

Marqueurs biologiques aux urgences

P. Taboulet

La rencontre médecin-malade génère souvent une ou plusieurs questions auxquelles des marqueurs biologiques peuvent éventuellement répondre. On peut regrouper les interrogations habituelles des cliniciens en trois groupes selon qu'ils s'intéressent à l'identification de la maladie (informations diagnostiques), à la sévérité de cette maladie (informations pronostiques, réponse au traitement) ou au malade lui-même (informations complémentaires destinées à moduler la prise en charge). La réponse à ces questions ne pourra être obtenue qu'après formulation d'une question pertinente et en choisissant un ou des marqueurs biologiques performants, c'est-à-dire capables de modifier une hypothèse clinique et donc d'influencer une décision médicale (abstention ou intervention). La performance d'un marqueur dépend de la probabilité de l'hypothèse testée, de ses caractéristiques intrinsèques (sensibilité et spécificité) et du choix des seuils de décision. Les tests sensibles sont utilisés pour écarter une hypothèse clinique, les tests spécifiques pour renforcer cette hypothèse. Les rapports de vraisemblance sont particulièrement utiles pour apprécier la performance d'un test et estimer la probabilité que le patient soit réellement malade. Le respect d'une démarche de type Bayésienne rendra efficiente la prescription de marqueurs biologiques en urgence. Les avantages de la biologie délocalisée sont modestes et ne sont mesurables que dans certaines situations cliniques, avec certains marqueurs et dans certaines structures déjà performantes par la qualité de la médicalisation et l'interactivité avec les biologistes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Marqueurs biologiques ; Diagnostic ; Rapport de vraisemblance ; Théorème de Bayes ; Biologie délocalisée

Plan

■ Introduction	1
■ Utilité d'un marqueur biologique aux urgences	1
Théorie de la décision	1
Motivations des prescripteurs	2
■ Performance d'un marqueur	2
Valeur diagnostique d'un marqueur (sensibilité et spécificité)	2
Influence du seuil de positivité	2
Influence du contexte	3
Influence de la méthode de dosage	3
Valeurs prédictives	3
Rapports de vraisemblance	3
■ Rôles d'un marqueur biologique	4
Rôle diagnostique	4
Rôles complémentaires	5
■ Utilisation raisonnée de marqueurs biologiques	5
Évaluation prétest (étape clinique rigoureuse)	5
Choix et réalisation du test (connaissance de la performance du test)	5
Estimation de la probabilité post-test (méthode intuitive ou objective)	5
Prise de décision (établissement des seuils)	6
Biologie délocalisée	6
Intérêts de la biologie délocalisée	6
Limites de la biologie délocalisée	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

La prescription d'un marqueur biologique est un art difficile qui requiert un savoir-faire qui ne doit rien à l'intuition ni aux rituels. Dans le cadre particulier de l'urgence, la prescription – plus que dans d'autres domaines – doit répondre à des impératifs de moyens et non de résultats. L'objectif de la prescription doit être clair. Un marqueur biologique est utile en urgence si une question urgente concernant la maladie ou le malade mérite d'être posée et si le marqueur y répond de façon performante. Il n'a pas d'intérêt si la question est mal posée, si le marqueur n'est pas adapté ou si la réponse apportée était évidente. En effet, un marqueur biologique ne donne pas de bonne réponse à une question mal posée ou s'il n'est pas adapté à la question, et n'offre qu'une réponse inutile à une question qui ne se pose pas.

■ Utilité d'un marqueur biologique aux urgences

Théorie de la décision

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

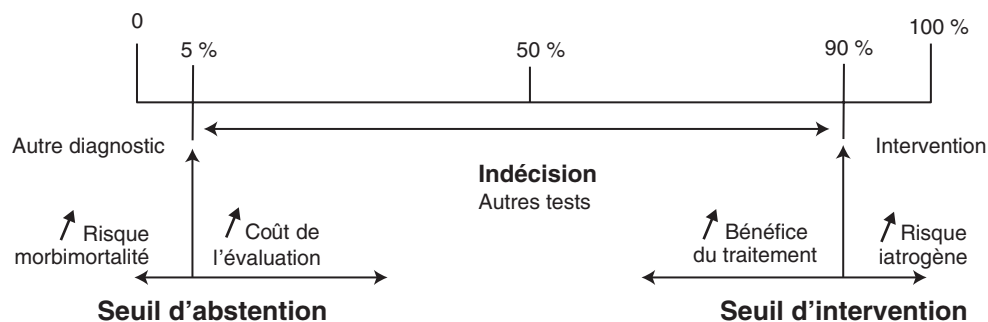


Figure 1. Influence d'un test sur la stratégie en fonction des seuils de décision. NB. Les nombres attribués aux seuils d'abstention et de traitement varient en fonction de la situation clinique (bénéfice/risque) et d'un compromis au cas par cas entre malades, maladie, médecin, contraintes externes, etc. Ces seuils doivent être anticipés par le clinicien avant d'obtenir le résultat du test [1].

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 (Fig. 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 morbidité.

Motivations des prescripteurs

Les motivations des prescripteurs aux urgences sont parfois 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... [2, 3]. Des évaluations ont montré que les marqueurs 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 socioéconomiques, l'offre en tests, les normes institutionnelles locales ou nationales, les algorithmes éventuellement mis en place et aussi les habitudes des collègues référents [4]. Une compulsion est à bannir : « le bilan complet pour ne pas passer à côté de quelque chose ou pouvoir tout écarter ». Le principe est louable, mais non adapté à la médecine d'urgence dont la mission prioritaire n'est pas de tout diagnostiquer mais doit se limiter aux champs d'action de l'urgence.

Tout examen apporte une information, mais cette information n'est pas forcément bonne, soit parce qu'elle est inutile (erreur préanalytique), qu'elle est fautive (erreur analytique) ou qu'elle égare (erreur postanalytique). Citons le cas du sujet sain chez qui l'on mesure un 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 des traitements aux urgences [6-9]. 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 al., les tests diagnostiques les plus utiles sont une enzyme pancréatique dans la douleur abdominale, l'électrocardiogramme (ECG) dans la douleur thoracique, la radiographie de thorax dans la dyspnée et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) dans les suspicions de méningite ou d'hémorragie méningée. Les tests les plus utiles pour le traitement sont la glycémie chez le diabétique, la PCO_2 chez le bronchopathe et l'hémoglobémie en cas d'hémorragie digestive. Les moins utiles et les plus prescrits sont l'urée et l'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.

La formation continue, la mise en place de protocoles ou recommandations, la séniorisation, [12] l'interface du clinicien avec le biologiste et les évaluations sont essentielles pour augmenter l'efficacité d'un test. Les comportements de maîtrise qui limitent les prescriptions à l'essentiel doivent être valorisés [4, 13, 14].

■ Performance d'un marqueur

Valeur diagnostique d'un marqueur (sensibilité et spécificité)

La valeur diagnostique d'un marqueur se définit par deux caractéristiques essentielles, la spécificité et la sensibilité. Un marqueur est sensible lorsqu'il y a peu de faux négatifs c'est-à-dire qu'en cas de négativité du marqueur, la réponse à la question posée est plutôt négative (ce que l'on recherche est peu vraisemblable). Un marqueur est spécifique s'il y a peu de faux positifs, c'est-à-dire qu'en cas de positivité du marqueur, la réponse à la question posée est plutôt positive (ce que l'on recherche est très vraisemblable) (Tableau 1).

Influence du seuil de positivité

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 sa sensibilité ou sa spécificité. Ainsi une méta-analyse étudiant la performance de la protéine C réactive (CRP) pour le diagnostic d'appendicite chez 3 436 patients a rapporté une sensibilité qui va de 0,40 à 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

Tableau 1.

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

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 : $O_2 = RV \times O_1$ avec O_1 et O_2 odds ratios pré- et post-test ; probabilité post-test = $O_2/(O_2 + 1)$.

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 *B natriuretic peptide* (BNP), les valeurs seuil d'exclusion ou d'inclusion pour le diagnostic d'insuffisance ventriculaire sont respectivement de 100 et 300 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, pour l'utilisation des D-dimères, un seuil bas pour exclure (150 ng/ml), et un seuil élevé (10 000 ng/ml) pour affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire [17], mais cette démarche n'est pas encore consensuelle.

Influence du contexte

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 recherchés trop tôt, citons également les pigments hématiques 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 avec l'âge, chez la femme enceinte, le cancéreux, les malades septiques, traumatisés et ceux en postopératoire [19].

Influence de la méthode de dosage

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'*human chorionic gonadotrophin* (HCG) ou des corps cétoniques par rapport aux dosages urinaires [23, 24].

Tableau 2.

Influences d'un rapport de vraisemblance (RV) de 10 ou de 0,1 sur des probabilités prétests qualitativement différentes [1].

RV	Probabilités prétests (%)	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)

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, elles 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 prétest (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 négatifs (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 RV – qui sont dérivés verticalement – 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 la prise de décision [25] en médecine d'urgence. Par exemple, un patient qui a une probabilité prétest 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. 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

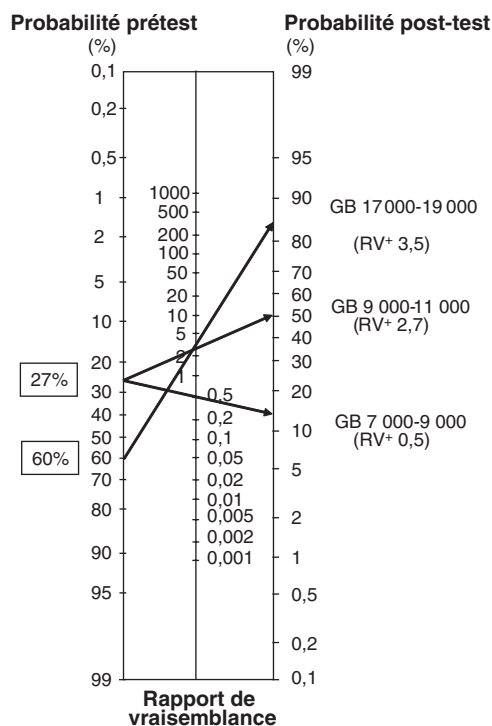


Figure 2. Nomogramme de Fagan pour le calcul de la probabilité post-test en fonction de la probabilité prétest et du rapport de vraisemblance d'un test. Exemple de renseignements fournis par les globules blancs (GB) dans le cadre d'une suspicion moyenne (27 %) ou forte (60 %) d'appendicite. D'après Snyder et al. [32].

présentation et la 2^e heure) pour le diagnostic d'insuffisance coronaire aiguë (RV+ 15), [28] une lipasémie supérieure à trois fois la normale pour le diagnostic de pancréatite (RV+ 100), [29] une cétonémie capillaire supérieure ou égale à 5 mmol/l pour le diagnostic d'acidocétose (RV+ infini). [24] De même, un patient qui a une probabilité prétest 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 inférieur à 100 pg/ml pour le diagnostic d'insuffisance ventriculaire (RV⁻ 0,11), [30] les D-dimères inférieurs à 5 µg/l pour le diagnostic d'embolie pulmonaire (RV⁻ 0,13), [20] la troponine Ic (variation entre la présentation et la 2^e 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 l'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⁺ de 0,5 et 2,7 respectivement [1, 32]. En cas de probabilité prétest d'appendicite à 27 %, les probabilités post-test calculées à partir du nomogramme de Fagan deviennent 15 et 50 % (Fig. 2). D'autres tests sont nécessaires dans les deux cas. Dans le premier cas, le test du « temps » peut être raisonnablement proposé (le malade est réexaminé 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 prétest 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 les seuils d'abstention et/ou d'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 était 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 d'un marqueur biologique

Le rôle d'un marqueur 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 :

- diagnostiquer au mieux les maladies potentiellement graves ;
- moduler éventuellement le traitement en fonction du terrain ;
- orienter les patients, 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 marqueurs qui apportent des renseignements diagnostiques, on distingue ceux qui sont utilisés plutôt pour leur sensibilité et ceux qui sont utilisés plutôt pour leur spécificité.

Les marqueurs 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 thromboembolique, insuffisance ventriculaire, inflammation, hépatite, colique néphrétique ou infection urinaire ou intoxications. Ces marqueurs 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 d'autant que la prévalence est haute et le test moins sensible [35]. Un marqueur 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 d'une CRP doit donc être limitée aux cas où des signes d'infection ou d'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 d'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 numération-formule sanguine (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 marqueurs 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 et méningite. Ces marqueurs ont fonction de « ciblage ». Le ciblage doit être réservé aux cas où la prévalence de la maladie et la spécificité du test seraient hautes car la proportion de faux positifs augmente d'autant que la prévalence est basse et le test moins spécifique. Un marqueur 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. Aussi 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 al. situent la place du BNP en aval de l'évaluation conventionnelle (interrogatoire, clinique, ECG et radiographie de thorax) et au cas où un doute sur une étiologie cardiologique persiste [30].

Rôles complémentaires

Parmi les marqueurs qui renseignent sur le terrain et les comorbidités, on citera par exemple la glycémie, l'albumine, l'uricémie, les γ -GT, NFS, HCG, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), CD4, le groupe Rhésus, temps de céphaline kaolin (TCK), le taux de prothrombine (TP), le facteur V, l'*international normalized ratio* (INR), etc. Ces marqueurs ne doivent être prescrits qu'afin d'argumenter un diagnostic et/ou de moduler un traitement. Si la réponse donnée par ces marqueurs 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 marqueurs doivent être parfaitement connues.

Parmi les marqueurs 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 parasitémie, 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 marqueurs 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 marqueurs est schématisé Fig. 3 [38].

■ Utilisation raisonnée de marqueurs biologiques

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 prétest). 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 prétest que le clinicien évalue plus précisément grâce à la clinique. On peut schématiser le raisonnement médical selon une démarche Bayésienne en quatre étapes.

Évaluation prétest (étape clinique rigoureuse)

La difficulté de cette approche repose sur l'estimation quantitative dans la vraie vie de la probabilité prétest [39]. Des données sont disponibles dans la littérature et notamment dans la collection *Rational Clinical Examination Series* publiée périodiquement dans la revue JAMA, [30, 31, 40-44] 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 [45].

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 marqueurs à forte sensibilité ont une forte valeur prédictive négative en cas de

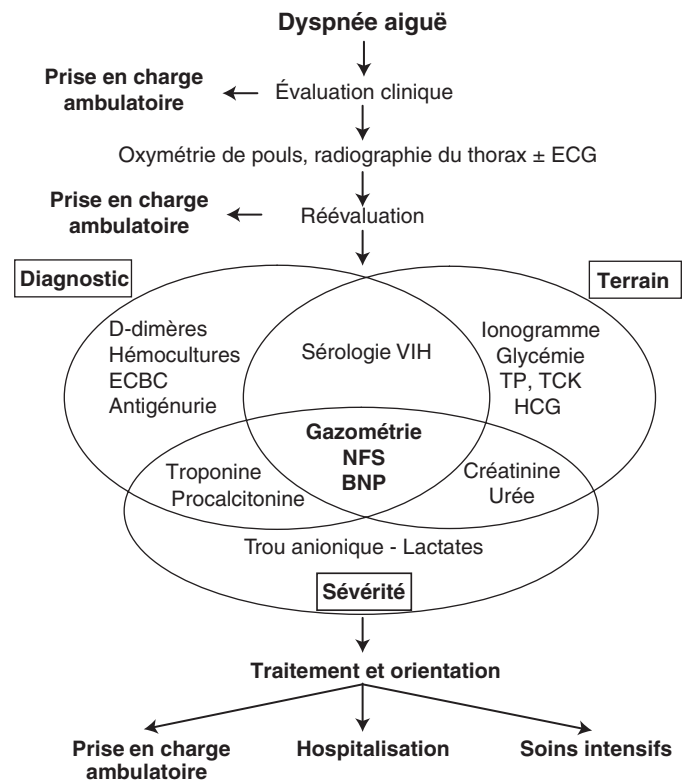


Figure 3. Rôle des différents marqueurs biologiques devant une dyspnée aiguë. Une prescription est indiquée si elle facilite le diagnostic et/ou précise le terrain et/ou le pronostic. Certaines analyses peuvent répondre aux trois objectifs (gazométrie artérielle par exemple). VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; NFS : numération-formule sanguine ; BNP : *brain natriuretic peptide* ; TP : taux de prothrombine ; TCK : temps de céphaline kaolin ; HCG : *human chorionic gonadotrophin* ; ECG : électrocardiogramme.

probabilité prétest faible et permettent de réorienter la stratégie diagnostique tandis que les marqueurs à forte spécificité ont une forte valeur prédictive positive en cas de probabilité prétest 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 de discordance entre la clinique et le test (Fig. 4). En cas de concordance entre la probabilité prétest 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 prétest serait forte et d'en tester d'autres en cas de probabilité prétest faible. À l'inverse, elle permet, en présence d'un test spécifique positif, de conforter une hypothèse dont la probabilité prétest serait forte.

La méthode objective repose sur l'application du théorème de Bayes aux rapports de vraisemblance : estimation clinique de la cote prétest 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 2 contre 1). 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 : $O_2 = RV \times O_1$

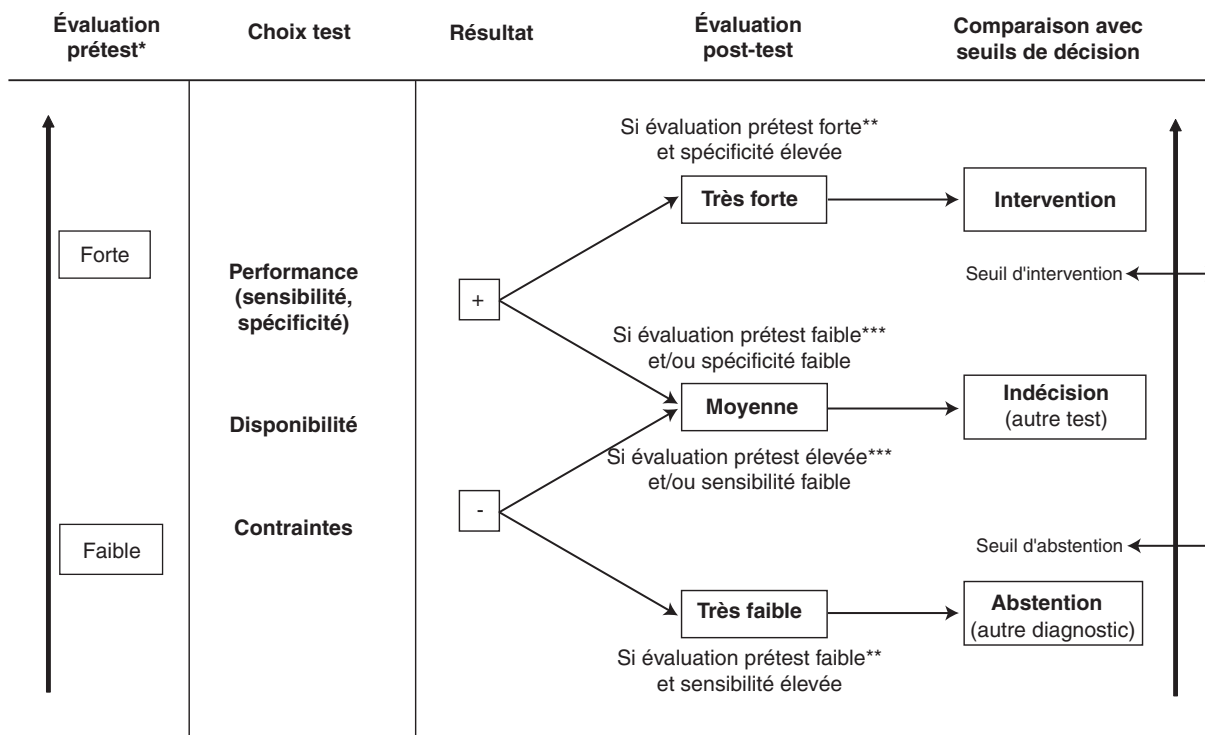


Figure 4. Place du test dans le raisonnement médical. *Prévalence ou évaluation primaire du risque (« hypotest ») ; **concordance ; ***discordance.

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 prétest divisé par un moins elle-même ($1 - P$) fournit l'odds ratio prétest, 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 (Fig. 2) dont l'usage est largement recommandé dans la littérature [25, 46].

Prise de décision (établissement des seuils)

La comparaison de la probabilité post-test avec les seuils décisionnels permet la prise de décision en conformité avec les recommandations en vigueur. Dans la théorie des décisions, il est prouvé que ces seuils varient en fonction de trois variables :

- les propriétés du test ;
- le risque acceptable de morbidité/coût de l'évaluation ;
- le risque de morbidité/bénéfice du traitement [47].

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'écartier son hypothèse. Il est ainsi acceptable d'éliminer l'hypothèse d'une maladie grave comme une dissection aortique, une maladie thromboembolique ou un infarctus si sa probabilité passe en dessous de 1 % [25]. Pour des maladies moins graves 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 toute suspicion d'infection ou intoxication potentiellement létales sans attendre la confirmation biologique. 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 patient, le médecin et la société (choix du patient, éthique, empathie et peur du médecin, contraintes extérieures à la relation...) [48, 49]. Néanmoins, même si la littérature est nuancée sur cet aspect, l'estimation chiffrée des probabilités permet une meilleure concordance des prises de décision avec les recommandations [50].

Biologie délocalisée

La biologie délocalisée est séduisante à première vue. Elle permet, pour une moindre spoliation sanguine, l'obtention de résultats plus rapides par rapport à la biologie centralisée avec une performance généralement comparable [51-53]. Néanmoins, les performances ne sont pas toujours similaires et méritent d'être évaluées, comme pour toute nouvelle technologie, à plusieurs niveaux : technique (facilité d'emploi...), validité (correspondance avec ce qui est censé être mesuré), fiabilité : caractérisée par l'absence de biais, précision (variance faible des mesures), variabilité (intra- ou interobservateurs).

Intérêts de la biologie délocalisée

Chez l'adulte, c'est surtout le gain de temps qui constitue l'avantage potentiel de la délocalisation afin d'accélérer l'initiation d'un traitement ou la planification de la prise en charge aux urgences (examens complémentaires, appel d'un spécialiste, information au patient, décision d'orientation...) [54, 55]. En effet, le sang total est souvent utilisé avant centrifugation, les temps de transport, d'enregistrement et de rendu des résultats au clinicien sont supprimés et moins de gens sont impliqués. Les bénéfices parfois observés dans des études prospectives concernent la durée de séjour aux urgences [56, 57] et/ou une réduction des frais de prise en charge liés à la réduction des examens complémentaires ou des traitements entrepris aux urgences et surtout en soins intensifs [53, 58-60]. Ces bénéfices observés sont d'autant plus probables que le délai de retour du résultat au clinicien est long, en raison, par exemple, de contraintes géographiques (éloignement) ou fonctionnelles (absence de laboratoire d'urgence, organisation du transport...).

L'intérêt organisationnel de la biologie délocalisée prédomine en cas de situation incertaine pour laquelle un biotest performant permet une prise de décision [61]. Les situations les plus biotest-dépendantes sont les suspicions de syndrome coronarien aigu sans élévation du ST, d'insuffisance ventriculaire gauche, de dysglycémie, de dyskaliémie, de maladie thromboembolique, de grossesse pathologique, de méningite, d'aplasie fébrile, d'infection du tractus urinaire, de surdosage en antivitamine K, de certaines intoxications, de l'immunité pour le tétanos... Dans ces situations incertaines, le résultat d'un biotest performant peut permettre, sans autre donnée biologique, d'administrer ou non un traitement spécifique, de planifier la prise en charge ultérieure (imagerie, avis spécialisé...) et/ou d'orienter le patient.

Comme pour la biologie centralisée, le bénéfice de la biologie délocalisée est proche de zéro si la situation est suffisamment certaine, si le biotest n'est pas assez performant dans la situation explorée et/ou si aucune décision immédiate ne dépend isolément du résultat du test.

L'intérêt potentiel de la biologie délocalisée sur le gain de morbidité est plus discutable. En effet, le paradoxe des situations qui pourraient bénéficier d'une prise en charge accélérée grâce à la positivité d'un biotest est que plus elles sont sévères, moins elles sont biotest-dépendantes. De plus, le gain de temps offert par la délocalisation n'est mis à profit pour améliorer le pronostic que si le début du traitement spécifique est réellement accéléré. Cependant, la vitesse à laquelle un urgentiste traite un patient dépend de tout un ensemble de paramètres comme la qualité du triage initial, la complexité de la présentation clinique (typique ou non, sévère ou non...), sa compétence, sa disponibilité en cas d'affluence, la qualité des protocoles à sa disposition et les possibilités locales d'investigation et de traitement [54]. L'importance de ces derniers points mérite d'être soulignée. Il paraît peu utile d'accélérer une des étapes du processus décisionnel si une autre étape est anormalement longue. Ces remarques expliquent probablement pourquoi, à ce jour, aucune étude randomisée n'a montré l'impact clinique favorable d'un marqueur biologique délocalisé aux urgences par rapport à une mesure centralisée.

Limites de la biologie délocalisée

L'aspect séduisant à première vue de la biologie délocalisée n'est pas sans soulever chez certains auteurs un certain scepticisme quant au bénéfice réel, voire peut provoquer un antagonisme certain compte tenu des surcoûts et des inconvénients que la délocalisation génère parfois [59, 60]. En effet, dans certaines études prospectives, la biologie délocalisée n'a pas permis de réduire la durée de séjour des malades aux urgences [62-64] malgré sa capacité à entraîner certaines modifications décisives de traitement dans 4 à 7 % des cas [62, 65]. De plus, les coûts des dosages unitaires sont voisins du double ou davantage par rapport aux dosages centralisés, [66, 67] les contraintes sont certaines (achat du matériel, formation du personnel à la technique et aux contrôles de qualité, maintenance, connexion au système informatique, déplacement de la charge de travail du biologiste vers les urgences, transfert de responsabilité, inflation des demandes, doublons...) et les risques d'erreur non négligeables (erreur préanalytique, erreurs de manipulation, défauts de traçabilité ou de confidentialité...).

Les avantages de la biologie délocalisée sont donc modestes et ne sont mesurables que dans certaines situations cliniques, avec certains biotests et dans certaines structures déjà performantes par la qualité de la médicalisation et l'interactivité avec les biologistes. Une évaluation soignée des besoins et des contraintes par le couple urgentiste-biologiste est un préalable indispensable à la réussite d'un projet de délocalisation.

Conclusion

La biologie d'urgence doit permettre d'améliorer le diagnostic, de préciser le terrain et/ou de stratifier la gravité d'un malade. Cet objectif doit s'intégrer dans une démarche médicale en quatre étapes :

- poser une question pertinente ;
- choisir un marqueur performant ;
- l'interpréter correctement ;
- prendre une décision conforme à l'état de l'art.

Une bonne façon de prescrire est d'anticiper l'impact que la prescription d'un marqueur 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. Cela 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) [68].

“ Points forts

Un marqueur biologique est utile en urgence si une question urgente mérite d'être posée concernant le diagnostic, le terrain ou la stabilité de l'état clinique et si le marqueur peut influencer la décision médicale.

Un marqueur est performant s'il a une chance d'influencer une décision médicale (abstention ou intervention). La performance d'un marqueur dépend de la probabilité de l'hypothèse testée, de ses caractéristiques intrinsèques (sensibilité et spécificité) et du choix des seuils de décision. Les sensibilité et spécificité d'un marqueur dépendent du seuil de positivité, du contexte de la maladie et de la méthode de dosage. Leurs combinaisons permettent de calculer les rapports de vraisemblance positif ($[\text{sensibilité}] / [1 - \text{spécificité}]$) et négatif ($[(1 - \text{sensibilité}) / \text{spécificité}]$). Les rapports de vraisemblance procurent des indices de performance du test bien plus utiles au lit du patient que leurs composantes. Ils résument, en quelque sorte, ce que le test diagnostique nous apprend sur le patient.

Les avantages de la biologie délocalisée sont modestes et ne sont mesurables que dans certaines situations cliniques, avec certains marqueurs et dans certaines structures déjà performantes par la qualité de la médicalisation et l'interactivité avec les biologistes.



Références

- [1] Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: a powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Ann Emerg Med* 1999;**33**:575-80.
- [2] Bosk CL. Occupational rituals in patient management. *N Engl J Med* 1980;**303**:71-6.
- [3] Lundberg GD. Perseverance of laboratory test ordering: a syndrome affecting clinicians. *JAMA* 1983;**249**:639.
- [4] Barr JT. Clinical laboratory utilization : rationale. In: *Principles of laboratory utilization and consultation*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
- [5] Saunders CE. Time study of patient movement through the emergency department: sources of delay in relation to patient acuity. *Ann Emerg Med* 1987;**16**:1244-8.
- [6] Sandler G. Do emergency tests help in the management of acute medical admissions? *BMJ* 1984;**289**:973-7.
- [7] Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 1998;**316**:1052-7.
- [8] Asimos AW, Gibbs MA, Marx JA, Jacobs DG, Erwin RJ, Norton HJ, et al. Value of point-of-care blood testing in emergent trauma management. *J Trauma* 2000;**48**:1101-8.
- [9] Rehmani R, Amanullah S. Analysis of blood tests in the emergency department of a tertiary care hospital. *Postgrad Med J* 1999;**75**:662-6.
- [10] Schwartz D. Utility of routine coagulation studies in emergency department patients with suspected acute coronary syndromes. *Isr Med Assoc J* 2005;**7**:502-6.
- [11] Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. Utility of blood cultures in the management of adults with community acquired pneumonia discharged from the emergency department. *Emerg Med J* 2003;**20**:521-3.
- [12] Gerbeaux P, Torro D, Thirree R, Marie E, Liauthaud H, Nelh P, et al. Effect of trained physicians on emergency department test utilization. *Ann Emerg Med* 1999;**33**:355-6.
- [13] Reuben DB. Learning diagnostic restraint. *N Engl J Med* 1984;**310**:591-3.
- [14] Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;**57**:373-80.
- [15] Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;**17**:1019-25.

- [16] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;**347**:161-7.
- [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 JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2001;**37**:478-94.
- [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;**164**: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;**140**:589-602.
- [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;**46**: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**:292-5.
- [23] O'Connor RE, Bibro CM, Pegg PJ, Bouzoukis JK. The comparative sensitivity and specificity of serum and urine HCG determinations in the ED. *Am J Emerg Med* 1993;**11**:434-6.
- [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;**11**:251-8.
- [25] Gallagher EJ. Clinical utility of likelihood ratios. *Ann Emerg Med* 1998;**31**:391-7.
- [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;**112**:198-203.
- [27] Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, 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;**18**: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;**40**: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;**88**: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;**294**:1944-56.
- [31] Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 1998;**280**:1256-63.
- [32] Snyder BK, Hayden SR. Accuracy of leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1999;**33**:565-74.
- [33] Brown MD, Reeves MJ. Interval likelihood ratios: another advantage for the evidence-based diagnostician. *Ann Emerg Med* 2003;**42**:292-7.
- [34] Robinson A. Rationale for cost-effective laboratory medicine. *Clin Microbiol Rev* 1994;**7**:185-99.
- [35] Streiner DL. Diagnosing tests: using and misusing diagnostic and screening tests. *J Pers Assess* 2003;**81**: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;**23**:133-40.
- [37] Chi CH, Shiesh SC, Chen KW, Wu MH, Lin XZ. C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 1996;**14**:254-6.
- [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 (Paris)* 2005;**63**:377-84.
- [39] Phelps MA, Levitt MA. 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, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have a deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;**279**:1094-9.
- [41] Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;**278**:1440-5.
- [42] Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med* 2002;**9**:203-8.
- [43] Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;**282**:175-81.
- [44] Wagner JM, McKinney P, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996;**276**:1589-94.
- [45] Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003;**290**:2849-58.
- [46] Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;**329**:168-9.
- [47] Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision-making. *N Engl J Med* 1980;**302**:1109-17.
- [48] McKinlay JB, Potter DA, Feldman HA. Non-medical influences on medical decision-making. *Soc Sci Med* 1996;**42**:769-76.
- [49] Schriger DL, Brown TB. Decisions, decisions: emergency physician evaluation of low probability-high morbidity Conditions. *Ann Emerg Med* 2005;**46**:534-5.
- [50] 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;**2**:529-34.
- [51] Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;**103**:1832-7.
- [52] Sands VM, Auerbach PS, Birnbaum J, Green M. Evaluation of a portable clinical blood analyzer in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1995;**2**:172-8.
- [53] Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, Sinclair J, McDermot S, Benzer TI. Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay. *Arch Pathol Lab Med* 2003;**127**:456-60.
- [54] Collinson PO. The need for a point of care testing: an evidence-based appraisal. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;**230**:67-73 [suppl].
- [55] Evaluation of a bedside whole-blood rapid troponin T assay in the emergency department. Rapid Evaluation by Assay of Cardiac Troponin T (REACTT) Investigators Study Group. *Acad Emerg Med* 1997;**4**:1018-24.
- [56] Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;**112**:363-7.
- [57] Collinson PO, John C, Lynch S, Rao A, Canepa-Anson R, Carson E, et al. A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 2004;**41**(Pt5):397-404.
- [58] Mastrovitch TA, Bithoney WG, DeBari VA, Nina AG. Point-of-care testing for drugs of abuse in an urban emergency department. *Ann Clin Lab Sci* 2002;**32**:383-6.
- [59] Ng SM, Krishnaswamy P, Morissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol* 2001;**88**:611-7.
- [60] Giuliano KK, Grant ME. Blood analysis at the point of care: issues in application for use in critically ill patients. *AACN Clin Issues* 2002;**13**:204-20.
- [61] Taboulet P, Feugeas JP. Biologie délocalisée ou centralisée? Introduction au concept de biotest-dépendance. *J Eur Urg* 2006 (sous presse).
- [62] Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 1998;**316**:1052-7.
- [63] Auerbach PS. Impact of point-of-care testing on healthcare delivery. *Clin Chem* 1996;**42**:2052-3.
- [64] Parvin CA, Lo SF, Deuser SM, Weaver LG, Lewis LM, Scott MG. Impact of point-of-care testing on patients' length of stay in a large emergency department. *Clin Chem* 1996;**42**:711-7.
- [65] Asimos AW, Gibbs MA, Marx JA, Jacobs DG, Erwin RJ, Norton HJ, et al. Value of point-of-care blood testing in emergent trauma management. *J Trauma* 2000;**48**:1101-8.

- [66] Magny E, Beaudoux JL, Launay JM. Point care testing in blood gas and electrolyte analysis : examples of implementation and cost analysis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003;**61**:344-51.
- [67] Nosanchuk JS, Keefner R. Cost analysis of point-of-care laboratory testing in a community hospital. *Am J Clin Pathol* 1995;**103**:240-3.
- [68] Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. *JAMA* 1998;**280**:2020-7.

Pour en savoir plus

- « Rational Clinical Examination Series », revue JAMA, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (mots clés : « Rational Clinical Examination JAMA »).
- « Online Clinical Calculator » - Division of General Internal Medicine - Bayesian Analysis Model, <http://www.intmed.mcw.edu/clinicalc/bayes.html>.

P. Taboulet (pierre.taboulet@sls.aphp.fr).
Hôpital Saint-Louis, service des urgences, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Taboulet P. Marqueurs biologiques aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-030-F-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

