



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques professionnelles de prescription des examens d'Auto-Immunité au CHU Sud de l'Île de La Réunion

Mathieu Pizon

► **To cite this version:**

Mathieu Pizon. Évaluation des pratiques professionnelles de prescription des examens d'Auto-Immunité au CHU Sud de l'Île de La Réunion. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01804579

**HAL Id: dumas-01804579**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01804579v1>

Submitted on 31 May 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2018 N° 3018

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Mathieu Pizon**

Né(e) le 13/11/1982 à La Rochelle

Le 04/05/2018

Titre de la thèse

**Evaluation des pratiques professionnelles de  
prescription des examens d'Auto-Immunité au  
CHU Sud de l'île de La Réunion**

Directeur de thèse

**Madame le Docteur COULON Valérie**

Membre du Jury

Pr BLANCO Patrick (PU-PH)..... Président

Dr CONTIN –BORDES Cécile (MCU-PH)..... Rapporteur

Pr MOREAU Jean-François (PU-PH)..... Juge

Dr DUFFAU Pierre (MCU-PH)..... Juge

Dr SARRAT Anne (PH)..... Juge



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Patrick BLANCO,**

Tu me fais l'honneur de présider ce jury. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir encouragé dans mon parcours médical, et avoir ton soutien a toujours été un moteur pour moi. Sois assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et de m'avoir tant apporté dans le domaine de la Biologie Médicale et sur le plan humain. Merci également de m'avoir fait confiance pendant mes stages en Immunologie, je te dois beaucoup. Tu restes, et resteras, un exemple à suivre pour moi. Sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Jean-François MOREAU,**

Les mots me manquent tellement vous m'avez apporté depuis les 13ans que l'on se connaît. Je vous dois énormément, tant sur le plan intellectuel que moral. Des discussions dans votre bureau pendant ma thèse de sciences, jusqu'à celles à côté des cytomètres du CHU pendant mon internat, m'ont toujours aidé à avancer et grandir. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, tu es un gage de rigueur et d'expérience. J'en profite également pour te remercier de ton accueil lorsque je suis arrivé au CIRID, tu faisais partie des gens qui rendaient les choses de tous les jours bien plus faciles. Sois assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Anne SARRAT,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, cela me tenait à cœur, tant vous avez participé à mon évolution lors de mes stages. Votre confiance m'a réellement permis d'avoir ce déclic qui m'a fait progresser, et pour cela je vous en suis extrêmement reconnaissant. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Valérie COULON,**

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, et merci beaucoup pour ta confiance de tous les jours. Chacune de nos discussions m'a permis d'en apprendre un peu plus sur notre métier, et ta disponibilité, ta rigueur, ainsi que ta motivation m'ont vraiment aidé à évoluer. Sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

**A Monsieur le Docteur Magny**, merci pour votre disponibilité, votre compréhension, votre honnêteté, et surtout merci pour tous vos bons conseils.

**A Madame le Docteur Dubremetz**, merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, le fait de m'avoir laissé carte blanche et une totale liberté pour ce travail. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

**A Madame le Docteur Foucher**, merci pour tous tes conseils, ta disponibilité, et de m'avoir conforté dans les directions que je prenais pendant ce travail.

**A Madame le Docteur Roquebert**, merci de tout ce que tu fais pour nous, et merci d'avoir pris le temps de te battre pour moi. Je t'en suis vraiment reconnaissant.

**A ma mère**, merci pour ton soutien de toujours, merci pour tous tes sacrifices, merci d'avoir mis ta vie entre parenthèse pour nous... je t'aime.

**A ma famille Rochelaise**, merci à mes grands-parents pour leur amour, merci à Annie pour ton soutien de toujours et tout ce que tu as fait pour moi. Merci à Jean-Baptiste, mon deuxième « frère ».

**A ma famille Réunionnaise**, merci à tatie Susie, Anise, aux tontons Jean-Claude, à mes cousins Vincent, Aurélie (serpillère), Julien et leur famille, Zean-Fred et Mémé, tatie Nicole et tonton Fred, zot sé mon famiye, é zot i restera a zamé dan mon kér. Mi ém a zot.

**A ma famille Bordelaise**, merci à Vincent, Annie, Loulou (petit singe), Madame Jadou, Juton, Soso, Camillette (ptite belette), Sélène. Je vous dois énormément, tant vous m'avez apporté du bonheur. Tellement merci...

**A ma famille d'Andernos**, merci à tata Mado et tonton Daniel, je ne pourrai jamais vous rendre tout ce que vous m'avez apporté... merci du fond du cœur.

**A mes amis**, Julien (LWC « achetez, vendez ») merci pour ton amitié et ta constante bienveillance, Luv you Bro !!!

Stephane (B-Boy), merci pour toutes nos discussions, le Kalou « BTP », les sandwiches de « El Chinoito », ton soutien, et notre amitié de plus de 20ans.

Laura (copine), meme si tu peux ne pas être trop « détendue de la », je te remercie pour tous les moments muffins fruits rouges/pain perdu, les heures de communications téléphoniques et ton amitié.

**Et tous les autres**, amis, techniciens, co-internes, que je ne peux citer par manque de place, vous êtes tous dans mes pensées...

# Table des matières

<b>Abréviations .....</b>	<b>7</b>
<b>1) Introduction .....</b>	<b>8</b>
a) La juste prescription .....	8
i) Définition.....	8
ii) Les dépenses de santé.....	9
iii) Origines des dérives .....	9
iv) Les bénéfiques d'une juste prescription de Biologie pour le patient .....	10
v) Le rôle du Biologiste médical.....	11
b) Juste prescription et maladies auto-immunes.....	11
i) Diagnostic des MAI.....	11
ii) Le dialogue clinico-biologique en Auto-Immunité .....	12
<b>2) Secteur Auto-Immunité et CHU Sud .....</b>	<b>13</b>
a) Présentation du secteur Auto-Immunité au CHU Sud .....	13
i) Automate de chimiluminescence : BIO-FLASH.....	13
ii) Automate de distribution IFI/ELISA et lecture ELISA : QUANTA-Lyser 2 .....	14
iii) Lecture automatisée de lames d'IFI : NOVA View .....	14
b) Demandes au cours de l'année 2017 .....	14
<b>3) Analyses des prescriptions en Auto-Immunité.....</b>	<b>16</b>
a) Examens biologiques ciblés et indicateurs de juste prescription .....	16
i) Examens biologiques ciblés .....	16
ii) Indicateurs de juste prescription.....	17
b) Suivi des quantités de prescription.....	17
i) Anticorps anti-ADN db .....	17
ii) Anticorps anti-nucléaires (ANA) .....	23
iii) ANCA.....	30
iv) aCL + $\beta$ 2GP1.....	36
c) Etudes des associations d'analyses .....	38
i) ANA + ADN db + ANCA + aCL + $\beta$ 2GP1 .....	38
ii) ANA + ADN db + ANCA+ CCP + FR .....	39
iii) ANA + ADN db + aCL + $\beta$ 2GP1 .....	42
iv) ANA + ADN db + CCP + FR.....	42
v) ADN db + aCL + $\beta$ 2GP1.....	43

vi) aCL + $\beta$ 2GP1 + LA .....	44
vii) ANA + ADN db .....	45
viii) CCP + FR .....	46
d) Revue de prescription.....	49
i) Etude de la prescription d'aCL, $\beta$ 2GP1 non couplés au LA .....	49
ii) Etude de la prescription d'ANA + ADN db + ANCA + aCL + $\beta$ 2GP1 .....	50
<b>4) Axes d'amélioration .....</b>	<b>51</b>
a) Au laboratoire.....	52
i) Refonte de la feuille de prescription.....	52
ii) Mise à jour du manuel de prélèvement.....	55
iii) Mise en place d'une feuille de renseignements cliniques pour la recherche d'ANCA .....	63
b) Dans les services cliniques .....	63
i) Optimisation des protocoles de prescription informatisée .....	63
ii) Discussion/Formation avec les principaux services prescripteurs.....	69
<b>5) Discussion.....</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>75</b>

## **Abréviations**

**MAI** : Maladie Auto-Immune

**Ac** : Anticorps

**Ag** : Antigène

**ANA** : Anti-nuclear antibody

**ENA** : Extractable nuclear antigen

**CCP** : Cyclic citrullinated peptide

**FR** : Facteur rhumatoïde

**aCL** : Anti-cardiolipine

**β2GPI** : Anti-β2 Glycoprotéine 1

**LA** : Lupus anticoagulant

**MPO** : Myéloperoxydase

**PR3** : Protéinase 3

**ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**VAA** : Vascularite à ANCA

**GAP** : Granulomatose avec polyangéite

**GEAP** : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

**PM** : Polyangéite microscopique

**SAPL** : Syndrome des anti-phospholipides

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde

**LES** : Lupus érythémateux systémique

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**RCIU** : Retard de croissance intra utérin

## 1) Introduction

La présence d'auto-anticorps (auto-Ac) est une aide au diagnostic, voire au pronostic ou au suivi des maladies auto-immunes (MAI) puisqu'un certain nombre d'entre eux en constituent de véritables marqueurs. En pratique médicale courante, la recherche d'auto-Ac est indiquée en cas de suspicion de MAI spécifiques d'organes et/ou de MAI non spécifiques d'organes : MAI systémiques (connectivites, polyarthrite rhumatoïde (PR)) ou vasculopathies de type syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ou vascularites primitives. La juste prescription de la biologie médicale fait partie du rôle de prestation de conseil du Biologiste. Elle permet d'optimiser la prise en charge du patient et de maîtriser les dépenses. La demande croissante de biologie médicale, la mission de prestation de conseil, et la nécessité de maîtrise des coûts de santé ont renforcé le besoin de promouvoir une juste prescription des examens de biologie médicale qui a pour principe de prescrire le bon examen dans le bon contexte clinique.

L'objet de cette thèse est d'analyser les prescriptions des différents auto-anticorps au CHU Sud de l'île de La Réunion, et de mettre en place des axes d'amélioration de la pertinence de ces prescriptions en collaboration avec les différents services cliniques.

### a) La juste prescription

#### i) Définition

On peut définir la juste prescription par son synonyme, la pertinence des actes. Ces deux concepts sont substituables parce qu'ils désignent le même objectif, celui des stratégies médicales appropriées à leur environnement, entendu au sens large : situation clinique, état des savoirs, contexte médico-économique, etc. Le Pr René Mornex, dans un rapport de l'Académie de Médecine en 2013, a défini la pertinence de la stratégie médicale comme suit : « *l'acte médical pertinent est celui qui convient au malade à un moment donné, c'est le plus adapté et le plus efficace. L'objectif final est de limiter les risques et les contraintes. La stratégie médicale pertinente consiste à prescrire et à programmer chacun des actes dans un ordre approprié, adapté à chaque situation clinique, compte tenu des disponibilités des ressources de santé, dans un esprit d'efficacité, qu'il s'agisse du diagnostic ou de la thérapeutique* ». [1]

## ii) Les dépenses de santé

Dans un contexte économique dominé par le déficit de l'assurance maladie qui a mené à la réforme de la tarification de l'activité dans les établissements hospitaliers, la Cour des comptes a souligné en 2013 l'urgence d'un retour à l'équilibre budgétaire de la Biologie Médicale [2]. Les dépenses liées à la Biologie Médicale ont connu une stabilisation depuis 2012, bien qu'une augmentation ait pu être observée au cours de l'année 2016 (2.2%). Le cout total des examens de Biologie médicale tous secteurs confondus s'élevait à 7 milliards d'euros en 2011, dont 33% étaient représentés par les établissements de santé publics et privés à but non lucratif, soit environ 2,4 milliards d'euros, chiffre encore valable en 2016 [3]. A l'hôpital, une économie de 200 à 300 millions d'euros pourrait être réalisée en diminuant le nombre d'acte de 10 à 15%. Afin que cela ne se fasse pas au dépens de la qualité des soins, la diminution des dépenses doit concerner le mieux prescrire et non le moins prescrire, même si l'un découlera de l'autre.

## iii) Origines des dérives

L'Académie Nationale de Médecine dans son rapport de 2013 relatif à la pertinence des stratégies médicales et le groupe de travail de la Fédération Hospitalière de France entre 2009 et 2010, dressent un constat des «microdérives» du quotidien qui produisent les «macrodéficits» [1]:

- Les examens complémentaires formulés en bloc et les prescriptions dites « floues »[4] :

En regroupant automatiquement les examens, et en associant d'office des examens de première et de seconde intention, la prescription perd sa pertinence. Au contraire, les examens complémentaires devraient venir contrôler des hypothèses et être échelonnés dans le temps en fonction des résultats.

- La superposition d'analyses explorant la même pathologie :

L'une est souvent plus récente, l'autre moins, mais toutes deux apportent des informations similaires et sont réalisées simultanément.

- Les prescriptions redondantes favorisées par la complexité des parcours patients à l'hôpital :

L'organisation de l'hôpital public multiplie les risques de redondances par la réalisation d'examens déjà réalisés en ville, entre services d'un même établissement, entre les urgences et le service d'hospitalisation, etc., suivant le parcours du patient.

- Les répétitions inutiles d'analyse :

Ceci est particulièrement vrai pour les prescriptions de routine, favorisées par l'automatisation des processus.

- Les examens prescrits «pour voir», «pourquoi pas», «au cas où», souvent sous la pression de patients désireux d'être rassurés.

- La peur du contentieux :

Prescription défensive, avec la peur d'omettre un acte, dont l'absence pourrait être reprochée. Il n'y a pas de peur de faire trop d'actes, l'excès étant culturellement accepté.

Il n'existe malheureusement ni contrôle, ni audit de la pertinence : pas de vrai contrôle, ni de vraie estimation (ni publics, ni privés) ouverts et transparents. L'Assurance Maladie ne peut pas contrôler, et n'en a ni la légitimité scientifique ni les moyens.

Au niveau institutionnel, l'HAS se mobilise sur le sujet de la pertinence qui est un retour à l'essence de la pratique médicale, aux conditions de bonnes pratiques au quotidien ; ce sont la séquence de soins, et le parcours qui donnent du sens, pas l'acte en lui-même. La DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) évolue également, et s'implique sur la question des recommandations, avec un principe : réduire les injonctions et les sources de paradoxe.

Ce sont, par accumulation, l'ensemble de ces dérives du quotidien qui nuit à la juste prescription.

#### iv) Les bénéfices d'une juste prescription de Biologie pour le patient

La littérature a démenti de nombreuses fois l'idée selon laquelle un grand nombre d'examens de Biologie serait bénéfique pour le patient [5].

La limitation des examens de Biologie permettrait plusieurs effets bénéfiques [6] :

- La diminution des « faux positifs » : par définition il y a une probabilité de 5% d'avoir un résultat hors des valeurs usuelles chez un sujet sain.
- La maîtrise des coûts et la durée de la consultation aux urgences : selon une étude américaine, la durée de la consultation est en moyenne de 2h lorsque des actes tels qu'un ECBU, une radiographie ou des tests sanguins sont prescrits, et passerait à 30min en l'absence de ceux-ci [7].
- La priorité donnée aux vraies urgences trop souvent diluées par l'afflux massif d'examen inutiles au laboratoire.

v) Le rôle du Biologiste médical

Le Biologiste médical a un rôle prépondérant sur la juste prescription des examens de Biologie Médicale *via* sa prestation de conseil. Celle-ci permet en effet une prise en charge efficace du patient, ainsi qu'une maîtrise des dépenses. La cour des comptes préconise au niveau des Biologistes de terrain de « favoriser l'efficacité », avec une meilleure maîtrise des prescriptions, une meilleure connaissance des dépenses en Biologie, le développement de la prescription connectée, la promotion du dialogue clinico-biologique et la multiplication des référentiels en matière de Biologie Médicale.

b) Juste prescription et maladies auto-immunes

i) Diagnostic des MAI

Le diagnostic des maladies auto-immunes repose sur un ensemble de signes cliniques et biologiques. La présence d'auto-anticorps, à la fois acteur et marqueur de la MAI, corrobore le diagnostic lorsque le tableau clinique est typique ou l'oriente s'il est incomplet ou atypique. Lorsque les signes cliniques et les résultats des recherches d'auto-anticorps ne concordent pas, le dialogue entre les cliniciens prescripteurs et les biologistes permet d'en trouver les causes et de réorienter le diagnostic. L'origine des discordances mais aussi celle de la bonne concordance clinico-biologique peut se situer à trois niveaux : la prescription, les performances des tests utilisés et l'interprétation des résultats.

## ii) Le dialogue clinico-biologique en Auto-Immunité

Le dialogue clinico-biologique constitue la pierre angulaire du diagnostic et du suivi des MAI. Associé à la juste prescription et garant de la qualité des résultats rendus, le Biologiste doit parfaitement connaître les limites et les pièges des tests utilisés. Le clinicien doit confier la recherche des marqueurs à un laboratoire capable non seulement de mettre en œuvre l'ensemble des techniques nécessaires à leur détection et identification, mais aussi de le guider si nécessaire dans le choix des investigations complémentaires et l'interprétation des résultats tout en sachant qu'aucun auto-Ac n'est ni constant dans une MAI, ni spécifique à 100%.

- L'absence d'auto-anticorps n'exclut pas le diagnostic de MAI [8]–[10]:
  - Les anticorps (Ac) ne sont pas constants au cours d'une MAI : 15 à 25% des patients lupiques n'ont pas d'Ac anti-ADN db au diagnostic par ELISA, 20% des Polyarthrites Rhumatoïdes sont séronégatives, etc.
  - Les Ac peuvent manquer au début de la MAI et apparaître par la suite.
  - Les Ac ne sont pas détectés car le patient a un déficit en immunoglobulines.
  
- La présence d'auto-anticorps n'est pas synonyme de MAI [10], [11]:
  - Il existe chez tous les individus une « auto-réactivité physiologique » qui intervient dans la régulation idiotypique et l'élimination des antigènes (Ag) endogènes et exogènes.
  - Lors de phénomènes inflammatoires ou infectieux, différents auto-Ac peuvent être observés : p-ANCA atypiques dans la Rectocolite Ulcéro-Hémorragique, ANA dans les infections chroniques (HCV, VIH, endocardites) ou aiguës (EBV, Parvovirus B19), ANCA (anti-PR3) dans les endocardites lentes, etc.
  - Des auto-Ac peuvent être induits par la prise de certains médicaments : ANA induits par les  $\beta$  bloquants, statines, antiépileptiques ou la minocycline, Ac anti-ADN db d'isotype IgM induits par les anti-TNF $\alpha$ , etc.
  - Des auto-Ac ont aussi été décrits avant l'apparition ou au cours de cancers : certains ANA comme les Ac anti-TIF-1 $\gamma$  au cours d'une dermatomyosite chez un adulte peuvent être associés à des cancers. Leur présence impose un bilan carcinologique.

- Les auto-Ac peuvent apparaître plusieurs années avant le début des signes cliniques et biologiques accompagnant la MAI : des anti-mitochondries, CCP, Sm, ADN db ont pu être mis en évidence plusieurs années avant les premières manifestations cliniques d'une CBP (Cirrhose Biliaire Primitive), d'une PR ou d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) [12], [13].

## **2) Secteur Auto-Immunité et CHU Sud**

### a) Présentation du secteur Auto-Immunité au CHU Sud

Le secteur se compose de 3 automates complémentaires permettant l'identification et le dosage des anticorps les plus fréquemment prescrits dans le domaine de l'Auto-immunité :

#### i) Automate de chimiluminescence : BIO-FLASH

BIO-FLASH est un analyseur chimioluminescent à accès aléatoire entièrement automatisé offrant : facilité d'utilisation, efficacité des flux de travail et des performances comparables aux techniques enzymatiques existantes.

Le laboratoire utilise cet automate pour l'identification et le dosage des anticorps suivants :

- Anticorps anti-ADN dB
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) : dosage des anticorps anti-Sm, RNP, Scl70, SSA-Ro60, SSA-Ro52, SSB et Jo1
- Anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (CCP)
- Anticorps anti-Transglutaminase IgA
- Anticorps anti-cardiolipine IgG/IgM (aCL)
- Anticorps anti- $\beta$ 2 Glycoprotéine1 IgG/IgM ( $\beta$ 2GP1)
- Anticorps anti-Myélopéroxydase (MPO)
- Anticorps anti-Protéinase 3 (PR3)
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)

ii) Automate de distribution IFI/ELISA et lecture ELISA : QUANTA-Lyser 2

QUANTA-Lyser 2 est en configuration IFI/ELISA (utilisation pour l'une ou l'autre technique) : il permet le prélèvement, l'incubation, le lavage, la lecture et le recueil des données.

Le laboratoire utilise cet automate pour :

- La distribution du sérum des patients sur les lames d'IFI Hep2, pour l'identification des anticorps antinucléaires, sur les lames ANCA formol et éthanol et pour l'identification des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
- La recherche des Facteurs Rhumatoïdes par la technique ELISA

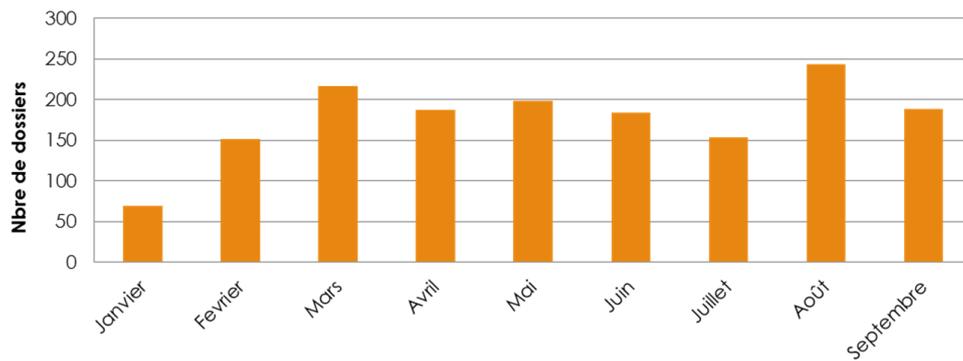
iii) Lecture automatisée de lames d'IFI : NOVA View

NOVA View™ est un système automatisé composé d'un microscope à fluorescence et d'un logiciel qui acquiert, analyse, sauvegarde et affiche les images numériques des lames marquées en immunofluorescence indirecte. Il détermine une intensité de fluorescence, et exécute une interprétation du type de fluorescence. À l'issue de la confirmation de ce marquage par l'opérateur, le NOVA View effectue une estimation du titre de la fluorescence.

Le laboratoire utilise cet automate pour la lecture des lames d'IFA Hep2 et ANCA formol + éthanol

b) Demandes au cours de l'année 2017

Au cours de l'année 2017, du 1<sup>er</sup> Janvier au 30 Septembre, le secteur d'Auto-Immunité a traité au total 7809 analyses, équivalent à un nombre total de 409590 B. Ceci nous donnant donc une moyenne de 650 analyses par mois, pour environ 180 dossiers/mois (**Figure 1**) depuis la mise en place du secteur en Janvier 2017. Ces chiffres devraient drastiquement augmenter, du fait de la réception prochaine des examens d'auto-immunité du CHU Nord de l'île. Cela représentait sur l'année 2016, 5735 demandes d'analyses qui ont été traité par des laboratoires sous-traitants.



*Figure 1 : Répartition des demandes en Auto-Immunité au cours de l'année 2017*

La grande majorité des analyses sont prescrites au cours des consultations au sein de l'hôpital (30%), puis s'en suit les services hospitaliers tels que la Pédiatrie (13%), la Neurologie (11%), la Gynécologie-Obstétrique (10%) et la Maladie Infectieuse (10%) qui gère également de la Médecine Interne. La Néphrologie, l'Hépatogastro-entérologie, et la Pneumologie représentant 5,5 et 4% respectivement (**Figure 2**).

La propension importante des demandes liées aux consultations peut être la conséquence du nombre de consultations réalisées au CHU Sud (environ 150000 / an) comparativement à la capacité d'accueil des services. De plus, le chiffre peut être minimisé par le fait que tous les patients sortant de consultations ne réalisent pas obligatoirement leurs analyses au laboratoire du CHU.

Le pourcentage relatif du service de Maladie Infectieuse, peut s'expliquer du fait qu'il n'existe pas de service de Médecine Interne dédié au CHU Sud de la Réunion. Les patients normalement pris en charge en Médecine Interne sont donc distillés dans les autres services, ceci pouvant expliquer un nombre de demandes sensiblement similaire aux autres grands services prescripteurs.

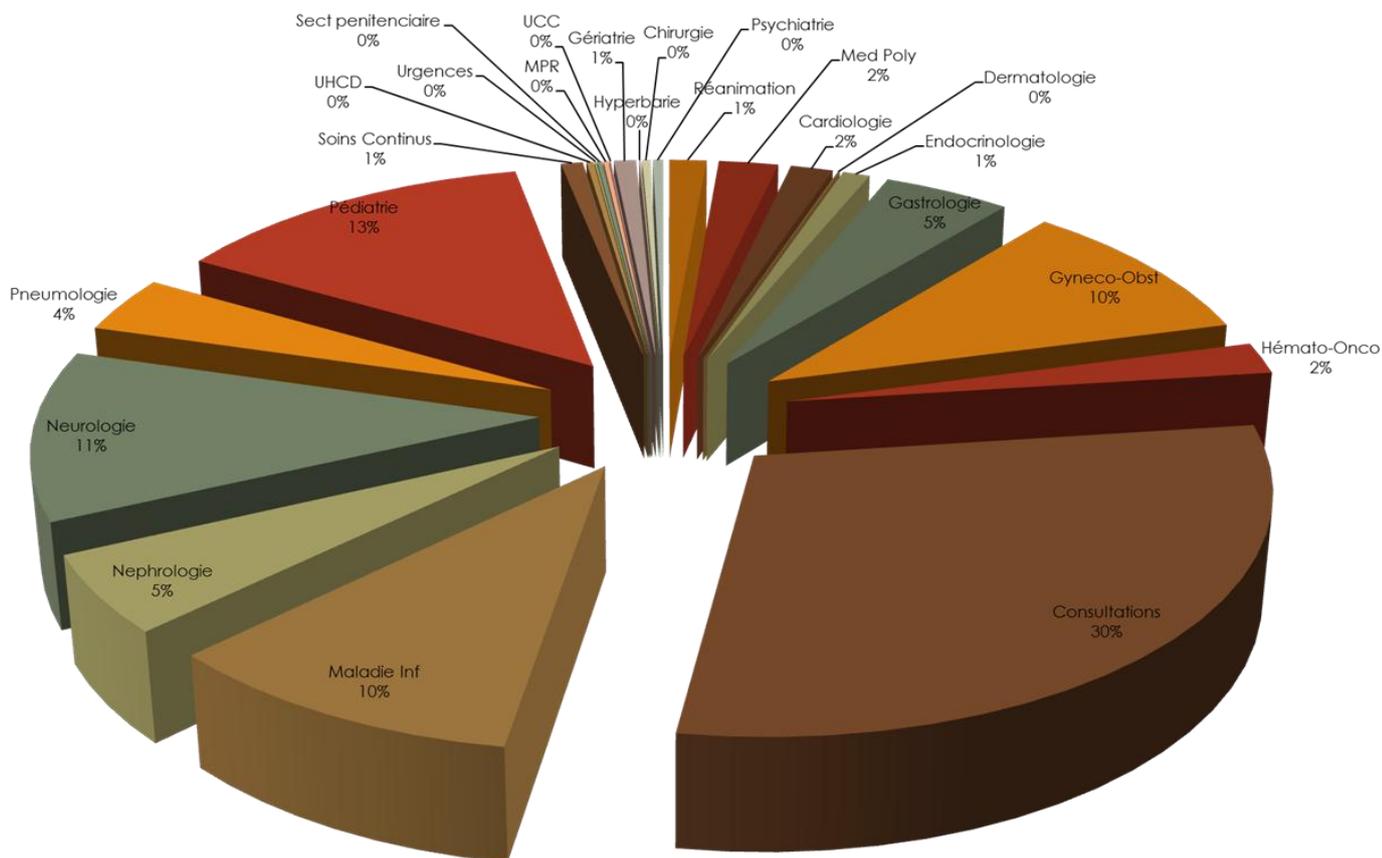


Figure 2 : Répartition des services prescripteurs d'analyses en Auto-Immunité

### 3) Analyses des prescriptions en Auto-Immunité

#### a) Examens biologiques ciblés et indicateurs de juste prescription

##### i) Examens biologiques ciblés

Nous avons choisi d'étudier les examens de biologie à plus forts volumes de prescription en Auto-Immunité. Nous avons ainsi porté notre analyse sur les Ac anti-ADN db, les Ac anti-nucléaire (ANA), les Ac anti-cardiolipine (aCL), les Ac anti-béta 2 glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1), les Ac anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide), le Facteur Rhumatoïde (FR) et les Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

ii) Indicateurs de juste prescription

- *Indicateur numéro 1 : suivi des quantités de prescription*

Comme premier indicateur nous avons choisi d'étudier la quantité et la spécificité des analyses prescrites en fonction des services. Ceci nous permettra d'avoir un recul sur les prescriptions pour de futures analyses, et d'apprécier la justesse de leur nombre en fonction de l'incidence ou la prévalence de certaines pathologies.

- *Indicateur numéro 2 : associations d'analyses*

En deuxième indicateur ont été suivies les associations d'analyses. L'étude des associations inadéquates découle du principe que, dans un contexte clinique donné, certains marqueurs biologiques sont dans de rares cas supposés être prescrits ensembles. Et à l'inverse, que certaines analyses doivent de manière générale, être associées.

- *Indicateur numéro 3 : revue de prescription*

En fonction de certains services et des analyses majoritairement ou systématiquement prescrites, des dossiers cliniques ont été étudiés, afin de définir au mieux la pertinence de certaines demandes.

b) Suivi des quantités de prescription

i) Anticorps anti-ADN db

- *Généralités*

Les Ac anti-ADN db constituent un sous-groupe des Ac anti-nucléaires qui se lient aux molécules d'ADN double brin. Leur prévalence est de 70 à 90 % chez les patients lupiques [14]. En effet, à cause de leur spécificité élevée, ces anti-ADN db sont utilisés dans les critères de diagnostic du LES ainsi que pour le suivi de la pathologie [15]–[17].

Plusieurs études ont montré une corrélation entre le taux d'Ac et l'activité pathologique de la maladie, notamment dans le cas de la néphrite lupique [18], et plus particulièrement lié à l'isotype IgG mesuré

au laboratoire [19]. Plus rarement, les Ac anti-ADN db peuvent également être retrouvés dans les hépatites auto-immunes [20], [21], dans le syndrome de Gougerot Sjögren [22], et dans les maladies auto-immunes iatrogènes [23].

On peut ainsi estimer de façon raisonnable, que la majorité des prescriptions de ces Ac anti-ADN db, concerneront soit le diagnostic, soit le suivi d'un lupus.

- *Quantification des demandes*

Les demandes concernant les Ac anti-ADN db représentaient environ 10% (n=784) des analyses traitées par le secteur. Sur la totalité des résultats rendus, 90% étaient négatifs (< 27 IU/ml), 1% douteux (27-35 IU/ml) et 9% positifs (> 35 IU/ml). Les grands services prescripteurs étaient représentés par les consultations externes (33.4%), la Maladie Infectieuse (13.5%), la Neurologie (12.5%). Puis s'en suit les services de Néphrologie (6.6%), la Pédiatrie (7.4%) et la Gynéco-Obstétrique (7.4%) (**Figure 3**).

L'analyse des différents services prescripteurs a permis de déterminer le pourcentage de demandes avec un résultat négatif, c'est-à-dire < 27 IU/ml (**Tableau 1**). On a pu observer que les services de Maladie Infectieuse (83%), les consultations (88.9%), la Néphrologie (80.8%) ou la Pédiatrie (87.9%), ont un taux de résultats négatifs inférieur à la moyenne. A l'inverse, les services de Neurologie (94.9%) ou la Gynéco-Obstétrique (100%) ont des résultats négatifs dont le taux est supérieur à cette moyenne.

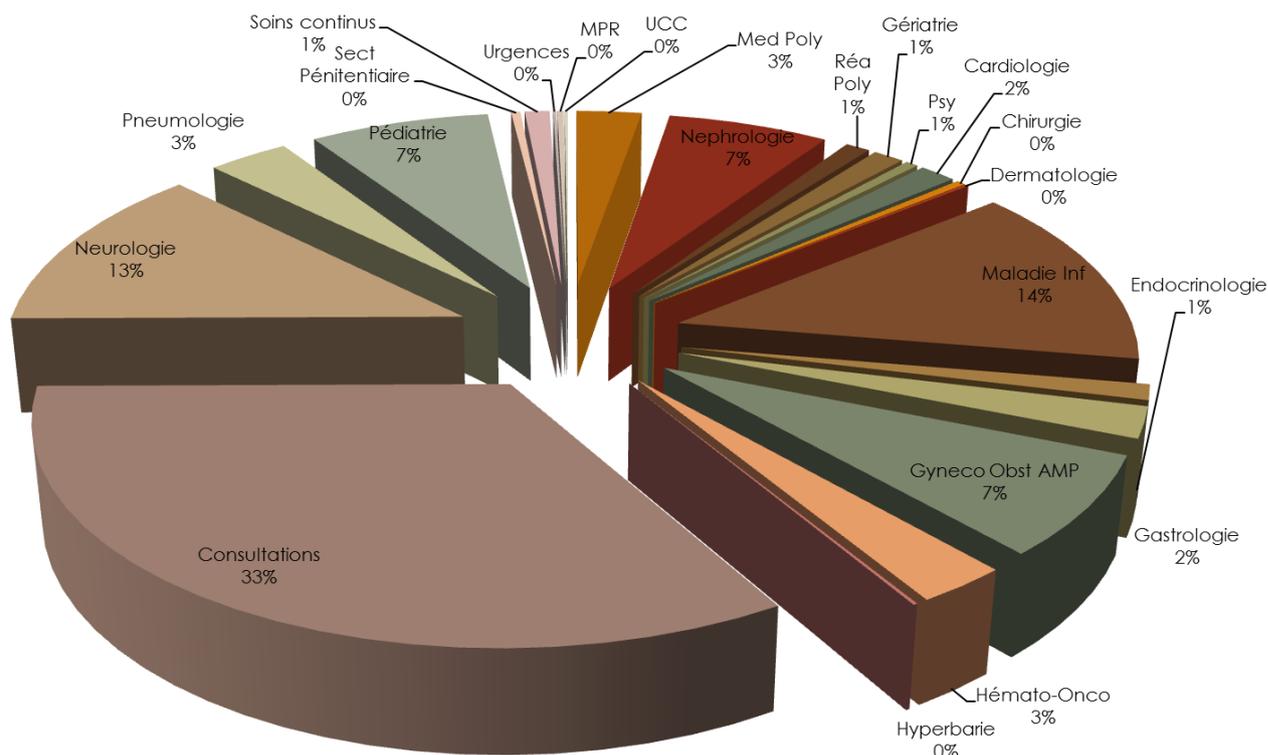


Figure 3 : Répartition des demandes d'Ac anti-ADN db dans les différents services

Spécialités	Nbre	% du total	Neg	% Neg
Med Poly	21	2,7	21	100
Néphrologie	52	6,6	42	80,8
Réa Poly	8	1,0	8	100
Gériatrie	10	1,3	10	100
Psy	4	0,5	4	100
Cardiologie	12	1,5	12	100
Chirurgie	3	0,4	3	100
Dermatologie	1	0,1	1	100
Maladie Inf	106	13,5	88	83,0
Endocrinologie	9	1,1	8	88,9
Gastrologie	18	2,3	17	94,4
Gyneco Obst	58	7,4	58	100
Hémato-Onco	22	2,8	20	90,9
Hyperbarie	1	0,1	1	100
Consultations	262	33,4	233	88,9
Neurologie	98	12,5	93	94,9
Pneumologie	26	3,3	24	92,3
Pédiatrie	58	7,4	51	87,9
Sect Pénitentiaire	3	0,4	3	100
Soins continus	8	1,0	8	100
Urgences	1	0,1	1	100
MPR	2	0,3	2	100
UCC	1	0,1	1	100
Total	784	100	709	90,4

Tableau 1 : Quantification des demandes d'Ac anti-ADN db

Les consultations étant le plus grand prescripteur d'Ac anti-ADN db, nous avons voulu préciser les spécialités les plus représentées. Comme le montre la **Figure 4**, et de manière attendue, ce sont les consultations de Maladie Infectieuse (comprenant les consultations de Médecine Interne) qui totalisaient le plus grand nombre de prescriptions (27%). S'en suit les consultations d'AMP (Aide Médicale à la Procréation) (17%), puis l'Héмато-Oncologie (13%) pour la quasi-totalité lors des consultations d'Hémostase, et enfin la Gynéco-Obstétrique (10%) et la Pédiatrie (8%).

Pour l'analyse du taux de résultats négatifs nous avons volontairement séparé la Gynéco-Obstétrique de l'AMP, car bien que faisant partie du même service, la proportion des demandes effectuées est différente entre le service et les consultations. En effet, dans le service de Gynéco-Obstétrique, l'AMP ne représente que 6% des demandes. Or lors des consultations, l'AMP prescrit 62% des demandes d'Ac anti-ADN db de la Gynéco-Obstétrique avec un taux de négatifs de 100% (n=44). Alors que l'on retrouve un taux de 88.9% (n=27) pour les consultations de Gynéco-Obstétrique restantes (**Tableau 2**). Tout en sachant que le taux de négatifs aux consultations (88.7%) est proche de celui retrouvé dans les services, nous avons observé des taux pour la Maladie Infectieuse de 84.7%, de 94.1% pour l'Hémato-Onco, 88.9% pour la Gynéco-Obstétrique, 85.7% pour la Pédiatrie et 73.3% pour la Néphrologie.

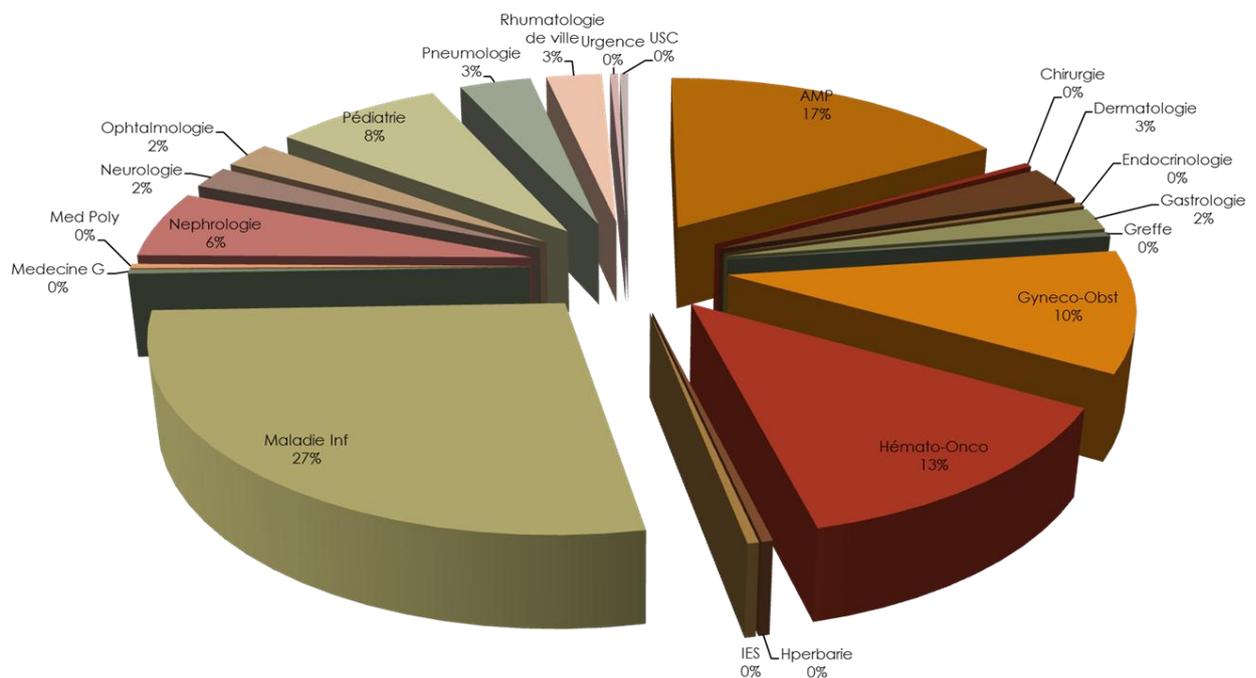


Figure 4 : Répartition des demandes d'anticorps anti-ADN db lors des consultations

Services	Total	% sur Total	Négatifs	% de Neg
AMP	44	16,8	44	100
Chirurgie	1	0,4	1	100
Dermatologie	8	3,1	7	87,5
Endocrinologie	1	0,4	0	0,0
Gastrologie	5	1,9	5	100
Greffe	1	0,4	0	0,0
Gyneco-Obst	27	10,3	24	88,9
Hémato-Onco	34	13,0	32	94,1
Hperbarie	1	0,4	1	100
IES	1	0,4	1	100
Maladie Inf	72	27,5	61	84,7
Medecine G	1	0,4	1	100
Med Poly	1	0,4	1	100
Nephrologie	15	5,7	11	73,3
Neurologie	5	1,9	4	80,0
Ophtalmologie	6	2,3	6	100
Pédiatrie	21	8,0	18	85,7
Pneumologie	9	3,4	7	77,8
Rhumatologie de ville	7	2,7	7	100
Urgence	1	0,4	1	100
USC	1	0,4	1	100
Total	262	100	233	88,9

Tableau 2 : Quantification des demandes d'Ac anti-ADN db en consultation

○ Analyse du 1<sup>er</sup> indicateur pour les anti-ADN db

Le lupus étant une maladie protéiforme (**Figure 5**), de plus avec l'absence d'un service de Médecine Interne dédié, il est normal d'avoir une répartition et un nombre de demandes comme observé. Cependant, on peut tout de même s'interroger sur la pertinence de la prescription dans des services comme ceux de Neurologie, qui prescrivent presque autant que la Maladie Infectieuse, qui elle fait de la Médecine Interne. De plus, d'après le PNDS (Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins) du lupus systémique de 2017, les manifestations neurologiques initiales (11.7%) ou pendant le suivi (26.8%), sont beaucoup moins fréquentes que les polyarthrites (68.9 – 84.3%) ou les éruptions malaires (40.1 – 57.9%) [24]. Or les manifestations neurologiques comportent à la fois les atteintes du système nerveux central (crises épileptiques, manifestations focales dominées par les accidents vasculaires associés principalement au Ac antiphospholipides, et les manifestations diffuses avec troubles mnésiques, et cognitifs), du système nerveux périphérique (Sd de Guillain-Barré, Sd dysautonomique, Mononeuropathie, Polyneuropathie etc.) et les manifestations psychiatriques (trouble de l'humeur, Sd hallucinatoire, Sd délirant, confusionnel etc.). Il faudrait donc étudier, au vu de la plus faible fréquence de signes neurologiques vis-à-vis des autres signes clinique, la probabilité pré-test du lupus dans ces différentes demandes. Toutefois, l'analyse des demandes associées à celle des Ac Anti-

ADN db, serait un bon indicateur de juste prescription, puisque permettrait, entre autre, de différencier le diagnostic, du suivi (**voir chapitre 3-c**). Sachant que seulement 5% des demandes totales d'anti-ADN db n'étaient pas couplées.

Le taux de 100% de négatifs dans le service de Gynéco-Obstétrique, ou de l'AMP en consultations, peut également nous interroger sur la systématisation de certains bilans (**voir chapitre 3-d-i**).

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malariale	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8
Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

*Figure 5 : Fréquences des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1000 patients d'après Cervera R, Medecine 1993. (PNDS Lupus Systémique 2017, Pr Amoura)*

Il est à noter que la prévalence du lupus dans la population Réunionnaise en 2010 était de 60.7/ 100000 habitants avec une incidence de 5.48/100000 habitants [25]. Elle est supérieure à celle de Métropole, qui est de 45/100000 et 3.22/100000 pour la prévalence et l'incidence respectivement. La population de la Réunion est d'environ de 845617, on s'attendrait donc à avoir 46 nouveaux cas par an, pour toute l'île. Sachant que le CHU Sud ne draine qu'environ la moitié de la population Réunionnaise, on peut estimer à 23 le nombre de nouveaux cas par an potentiellement diagnostiqués par le CHU Sud. Or nous avons 784 demandes, avec 90% de négatifs, pour les 9 premiers mois de l'année 2017. Ces

chiffres peuvent paraître importants compte-tenu de l'incidence retenue, mais il ne faut pas oublier que l'on peut être dans le cadre d'un diagnostic, mais aussi d'un suivi, et donc la prise en compte de la prévalence dans cette analyse est primordiale. De plus, il faut rajouter à cela une réelle difficulté diagnostique, due à une grande diversité de manifestations cliniques.

L'étude seule de la prescription des anti-ADN db est complexe, et devra être approfondie *via* l'étude des associations avec les autres analyses d'Auto-Immunité. Cependant, cela fait une base sur laquelle se reposer pour une étude prospective sur la juste prescription de cet anticorps, et sur son association potentielle dans des bilans systématiques.

ii) Anticorps anti-nucléaires (ANA)

o *Généralités*

La recherche d'ANA est indiquée dès qu'il y a suspicion de connectivite (syndrome de Gougerot-Sjögren, LES, sclérodémie systémique, atteinte musculaire inflammatoire). L'expression clinique de ces maladies est polymorphe. Il peut s'agir de manifestations articulaires (arthralgies, [poly]arthrite), cutanées (phénomène de Raynaud, acrocyanose, nécroses superficielles, sclérose, télangiectasies, purpura, photosensibilité, érythème...), musculaires (douleurs, faiblesse), thrombotiques, rénales (protéinurie, hématurie, cylindrurie, insuffisance rénale), hématologiques (cytopénie), neurologiques (psychose, mouvements anormaux...), pulmonaires (pleurésie, HTAP, syndrome interstitiel...), digestives, ou d'un syndrome sec, de sérites. L'indication s'étend aux signes généraux (fièvre, altération de l'état général, asthénie inexpliquée, syndrome inflammatoire biologique inexpliqué) qui peuvent y être inauguraux [26]. La recherche d'ANA est également indiquée dans les hépatopathies chroniques non virales et non médicamenteuses, dans ce contexte la présence d'ANA oriente vers une étiologie auto-immune de l'affection.

La demande d'une recherche d'ANA doit toujours s'accompagner des questions suivantes :

- Compte tenu du contexte clinico-biologique du malade, la positivité de cette recherche sera-t-elle utile voire déterminante pour le diagnostic ?
- A l'inverse, son absence sera-t-elle suffisante pour rejeter une hypothèse diagnostique ?

Ces questions évitent les recherches désespérées de diverses spécificités autoanticorps devant un tableau clinicobiologique obscur, et poussent le praticien à s'entourer d'arguments objectifs solides

pour asseoir son diagnostic. Il faut éviter les situations dans lesquelles le prescripteur se trouve désemparé par la positivité d'un test demandé par ses soins, et soit amené à interroger le laboratoire sur les suites à donner à ce résultat. Les réponses à ces questions ne font que faire appel aux notions classiques de sensibilité, de spécificité, de valeurs prédictives positive et négative d'un test diagnostique.

Détectant la plupart des ANA, l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 reste le « gold standard » pour le dépistage des ANA [27]–[29].

Les situations au cours desquelles peuvent être observés des ANA sont représentées dans la **Figure 6** [30], [31]

Données cliniques	% sujets ayant des ANA
<b>Maladies auto-immunes</b>	
Lupus érythémateux systémique	> 95
Sclérodémie systémique	60 - 90
Syndrome de Gougerot-Sjögren	40 - 70
Dermatomyosite, polymyosite	40 - 70
Connectivite mixte	100
Polyarthrite rhumatoïde	15 - 50
Hépatopathies auto-immunes	Variable
Purpura thrombopénique idiopathique	10 - 30
Thyroidite auto-immune	30 - 50
Sclérose en plaques	25
<b>Autres circonstances</b>	
Fibrose pulmonaire idiopathique	55
Infections	Variable; si chronique: 10 - 50
Cancers	Variable
Fibromyalgie	15 - 25
ANA ou lupus induits par des médicaments	50 -100
Implants mammaires en silicone	15 - 25
<b>Sujets apparemment sains</b>	
Population normale (titre 1/160)	5 augmente avec âge; femmes > hommes
Apparentés de sujets avec connectivite	5 - 25
Grossesse	5 - 10

Figure 6 : Situations au cours desquelles peuvent être observés des ANA (Goetz J, GEAI 2012)

○ *Quantification des demandes*

Les demandes d'ANA représentaient 11.5% (n= 897) du total des analyses d'auto-immunité. On y a observé un taux de 61% de positifs (titre  $\geq 1/80$ ), pour un taux de 39% de négatifs (titre  $< 1/80$ ).

Les prescriptions étaient principalement partagées entre les consultations (29.4%), les services de Neurologie (16.6%), Maladie Infectieuse (10.6%), Pédiatrie (9.3%), Gynéco-Obstétrique (6.1%), Néphrologie (6.1%) et Pneumologie (3.9%) (**Figure 7**).

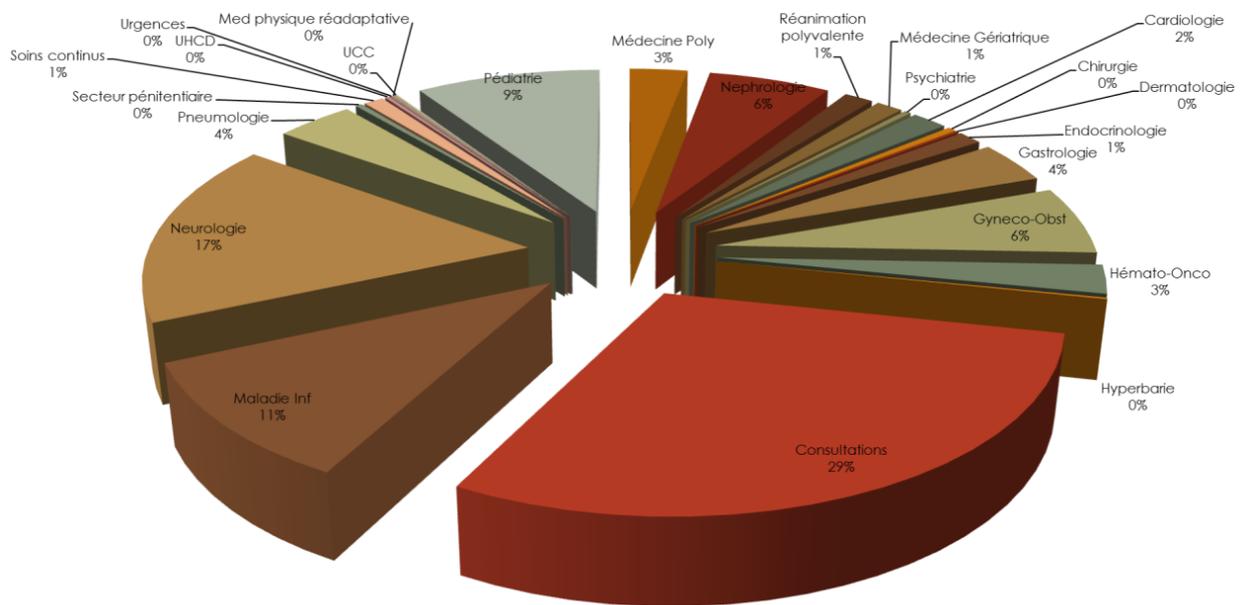


Figure 7 : Répartition des demandes d'ANA en fonction des services

Pour les principaux services prescripteurs, les services ayant des taux supérieurs à la moyenne de résultats négatifs étaient les services de Gynécologie (60%), Néphrologie (49.1%), Neurologie (48.3%), et Pédiatrie (47%) (**Tableau 3**).

L'analyse des spécialités prescrivait en consultation a permis de mettre en évidence quatre grands prescripteurs que sont : la Maladie Infectieuse (28%) avec 18.9% de négatifs, l'Hémato-Onco (17%) dont 37.8% de négatifs, la Gynéco-Obstétrique (16.7%) et 47.7% de négatifs puis la Pédiatrie (10.6%) avec 39.3% de négatifs (**Figure 8** et **Tableau 4**).

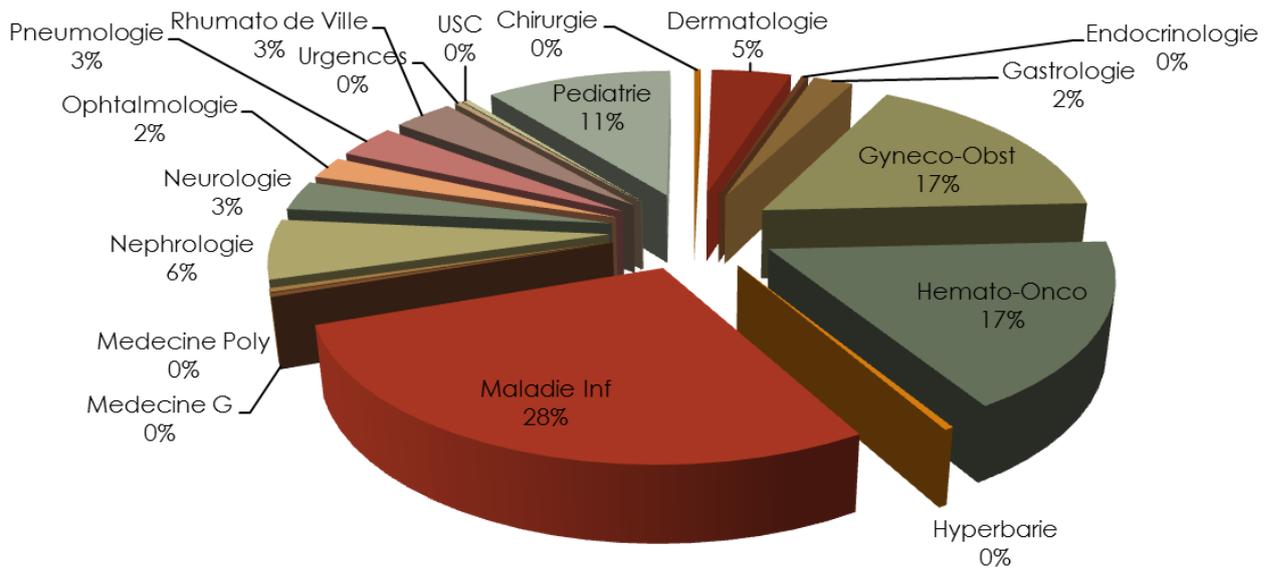


Figure 8 : Répartition des demandes d'ANA en consultation

Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Neg	% Neg
Médecine Poly	26	2,9	4	15,4
Néphrologie	55	6,1	27	49,1
Réanimation polyvalente	13	1,4	8	61,5
Médecine Gériatrique	12	1,3	2	16,7
Psychiatrie	3	0,3	0	0
Cardiologie	16	1,8	5	31,3
Chirurgie	4	0,4	1	25
Dermatologie	1	0,1	1	100
Endocrinologie	11	1,2	4	36,4
Gastrologie	34	3,8	11	32,4
Gyneco-Obst	55	6,1	33	60
Hémato-Onco	23	2,6	8	34,8
Hyperbarie	1	0,1	1	100
Consultations	264	29,4	87	33,0
Maladie Inf	95	10,6	33	34,7
Neurologie	149	16,6	72	48,3
Pneumologie	35	3,9	10	28,6
Secteur pénitentiaire	3	0,3	1	33,3
Soins continus	9	1,0	3	33,3
UHCD	2	0,2	1	50
Urgences	1	0,1	0	0
Med physique réadaptative	1	0,1	1	100
UCC	1	0,1	0	0
Total	897	100	352	39,2
Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Neg	% Neg
Pédiatrie	83	9,3	39	47,0

Tableau 3 : Quantification des demandes d'ANA

Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Neg	% Neg
Chirurgie	1	0,4	1	100
Dermatologie	12	4,5	7	58,3
Endocrinologie	1	0,4	0	0
Gastrologie	6	2,3	0	0
Gyneco-Obst	44	16,7	21	47,7
Hemato-Onco	45	17,0	17	37,8
Hyperbarie	1	0,4	1	100
Maladie Inf	74	28,0	14	18,9
Medecine G	1	0,4	0	0
Medecine Poly	1	0,4	0	0
Nephrologie	16	6,1	5	31,3
Neurologie	8	3,0	5	62,5
Ophtalmologie	6	2,3	1	16,7
Pneumologie	9	3,4	4	44,4
Rhumato de Ville	9	3,4	0	0
Urgences	1	0,4	0	0
USC	1	0,4	0	0
Total	264	100	87	33,0
Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Neg	% Neg
Pediatrie	28	10,6	11	39,3

Tableau 4 : Quantification des demandes d'ANA en consultation

○ Analyses du 1<sup>er</sup> indicateur pour les ANA

Il est important de noter tout d'abord, que la fréquence avec laquelle des autoanticorps sont détectés à des titres significatifs, sans association à des pathologies particulières, augmente chez la population âgée et chez la femme à partir de 60ans [32], [33]. De fait, bien que la positivité soit définie par un titre  $\geq 1/80$ , on sait qu'un titre  $\geq 1/160$  permet d'écarter 95% des individus sains (entre 20-60 ans) de patients atteints de LES ou de sclérodemie [34], [35]. On sait en effet que 97% des patients atteints de LES ont un titre  $> 1/160$  [27], [35], [36].

Ainsi une notion d'âge est à prendre en considération puisqu'il a été montré que des individus sains de 30-40ans ont 25% d'ANA avec un titre  $> 1/100$ , alors que ceux de 70 ans en ont 40% [37] dont 7% avec des titres  $> 1/320$  [32], [38]. Ces études ont également montré que chez l'enfant de moins de 16ans, seuls 7% ont des titres  $\geq 1/80$ . Nous avons donc fixé des seuils de significativité clinique, pour les enfants à  $1/80$ , pour les adultes de moins de 70 ans à  $1/160$ , et ceux de plus de 70 ans à  $1/320$ .

En tenant compte de la significativité clinique, nous avons ainsi pu observer chez les patients  $< 70$ ans, que les services de Pneumologie, Maladie Infectieuse, Hémato-Oncologie et les consultations, avaient respectivement un taux de titre  $\geq 1/160$  de 50%, 46.8%, 36.8% et 35.3%. Pour les patients  $\geq 70$  ans, les taux de titre  $\geq 1/320$  étaient de 38.5% pour la Pneumologie, 12.5% pour la Maladie Infectieuse, et 23.1% pour la Neurologie (**Figure 9** et **Tableau 5**).

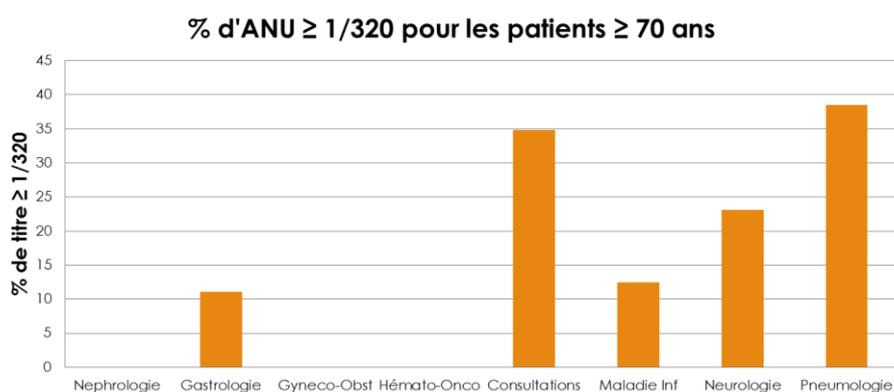
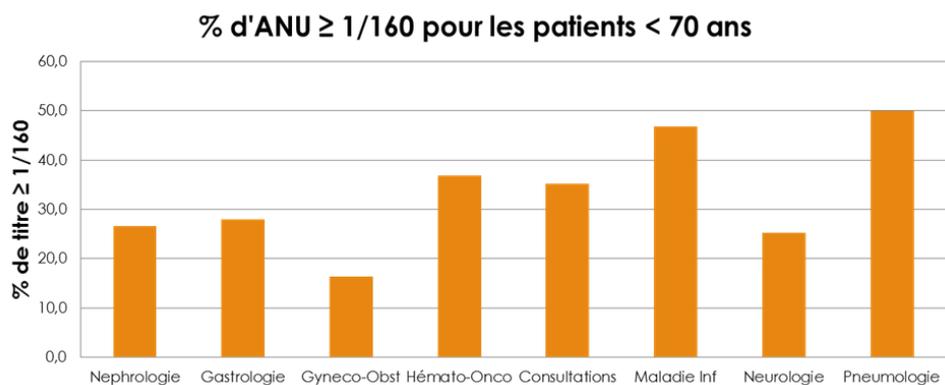


Figure 8 : Pourcentage des titres significatifs d'ANA en fonction de l'âge des patients

Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Nbre < 70 ans	< 70 ans		Nbre $\geq 70$ ans	$\geq 70$ ans	
				$\geq 160$	% $\geq 160$		Nbre $\geq 320$	% Nbre $\geq 320$
Médecine Poly	26	2,9	12	7	58,3	14	4	28,6
Nephrologie	55	6,1	45	12	26,7	10	0	0
Réanimation polyvalente	13	1,4	11	1	9,1	2	2	100
Médecine Gériatrique	12	1,3	0	0	0,0	12	4	33,3
Psychiatrie	3	0,3	3	1	33,3	0	0	0
Cardiologie	16	1,8	14	6	42,9	2	0	0
Chirurgie	4	0,4	3	2	66,7	1	0	0
Dermatologie	1	0,1	0	0	0,0	1	0	0
Endocrinologie	11	1,2	9	3	33,3	2	0	0
Gastrologie	34	3,8	25	7	28,0	9	1	11,1
Gyneco-Obst	55	6,1	55	9	16,4	0	0	0
Hémato-Onco	23	2,6	19	7	36,8	4	0	0
Hyperbarie	1	0,1	1	0	0,0	0	0	0
Consultations	264	29,4	241	85	35,3	23	8	34,8
Maladie Inf	95	10,6	79	37	46,8	16	2	12,5
Neurologie	149	16,6	123	31	25,2	26	6	23,1
Pneumologie	35	3,9	22	11	50,0	13	5	38,5
Secteur pénitentiaire	3	0,3	3	1	33,3	0	0	0
Soins continus	9	1,0	9	3	33,3	0	0	0
UHCD	2	0,2	1	0	0,0	1	0	0
Urgences	1	0,1	1	1	100,0	0	0	0
Med physique réadaptative	1	0,1	1	0	0,0	0	0	0
UCC	1	0,1	0	0	0,0	1	1	100
Total	897	100	677	224	33,1	137	33	24,1
				< 16 ans				
Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Nbre < 16 ans	$\geq 80$	% $\geq 80$			
Pédiatrie	83	9,3	74	37	50			

Tableau 5 : Quantification des demandes d'ANA en fonction de l'âge et des titres

A noter qu'en Pédiatrie, 50% des demandes pour des patients âgés de moins de 16ans avaient un titre significatif  $\geq 1/80$ .

La même étude a été réalisée pour les consultations, mettant en évidence chez les patients  $< 70$  ans, un taux de titre  $\geq 1/160$  de 42.4% pour la Maladie Infectieuse, de 41.7% pour la Néphrologie et de 34.1% pour la Gynéco-Obstétrique notamment (**Figure 9** et **Tableau 6**). Il n'y a que très peu de patients  $> 70$  ans, les chiffres manquaient donc de puissance statistique. Pour la Pédiatrie, 48% des titres mesurés étaient  $> 1/80$ .

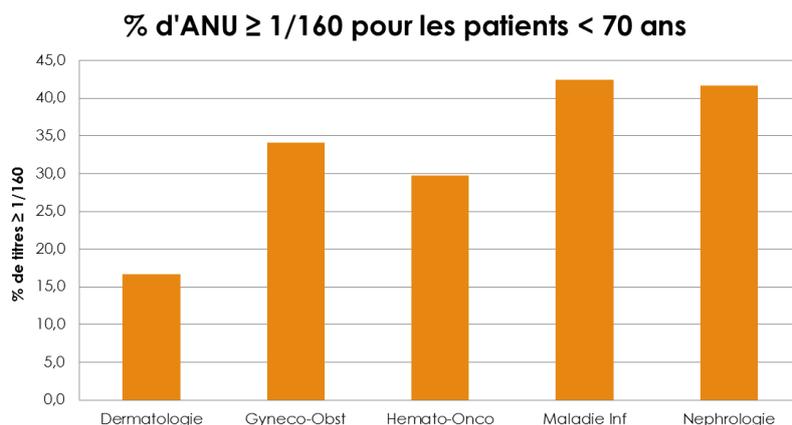


Figure 9 : Pourcentage des titres significatifs d'ANA en fonction de l'âge des patients en consultation

Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Nbre $< 70$ ans	$< 70$ ans		Nbre $\geq 70$ ans	$\geq 70$ ans	
				$\geq 160$	% $\geq 160$		Nbre $\geq 320$	% Nbre $\geq 320$
Chirurgie	1	0,4	1	0	0	0	0	0,0
Dermatologie	12	4,5	12	2	16,7	0	0	0
Endocrinologie	1	0,4	1	1	100	0	0	0
Gastrologie	6	2,3	6	2	33,3	0	0	0,0
Gyneco-Obst	44	16,7	44	15	34,1	0	0	0
Hemato-Onco	45	17,0	37	11	29,7	7	3	42,9
Hyperbarie	1	0,4	0	0	0,0	1	1	100
Maladie Inf	74	28,0	66	28	42,4	7	2	28,6
Medecine G	1	0,4	0	0	0	1	0	0
Medecine Poly	1	0,4	1	0	0	4	1	25,0
Nephrologie	16	6,1	12	5	41,7	4	1	0
Neurologie	8	3,0	8	3	37,5	0	0	0
Ophthalmologie	6	2,3	6	1	16,7	0	0	0
Pneumologie	9	3,4	7	4	57,1	2	1	50,0
Rhumato de Ville	9	3,4	8	4	50	1	0	0
Urgences	1	0,4	1	0	0	0	0	0,0
USC	1	0,4	1	0	0	0	0	0,0
Total	264	100	211	76	36,0	0	0	0

Libellé service d'hospitalisation d'origine	Nbre	% du total	Nbre $< 16$ ans	$< 16$ ans	
				$\geq 80$	% $\geq 80$
Pédiatrie	28	10,6	25	12	48

Tableau 6 : Quantification des demandes d'ANA en fonction de l'âge et des titres en consultation

Ainsi nous avons pu observer que pour certains services, les taux de titres significatifs d'ANA étaient plus faibles, et pourraient nous faire douter quant à la pertinence de la prescription. C'est le cas notamment de la Gynéco-Obstétrique et de la Neurologie, qui ont des taux plus forts de négativité (60 et 48.3%) avec de plus, un taux de significativité clinique des titres d'ANA inférieurs aux autres services (16.4 et 25.2%). Cependant, ces observations sont à relativiser, car les ANA sont souvent prescrits en association, et c'est notamment le cas avec les ANCA, dont l'interprétation peut nécessiter la prescription d'ANA. Ceci gonflerait ainsi potentiellement le nombre de résultats négatifs. Reste à déterminer s'il existe un caractère systématique de ces prescriptions.

Les ANA sont prescrits dans le but de déterminer l'origine auto-immune de manifestations cliniques variées. Or celles-ci doivent être différenciées d'un large spectre d'affections (infectieuses, allergiques, néoplasiques ou iatrogènes), et dans ces conditions, il n'est pas aisé de démontrer une dérive des prescriptions. Surtout quand le taux moyen de négatifs (39%), est certes améliorable, mais n'est pas démesuré. Il sera donc utile de voir avec les plus gros services prescripteurs dans quelles conditions ces analyses sont demandées, et en étudier les différentes associations (**voir chapitre 3-c**).

### iii) ANCA

#### o Généralités

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) représentent un sous-groupe de vascularites systémiques inflammatoires et nécrosantes qui touchent les vaisseaux de petits calibres (artères, artérioles, capillaires). On distingue trois principales VAA : la Granulomatose avec Polyangéite (GAP), la Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite (GEAP), et la Polyangéite Microscopique (PM) [39]. Ce sont des maladies rares, avec une incidence annuelle entre 13-20 cas par millions d'habitants, et une prévalence annuelle entre 46-184 cas par millions d'habitants [40], [41].

Les ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) sont des autoanticorps qui réagissent avec des constituants des granules du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Les cANCA (cytoplasmic ANCA) réagissent avec la protéinase 3 (PR3), plus rarement avec la myéloperoxydase (MPO). Les pANCA (perinuclear ANCA) reconnaissent la MPO.

Le diagnostic clinique est difficile à poser, car différentes manifestations peuvent être présentes :

- Signes généraux : fièvre, AEG et asthénie
- Musculo-squelettique : arthralgies, myalgies, arthrite

- Cutané : purpura palpable, nodule urticaire, *livedo reticularis*, phlébite superficielle, lésions ischémiques
- Neurologique : céphalées, accident ischémique cérébral, mononévrite ou multinévrite
- ORL : sinusite, chondrite, otite, iridocyclite
- Poumons : hémorragies alvéolaires, hémoptysies, cavités, nodules, infiltrat.
- Reins : glomérulonéphrite, infarctus, hypertension

La spécificité des ANCA est un déterminant majeur dans la présentation clinique des vascularites à ANCA [42] (**Figure 10**). En effet, les MPO-ANCA sont présents dans plus de 80% des patients avec des GNRP, et les PR3-ANCA dans plus de 80% des patients avec des destructions ORL ou des cavernes pulmonaires [42]. Les patients avec des PR3-ANCA semblent avoir plus de manifestations extra-rénales que les MPO-ANCA [43], alors que celles extra pulmonaires sont associées de manière égale au MPO-PR3.

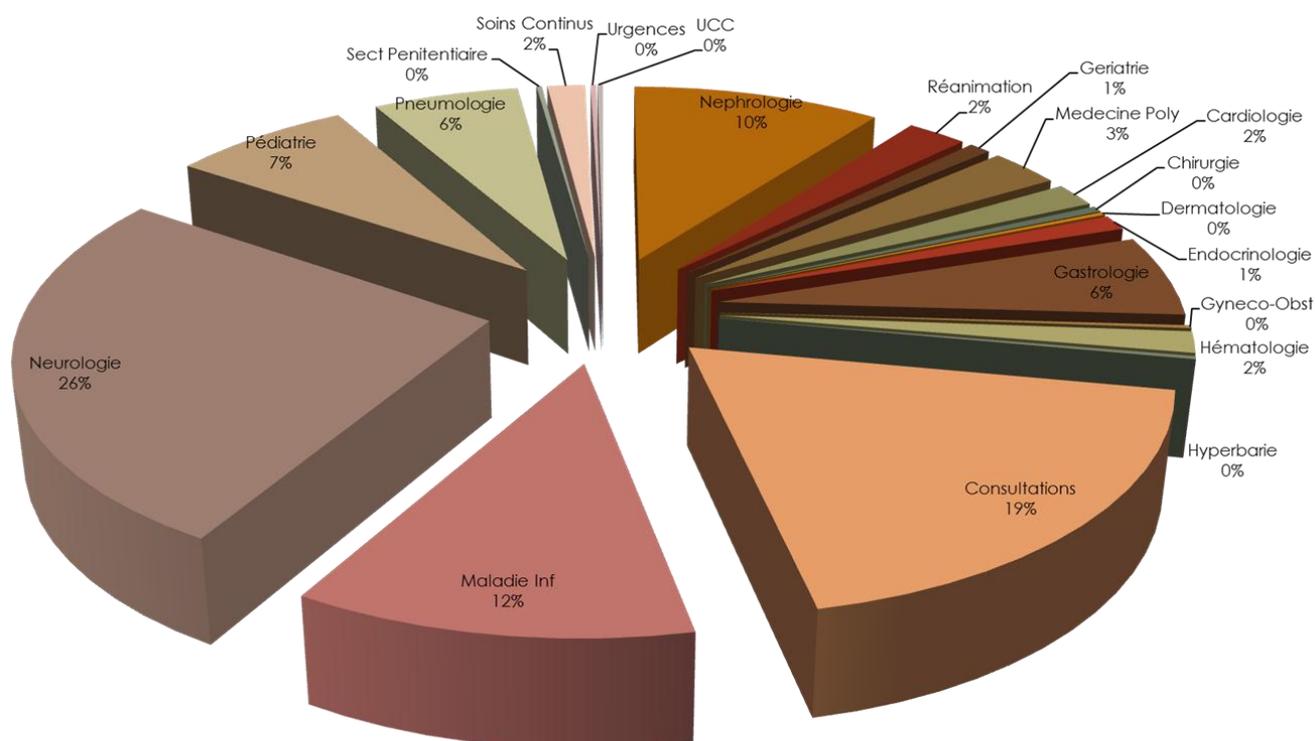
	GPA	MPA	EGPA	
Gender	Male>female	Male>female	Male=female	
Peak disease, age (years)	64–74	64–74	40–60	
Geographical distribution	Equator to pole (in Europe)	Pole to equator (in Europe)	NA	
Pattern of appearance	Cyclical	Random	NA	
Environmental factors pharmacological induction	Silica exposure <i>Staphylococcus aureus</i>	Silica exposure Propylthiouracil	Silica exposure Leukotriene receptors antagonists	
Organ involvement (%)			ANCA+	ANCA–
Skin	30–60	40–70	53–67	51–62
Kidneys	50–80	90–100	31–51	4–16
Lungs	60–80	20–60	34–56	60–76
Ear, nose, throat	80–90	20–30	60–77	53–78
Joints	50–80	30–70	30–40	30–40
Peripheral nervous system	10–50	20–30	71–84	42–65
Eye	30–60	10–30	<10	<10
Bowel	<10	10–30	0–42	14–26
Heart involvement	5–15	10–20	0–12	22–49
Histopathological findings	Necrotising vasculitis and granulomas	Necrotising vasculitis	Necrotising vasculitis Eosinophilic granulomas	
PR3-ANCA	s-GPA 70–95% I-GPA 40–50%	10–20%	0–3.2%	
MPO-ANCA	0–10%	30–80%	32–92%	
Genetic association GWAS (2012)	AAT deficiency HLA DP PRTN3	HLA DQ	HLA-DRB4	
Major associations from previous studies	AAT 2 allele PRTN3§ HLA DPB1*0401 PTPN22‡CTLA4‡	PTPN22‡ CTLA4‡	IL-10 promotor (ANCA-subset)	

Figure 10 : Description des atteintes d'organes lors des VAA (Millet et al, 2013)[44]

GPA : Granulomatose avec Polyangéite, MPA : Polyangéite Microscopique, EGPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite, NA : Non applicable

○ *Quantification des demandes*

La prescription d'ANCA représentait 6% (n=451) des analyses réalisées dans le secteur. Les principaux services prescripteurs étaient la Neurologie (26.2%), les consultations (18.8%), la Maladie Infectieuse (11.5%), et la Néphrologie (10.2%) (**Figure 11**). Le seuil de positivité étant fixé à partir d'un titre  $\geq 1/20$ , nous avons pu mesurer un taux de résultats négatifs de 76.3% pour l'ensemble des demandes et 11.8% d'ininterprétables. Les services de Neurologie, étant les prescripteurs principaux, ont quant à eux un taux de résultats négatifs de 83.9%, contre 81.2% pour les consultations, 71.2% pour la Maladie Infectieuse et 78.3% pour la Néphrologie (**Tableau 7**). Il est à noter que pour toutes les demandes d'ANCA réalisées, seuls 1.8% des MPO et 0.9% des PR3 sont revenus positifs tout en sachant que 4.2% des résultats positifs étaient ininterprétables. En effet, 62.5% (n=8) des MPO positifs étaient des pANCA, les autres étant ininterprétables ou négatifs à l'IFI. Il en est de même avec les PR3, où 75% (n=4) des PR3 positifs étaient des cANCA.



*Figure 11 : Répartition des demandes d'ANCA en fonction des services*

Services	Nbre	% Total	Neg	% Neg	Pos	% Pos	Int	% Int	MPO	% MPO	PR3	% PR3	c ANCA	p ANCA	xANCA
Néphrologie	46	10,2	36	78,3	3	6,5	7	15,2	4	8,7	1	2,2	1	2	0
Réanimation	11	2,4	9	81,8	2	18,2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Gériatrie	4	0,9	1	25	2	50	1	25	0	0	0	0	0	0	0
Médecine Poly	13	2,9	7	53,8	3	23,1	3	23,1	0	0	1	7,7	0	1	0
Cardiologie	8	1,8	6	75	1	12,5	1	12,5	0	0	0	0	0	0	0
Chirurgie	2	0,4	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Dermatologie	1	0,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endocrinologie	5	1,1	3	60	1	20	1	20	0	0	0	0	0	0	0
Gastrologie	27	6,0	17	63,0	4	14,8	6	22,2	0	0	0	0	1	0	2
Gyneco-Obst	1	0,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hématologie	7	1,6	3	42,9	2	28,6	2	28,6	0	0	0	0	0	1	1
Hyperbarie	1	0,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Consultations	85	18,8	69	81,2	7	8,2	9	10,6	1	1,2	0	0	1	1	0
Maladie Inf	52	11,5	37	71,2	12	23,1	3	5,8	2	3,8	2	3,8	6	4	0
Neurologie	118	26,2	99	83,9	10	8,5	9	7,6	0	0	0	0	2	1	3
Pédiatrie	33	7,3	24	72,7	3	9,1	6	18,2	0	0	0	0	1	1	1
Pneumologie	27	6,0	21	77,8	1	3,7	5	18,5	1	3,7	0	0	0	1	0
Sect Penitentiaire	1	0,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soins Continus	7	1,6	6	85,7	1	14,3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Urgences	1	0,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UCC	1	0,2	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Total	451	100	344	76,3	54	12,0	53	11,8	8	1,8	4	0,9	15	13	8

Tableau 7 : Quantification des demandes d'ANCA dans les services

Pour les consultations, la Maladie Infectieuse est le prescripteur principal avec 37.6% (n=32) des demandes, puis s'en suit l'Hémo-Oncologie avec 9.4% (n=8) et enfin la Gastrologie avec 9.4% (n=8). Les taux de résultats négatifs sont respectivement de 87.5%, 87.4% et de 50% (Tableau 8).

Services	Nbre	% Nbre	Neg	% Neg	Pos	% Pos	Int	% Int	MPO	% MPO	PR3	% PR3
Cardiologie	1	1,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Chirurgie	1	1,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatologie	4	4,7	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrologie	8	9,4	4	50	1	12,5	3	37,5	1	12,5	0	0
Gyneco-Obst	2	2,4	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Hémo-Onco	8	9,4	7	87,5	1	12,5	0	0	0	0	0	0
Hyperbarie	1	1,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Maladie Inf	32	37,6	28	87,5	1	3,1	3	9,4	0	0	0	0
Néphrologie	6	7,1	5	83,3	1	16,7	0	0	0	0	0	0
Neurologie	4	4,7	3	75	1	25	0	0	0	0	0	0
Ophtalmologie	6	7,1	5	83,3	0	0	1	16,7	0	0	0	0
Pédiatrie	5	5,9	4	80	0	0	1	20	0	0	0	0
Pneumologie	6	7,1	3	50	2	33,3	1	16,7	0	0	0	0
Rhumatologie	1	1,2	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	85	100	69	81,2	7	8,2	9	10,6	1	1,2	0	0

Tableau 8 : Quantification des demandes d'ANCA en consultation

○ Analyses du 1<sup>er</sup> indicateur pour les ANCA

Le premier élément qui doit être analysée est la quantité de demandes par rapport à l'incidence de la pathologie. Avec une incidence de 20 cas / millions d'habitants, on s'attendrait à diagnostiquer

environ 8 cas par an au CHU Sud. Le nombre de demandes (n=451) pourrait paraître important compte tenu de l'incidence retenue, mais il faut prendre en compte qu'il existe un intérêt de cette recherche d'ANCA dans le suivi, tant au niveau de l'efficacité thérapeutique que pour le risque de rechute. En effet, les rechutes sont plus fréquentes chez les patients avec des VAA anti-PR3 positives qu'anti-MPO positives. La positivité des anti-PR3 étant un facteur de risque le plus souvent retrouvé dans plusieurs études [42], [45], [46]. A l'inverse, la persistance des anti-MPO après induction de la thérapie ne semble pas constituer un risque de rechute [47]. La réapparition (après négativité) d'anti-PR3 ou anti-MPO annonce une rechute dans 75% des patients [48]. Cependant la relation entre le taux d'ANCA et le risque de rechute chez les patients atteints de VAA en rémission clinique est encore débattue [49], [50].

Le taux de résultats rendus négatifs (76.3%) peut lui aussi nous faire douter de la justesse des prescriptions. Or il faut savoir que 30% des patients présentant des signes cliniques de VAA sont ANCA négatif. Ceci peut s'expliquer par la variation de sensibilité des méthodes ou la cinétique d'apparition des ANCA (moment de la demande Vs évolution de la pathologie). Le diagnostic de VAA ne peut donc être exclu lorsque les ANCA sont négatifs. Le diagnostic étant principalement basé sur des critères cliniques [51]. De plus, on sait que la négativité des ANCA est plus fréquente chez les patients avec des formes localisées de GAP, que ceux avec une GAP sévère [52]. Pour la GEPA sans ANCA, les patients sont plus sujets à des atteintes cardiaques, et ont de plus grands risques de mortalité [53], [54].

Par contre le faible taux d'anti-MPO ou PR3 positif ou la valeur des titres peuvent soulever quelques questions. En effet, lorsque l'on s'intéresse au LR (Likelihood Ratio) ou RV (Rapport de Vraisemblance), les données doivent être analysées de manière différente [55]. Ce qu'il faut savoir, c'est que le rapport de vraisemblance n'est pas affecté par la prévalence de la maladie dans une population considérée, puisqu'il ne dépend que de la sensibilité et la spécificité. Le théorème de Bayes permet de calculer la probabilité post-test, c'est-à-dire la probabilité d'avoir la maladie en fonction du résultat de l'examen diagnostique et de la probabilité pré-test de la maladie. Le LR pour les VAA croît avec l'augmentation du taux d'Ac [56]. Il est admis qu'un test ayant un  $LR \geq 10$  est fiable. Sachant que 75% des patients avec une VAA, ont un test avec un  $LR \geq 10$  pour les dosages d'anti-MPO et PR3[57]. De plus, des études ont montré une corrélation entre les différentes valeurs d'Ac, des titres de nos automates, et les LR pour le diagnostic des VAA [56], [57] (**Figure 12**).

MPO - PR3	LR
0-12,5 CU	0,1
12,5 -23,8 CU	1,22
23,8 -78,2 CU	10,23
78,2 - 1049,8 CU	64,85
1049,8-3500 CU	∞
Titres	LR
< 1/20	0,13
1/40	0,8
1/80 - 1/320	8
> 1/320	10

*Figure 12 : Rapport de vraisemblance (LR) en fonction de la valeur en CU (Chemoluminescent Unit) ou des titres, des ANCA. (D'après Vermeersch et al, 2009 et Bossuyt et al, 2017)*

La positivité des titres étant fixée pour des titres supérieurs ou égaux à 1/20, et le cut-off pour le dosage des anti-MPO, PR3 étant de 20CU, nous avons réanalysé les données en tenant compte de la valeur des LR. Ainsi, les seuils de 25 CU ont été retenus pour les dosages d'Ac anti-MPO, PR3, et un titre strictement supérieur à 1/40 pour l'IFI.

La totalité des anti-MPO et anti-PR3 positifs avaient des valeurs supérieures à 25 CU (moyenne à 270 CU pour les anti-MPO, et 119 CU pour les PR3). Pour l'IFI, les services de Maladie Infectieuse présentaient un taux de titre > 1/40 de 5.8%, contre 4.3% pour la Néphrologie, 3.7% pour la Pneumologie et 0% pour la Neurologie.

La quantité importante de demandes d'ANCA par les services de Neurologie nous a interpellé. En effet, ce sont les plus grands prescripteurs d'ANCA (26.2%) avec un taux plus élevé de négatifs que les autres services (83.6%). De plus, dans les positifs, aucun titre n'était supérieur à 1/40, ni aucun dosage positif d'anti-MPO ou PR3. Les VAA donnent en effet des signes cliniques neurologiques, de formes et de fréquences différentes en fonction des vascularites, mais sont également associées à d'autres manifestations cliniques. Une étude plus précise des dossiers patients permettrait d'apprécier plus en détails la pertinence de ces demandes (**voir chapitre 3-d-ii**).

iv) aCL +  $\beta$ 2GPI

o Généralités

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la récurrence de manifestations thrombotiques ou obstétriques et la persistance d'autoanticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL). Ces anticorps incluent l'anticoagulant circulant lupique (LA), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et anti-béta-2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI). Le SAPL est une cause commune de thrombophilie acquise, associé à la fois à des thromboses veineuses qu'artérielles. Les critères de classification du SAPL sont décrits dans la **Figure 13** [58].

Critères cliniques	Critères biologiques
Thrombose artérielle, quelle que soit la localisation ou le calibre artériel	Positivité sur deux prélèvements, confirmée à 12 semaines d'intervalle, d'au moins un des critères suivants : - LA - aCL (IgG et/ou IgM) présents à titre moyen ou élevé ( $\geq 40$ UI ou $\geq 99^e$ percentile) - anti- $\beta$ 2GPI (IgG et/ou IgM) présents à titre moyen ou élevé ( $\geq 99^e$ percentile)
Thrombose veineuse profonde uniquement	
Manifestation obstétricale :	
- $\geq$ trois FCS avant 10 SA	
- $\geq$ une MFIU à partir de 10 SA - $\geq$ un accouchement prématuré avant 34 SA dans un contexte d'éclampsie, de prééclampsie ou d'insuffisance placentaire	

SAPL si : présence d'un critère clinique *et* d'un critère biologique. Concernant les manifestations obstétricales, toute autre étiologie, telle qu'une anomalie génétique, doit être écartée. Le délai entre la manifestation clinique et le diagnostic biologique ne doit pas excéder cinq ans. FCS : fausse couche spontanée ; MFIU : mort fœtale in utero ; aCL : anticorps anticardiolipines ; UI : unité internationale ; LA : anticoagulant circulant lupique ; anti- $\beta$ 2GPI : anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I ; Ig : immunoglobuline ; SA : semaine d'aménorrhée.

Figure 13 : Critères actuels de classification du SAPL (Yelnik et al, EMC Hématologie, 2017)

o Quantification des demandes

Les demandes d'aCL et  $\beta$ 2GPI totalisaient 6.4% (n=497) des demandes d'auto-immunité, avec un taux de négatifs égale à 93.6%. Les principaux services prescripteurs étaient les consultations (39.2%), la Gynéco-Obstétrique (26.4%), la Neurologie (13.7%) et la Maladie Infectieuse (8%) ; Les taux de demandes négatives étaient respectivement de 92.8%, 97.7%, 95.6% et 87.2% (**Figure 14** et **Tableau 9**). Pour les consultations, la Gynéco-Obstétrique (50.8%) et l'Hémo-Onco (31.8) qui sont les grands prescripteurs, ayant un taux de résultats négatifs de 92.9% et 90.3%. (**Tableau 10**).

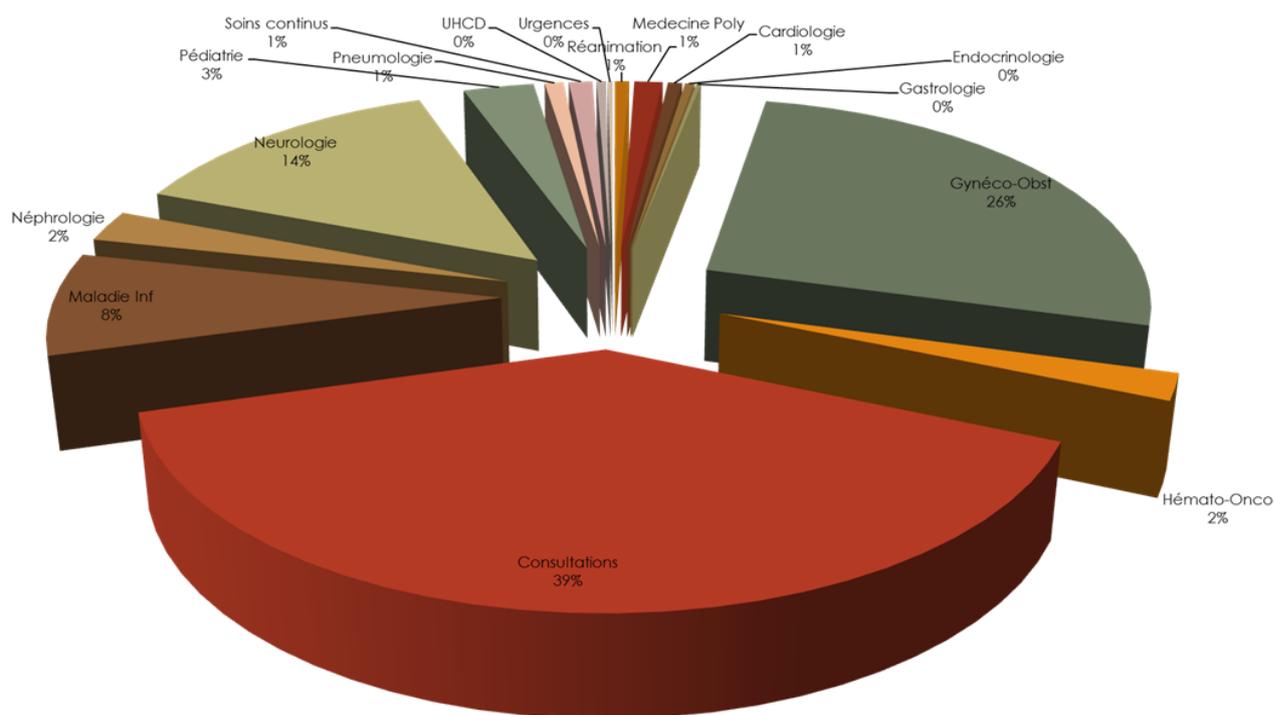


Figure 14 : Répartition des demandes d'aCL et β2GP1 en fonction des services

Services	Nbre	% du Total	Neg	% de Neg
Réanimation	3	0,6	3	100
Medecine Poly	6	1,2	5	83,3
Cardiologie	3	0,6	3	100
Endocrinologie	2	0,4	2	100
Gastrologie	1	0,2	1	100
Gynéco-Obst	131	26,4	128	97,7
Hémato-Onco	10	2,0	7	70
Consultations	195	39,2	181	92,8
Maladie Inf	39	7,8	34	87,2
Néphrologie	12	2,4	10	83,3
Neurologie	68	13,7	65	95,6
Pédiatrie	15	3,0	15	100
Pneumologie	4	0,8	4	100
Soins continus	5	1,0	4	80
UHCD	2	0,4	2	100
Urgences	1	0,2	1	100
Total	497	100	465	93,6

Tableau 9 : Quantification des demandes d'aCL et β2GP1 en fonction des services

Services	Nbre	% du Total	Neg	% de Neg
Cardio	1	0,5	1	100
Dermatologie	3	1,5	3	100
Gyneco-Obst	99	50,8	92	92,9
Hémato-Onco	62	31,8	56	90,3
Maladie Inf	14	7,2	11	78,6
Néphrologie	3	1,5	3	100
Neurologie	3	1,5	3	100
Pédiatrie	5	2,6	5	100
Pneumologie	2	1,0	2	100
Rhumato de ville	1	0,5	1	100
Urgences	2	1,0	1	50
Total	195	100,0	178	91,3

Tableau 10 : Quantification des demandes d'aCL et  $\beta$ 2GP1 en consultation

○ Analyses du 1<sup>er</sup> indicateur pour les aCL et  $\beta$ 2GP1

L'étude de la pertinence de ces demandes ne peut être faite sans étudier l'association de ces analyses entre elles mais surtout à un autre antiphospholipide, le LA. Nous étudierons donc les prescriptions du point de vue qualitatif et quantitatif de ces demandes au chapitre suivant.

c) Etudes des associations d'analyses

Avec environ 650 analyses prescrites par mois, il y a en moyenne entre 3 et 4 analyses demandées par dossier. Nous avons ainsi étudié les différents patterns des demandes en fonction des services.

i) ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1

L'association ANA+ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1 totalisait 3.5% (n=56) des demandes totales du secteur. De manière étonnante, la Neurologie prescrivait à elle seule 64.3% de cette association d'analyses (**Figure 15**), ce qui correspondait à 23% des demandes totales de la Neurologie en Auto-immunité.

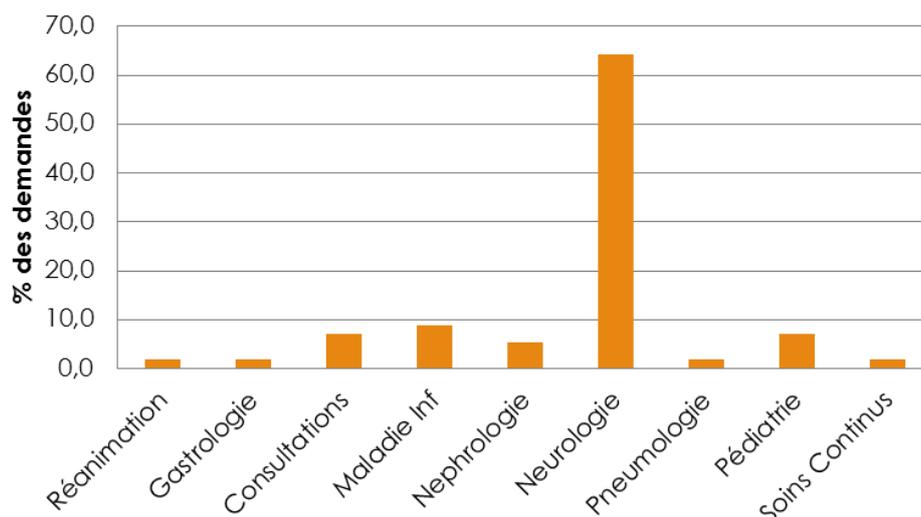


Figure 15 : Répartition des demandes d'ANA+ADN db+ANCA+aCL+β2GPI en fonction des services

On peut difficilement critiquer ces demandes isolément les unes des autres, puisque chaque pathologie rattachée à ces analyses, peut effectivement donner des manifestations cliniques neurologiques. Toutefois, leur association peut potentiellement porter à discussion en fonction des tableaux cliniques observés, de la recherche conjointe de diagnostic différentiel ou de la systématisation des demandes. Le doute est notamment admis lorsque l'on prend en compte la prévalence des différents anticorps, et la fréquence des manifestations cliniques qui y sont rattachées (**voir chapitre 3-d-ii**).

ii) ANA + ADN db + ANCA+ CCP + FR

L'association ANA + ADN db + ANCA + CCP + FR, représentait elle 2% (n=32) des demandes totales. Les consultations, le secteur de Maladie Infectieuse ainsi que la Neurologie, étaient les principaux prescripteurs de cette association, avec 37.5, 21.9 et 18.8% respectivement (**Figure 16**).

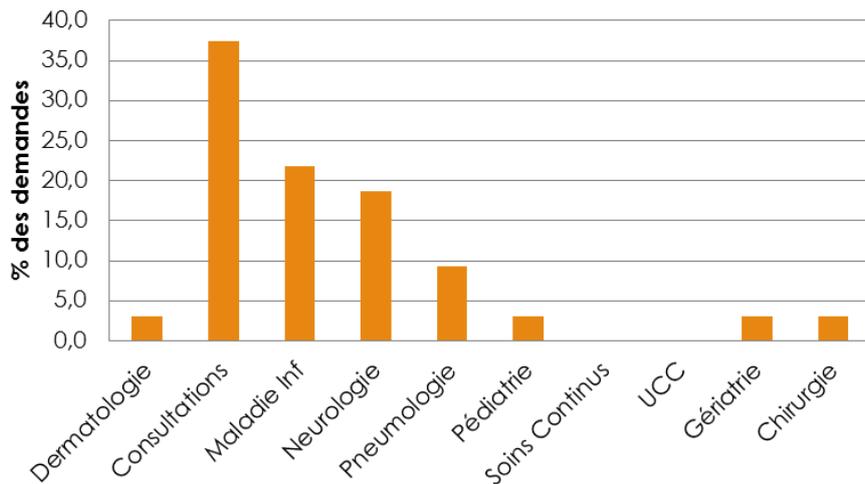


Figure 16 : Répartition des demandes d'ANA+ADN db+ANCA+CCP+FR en fonction des services

Nous avançons l'hypothèse que cette association d'analyses était prescrite dans le cadre d'un bilan immunologique devant un rhumatisme inflammatoire débutant. Cependant même s'il peut y avoir un chevauchement des signes cliniques, par ordre de fréquence, les manifestations cliniques de chaque pathologie recherchée, permettent généralement de les différencier. En effet, un rhumatisme inflammatoire avec une présentation distale et grossièrement symétrique, orientera vers une recherche d'anti-CCP et de FR. Les atteintes viscérales en plus des signes de rhumatismes peuvent orienter vers une connectivite, et donc indiquerait une recherche d'ANA et d'ADN db. Ou encore d'autres manifestations cliniques plus typiques des VAA, vers la recherche d'ANCA [59] (**Figure 17**). Ces auto-anticorps ont un intérêt pour l'orientation diagnostique dans le cadre de tableaux cliniques évocateurs, mais pas dans celui d'un rhumatisme inflammatoire débutant. Tout au moins, leur aide potentielle au diagnostic n'est pas validée dans cette situation [60] (**voir chapitre 3-c-viii**).

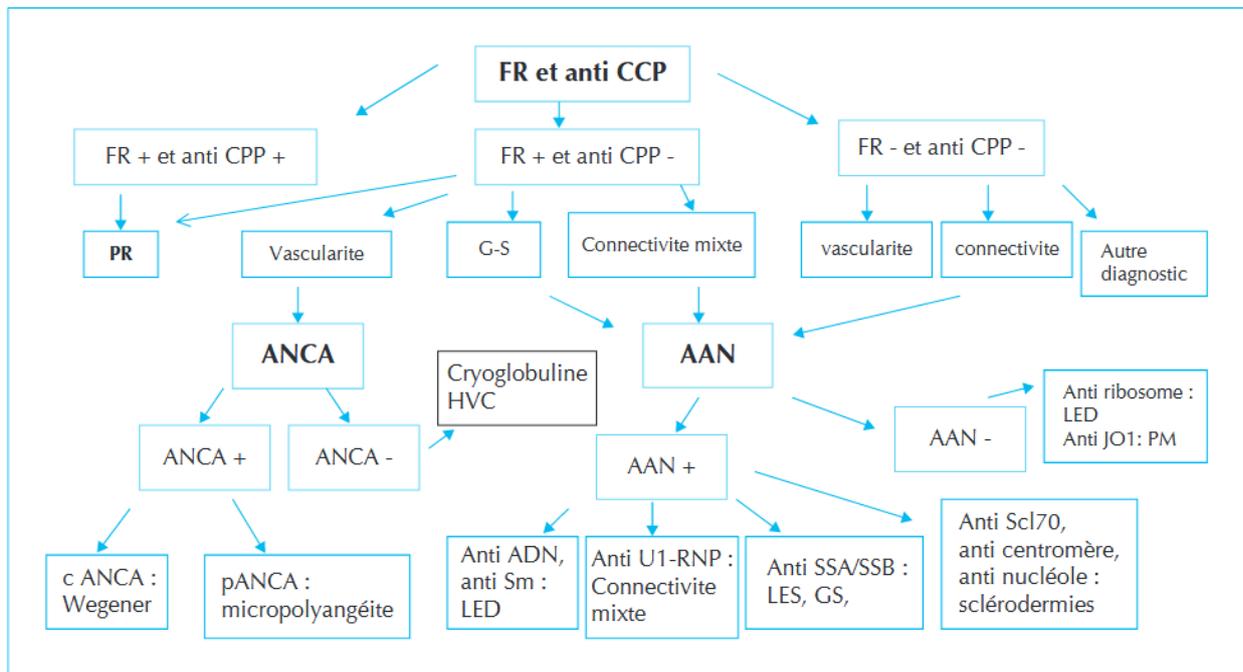


Figure 17 : Algorithme d'orientation vers le diagnostic de pathologie inflammatoire et/ou auto-immune selon la positivité et la spécificité antigénique des auto-anticorps (Tourissot, *Medecine Thérapeutique*, 2011)

Les principaux prescripteurs sont ceux attendus pour ce genre d'analyses, sauf peut-être la Neurologie, dont les prescriptions étaient presque aussi nombreuses que la Maladie Infectieuse.

Il existe effectivement des signes neurologiques liés à la Polyarthrite Rhumatoïde, et donc une légitimité à la recherche d'anti-CCP et FR, mais leur prévalence est faible comparé aux signes rhumatismaux [61].

La critique sur l'association est dans certains cas difficile, tant les manifestations cliniques et notamment rhumatologiques peuvent se confondre entre les différentes pathologies recherchées [24], [44], [62], [63]. Il existe des formes frontières entre le LES et la PR qui s'accompagnent de lésions destructrices suggérant le diagnostic de « rhusus ». Les anticorps anti-CCP y sont fréquemment retrouvés [24]. De plus, il existe de façon rare une association entre les VAA et la PR, où des patients ont développé une VAA après diagnostic de leur PR dans un délai significatif de leurs premiers symptômes rhumatologiques, mais avec une atteinte rénale fréquente [64].

Dans tous les cas, cette association d'analyse est faiblement prescrite, et une étude conjointe avec les services prescripteurs permettra de définir la pertinence de ces demandes d'analyses.

iii) ANA + ADN db + aCL +  $\beta$ 2GP1

Les ANA + ADN + aCL +  $\beta$ 2GP1 représentaient 7.3% (n=116) des demandes. Les consultations ainsi que les services de Gynécologie-Obstétrique en ont prescrits 33.6 et 34% respectivement (**Figure 18**). Tout comme l'association précédente, ce sont les services prescripteurs attendus.

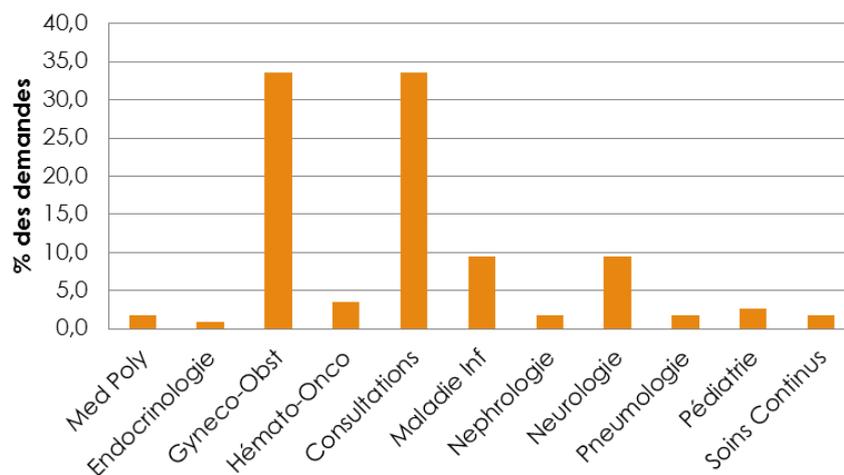


Figure 18 : Répartition des demandes d'ANA+ADN+aCL+ $\beta$ 2GP1 en fonction des services

iv) ANA + ADN db + CCP + FR

Cette association ANA + ADN + CCP + FR représentait 3.1% (n=50) des demandes. Les prescriptions étaient majoritairement réalisées en consultation (40%), suivi par la Médecine Polyvalente (12%) puis la Maladie Infectieuse (10%) (**Figure 19**). Encore une fois, la distinction des signes cliniques, et notamment rhumatologiques, peut être difficile, pouvant justifier la prescription associée de ces analyses.

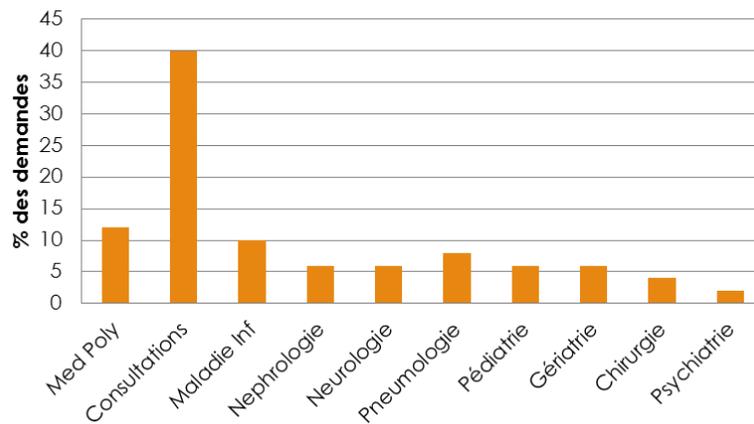


Figure 19 : Répartition des demandes d'ANA+ADN+CCP+FR en fonction des services

v) ADN db + aCL +  $\beta$ 2GPI

L'association ADN db + aCL +  $\beta$ 2GPI représentait 3% (n=48). Les consultations et les services de Gynéco-Obstétriques sont pratiquement les deux seuls prescripteurs, avec respectivement 77.1 et 20.8% (**Figure 20**). La prescription d'anti-ADN db, serait à étudier en fonction du cadre, et évidemment du contexte clinique. La recherche d'anti-ADN db en l'absence d'ANA, peut nous alerter sur la pertinence de la demande, à savoir s'interroger si la prescription a eu lieu dans le cadre d'un suivi ou d'un diagnostic de pathologie lupique. La recherche d'ANA sur IFI en Hep2 étant la méthode de référence pour le diagnostic [19]–[24], bien que les Ac anti-ADN db soient plus spécifiques [24]. Dans le cadre d'un suivi, la demande serait totalement justifiée (en association avec les signes cliniques), puisqu'en cas de lupus, 30% des patients développent un SAPL secondaire.

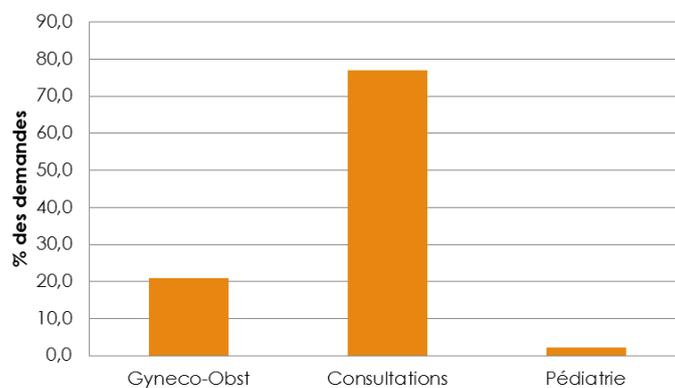


Figure 20 : Répartition des demandes d'ADN+aCL+ $\beta$ 2GPI en fonction des services

vi) aCL +  $\beta$ 2GP1 + LA

Comme vu précédemment au chapitre 3- b- iv, la prescription d'aCL et  $\beta$ 2GP1 ne peut être dissociée de la prescription du LA. Bien que l'analyse du LA se fasse au sein du laboratoire d'Hématologie, il nous a paru indispensable dans le cadre du dépistage du SAPL, d'en étudier l'association avec les aCL et le  $\beta$ 2GP1, pour juger de la pertinence de leurs prescriptions.

Ainsi nous avons pu mettre en évidence, que seulement 58% (n=287) des demandes d'aCL +  $\beta$ 2GP1 étaient couplées au LA. Les principaux prescripteurs étaient les consultations (49.5%), la Neurologie (17.4%), la Gynéco-Obstétrique (13.2%) et la Maladie Infectieuse (10.1%) (voir **Tableau 11**). Le taux de résultats négatifs était en moyenne de 88.5%, la Neurologie et la Gynéco-Obstétrique ayant les taux les plus élevés avec 96 et 94.7% respectivement.

Services	Nbre	% du Total	Neg	% de Neg
Réanimation	1	0,3	1	100
Medecine Poly	2	0,7	1	50,0
Cardiologie	1	0,3	0	0,0
Gynéco-Obst	38	13,2	36	94,7
Hémato-Onco	6	2,1	4	66,7
Consultations	142	49,5	127	89,4
Maladie Inf	29	10,1	22	75,9
Néphrologie	7	2,4	7	100
Neurologie	50	17,4	48	96,0
Pédiatrie	6	2,1	6	100
Pneumologie	1	0,3	1	100
Soins continus	1	0,3	0	0
UHCD	2	0,7	0	0
Urgences	1	0,3	1	100
Total	287	100	254	88,5

*Tableau 11 : Quantification des demandes d'aCL+ $\beta$ 2GP1 couplées au LA*

Pour les demandes d'aCL et  $\beta$ 2GP1 non couplées au LA, nous avons pu mettre en évidence deux grands prescripteurs, qui étaient la Gynéco-Obstétrique (44.3%) et les consultations (25.2%) (**Tableau 12**).

Services	Nbre	% du Total	Neg	% de Neg
Réanimation	2	1,0	2	100
Medecine poly	4	1,9	3	75
Cardiologie	2	1,0	2	100
Endocrinologie	2	1,0	2	100
Gastrologie	1	0,5	1	100
Gyneco-Obst	93	44,3	92	98,9
Hemato-Onco	4	1,9	3	75
Consultations	53	25,2	51	96,2
Maladie Inf	10	4,8	9	90
Nephrologie	5	2,4	3	60
Neurologie	18	8,6	17	94,4
Pédiatrie	9	4,3	9	100
Pneumologie	3	1,4	3	100
Soins continus	4	1,9	4	100
Total	210	100	201	95,7

Tableau 12 : Quantification des demandes d'aCL+ $\beta$ 2GP1 non couplées au LA

Ce chiffre important dans un service comme la Gynéco-Obstétrique peut paraître alarmant, sachant que la présence de LA augmente de 39% le risque de développer des complications obstétricales, ou de 13% le risque de thrombose, alors que même à des titres élevés les aCL ou  $\beta$ 2GP1 ne sont pas aussi délétères [65]. De plus il a été montré que la présence de LA chez des femmes de moins de 50 ans augmentait les risques de développer des thromboses, quand elle est couplée au tabac ou à la contraception orale, ou de favoriser la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique [66]. Il est à noter qu'une triple positivité des aCL,  $\beta$ 2GP1 et du LA, est très péjorative [67]. Une étude plus précise sera réalisée au chapitre 3-d-i.

Pour ce qui est du chiffre lié aux consultations, il faut savoir que 45% de ces demandes étaient réalisées lors des consultations d'hémostase, dont la quasi-totalité des patients est sous traitement anticoagulant. La prescription d'aCL,  $\beta$ 2GP1 et du LA se fait lors du bilan de thrombophilie, mais la recherche de LA est impossible techniquement lors d'un traitement par Héparine, AVK ou des nouveaux anticoagulants oraux. Ceci expliquerait le nombre de demandes non couplées au LA lors de ces consultations.

vii) ANA + ADN db

Cette association représente 15.7% (n=250) des demandes totales faites en Auto-Immunité. Les principaux prescripteurs sont les consultations (32.4%), la Maladie Infectieuse (13.6%) et la Pédiatrie (14.8%) (**Figure 21**). L'apparition des services Pédiatriques comme prescripteur principal d'examens d'auto-immunité est tout à fait légitime dans cette association, car notamment nécessaire au diagnostic

de lupus chez l'enfant, ou encore dans le cadre de recherche de diagnostic différentiel de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) [68], [69]. Cependant en métropole, l'incidence du LES a début pédiatrique est de 0.22 cas pour 100000 enfants. Sachant que les services de Pédiatrie prescrivent presque autant que la Maladie Infectieuse, ces chiffres paraissent déséquilibrés par rapport à la prescription chez l'adulte, puisque l'incidence y est environ 10 fois plus importante, tout du moins en métropole [69]. A l'inverse l'incidence de l'AJI est plus importante, avec 30 à 100 cas pour 100000 enfants, sachant que les ANA sont présents dans 80% des cas [70]. En plus d'un nombre de patients plus important que dans les autres services, ceci pourrait expliquer le nombre de demandes, et un dialogue avec les cliniciens serait nécessaire pour apprécier les conditions de prescription.

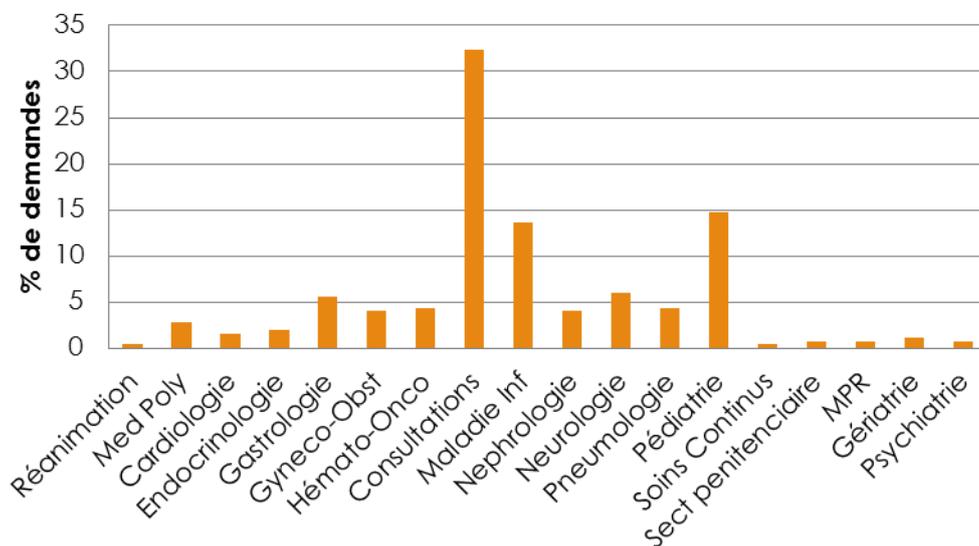


Figure 21 : Répartition des demandes d'ANA+ADN en fonction des services

viii) CCP + FR

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, touchant 0,3 à 0,5 % de la population française, et le plus sévère. Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

Le diagnostic de PR doit être : [71], [72]

- évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds ;
- confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (CCP ou ACPA), facteurs rhumatoïdes (FR)) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

L'association de ces deux Ac est donc indispensable au diagnostic de PR. Toutefois, les anti-CCP ainsi que les FR peuvent être présents dans d'autres pathologies, et avec parfois une prévalence assez importante : c'est le cas notamment du FR, que l'on peut retrouver présent avec une prévalence de 75-95% dans le Sjogrën, ou 15-35% pour le LES, et 45-70% dans diverses infections [73] ; pour les anti-CCP, ils sont positifs dans 33% des cas d'infection à HCV, 24.1% des arthrites juvéniles idiopathiques et 17% des lupus (38% en cas de « rhupus ») [62]. L'importance de ces données réside dans le fait qu'une positivité de ces Ac seule, ne pourra poser un diagnostic de certitude.

L'association anti-CCP et FR totalisait 1.8% (n=144) des demandes d'auto-immunité, avec un taux de négatifs égale à 78.5%. Les consultations (34.7%), la Maladie Infectieuse (25%), la Pneumologie (9.7%) étaient les principaux prescripteurs. Ils avaient un taux de résultats négatifs de 70, 86.1 et de 57.1% respectivement (**Tableau 13**), tout en sachant que 20% des PR sont séronégatives. Les demandes liées au service de Pneumologie peuvent s'expliquer du fait qu'il a été décrit de nombreuses manifestations pneumologiques au cours de la PR. En effet, ce sont les deuxième manifestations après les manifestations articulaires et sont la cause de 10-20% de la mortalité de la PR [74]. L'atteinte pulmonaire peut précéder l'atteinte systémique dans 10-20% des cas, et il existe une grande hétérogénéité des lésions.

Service	Nbre	% du Total	Neg	% Neg
Gériatrie	5	3,5	5	100
Med Poly	8	5,6	7	87,5
Cardiologie	1	0,7	1	100
Chirurgie	4	2,8	3	75
Dermatologie	1	0,7	1	100
Endocrinologie	1	0,7	1	100
Gastrologie	2	1,4	2	100
Consultations	50	34,7	35	70
Maladie Inf	36	25,0	31	86,1
Néphrologie	4	2,8	3	75
Neurologie	9	6,3	7	77,8
Pédiatrie	4	2,8	4	100
Pneumologie	14	9,7	8	57,1
Psychiatrie	1	0,7	1	100
Reanimation	1	0,7	1	100
Soins continus	2	1,4	2	100
UCC	1	0,7	1	100
Total	144	100	113	78,5

Tableau 13 : Quantification des demandes de CCP + FR en fonction des services

Au niveau des consultations c'est la Maladie Infectieuse qui possède le plus grand nombre de prescription (60%), avec un taux de négatifs de 76.7%.

Comme dit précédemment, pour le diagnostic de PR, les anti-CCP sont indissociables des FR. Cependant nous avons pu observer que 17.7% (n=31) des demandes d'anti-CCP n'étaient pas couplées au FR, et inversement, 8.9% (n=14) des demandes de FR non couplées. Pour les anti-CCP, il a été démontré qu'ils jouent un rôle pronostic pendant la progression de la PR, et qu'ils sont associés avec la progression des lésions à l'imagerie [75]. De plus, de hauts niveaux d'anti-CCP permettraient de prédire une bonne réponse clinique à certains traitements (Rituximab, Abatacept) [76], [77]. Le FR, à l'inverse, ne permettrait pas une bonne surveillance de la maladie [78], mais un suivi de l'efficacité des traitements par Infliximab ou Etanercept, *via* une corrélation entre la diminution de la concentration de FR et la diminution de l'activité clinique de la PR [79], [80].

Ceci pourrait expliquer le fait d'avoir des demandes seules d'anti-CCP, dont les services de Pneumologie et de Maladie Infectieuse sont les principaux prescripteurs : les demandes d'anti-CCP seuls représentent 4.6% (n=8) des demandes totales d'anti-CCP faites par la Pneumologie, et 3.4% pour la Maladie Infectieuse (n=6). Pour le FR seul, les demandes sont réparties de manière équivalente entre tous les services, laissant plus penser à un défaut de prescription de l'anti-CCP. Une étude approfondie sera nécessaire pour abonder dans ce sens.

#### d) Revue de prescription

Pour ce troisième indicateur nous avons voulu étudier plus précisément certaines analyses, et sur lesquelles un dialogue clinico-biologique pourrait avoir un impact.

Nous avons choisi d'étudier la prescription d'aCL,  $\beta$ 2GP1 non couplés au LA puis celle des ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1.

##### i) Etude de la prescription d'aCL, $\beta$ 2GP1 non couplés au LA

La prescription d'aCL +  $\beta$ 2GP1 non couplés au LA était principalement réalisée par les services de Gynéco-Obstétrique (44.3%), avec un taux de résultats négatifs de 97%. Sachant que les aCL et LA ont été décrits dans la population générale à des fréquences de 1 à 5.6% et 1 à 3.6% respectivement [81]–[83]. Sur les 131 demandes d'aCL +  $\beta$ 2GP1 du service, 71% n'étaient pas couplés au LA. Comme vu au chapitre 3-c-vi, la présence d'anticoagulant circulant lupique est un facteur prédisposant aux complications obstétricales [65]. Nous avons, de fait, décidé d'étudier quelles étaient les données clinico-biologiques conditionnant l'absence de demande de LA.

Notre analyse clinique s'est basée sur les critères actuels de classification du SAPL (**Figure 13**), afin de dresser un premier tableau des conditions dans lesquelles sont prescrits les aCL +  $\beta$ 2GP1 non couplés au LA, et plus précisément sur les complications obstétricales liées au SAPL : prééclampsie, Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU), pertes fœtales, Morts Fœtales Intra-Utérines (MFIU) après 10SA, prématurité (avant 34SA) et enfants morts nés. Nous nous sommes également intéressés aux différents traitements pouvant influencer la prescription de LA, tels que les traitements anticoagulants (héparine, AVK, et nouveaux anticoagulants oraux).

Les 93 dossiers de demandes d'aCL +  $\beta$ 2GP1 non couplés au LA ont été analysés, et seule une patiente était sous traitement anticoagulant, légitimant le fait de ne pas prescrire de LA directement au laboratoire. Ensuite, 11% ont connu une MFIU à partir de 10SA, 8% des prééclampsies, et 1% une thrombose veineuse. Le fait marquant est que 63.4% des demandes étaient prescrites pour des RCIU, dont 60% présentaient d'autres causes plus fréquentes de RCIU : diabète gestationnel, tabac, infections, anomalie placentaire, malnutrition, ATCD de RCIU, ou grossesse gémellaire [84]. Il semblerait qu'il y ait une systématisation de la prescription d'aCL +  $\beta$ 2GP1 non couplés au LA lors d'un RCIU. De plus, devant la normalité des TCA (Temps de Céphaline Activée) observé pour la quasi-totalité des patientes, nous nous sommes demandés si cette normalité ne conditionnerait pas ce

défaut de prescription de LA. Or, les réactifs utilisés pour la mesure du TCA sont supplémentés en phospholipides, ce qui implique que même en présence de LA, le TCA peut être dans les normes. Ceci ne constituerait donc pas une raison biologique à ne pas prescrire le LA.

Il existerait donc à la fois un défaut de prescription de LA, mais également une systématisation de la prescription en cas de RCIU, qui représente 45% des demandes totales d'aCL +  $\beta$ 2GP1 du service. Un échange avec les médecins prescripteurs semble donc indispensable afin de comprendre la logique de prescription, et éventuellement de discuter des protocoles ainsi que des recommandations pour le diagnostic de SAPL (**voir chapitre 4-b-ii**).

ii) Etude de la prescription d'ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1

Le service de Neurologie totalisait 64.3% des demandes d'ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1, nous avons donc porté notre analyse sur les conditions de prescriptions relatives à ces demandes. Afin d'analyser le versant biologique des résultats, nous nous sommes basés sur la significativité clinique, lorsqu'elle a été décrite dans la littérature, à savoir un titre d'ANA  $\geq 1/160$  et  $\geq 1/320$  pour les patients  $< 70$  ans et  $> 70$  ans, et un titre d'ANCA  $> 1/40$  avec un taux d'anti-MPO et PR3  $\geq 25$ CU. Ainsi nous avons pu mettre en évidence un seul dossier avec une positivité cliniquement significative, mais connu pour un antécédent de lupus.

D'un point de vue clinique, il a été observé que pour chaque AVC du sujet jeune ( $< 55$ ans), le bilan immunologique comprenant ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1 était systématiquement prescrit (71% des demandes totales de cette association). Chaque pathologie recherchée par ces analyses peut effectivement conduire à des pathologies du système nerveux central (SNC). Cependant, ces manifestations neurologiques sont rarement isolées. Pour exemple, des signes neurologiques sont retrouvés dans 9.5% des patients atteints de Sjögren, mais seulement 1% aurait une atteinte du SNC [85]. La prévalence des atteintes du SNC reste controversée, mais il a été montré que des atteintes encéphaliques pouvant mimer un AVC seraient de l'ordre de 2.4% des atteintes du SNC. Comme dit précédemment, les atteintes neurologiques du lupus sont retrouvées initialement dans 11.7% et dans 26.8% des cas pendant le suivi, comparativement à d'autres manifestations plus fréquentes que sont les atteintes articulaires ou dermatologiques [24]. De plus, les accidents vasculaires cérébraux au cours de neuro-lupus sont retrouvés dans 2 à 8% des cas [86]. Pour les vascularites, les manifestations neurologiques diffèrent en fonction du type de vascularite : pour la GPA et PM, on retrouve des atteintes neurologiques dans 28.3 et 18.8% des cas, ces atteintes étant majoritairement des atteintes périphériques. Cependant on retrouve des signes cliniques neurologiques dans 31% des VAA sans atteintes rénales, sachant que dans ces mêmes conditions il y a également 88.1% d'atteintes ORL et

59.5% d'atteintes pulmonaires. Pour les VAA avec atteintes rénales et anti-PR3 positifs, les neuropathies sont présentes dans 23.3% des cas, sachant encore une fois qu'il existe 71.9% d'atteintes ORL, 60.7% d'atteintes pulmonaires et 41.6% d'oculaires. Dans la GPA, l'implication du SNC est rare, et d'autant plus en tant que manifestation initiale isolée [87]. Pour l'EGPA, on retrouve des manifestations neurologiques liées au SNC dans 5% des cas, habituellement de façon précoce au cours de la maladie [53]. Pour le SAPL, les AIT ou les AVC sont les manifestations thrombotiques les plus fréquentes (5%) de cette pathologie [88].

Les recommandations de la société Française de Neuro-Vasculaire de 2008, concernant le bilan biologique dans le cas d'un AVC chez les sujets jeunes ne préconisent pas de faire un bilan auto-immun en première intention. En effet, un bilan auto-immun ne sera réalisé qu'en cas de négativité du bilan de première intention (NFS, plaquettes, glycémie à jeun, bilan électrolytique, CRP, bilan de coagulation, troponine, bilan lipidique à jeun, fonction rénale, bilan hépatique, chez la femme  $\beta$ HCG recherche de toxiques), et/ou d'orientation clinico-biologique [89], [90].

Avec toutes ces données, le bilan comprenant ANA + ADN db + ANCA + aCL +  $\beta$ 2GP1 semble systématique en cas d'AVC chez le sujet jeune, et ne paraît pas indiqué de manière générale en première intention. Une étude des protocoles informatisés disponibles dans les services de Neurologie devra être discutée avec les cliniciens, et une analyse de la pertinence de ces demandes devra également être réalisée avec les médecins du service, toujours dans un but d'instaurer un dialogue clinico-biologique pérenne (**voir chapitre 4-b-i et ii**).

#### **4) Axes d'amélioration**

Dans le cadre d'une démarche de juste prescription, le Biologiste Médical a un rôle prépondérant *via* sa prestation de conseil. Dans ce but, nous avons essayé d'optimiser tous les moyens de communication avec nos confrères cliniciens, ainsi que l'accessibilité aux informations relatives à la prescription des examens d'Auto-Immunité. Tout ceci afin de faciliter et consolider le dialogue clinico-biologique.

Nos axes d'amélioration se sont à la fois portés sur une refonte de la feuille de prescription des examens, la mise à jour du manuel de prélèvement, la mise en place d'une feuille de renseignement clinique pour la recherche des ANCA, (qui a fait ses preuves au CHU de Bordeaux [91]), puis sur une optimisation des protocoles de prescription dans le cadre de la mise en place de la prescription informatisée au CHU, et enfin, sur des formations/discussions réalisées à la demande de cliniciens et en collaboration avec les médecins Internistes.

a) Au laboratoire

i) Refonte de la feuille de prescription

Dans un premier temps nous avons cherché à simplifier et clarifier au maximum la feuille de demande d'analyse, afin d'en faciliter la lecture et la prescription. Nous avons abandonné l'ancienne classification des analyses basées sur un regroupement par maladies ou syndromes, ce qui a permis d'éviter les redondances, et également de diminuer drastiquement le nombre d'analyses à cocher (**Figure 22**). Cela a plusieurs conséquences : d'une part, on ne propose pas une liste de pathologies, pouvant être confondante pour le clinicien ou l'infirmière, la spécificité des anticorps n'étant jamais de 100% pour une pathologie donnée; et d'autre part, la réduction du nombre de case à cocher, ainsi que les redondances, diminuent potentiellement les oublis et les erreurs de coche.

Nous avons de plus introduit un cartouche de renseignements cliniques obligatoires, facilitant ainsi notre expertise des résultats biologiques, et incitant une justification clinique à toute demande. Au cours des discussions avec les cliniciens, une attention toute particulière a été amenée sur l'importance de la clinique pour l'interprétation de nos résultats biologiques.

Une séparation des analyses faites au laboratoire de celles expédiées a aussi été instaurée, donnant plus de lisibilité et qui, en parallèle du manuel de prélèvement, permet de connaître le délai de rendu des résultats.

Etiquette patient

## Examens transmis

Réservé laboratoire

N° de poste et personne à contacter en cas de résultat urgent ou de problème de prélèvement

Nom et prénom du préleveur



NE PAS PLIER

### ZONE A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

( 1 prélèvement = 1 feuille)

#### Prélèvement :

**Jour**  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11  12  13  14  15  16  17  18  
 19  20  21  22  23  24  25  26  27  28  29  30  31

**Mois**  Jan  Fev  Mar  Avr  Mai  Jun  Jui  Aou  Sep  Oct  Nov  Dec

**Année**  2003  2004  2005  2006  2007  2008  2009  2010  2011

**Heure**  00  01  02  03  04  05  06  07  08  09  10  11  
 12  13  14  15  16  17  18  19  20  21  22  23 + mn  00  15  30  45

#### Nature du prélèvement :

Humeur acqueuse  LBA  Sang sur tube sec sans séparateur  LCR  Liquide amniotique  
 Placenta  Sang sur EDTA  Selles  Amplicons Hépatite C

### EXAMENS DEMANDES MALADIES AUTOIMMUNES Cocher l'affection suspectée et les analyses demandées pour cette affection

Les auto anticorps soulignés ont une grande valeur diagnostique, ceux précédés d'une étoile, une faible valeur

#### AFFECTIONS SYSTEMIQUES

##### LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Ac anti-nucléaires  
 Ac anti-ADN natif  
 Ac antinucléosome  
 Ac anti ENA (Sm, RNP, SSA)  
 Ac anti-ribosomes  
\*Complexes immuns circulants (Biochimie)

##### LUPUS MEDICAMENTEUX

Ac anti-nucléaires  
 Ac anti-histones  
 \* Ac anti ADN dénaturé

##### GOUGEROT-SJOGREN

Ac anti-nucléaires  
 Anti SSA SSB  
 Facteur rhumatoïde  
 Ac antiglandes salivaires

##### SYNDROME DE SHARP

Ac anti-nucléaires  
 Ac anti RNP

##### POLYMIOSITE Ac antisynthetase

Ac anti-nucléaires  
 Ac anti Yo1  
 Ac anti Pm Scl

##### SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Ac anti-nucléolaires  
 Ac anti Scl et 70

##### SYNDROME CREST

Ac anti-centromères

##### SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Ac anticardioplipides IgG  
Anticoagulant lupiques (Hématologie)  
 Ac anti Béta2 glycoprotéine 1  
 \* Ac anti-cardiolipine IgM

#### ARTICULATIONS

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE  
 Facteur rhumatoïde IgM  
 \* Facteur rhumatoïde IgA  
 Ac antipeptides citrullinés  
 An anti-Kératine  
 POLYCHONDRITE ATROPHIANTE  
 Ac anticollagène type II

#### FOIE

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE  
 Ac antifémitochondries type 2  
SI+ Anti pyruvate déshydrogénase  
 HEPATITE AUTOIMMUNE TYPE I

Ac anti muscle lisse  
 Ac anti actine  
 Ac anti Soluble Liver Antigen

##### HEPATITE AUTOIMMUNE TYPE II

Ac anti réticulum endoplasmique  
SI+ Ac anti cytochrome P450 II D6  
 Ac anticytosol (anti LC1)

##### CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE

Ac anti cytoplasme des Poly Neutro

#### ESTOMAC

GASTRITE TYPE A  
 Ac anti facteur intrinsèque  
 Ac anti-cellules pariétales

#### INTESTIN

Maladie coeliaque (Intolérance au gluten)  
 Ac anti gliadine  
 Ac anti-endomysium  
 Ac anti-transglutaminase  
 Maladie de Crohn  
 Ac anti saccharomyces cerevisiae  
 Rectocolite hémorragique  
 Ac anti-cytoplasme des poly Neutro

#### PEAU

PEMPHIGUS  
 Ac anti-substance intercellulaire  
 PEMPHIGOÏDE BULLEUSE  
 Ac anti-membrane basale épidermique  
 DERMATITE HERPÉTIFORME  
 Ac anti gliadine  
 Ac anti-endomysium

#### HERPES GESTATIONIS

Herpès gestationis Factor

#### LUPUS CUTANÉ SUBAIGU

Ac anti-SSA

#### POUMON REIN

SYNDROME DE GOODPASTURE  
 Ac anti-membrane basale glomérulaire  
 MALADIE DE WEGENER

Ac anti-cytoplasme Poly Neutro

##### SI+ Anti-proteinase 3 (PR3)

#### POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

Ac anti-cytoplasme Poly Neutro  
SI+ Ac anti-myélo peroxydase (MPO)

#### SYSTEME NERVEUX

##### MYASTENIE

Ac anti-récepteur acétylcholine  
 Ac anti-muscle strié

#### LAMBERT-EATON

Ac anti-canaux calciques

#### SYNDROME DU SLIFF-MAN

GADI

#### NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

Ac anti-myéline  Ac anti MAG

#### SYNDROME PARANEOPLASIQUES

Ac anti-neurones  
 CV2

Figure 22-A : Ancienne feuille de demande d'examen d'Auto-Immunité

Etiquette patient

# AUTO-IMMUNITE



Préleveur : Nom / Poste

Prescripteur : Nom / Poste



## ZONE A REMPLIR PAR LE PRELEVEUR

### Prélèvement :

**Jour**     1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    11    12    13    14    15    16    17    18  
 19    20    21    22    23    24    25    26    27    28    29    30    31

**Mois**    Jan    Fev    Mar    Avr    Mai    Jun    Jul    Aou    Sep    Oct    Nov    Dec

**Heure**    00    01    02    03    04    05    06    07    08    09    10    11  
 12    13    14    15    16    17    18    19    20    21    22    23    + min  00    15    30    45

### Autres Analyses :

1 Tube sec (bouchon rouge)

- Anti-nucléaires
- Anti-ADN natif (double brin)
- Anti-Antigènes nucléaires solubles
  - SSA/SSB
  - JO1
- Anti-bêta 2 glycoprotéine 1 (anti-B2GP1)
- Anti-cardiolipines (aCL)
- Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

**Fiche de renseignement pour recherche des ANCA à remplir impérativement (Voir au verso)**

- Anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)
- Facteurs rhumatoïdes
- Anti-Transglutaminase (IgA)
- Anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)
- Anti-TPO
- Anti-thyroglobuline

1 Tube sec (bouchon rouge)

- Anti-Histones
- Marqueurs de Myosites :  
(Jo1, PL7, PL12, Ku, EJ, OJ, TIF1gamma, NXP2, MI2, MDA5, SRP, SAE, Ku, Pm/Scl)
- Marqueurs de Sclérodémie  
(Scl70, Centromère A et B, ARN pol III, Ku, NOR90, Fibrillarine, Th/T0, PM100, PM75, PDGFR)
- Anti-HMG-CoA Réductase
- Anti-Muscles lisses
- Anti-Mitochondrie de type II
- Anti-LKM1
- Anti-Cytosol
- Anti-Estomac (cellules pariétales + facteur intrinsèque)
- Anti-neuronaux sériques :  
(Hu, Ri, Yo, Amphiphysine, CV2, Ma1, Ma2)

### Renseignements cliniques obligatoires

Figure 22-B : Feuille de demande d'examen d'Auto-Immunité 2018

ii) Mise à jour du manuel de prélèvement

Toujours dans le but de simplifier la prescription, en parallèle de la refonte de la feuille de demande, nous avons mis à jour le manuel de prélèvement avec :

- Un travail sur les mots clés : lors de la recherche d'une analyse, la liste de mots clés pouvant être longue, le praticien aura tendance à directement taper le nom de l'analyse. Afin de faciliter cette recherche, nous avons essayé de pourvoir la base de données d'un maximum de mots clés possibles pour un type de demande. Ceci permettant un accès plus aisé et direct aux informations.
- Les indications de prescription : pour chaque analyse a été réalisé un bref rappel des pathologies principales pour lesquelles l'anticorps peut être prescrit.
- Les examens complémentaires : certaines analyses ne peuvent être prescrites seules pour affirmer un diagnostic, et c'est très souvent le cas en Auto-Immunité. Nous avons donc précisé quels pourraient être les examens complémentaires en fonction des demandes, et ce, à titre informatif.
- Les interférences analytiques : elles sont indispensables à connaître pour les Biologistes, mais également pour les cliniciens, qui pourront avec l'aide du Biologiste, trouver des solutions alternatives si elles existent, et ne pas prescrire à défaut.
- Une précision sur le délai de rendu des résultats, qui pourrait modifier la prise en charge du patient
- Une bibliographie : les recommandations officielles ainsi que certains articles de la littérature scientifique ont été rajoutés. Ces articles ont été mis en format PDF afin d'en faciliter l'accessibilité.

Les analyses du CHU site Nord n'étant pas encore traitées par le site Sud, nous avons mis à jour les parties communes aux deux sites, ainsi que les parties spécifiques au site Sud.

## AC ANTI ADN

### EXAMEN

GHSR Code	ANTI ADN
CHFG Code	£ACADN
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	A cause de leur spécificité élevée, les anti-ADN double brin sont utilisés dans les critères de diagnostic du Lupus Érythémateux Systémique ainsi que pour le suivi de la pathologie. Ces anticorps peuvent néanmoins être rencontrés au cours d'autres connectivites comme le Gougerot-Sjögren (10%), la PR (0 à 10%) ou la sclérodémie (10%).
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Le sérum peut être conservé jusqu'à 48h à température ambiante, jusqu'à 10 jours entre 2 et 8°C et au-delà, ou en cas d'expédition, congelé à -20°C. Les échantillons pourront être congelés et décongelés jusqu'à 3 fois.
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Dans le cadre d'un diagnostic de lupus, la demande d'anti-ADN double brin devra être couplée à une demande d'ANA (anticorps anti-nucléaire), un dosage du complément CH50 et ses fractions C3 et C4, CRP, VS, fibrinogène, Électrophorèse des protéines sériques, créatinine sérique et protéinurie.
Interférences connues	Bilirubine > 10mg/dL, Hémoglobine > 200mg/dL, triglycérides > 1000 mg/dL, cholestérol > 224 mg/dL, ou facteur rhumatoïde > 947 UI/mL.

### POST ANALYTIQUE

CHFG Délai de réponse ou fréquence	Délai sous traitant : Laboratoire CERBA (Cf. CHFG Lien)
GHSR Délai de réponse ou fréquence	Analyses réalisées 2 fois par semaine

## AC ANTI NUCLEAIRES (AAN)

### EXAMEN

GHSR Code	AC ANTI NUCLEAIRES
CHFG Code	£ANUC
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	La recherche d'AAN est indiquée dès qu'il y a suspicion de connectivité (syndrome de Gougerot-Sjögren, LES, sclérodémie systémique, atteintes musculaires inflammatoires). La recherche d'AAN est également indiquée dans les hépatopathies chroniques non virales et non médicamenteuses, dans ce contexte la présence d'AAN oriente vers une étiologie auto-immune de l'affection.
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Le sérum peut être conservé jusqu'à 24h à température ambiante, jusqu'à 7 jours entre 2 et 8°C, et au delà ou pour expédition congelé à -20°C. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés jusqu'à 3 fois.
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Une recherche positive d'AAN (titre # 1/160 chez l'adulte et #1/80 chez l'enfant), déclenchera automatiquement le dépistage d'ENA (Antigène nucléaire soluble) et en cas de positivité, leur identification.
Interférences connues	Bilirubine > 10mg/dL, Hémoglobine > 200mg/dL, triglycérides > 1000 mg/dL, cholestérol > 224 mg/dL, ou facteur rhumatoïde > 56 UI/mL.

### POST ANALYTIQUE

CHFG Délai de réponse ou fréquence	Délai sous traitant : Laboratoire CERBA (Cf. CHFG Lien)
GHSR Délai de réponse ou fréquence	Les analyses sont réalisées 2 fois par semaine

## AC ANTI CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

### EXAMEN

GHSR Code	ANTICYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES
CHFG Code	£ACPNR
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	▶ Renseignements cliniques pour la recherche des ANCA
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	<p>Les vascularites associées aux ANCA (VAA) représentent un sous-groupe de vascularites systémiques inflammatoires et nécrosantes qui touchent les vaisseaux de petits calibres (artères, artérioles, capillaires). Les ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies) sont des autoanticorps qui réagissent avec des constituants des granules du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Les cANCA (cytoplasmic ANCA) réagissent avec la protéinase 3 (PR3), plus rarement avec la myéloperoxydase (MPO). Les pANCA (perinuclear ANCA) reconnaissent la MPO.</p> <p>La spécificité des ANCA est un déterminant majeur dans la présentation clinique des vascularites à ANCA. Les MPO-ANCA sont présents chez plus de 80% des patients avec des GNRP, et les PR3-ANCA chez plus de 80% des patients avec des destructions ORL ou des cavernes pulmonaires lors de VAA. Les patients avec des PR3-ANCA semblent avoir plus de manifestations extra-rénales que les MPO-ANCA, alors que celles extra pulmonaires sont associées de manière égale au MPO-PR3.</p>
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Le sérum peut être conservé jusqu'à 8h à température ambiante, jusqu'à 48h entre 2 et 8°C, et au delà ou pour expédition congelé à -20°C.
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes sont conservés 6 jours
Examen complémentaire	Il convient en fonction des données de la clinique de réaliser un certain nombre d'examens de biologie, d'iconographie (TDM...)... de consultations spécialisées (ophtalmologiques...), EMG... endoscopies (digestives ou pulmonaires) pour documenter les atteintes viscérales éventuelles. Toute recherche positive d'ANCA déclenchera automatiquement la recherche d'Anticorps anti-MPO (Myéloperoxydase) et PR3 (Protéinase3)

## AC ANTI CARDIOLIPINE IGG ET IGM

### EXAMEN

GHSR Code	ANTI CARDIOLIPINES
CHFG Code	£CARDL
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la récurrence de manifestations thrombotiques ou obstétriques et la persistance d'auto-anticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL). Ces anticorps incluent l'anticoagulant circulant lupique (LA), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et anti-béta-2-glycoprotéine I (b2GP1). Le SAPL est une cause commune de thrombophilie acquise, associé à la fois à des thromboses veineuses qu'artérielles.
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Il est indispensable d'étudier conjointement la présence d'anticorps anti-b2GP1 et de l'anticoagulant circulant lupique (LA), dans le cadre d'une démarche diagnostic de SAPL.
Interférences connues	Bilirubine > 18mg/dL, Hémoglobine > 200mg/dL, triglycérides > 1250 mg/dL, Héparine (HNF ou HBPM) # 2 UI/mL, ou facteur rhumatoïde > 500 UI/mL

### POST ANALYTIQUE

CHFG Délai de réponse ou fréquence	Voir délai sous-traitant (cf CHFG lien)
GHSR Délai de réponse ou fréquence	Les analyses sont réalisées 2 à 3 fois par semaine

## AC ANTI BETA 2 GLYCOPROTEINE 1

### EXAMEN

GHSR Code	ANTI GLYCOPROTEINE
CHFG Code	£B2G
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la récurrence de manifestations thrombotiques ou obstétriques et la persistance d'autoanticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL). Ces anticorps incluent l'anticoagulant circulant lupique (LA), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et anti-béta-2-glycoprotéine I (b2GP1). Le SAPL est une cause commune de thrombophilie acquise, associé à la fois à des thromboses veineuses qu'artérielles.
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Voir délai sous-traitant (cf CHFG lien et GHSR lien)
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Il est indispensable d'étudier conjointement la présence d'anticorps anti-cardiolipines et de l'anticoagulant circulant lupique (LA), dans le cadre d'une démarche diagnostic de SAPL.
Interférences connues	Bilirubine > 18mg/dL, Hémoglobine > 500mg/dL, triglycérides > 1250 mg/dL, Héparine (HNF ou HBPM) # 2 UI/mL, ou facteur rhumatoïde > 500 UI/mL.

### POST ANALYTIQUE

CHFG Délai de réponse ou fréquence	Délai sous traitant : Laboratoire CERBA (Cf. CHFG Lien)
GHSR Délai de réponse ou fréquence	Les analyses sont réalisées 2 à 3 fois par semaine

## AC ANTI PEPTIDES CYCLIQUES CITRULLINES

### EXAMEN

GHSR Code	ANTI PEPTIDE
CHFG Code	£APCC
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ LABORATOIRE SOUS-TRAITANT
Principales indications	<p>La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, touchant 0,3 à 0,5 % de la population française, et le plus sévère. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.</p> <p>Les Anticorps anti-CCP sont très utiles lors d'une PR débutante de diagnostic difficile : marqueur très spécifique et précoce de la maladie avec une sensibilité d'environ 70% et une spécificité &gt; 95%. Les anti-CCP sont également positifs dans 33% des cas d'infection à HCV, 24.1% des arthrites juvéniles idiopathiques, 17% des lupus (38% en cas de « rhusus ») et 5 à 10% des Sjögren.</p>
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Le sérum peut être conservé jusqu'à 48h à température ambiante, jusqu'à 14 jours entre 2 et 8°C, et au delà ou pour expédition congelé à -20°C. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés jusqu'à 3 fois.
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C.

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Vitesse de sédimentation, C-reactive protéine (CRP), Facteurs rhumatoïdes (FR) et Imagerie (radiographies ± échographie)
Interférences connues	Bilirubine > 10mg/dL, Hémoglobine > 200mg/dL, triglycérides > 1000 mg/dL, cholestérol # 224mg/dL, ou facteur rhumatoïde > 500 UI/mL

## FACTEUR RHUMATOÏDE

### EXAMEN

GHSR Code	FACTEURS RHUMATOIDES
CHFG Code	£FRH
Spécialité	AUTO-IMMUNITE
Formulaires requis	
Laboratoire exécutant	▶ CHU - SITE GHSR
Principales indications	La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, touchant 0,3 à 0,5 % de la population française, et le plus sévère. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap. La prescription conjointe de FR et d'anti-CCP est une aide au diagnostic de PR. Le FR peut être retrouvé avec une prévalence de 75-95% dans le Sjogrën, ou 15-35% pour le LES, et 45-70% dans diverses infections
Cotation	Voir la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)

### PRE ANALYTIQUE

Préparation du patient et instructions spéciales	GHSR : Prescription sur feuille de demande "AUTO-IMMUNITE"
Type de prélèvement	sang veineux
Echantillon et quantité minimale	
Conditions de stabilité du prélèvement	Le serum peut être conservé jusqu'à 8h à température ambiante, jusqu'à 48h entre 2 et 8°C, et au delà ou pour expédition congelé à -20°C. Les échantillons peuvent être congelés et décongelés jusqu'à 3 fois.
GHSR Echantillon / Récipient	▶ 1 x Sec + activateur de la coagulation 
GHSR récipient dérogatoire	
CHFG Echantillon / Récipient	▶ 1 x Tube sec SST avec séparateur de sérum ▶ 1 x Envoi sous-traitant (cliquez sur l'icône dans CHFG lien) 
CHFG récipient dérogatoire	
Conditions de transport au laboratoire	Température ambiante dans les 2 heures - Au delà conservation à 2-8°C. du lundi au vendredi uniquement

### ANALYTIQUE

Conditions pour rajout/réanalyse et conservation réglementaire	Les tubes seront conservés 6 jours
Examen complémentaire	Vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (CCP ou ACPA) et d'imagerie (radiographies ± échographie)
Interférences connues	Bilirubine > 10mg/dL, Hémoglobine > 200mg/dL, triglycérides > 1000 mg/dL, cholestérol # 224mg/dL, ou facteur rhumatoïde > 500 UI/mL

### POST ANALYTIQUE

CHFG Délai de réponse ou fréquence	
GHSR Délai de réponse ou fréquence	Les analyses sont réalisées 2 fois par semaine

iii) Mise en place d'une feuille de renseignements cliniques pour la recherche d'ANCA

Au vu de la systématisation potentielle de certaines demandes d'ANCA, il a été décidé en accord avec les médecins internistes du CHU site Sud ainsi que les Biologistes du laboratoire, de mettre en place une feuille de renseignements cliniques pour la prescription d'ANCA (**Figure 23**). Nous nous sommes inspirés de ce qui a été réalisé au CHU de Bordeaux en 2014 [91], où la mise en place d'une feuille de renseignements similaires a permis une diminution de 19% des demandes. En effet, la justification d'une demande *via* une argumentation clinique est difficilement contestable sur le plan de la pertinence. Ceci permettra également en cas de doute, d'engager un dialogue entre cliniciens et biologistes.

Dans un premier temps, cette feuille a été mise à disposition *via* le manuel de prélèvement en ligne lors d'une recherche d'ANCA, ainsi qu'une distribution dans les services prescripteurs. La distribution ne s'est pas faite de manière passive, mais en collaboration avec le personnel soignant, les cadres et les cliniciens. Ainsi nous nous sommes assurés que chaque personne concernée était informée, et avait des moyens simples et directs de s'informer en cas de besoin. De plus, en cas d'oubli, les services étaient dans un premier temps appelés afin d'avoir les renseignements cliniques, puis les feuilles de renseignements devaient être faxées au laboratoire. Enfin, une demande auprès des services informatiques a été formulée afin de rendre la saisie des renseignements cliniques informatisée directement lors de la prescription : ceci faciliterait la tâche des infirmières qui remplissent les feuilles de demandes, et/ou des cliniciens. Nous avons dans un second temps associé cette feuille au verso de la feuille de demande, facilitant d'autant plus son accès.

A partir de Janvier 2018, les données cliniques recueillies à partir de la feuille de renseignements ont été colligées de manière prospective au laboratoire, et permettront d'en apprécier l'efficacité quant à la demande d'ANCA sur l'année.

b) Dans les services cliniques

i) Optimisation des protocoles de prescription informatisée

Seuls les services de Maladie Infectieuse, de Neurologie et de Pneumologie possèdent actuellement des protocoles de prescription informatisée. La mise en place de la prescription informatisée est en cours de développement au CHU, chaque service étant responsable de la mise en place de ses propres

protocoles. Nous avons ainsi étudié les protocoles validés dans ces services en ce qui concerne l'Auto-Immunité, en fonction de ce qui a été réalisé sur les nouvelles feuilles de demande et du manuel de prélèvement.

	<b>RENSEIGNEMENTS CLINIQUES POUR LA RECHERCHE DES ANCA</b>
---	--

**A joindre impérativement au bon de demande d'Auto-Immunité ou à Faxer au 59403**

**En l'absence de justification de la demande, l'analyse ne sera pas réalisée.**

Etiquette du malade	Numéro de téléphone : .....
Nom :	Médecin prescripteur : .....
Prénom :	Préleveur : .....
Sexe :	Date de prélèvement : .....
Date de naissance :	Heure de prélèvement : .....

**Nature de l'atteinte :**

Rénale	<input type="checkbox"/>	Cardiaque	<input type="checkbox"/>
Pulmonaire	<input type="checkbox"/>	Articulaire	<input type="checkbox"/>
Cutanée	<input type="checkbox"/>	ORL	<input type="checkbox"/>
Neurologique	<input type="checkbox"/>	Autres	<input type="checkbox"/>

Urgence (appeler le 57962)       Diagnostic       Suivi

**Renseignements cliniques/Traitements :**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Figure 23 : Feuille de renseignements cliniques pour la recherche d'ANCA

Il faut savoir que les différentes analyses de chaque protocole ne sont pas forcément prescrites d'un bloc lors de la validation, le clinicien ayant le choix de retirer certaines analyses en fonction de la clinique du patient. Mais de l'aveu des cliniciens, il est parfois plus pratique de valider entièrement un bilan, surtout pendant les périodes de garde, ou de consultations intensives. C'est pourquoi il est primordial d'optimiser ces prescriptions afin de faire gagner du temps aux patients, aux cliniciens, et de potentiellement gagner en pertinence.

Pour les services de Maladie Infectieuse, il existe 4 protocoles concernant l'Auto-Immunité :

- Bilan AI connectivite :
  - Ac anti-nucléaire
  - Ac anti-ADN natif
  - Anti-ENA (Sm, RNP, SSA)
  - TSH
  - CH50, C3 + C4
  - Electrophorèse des protéines sériques
  
- Lupus érythémateux disséminé
  - Anti-nucléaire
  - Anti-ADN natif
  - Anti-ENA (Sm, RNP, SSA)
  - Anti-ribosome
  - Anti-nucléosome
  - Complexes immuns circulants
  
- Bilan de vascularites
  - Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
  - CH50, C3 + C4
  - Cryoglobulines
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Protéinurie
  
- Bilan de rhumatisme inflammatoire
  - Anti-nucléaire
  - Anti-peptides cycliques citrullinés
  - Anti-ADN natif
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Facteur rhumatoïde

- TSH
- Anti-ENA (Sm, RNP, SSA)
- CH50, C3 + C4

Après discussion avec les médecins prescripteurs du service, portant à la fois sur la prévalence de certains Ac et des pathologies ciblées, ainsi que le fonctionnement du service et du laboratoire, nous avons apporté quelques optimisations de ces protocoles, dans le but d'éviter certaines prescriptions systématiques avec une mise en application dès Janvier 2018 : le dépistage des ENA étant déclenché de manière automatique après positivité significative des anticorps anti-nucléaires (titre  $\geq$  1/160 pour les adultes et 1/80 pour les enfants) et identifiés en cas de dépistage positif, nous avons retiré la ligne ENA de leurs protocoles de prescription. Seuls les ENA de type SSA/SSB et JO1 devront être prescrits à part, du fait de leur potentielle absence dans notre méthode de détection des anticorps anti-nucléaire. Pour le bilan lupique, la question portant sur la prescription des anti-nucléosomes et des anti-ribosomes s'est posée. En effet il a été décidé que leurs prescriptions dépendraient soit de l'absence d'anti-ADN db, et/ou de marquages caractéristiques en immunofluorescence, puis principalement de la clinique, et ne serait donc plus systématique. De plus, les complexes immuns circulants ont été supprimés de la démarche diagnostic du Lupus.

Pour les services de Neurologie, il existe 2 protocoles concernant l'Auto-Immunité :

- Bilan AVC du sujet jeune :

- Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- Anti-nucléaire
- Anti-ADN natif
- Anti-b2GPI
- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Homocystéine
- Lipoprotéine A
- Mutation du Facteur II
- Mutation du Facteur V
- Anticoagulant circulant lupique
- Anti-thrombine 3
- Syphilis BW dépistage
- Anti-cardiolipine
- Cholestérol total
- Calcium, phosphore et magnésium sanguins

- CRP
  - Cholestérol et triglycérides
  - D-Dimères
  - Facteur VIII
  - Hémoglobine glyquée A1c
  - Cholestérol HDL
  - Ionogramme complet, NFS
  - LDH
  - Protéine C + Protéine S
  - T3 libre, T4 libre, TSH, TSH 3G
  - VIH sérologie dépistage
  - VS
  - Ac anti-ENA (Sm, RNP, SSA)
  - Test au latex et Waaler Rose
- Bilan pathologie inflammatoire du SNC :
- Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
  - Anti-nucléaire
  - Enzyme de conversion de l'angiotensine
  - Syphilis BW dépistage
  - CRP
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Fibrinogène
  - Folates plasmatiques
  - Facteurs rhumatoïdes
  - Gamma-GT
  - Ionogramme complet, NFS
  - Hémostase (TP + TCA)
  - Varicelle Zona
  - Hépatite B, Hépatite C, VIH
  - Vitamine B12, D
  - Anticorps anti-ENA
  - Borréliose sérodiagnostic
  - Anti-NMO

Suite à une concertation avec les praticiens du service de Neurologie, les examens d'Auto-Immunité systématiques lors du bilan d'AVC du sujet jeune ont été retirés. Ils seront réalisés en cas de négativité du bilan de première intention décrit dans le chapitre 3-d-ii, et sur une orientation clinique compatible. La création de protocoles « Bilan de Thrombophilie » (contenant l'aCL, anti-b2GP1 et le LA) et « Bilan Immuno » (contenant les anti-nucléaires, anti-ADN db, ANCA, anti-ENA spécifiques tels que SSA/SSB et JO1, le bilan thyroïdien et FR/CCP sur points d'appels cliniques) a été réalisée dans ce but. Ceci permettra un arrêt de la prescription automatique, ainsi qu'une utilisation plus juste de ces bilans pour d'autres affections comme les neuropathies périphériques par exemple.

Pour les services de Pneumologie il existait deux protocoles :

- Bilan de DDB :
  - Aspergillus sérologie
  - A-1-antitrypsine
  - RAST
  - Albuminémie, pré-albumine
  - Bilirubinémie totale + directe
  - EPS
  - Expectoration Bacterio
  - Dosage pondéral des Ig
  - GGT, PAL + ASAT + ALAT
  - Ionogramme complet + NFS
  - IgE Totale
  - TP, TCA
  - Anti-ENA (Sm, SSA, RNP)
  - ECBC
  
- Bilan de pneumopathie infiltrante diffuse :
  - ANCA
  - Ez de conversion de l'angiotensine
  - Bilan de myosite (PL7, PL12, EJ, OJ,SRP,Mi2,Ku, PmScl)
  - Maladie des éleveurs d'oiseaux sérologie
  - Bilirubinémie totale + directe
  - CK
  - CRP

- ECBU
- EPS
- GDS
- GGT, PAL + ASAT + ALAT
- Ionogramme + NFS
- TCA, TP
- Anti-ENA (Sm, SSA, RNP)
- Protéinurie des 24h
- Calcémie des 24h
- Maladie du poumon fermier

Après rencontre avec le chef de service de Pneumologie, il a été décidé de revoir les protocoles de prescription. Pour le bilan de DDB il a été instauré, concernant l'Auto-Immunité, la proposition de prescription d'Anticorps anti-nucléaire, de SSA/SSB, FR et anti-CCP. Pour le bilan de PID, un bilan de myosite complet (JO1, OJ, EJ, PL7, PL12, NXP2, Mi2, MDA5, TIF1- $\gamma$ , SRP, SAE, Ku, Pm/Scl), puis les anti-nucléaires, SSA/SSB, ANCA et FR + CCP. De nouveau, une attention toute particulière a été apportée à l'importance des signes cliniques, et à l'orientation de la prescription des examens d'Auto-Immunité en fonction de ceux-ci et des autres examens complémentaires.

## ii) Discussion/Formation avec les principaux services prescripteurs

Au cours de cette étude nous avons pu travailler avec différents services prescripteurs, parfois par le biais des cadres de santé, du personnel soignant, ou directement avec les cliniciens, *via* des réunions ou au cours de staff.

Dans un premier temps nous avons rencontré les médecins internistes du service de Maladie Infectieuse, afin de leur présenter les résultats d'une part, et d'autre part, les nouvelles orientations du laboratoire. Etant au centre de toutes les pathologies auto-immunes, instaurer un dialogue clinico-biologique durable avec les médecins internistes était indispensable. De plus, partager une vision commune ainsi qu'une proche collaboration dans le développement de l'Auto-Immunité au sein du CHU est un réel avantage, et un gage d'efficacité. Nous avons, entre autre, pu discuter avec eux des services cliniques dont il était le plus pertinent d'avoir des interactions, ainsi que les moyens d'être le plus optimal dans cette démarche de juste prescription.

Dans un second temps, nous avons travaillé avec les médecins du service de Neurologie. L'absence de service dédié à la Médecine Interne a induit une orientation immunologique du service, expliquant le nombre de prescriptions. Un point a été soulevé concernant les prescriptions d'ANCA, et surtout les bilans systématiques lors des AVC du sujet jeune. Nous avons ainsi pu faire des rappels sur la prévalence des différents ANCA, des signes cliniques associés aux signes neurologiques lors des VAA ainsi que leurs incidences, puis expliquer le but et l'importance de la fiche de renseignements cliniques de la recherche d'ANCA. Les cliniciens nous ont présenté la logique de prescription en fonction des signes cliniques, et devant la présentation des chiffres, certaines demandes d'analyses ont pu être complètement justifiées devant la fréquence de neuropathies périphériques notamment, souvent retrouvées dans certaines pathologies auto-immunes. Cependant, le taux de négatifs observés a permis de discuter de nouveaux algorithmes de prescription potentiellement plus efficaces, et de supprimer certaines associations. De plus, une importance toute particulière a été portée sur la nécessité de préciser les renseignements cliniques lors d'une demande d'auto-immunité, qui nous est indispensable dans l'analyse de nos résultats. Suite au rappel des recommandations de la SFNV de 2008 (**voir chapitre 3-d-ii**), il a été décidé que les protocoles de prescription concernant le bilan d'AVC du sujet jeune, ou le bilan de pathologie inflammatoire du SNC seraient changés. Ces changements ont été présentés au **chapitre 4-a-iii**. Toutefois, un rappel a été fait par le chef de service concernant l'importance de ne pas prescrire en bloc au sein d'un protocole informatisé, et que des choix adaptés de ces anticorps au sein de la liste lors de la prescription étaient primordiaux. En conclusion, il a également été rappelé l'importance d'avoir un dialogue entre cliniciens et biologistes lors de la prescription.

Nous avons ensuite pu interagir avec les services de Gynéco-Obstétrique, et présenter les chiffres portant plus précisément sur la prescription d'aCL,  $\beta$ 2GP1 plus ou moins LA. La justification de la non prescription de LA, n'était pas dû principalement au fait d'une absence de prescription, mais potentiellement à une mauvaise transcription du centre de prélèvement gynécologique lorsque seulement « bilan de SAPL », « ACC » ou « LA » étaient prescrit sur l'ordonnance. Il a donc été entendu avec les cliniciens, de s'accorder avec les feuilles de demande d'Hématologie et d'Auto-Immunité et de marquer en toutes lettres et conformément aux bons de demande, le nom des anticorps, afin d'éviter toute confusion. De plus, nous avons sensibilisé les cliniciens, concernant l'importance de la prescription concomitante des trois anticorps, qui, à leur tour et avec notre collaboration, ont formé les sages-femmes et les infirmières. Nous avons également discuté des conditions de prescription des bilans de SAPL systématiques lors de RCIU et c'est le manque important de suivi des patients qui aurait induit la mise en place de ce protocole malgré les recommandations. De manière factuelle, nous avons pu mettre en évidence que, vu leur taux de négatif (97.7%) et l'absence dans 71% des cas de recherche de LA, cette recherche n'était pas nécessaire et/ou efficace. Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il y avait d'autres causes possibles de RCIU à confirmer en première intention, ou que le bilan

était prescrit en présence de PAG (Petit Age Gestationnel). Les médecins prescripteurs étaient déjà conscients de ces microdérives, et leur objectivation a permis la modification de ce protocole. En effet, la demande de SAPL ne sera effectuée pour un RCIU qu'en l'absence de cause primaire évidente et/ou de doppler normal.

## **5) Discussion**

L'analyse des différentes prescriptions d'Auto-Immunité réalisées au cours de l'année 2017, a permis de faire le point sur ce qui a été réalisé au sein du CHU site Sud, et sera le point de départ d'une démarche de juste prescription à plus long terme. En effet, cela permettra d'une part d'avoir des données auxquelles se comparer pour les années futures, mais constituera également une base dans l'encadrement des demandes du site Nord qui seront traitées au laboratoire très prochainement.

Nous avons essayé par le biais de trois indicateurs, d'analyser de manière la plus précise possible les différents pattern de prescription en fonction des services. Le premier indicateur est celui classiquement étudié en première intention, mais peut manquer de précision s'il n'est pas analysé en fonction des deux autres. En effet, on peut justifier de la pertinence d'un certains nombres de prescriptions mais pas forcément de leurs associations systématiques ou de l'absence de signe clinique compatible. Ceci est d'autant plus vrai dans notre cas, où les statistiques peuvent manquer de puissance, vu le faible nombre de prescriptions que nous avons pour l'instant. La revue de prescription étant bien évidemment l'indicateur le plus précis et devrait être réalisé pour toutes les analyses, mais demande la lourde tâche d'analyser chaque dossier clinique, et d'avoir un consensus concernant les signes cliniques à rattacher à la présence de certains anticorps. Cela peut évidemment poser problème, et doit être réalisé, dans le meilleur des cas, par, ou avec, les cliniciens.

Ainsi au lieu de nous focaliser uniquement sur le nombre de prescriptions, nous nous sommes intéressés aux taux de négativité. Le taux de résultats négatifs peut être un bon indicateur d'un potentiel manque de pertinence, et nous permet de nous dédouaner en partie du nombre de prescriptions, ce qui nous donnera ainsi la possibilité de comparer nos données avec celles des années futures dont le nombre devrait drastiquement augmenter. Cependant, devant la difficulté diagnostic due à la variabilité des signes cliniques, ou des chevauchements, on se doit d'émettre quelques réserves quant aux résultats d'analyses concernant certaines pathologies (exemple du taux de négatifs pour les anti-ADN et la difficulté du diagnostic du lupus). De plus, lorsque cela a été décrit dans la littérature, nous avons essayé de quantifier les demandes pour lesquelles les résultats avaient une significativité clinique. Ceci permet d'apporter une précision supplémentaire aux taux de négatifs, car prend en compte les résultats positifs dont la significativité clinique est faible, et que l'on peut ainsi

considérer comme peu relevant pour un diagnostic. Toutefois on doit relativiser ces résultats positifs, car les anticorps peuvent être présents des années avant l'apparition de symptômes et donc ne pas être assez discriminants pour le diagnostic actuel, mais pas moins utiles pour le futur. Dans tous les cas nous n'avons pas pu prendre en compte cette variable dans notre analyse des résultats, et nous nous sommes basés sur la négativité des résultats et leur significativité clinique. Cependant il ne faut pas oublier que certains anticorps sont présents dans la population saine, ou lors d'infections, de traitements ou de cancers. L'étude de la significativité clinique permettant dans la plupart des cas de les séparer des résultats permettant le diagnostic de maladies auto-immunes.

L'étude des associations a mis en évidence la systématisation de certaines prescriptions, ainsi qu'à l'inverse, un manque d'association, notamment pour le LA. Encore une fois la quantité dans notre cas est peu importante, mais le pourcentage relatif à chaque service peut lui, pointer du doigt de potentiels manques de pertinence. Cela a permis d'apporter un niveau d'analyse supplémentaire à la seule quantité de prescription. Enfin, la revue de prescription nous a permis de montrer de façon factuelle une systématisation de certaines prescriptions, avec des associations possiblement non pertinentes. En effet, avant l'étude nous avons fixé les critères cliniques de cette revue, *via* la littérature, les recommandations nationales et/ou internationales, et l'aide des cliniciens concernés. Après analyse des indicateurs, nous avons ainsi pu définir, en collaboration avec les cliniciens, quels pourraient être les objectifs à mettre en place dans le but d'obtenir une plus juste prescription.

Le but de cette étude était évidemment d'évaluer les pratiques professionnelles de prescription, mais également de trouver des axes d'amélioration afin d'avoir une action concrète sur celles-ci. Les premiers éléments sur lesquels nous avons pu agir, étaient tout ce qui pouvait impliquer le laboratoire. En effet, le manuel de prélèvement a été mis à jour, et optimisé afin de faciliter la recherche des différents anticorps. Au fur et à mesure des rencontres, nous nous sommes rendu compte que les praticiens ne consultaient jamais le manuel de prélèvement. Nous avons ainsi pu leur présenter les mises à jour, et leur expliquer l'intérêt de ce manuel, avec notamment les indications de prescription qui y sont renseignées mais aussi les interférences connues, etc. La fiche de renseignements cliniques de recherche des ANCA leur a également été présentée, et a permis de mettre l'accent sur l'importance des renseignements cliniques pour l'analyse de nos résultats. De plus, elle a également pour vocation d'inciter les cliniciens à justifier leurs demandes. Cette feuille a très bien été reçue par les prescripteurs qui ont pour la majorité tout de suite joué le jeu. Nous sommes de plus en train de mettre en place, avec le concours du service informatique de l'hôpital, une version informatisée des renseignements cliniques dès qu'il y aura prescription d'Auto-Immunité. La mise en place de cette feuille de renseignement a permis au CHU de Bordeaux de diminuer la demande totale d'ANCA de 19% en 2104-2015. Nous verrons *a posteriori* si nous obtenons des résultats similaires, même si nous n'attendons pas de résultats en terme quantitatif, mais plus qualitatif, avec une diminution du taux de négatif, et/ou une augmentation de résultats significatifs ayant un  $LR > 10$  ou des titres  $> 1/40$ . La

simplification de la feuille de demande nous a également paru indispensable. En effet nous avons remarqué à plusieurs reprises des prescriptions incohérentes, qui après enquête auprès des cliniciens, étaient dues à une mauvaise lecture de la feuille de demande : exemple de coche récurrente d'un anti-soluble liver antigen (SLA) à la place d'un anti-antigène nucléaire soluble (ENA). De plus la classification des anticorps par pathologie entraînait des redondances au sein de la feuille de demande, et dans certains cas, manquait de précision. Les anticorps pouvant être présents dans plusieurs pathologies, l'abandon de cette classification entraîne, de fait, moins d'erreurs possibles. La séparation visible des demandes réalisées sur site et envoyées chez un sous-traitant est également plus claire, ainsi que le type et le nombre de tubes pour les différentes analyses. L'objectif était de simplifier le travail des infirmières et des cliniciens, et de cibler plus aisément les prescriptions. La nouvelle feuille de demande a été présentée et validée avec les principaux services prescripteurs, et a été mise en place début 2018.

Les axes d'amélioration avec les services ont surtout porté sur une mise à jour des protocoles de prescription, et sur la mise en place d'interactions avec le laboratoire. Comme expliqué dans le chapitre précédent, les différentes réunions avec les cliniciens ont permis un ajustement des protocoles, mais surtout un vrai échange qui est indispensable dans l'instauration d'un dialogue clinico-biologique pérenne. Nous avons pu discuter ensemble de la manière dont fonctionnaient nos différents services, leurs algorithmes de prescription, et des résultats de cette étude. Lorsque de petits rappels étaient demandés sur certaines pathologies, nous avons organisé des formations très courtes, portant principalement sur les principaux signes cliniques rencontrés lors de certaines pathologies auto-immunes, la prévalence de ces anticorps, et nos moyens de détection. Le fait de leur expliquer notre façon de procéder pour le rendu de résultats, a permis de rendre compte encore une fois de l'importance de renseigner la clinique des patients. Tous les services cliniques rencontrés étaient coopératifs et acteurs dans la mise en place de ces axes d'amélioration.

Cette même étude devra être réalisée l'année prochaine, afin d'apprécier l'efficacité de nos différents axes d'amélioration. L'arrivée des analyses du site Nord du CHU, devra également induire l'instauration d'un dialogue clinico-biologique avec les praticiens concernés, et un travail devra être réalisé avec le service de Médecine Interne du site Nord afin de coordonner une action globale pour le CHU. On pourrait ainsi réfléchir à développer des protocoles de prescription non pas par service, mais communs, l'organisation de formations à la demande, et établir en fonction des besoins, de nouvelles analyses disponibles au laboratoire (diagnostic des myosites, hépatites auto-immunes, CBP etc.).

Nous avons ainsi pu, *via* cette étude, mettre en évidence de microdérives, sur un plan qualitatif plus que quantitatif, et instaurer des indicateurs permettant une comparaison avec des données futures. De plus, nous avons mis en place des axes d'amélioration, ayant pour but de donner un cadre aux différents prescripteurs, actuels et à venir. Nos différentes interactions avec les services cliniques a

permis de renforcer le dialogue clinico-biologique, et de rallier, en plus des médecins internistes, les autres médecins des services prescripteurs dans l'évolution du laboratoire d'Auto-Immunité du CHU de l'île de La Réunion.

## **Bibliographie**

- [1] Mornex R. « Académie de médecine : Améliorer la pertinence des stratégies médicales ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aderf.fr/actualites-aderf/523-academie-de-medecine-ameliorer-la-pertinence-des-strategies-medicales.html>.
- [2] « Documents | Cour des comptes ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/documents/39686>.
- [3] « Sécurité sociale 2017 | Cour des comptes ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/securite-sociale-2017>.
- [4] Mornex R. « Pertinence des actes médicaux / Évaluation de la pertinence des actes / 537 / Revues / Revue Hospitalière de France / Revues / Accueil - Revue Hospitaliere de France ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.revue-hospitaliere.fr/layout/set/print/layout/set/print/Revue/537/Evaluation-de-la-pertinence-des-actes/Pertinence-des-actes-medicaux>.
- [5] R. Bernard, D. Benhamou, et H. Beloeil, « [Routine preoperative testing: Impact of implementation of local recommendations in a teaching hospital] », *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 29, n° 12, p. 868-873, déc. 2010.
- [6] S. Zaepfel, M. Fontaine, D. Agi, et M. Pecquet, « Mise en place d'indicateurs de juste prescription des examens de biologie médicale », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 75, n° 5, p. 549-555, sept. 2017.
- [7] C. E. Saunders, « Time study of patient movement through the emergency department: sources of delay in relation to patient acuity », *Ann. Emerg. Med.*, vol. 16, n° 11, p. 1244-1248, nov. 1987.
- [8] S. Dubucquoi, M. Joncquel, P. Philippe, et R.-M. Flipo, « PR séronégatives : mythe ou réalité ? », */data/revues/1773035X/0040424bis/32/*, juill. 2010.
- [9] Pascali JL, Goetz J. « Que faire en présence d'anticorps antinucléaires chez l'adulte ? » 2013. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/301030162\\_Que\\_faire\\_en\\_presence\\_d%27anticorps\\_antinucléaires\\_chez\\_l%27adulte](https://www.researchgate.net/publication/301030162_Que_faire_en_presence_d%27anticorps_antinucléaires_chez_l%27adulte).
- [10] J. Goetz, « Conduite à tenir devant la mise en évidence d'anticorps antinucléaires sur HEp-2 », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, p. 7-11, juill. 2012.
- [11] R.-L. Humbel, « Anticorps antinucléaires et cancer », */data/revues/1773035X/0040424bis/27/*, juill. 2010.
- [12] M. R. Arbuckle *et al.*, « Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 16, p. 1526-1533, oct. 2003.
- [13] M. M. J. Nielen *et al.*, « Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors », *Arthritis Rheum.*, vol. 50, n° 2, p. 380-386, févr. 2004.
- [14] D. Anderson, « Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition », *Neurology*, vol. 64, n° 8, p. 1488-1489, avr. 2005.
- [15] E. M. Tan *et al.*, « The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, vol. 25, n° 11, p. 1271-1277, nov. 1982.
- [16] M. Petri *et al.*, « Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 8, p. 2677-2686, août 2012.
- [17] H. Bootsma *et al.*, « Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 345, n° 8965, p. 1595-1599, juin 1995.
- [18] S. Yung et T. M. Chan, « Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown », *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, p. 139365, 2012.
- [19] B. Diamond, O. Bloom, Y. Al Abed, C. Kowal, P. T. Huerta, et B. T. Volpe, « Moving towards a cure: blocking pathogenic antibodies in systemic lupus erythematosus », *J. Intern. Med.*, vol. 269, n° 1, p. 36-44, janv. 2011.

- [20] K. Tsuchiya, K. Kiyosawa, H. Imai, T. Sodeyama, et S. Furuta, « Detection of anti-double and anti-single stranded DNA antibodies in chronic liver disease: significance of anti-double stranded DNA antibody in autoimmune hepatitis », *J. Gastroenterol.*, vol. 29, n° 2, p. 152-158, avr. 1994.
- [21] A. Makol, K. D. Watt, et V. R. Chowdhary, « Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment », *Hepat. Res. Treat.*, vol. 2011, p. 390916, 2011.
- [22] M. Ramos-Casals *et al.*, « Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 35, n° 5, p. 312-321, avr. 2006.
- [23] M. Szyper-Kravitz et Y. Shoenfeld, « Drug-Induced Autoimmunity », in *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*, Humana Press, 2008, p. 59-63.
- [24] « Haute Autorité de Santé - Lupus Systémique ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2751894/fr/lupus-systemique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique).
- [25] L. Arnaud, J.-P. Fagot, A. Mathian, M. Paita, A. Fagot-Campagna, et Z. Amoura, « Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study », *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, n° 11, p. 1082-1089, nov. 2014.
- [26] K.-Y. Wang *et al.*, « The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up », *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, vol. 44, n° 3, p. 222-228, juin 2011.
- [27] P. L. Meroni et P. H. Schur, « ANA screening: an old test with new recommendations », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 8, p. 1420-1422, août 2010.
- [28] D. H. Solomon, A. J. Kavanaugh, P. H. Schur, et American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines, « Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing », *Arthritis Rheum.*, vol. 47, n° 4, p. 434-444, août 2002.
- [29] A. S. Wiik, M. Høier-Madsen, J. Forslid, P. Charles, et J. Meyrowitsch, « Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using HEp-2 cells », *J. Autoimmun.*, vol. 35, n° 3, p. 276-290, nov. 2010.
- [30] A. Kavanaugh, R. Tomar, J. Reveille, D. H. Solomon, et H. A. Homburger, « Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 124, n° 1, p. 71-81, janv. 2000.
- [31] A. R. Bradwell, R. G. Hughes, et A. R. Karim, « Immunofluorescent Antinuclear Antibody Tests », p. 995-1006, janv. 2006.
- [32] M. Ramos-Casals, M. García-Carrasco, M. P. Brito, A. López-Soto, et J. Font, « Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly », *Lupus*, vol. 12, n° 5, p. 341-355, 2003.
- [33] R. M. Xavier *et al.*, « Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study », *Mech. Ageing Dev.*, vol. 78, n° 2, p. 145-154, mars 1995.
- [34] N. Agmon-Levin *et al.*, « International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, n° 1, p. 17-23, janv. 2014.
- [35] E. M. Tan *et al.*, « Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals », *Arthritis Rheum.*, vol. 40, n° 9, p. 1601-1611, sept. 1997.
- [36] I. Kang, R. Siperstein, T. Quan, et M. L. Breitenstein, « Utility of age, gender, ANA titer and pattern as predictors of anti-ENA and -dsDNA antibodies », *Clin. Rheumatol.*, vol. 23, n° 6, p. 509-515, déc. 2004.
- [37] E. Racoubian, R. M. Zubaid, M. A. Shareef, et W. Y. Almawi, « Prevalence of antinuclear antibodies in healthy Lebanese subjects, 2008-2015: a cross-sectional study involving 10,814 subjects », *Rheumatol. Int.*, vol. 36, n° 9, p. 1231-1236, sept. 2016.
- [38] Y.-P. Guo *et al.*, « The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of china: a cross-sectional study », *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, vol. 76, p. 116-119, déc. 2014.
- [39] J. C. Jennette *et al.*, « 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides », *Arthritis Rheum.*, vol. 65, n° 1, p. 1-11, janv. 2013.

- [40] R. A. Watts, A. Mahr, A. J. Mohammad, P. Gatenby, N. Basu, et L. F. Flores-Suárez, « Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 30 Suppl 1, p. i14-22, avr. 2015.
- [41] E. Ntatsaki, R. A. Watts, et D. G. I. Scott, « Epidemiology of ANCA-associated vasculitis », *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 36, n° 3, p. 447-461, août 2010.
- [42] S. Lionaki *et al.*, « Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 10, p. 3452-3462, oct. 2012.
- [43] C. F. Franssen *et al.*, « Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis », *Kidney Int.*, vol. 57, n° 6, p. 2195-2206, juin 2000.
- [44] A. Millet, M. Pederzoli-Ribeil, L. Guillevin, V. Witko-Sarsat, et L. Mouthon, « Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, n° 8, p. 1273-1279, août 2013.
- [45] D. Jayne *et al.*, « A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 1, p. 36-44, juill. 2003.
- [46] X. Puéchal *et al.*, « Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis », *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ*, vol. 68, n° 3, p. 690-701, mars 2016.
- [47] M. Hilhorst *et al.*, « HLA-DPB1 as a Risk Factor for Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Cohort Study », *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ*, vol. 68, n° 7, p. 1721-1730, juill. 2016.
- [48] L. A. Fussner et U. Specks, « Can antineutrophil cytoplasmic antibody levels be used to inform treatment of pauci-immune vasculitis? », *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 27, n° 3, p. 231-240, mai 2015.
- [49] J. D. Finkelstein *et al.*, « Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 147, n° 9, p. 611-619, nov. 2007.
- [50] U. Specks, « Accurate relapse prediction in ANCA-associated vasculitis-the search for the Holy Grail », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 26, n° 3, p. 505-507, mars 2015.
- [51] J. Damoiseaux *et al.*, « Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, n° 4, p. 647-653, 2017.
- [52] J. U. Holle *et al.*, « Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 11, p. 1934-1939, nov. 2010.
- [53] C. Comarmond *et al.*, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort », *Arthritis Rheum.*, vol. 65, n° 1, p. 270-281, janv. 2013.
- [54] R. Sablé-Fourtassou *et al.*, « Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome », *Ann. Intern. Med.*, vol. 143, n° 9, p. 632-638, nov. 2005.
- [55] X. Bossuyt, « Clinical performance characteristics of a laboratory test. A practical approach in the autoimmune laboratory », *Autoimmun. Rev.*, vol. 8, n° 7, p. 543-548, juin 2009.
- [56] P. Vermeersch, D. Blockmans, et X. Bossuyt, « Use of likelihood ratios can improve the clinical usefulness of enzyme immunoassays for the diagnosis of small-vessel vasculitis », *Clin. Chem.*, vol. 55, n° 10, p. 1886-1888, oct. 2009.
- [57] X. Bossuyt *et al.*, « A multicentre study to improve clinical interpretation of proteinase-3 and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 56, n° 9, p. 1533-1541, sept. 2017.
- [58] E. Masson, « Syndrome des antiphospholipides », *EM-Consulte*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/es/article/1124910>.

- [59]É. Toussiro, « Quel bilan immunologique demander devant un rhumatisme inflammatoire débutant ? », *Médecine Thérapeutique*, vol. 17, n° 1, p. 51-59, avr. 2011.
- [60]É. Hachulla, M. de Bandt, S. Dubucquoi, O. Vittecoq, X. L. Loët, et O. Meyer, « Intérêt du dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps antiphospholipides et des anticorps anticytoplasme des neutrophiles dans le diagnostic nosologique des rhumatismes inflammatoires chroniques débutant sans signe clinique d'orientation », [/data/revues/11698330/v0069i02/01002678/](#).
- [61]C. Ramos-Remus, S. Duran-Barragan, et J. D. Castillo-Ortiz, « Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis », *Clin. Rheumatol.*, vol. 31, n° 1, p. 1-12, janv. 2012.
- [62]M. Kourilovitch, C. Galarza-Maldonado, et E. Ortiz-Prado, « Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis », *J. Autoimmun.*, vol. 48-49, p. 26-30, mars 2014.
- [63]R. Cervera *et al.*, « Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe », *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, n° 6, p. 621-629, juin 2014.
- [64]J. Draibe et A. D. Salama, « Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome », *SpringerPlus*, vol. 4, févr. 2015.
- [65]M. D. Lockshin *et al.*, « Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 7, p. 2311-2318, juill. 2012.
- [66]R. T. Urbanus, B. Siegerink, M. Roest, F. R. Rosendaal, P. G. de Groot, et A. Algra, « Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study », *Lancet Neurol.*, vol. 8, n° 11, p. 998-1005, nov. 2009.
- [67]V. Pengo, « Antiphospholipid syndrome: interpretation of laboratory data », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 9, n° 2, p. 402-403, févr. 2011.
- [68]B. Saikia, A. Rawat, et P. Vignesh, « Autoantibodies and their Judicious Use in Pediatric Rheumatology Practice », *Indian J. Pediatr.*, vol. 83, n° 1, p. 53-62, janv. 2016.
- [69]M. Willems et B. Bader-Meunier, « Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant », *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 9, n° 1, p. 40-44, janv. 2006.
- [70]E. M. Eisenstein et Y. Berkun, « Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis », *J. Autoimmun.*, vol. 48-49, p. 31-33, mars 2014.
- [71]D. Aletaha *et al.*, « 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative », *Arthritis Rheum.*, vol. 62, n° 9, p. 2569-2581, sept. 2010.
- [72]C. Gaujoux-Viala *et al.*, « Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde », *Rev. Rhum.*, vol. 81, n° 4, p. 303-312, juill. 2014.
- [73]F. Ingegnoli, R. Castelli, et R. Gualtierotti, « Rheumatoid factors: clinical applications », *Dis. Markers*, vol. 35, n° 6, p. 727-734, 2013.
- [74]A. Amital, D. Shitrit, et Y. Adir, « The lung in rheumatoid arthritis », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 40, n° 1 Pt 2, p. e31-48, janv. 2011.
- [75]B. Nakken, G. Papp, V. Bosnes, M. Zeher, G. Nagy, et P. Szodoray, « Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives », *Immunol. Lett.*, vol. 189, p. 13-18, sept. 2017.
- [76]J. E. Gottenberg *et al.*, « Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the "Orencia and Rheumatoid Arthritis" registry », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, n° 11, p. 1815-1819, nov. 2012.
- [77]A. Gardette *et al.*, « High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis », *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.*, vol. 81, n° 5, p. 416-420, oct. 2014.
- [78]R. H. Shmerling et T. L. Delbanco, « The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility », *Am. J. Med.*, vol. 91, n° 5, p. 528-534, nov. 1991.
- [79]H. A. Chen *et al.*, « The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, n° 1, p. 35-39, janv. 2006.

- [80]L. De Rycke *et al.*, « Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° 2, p. 299-302, févr. 2005.
- [81]P. G. de Groot, B. Lutters, R. H. W. M. Derksen, T. Lisman, J. C. M. Meijers, et F. R. Rosendaal, « Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 3, n° 9, p. 1993-1997, sept. 2005.
- [82]M. A. Petri, « Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease », *J. Rheumatol.*, vol. 31, n° 12, p. 2329-2330, déc. 2004.
- [83]W. Shi, S. A. Krilis, B. H. Chong, S. Gordon, et C. N. Chesterman, « Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population », *Aust. N. Z. J. Med.*, vol. 20, n° 3, p. 231-236, juin 1990.
- [84]S. Sankaran et P. M. Kyle, « Aetiology and pathogenesis of IUGR », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 23, n° 6, p. 765-777, déc. 2009.
- [85]M. García-Carrasco *et al.*, « Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 81, n° 4, p. 270-280, juill. 2002.
- [86]E. Muscal et R. L. Brey, « Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults », *Neurol. Clin.*, vol. 28, n° 1, p. 61-73, févr. 2010.
- [87]H. Nishino, F. A. Rubino, R. A. DeRemee, J. W. Swanson, et J. E. Parisi, « Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic », *Ann. Neurol.*, vol. 33, n° 1, p. 4-9, janv. 1993.
- [88]R. Cervera *et al.*, « Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients », *Arthritis Rheum.*, vol. 46, n° 4, p. 1019-1027, avr. 2002.
- [89]A. Kazadi, F. Rouanet, et I. Sibon, « Infarctus cérébral du sujet jeune : quel bilan étiologique ? », *Neurologie.com*, vol. 2, n° 9, p. 259-261, nov. 2010.
- [90]M. Mazighi, « Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune », *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 21, n° 4, p. 215-220, avr. 2009.
- [91]Biscay P. Elaboration d'un questionnaire de justification des demandes d'ANCA au CHU de Bordeaux en 2014 : impact sur le nombre de prescriptions et leur pertinence. 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1/SRCH?IKT=12&TRM=190943289>.

## **Résumé :**

La présence d'auto-anticorps est une aide au diagnostic, voire au pronostic ou au suivi des maladies auto-immunes puisqu'un certain nombre d'entre eux en constituent de véritables marqueurs. La juste prescription de la biologie médicale fait partie du rôle de prestation de conseil du Biologiste. Elle permet d'optimiser la prise en charge du patient et de maîtriser les dépenses. La demande croissante de biologie médicale, la mission de prestation de conseil, et la nécessité de maîtrise des coûts de santé ont renforcé le besoin de promouvoir une juste prescription des examens de biologie médicale qui a pour principe de prescrire le bon examen dans le bon contexte clinique.

Nous avons porté notre analyse sur la pertinence des prescriptions d'Auto-Immunité au CHU Sud de l'île de La Réunion, par le biais de trois indicateurs de juste prescription : 1) suivi des quantités de prescriptions, 2) association d'analyses et 3) revue de prescription. En collaboration avec les médecins prescripteurs, plusieurs axes d'amélioration ont été mis en place, tant au niveau du laboratoire (mise à jour du manuel de prélèvement, nouvelle feuille de demande, fiche de renseignements cliniques), qu'au niveau des services cliniques (réunions d'information, optimisation des protocoles de prescription, et instauration d'un dialogue clinico-biologique solide). Ceci permettra à terme d'avoir d'une part, une base comparative pour de futures études, mais également, d'apprécier l'efficacité des améliorations mises en place.

**Mots clés :** Maladie Auto-Immune, juste prescription, pertinence, Biologie Médicale.