Dès lors, nous constatons que les valeurs de référence pour ce paramètre ont peu d'intérêt puisqu'elles sont difficiles à interpréter vu l'hétérogénéité de la population et du fait que l'activation mastocytaire est définie par rapport au taux basal de la tryptase. Pour l'interprétation de ce paramètre, il convient donc de considérer le patient comme sa propre référence.

CONCLUSION

L'utilisation des valeurs de référence et des recommandations cliniques dans les protocoles de laboratoire facilite l'interprétation des résultats biologiques. Cependant, il est essentiel de comprendre leur élaboration pour en identifier les éventuelles limites et en assurer une application adéquate. Des éléments comme l'indication du dosage, la standardisation, la variabilité analytique et la variabilité inter-individuelle peuvent influencer leur pertinence. Se renseigner auprès des laboratoires sur ces facteurs permet de garantir une utilisation judicieuse de ces recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

- Cavalier E. Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liege* 2015;**70**:257-61.
- Henny J. Établissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011;**69**:229-37.
- Cerioti F, Henny J. "Are my laboratory results normal?" Considerations to be made concerning reference intervals and decision limits. *EJIFCC* 2008;**19**:106-14.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-337.
- Wallemacq C, Scheen AJ. Actualisation des recommandations européennes de la prise en charge de l'hypercholestérolémie. *Rev Med Liege* 2025;**80**:422-7.
- Descamps OS, Demeure F, Mertens A, et al. Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2023;**142**:152-62.
- Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;**58**:496-517.
- Bonville DA, Parker TS, Levine DM, et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Infect (Larchmt)* 2004;**5**:39-49.
- Gordon BR, Parker TS, Levine DM, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Medicine* 2001;**29**:1563-8.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2023;**69**:808-68.
- HAS :Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
- Cavalier E. What does a pth of 300 pg/ml actually mean? *Nephrol Dial Transplant* 2021;**36**:426-7.
- Smit MA, van Kinschot CM, van der Linden J, et al. Clinical guidelines and PTH measurement: does assay generation matter? *Endoc Reviews* 2019;**40**:1468-80.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;**44**:3720-826.
- Haagensen K, Collinson P, Åsberg A, Aakre KM. How does the analytical quality of the high-sensitivity cardiac troponin t assay affect the ESC rule out algorithm for NSTEMI? *Clin Chem* 2019;**65**:494-6.
- Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, et al. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. *Rev Med Suisse* 2009;**5**:2229-4.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;**357**:266-81.
- Lobbès H, Reynaud Q, Mainbourg S, et al. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *Rev Med Interne* 2020;**41**:748-55.
- François S, Collet E, Nicaise Roland P, ChabaneH. Tryptase : un dosage, une formule, plusieurs indications. *Rev Fr Allergol* 2022;**62**:604-8.
- Société française d'allergologie. tryptasémie. 2023. Disponible sur: <https://sfa.lesallergies.fr/wp-content/uploads/Tryptasemie.pdf>
- Weiler CR, Austen KF, Akin C, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group report: mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2019;**144**:883-96.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à Mme Janssen M, service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.
Email : marion.janssen@chuliege.be