



MIEUX PRESCRIRE LES EXAMENS BIOLOGIQUES

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Novembre 2014

Groupe de travail : document provisoire réalisé par le Dr LEQUEUX

Groupe de lecture : Animateurs « Groupe Qualité » Pays de la Loire

PROBLEMATIQUE :

« Bonjour docteur, je voudrais un check-up ! »

Les données d'une méta analyse récente de 16 études (182.000 malades) montre qu'il n'y a aucune réduction de mortalité ou de morbidité en cas de bilans systématiques.

En 2009, environ 4,3 milliards d'euros ont été dépensés pour des actes de biologie en médecine libérale, dépense qui ne cesse d'augmenter.

Les 20 actes de biologie les plus prescrits représentent 50 % des examens biologiques totaux, la NFS restant le premier en volume et en dépense (plus de 10 % du total des dépenses en 2010).

Les médecins généralistes prescrivent 61 % des actes prescrits en biologie.

Faire un examen biologique « pour rassurer » (le médecin ? le patient ?) augmente le risque iatrogène par des examens inutiles ou des pathologies traitées à tort. La découverte d'anomalies sans aucune conséquence thérapeutique majore l'anxiété du patient.

Chez un sujet sain, la probabilité d'obtenir un résultat anormal pour un seul paramètre biologique est de 5%, elle passe à 40 % pour 10 examens biologiques mesurés.

Elle est beaucoup plus élevée que celle de découvrir une maladie au stade infraclinique.

Comment sortir de la routine des examens prescrits souvent de façon systématique ?

Comme pour toute décision médicale, il faut peser soigneusement les bénéfices et les risques et notamment se poser la question de l'utilité pour le patient !

Le résultat de cet examen changera-t-il réellement la prise en charge du patient ?

C'est l'objectif principal de nos échanges sur ce thème.

LES SOURCES DOCUMENTAIRES

1. Boissel JP. À quoi ça sert ? Médecine. 2008;4:436-7.
2. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. Paris : PUF ; 2005.
3. Les examens paracliniques ne sont que complémentaires. Bibliomed 583.2010.
4. Insuffisance cardiaque : les peptides natriurétiques en médecine ambulatoire. Fiche buts.HAS.2010.
5. Syndrome coronaire aigu. Fiche buts.HAS.2010.
6. Dosage de TSH : simple et fiable ? Bibliomed.681,novembre 2012.
7. TVP : place des D-dimères et de l'écho-doppler. Bibliomed. 2006
8. M. Gerson. Dosages hormonaux thyroïdiens : Faciles, vous avez dit faciles ? Médecine.66-7 ;nov.2005.
9. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. HAS déc. 2008
10. Dosage de la créatininémie, évaluation du DFG et rapport albuminurie /créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. HAS. Note de cadrage.2011.
11. Comment confirmer le diagnostic de maladie de Lyme ? Bibliomed 489.2008
12. A.Le Quellec.Place des examens complémentaires dans le raisonnement diagnostique en pratique clinique. Faculté médecine Montpellier.2006.
13. P.Gallois, JP.Vallée. Normes, risques et maladies : attention aux dérapages. Médecine 2011.
14. Le B-A-BA de l'évaluation des examens diagnostiques. La Revue Prescrire.122. 1992.
15. P.Cathebras. Rassurer: un acte médical essentiel mais plus difficile qu'il n'y parait, aux conséquences socio-économiques négligées. Rev Med Intern. 2014;35 :285-8.
16. Hépatite B. Dépistage. INPES. Etat des connaissances. Février 2014.
17. Behrouz Kassaï. Les indices de précision des tests diagnostiques : application au dosage du PSA. Médecine,178-9. avril2006.
18. Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire. Afssaps. octobre 2011.
19. Dysthyroïdies. Mémo biologie.Cnamts.2007.

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS

Les principaux messages

Un examen biologique, quel qu'il soit, n'est indiqué qu'après un bilan clinique complet permettant une prise de décision argumentée.

Quelles sont les principales questions à se poser avant de prescrire un examen biologique ?

1/ L'examen a-t-il déjà été pratiqué ?

- SI OUI, la relecture de l'examen précédent est recommandée pour valider la nouvelle prescription.

2/ Ai-je besoin de cet examen ?

Les questions qu'il faut se poser :

- « est-il vraiment nécessaire à la prise de décision » ? Un examen utile est un examen dont le résultat positif ou négatif modifiera la prise en charge de mon patient ou confortera mon diagnostic.
- « à quoi cela va servir à mon patient » ? Etablir le diagnostic positif n'est pas toujours une priorité absolue: symptômes bénins transitoires, soins palliatifs, urgences (SCA et troponine).
- Ai-je bien posé le problème, quelle est la question que je me pose ?

3/ Ai-je besoin de cet examen maintenant ?

- Existe-t-il des signes de gravité ?
- Des résultats immédiats sont-ils de nature à influencer le traitement ?

4/ Est-ce l'examen le plus indiqué ? Ai-je besoin de tous les examens demandés ?

- Consulter les recommandations actuelles,
- faire une relecture « critique » de l'ordonnance

Pourquoi cette prescription ?

Dans la pratique, nos motifs de prescription sont multiples et plus complexes que l'on ne croit. Elles doivent être connues, légitimes ou non, pour ne pas être dupe !

- Rassurer un patient anxieux, scientiste (confiance supérieure aux tests techniques). Deux méta-analyses récentes ont montré que « des examens prescrits pour des symptômes n'ayant qu'une faible probabilité de relever d'une pathologie organique sévère n'ont quasiment aucune efficacité en terme de réassurance, d'anxiété globale et de persistance des symptômes ». La capacité à rassurer est une compétence fondamentale du médecin, malheureusement non enseignée ni même explicitement mentionnée durant la formation initiale.
- Rassurer le médecin, confirmation « objective » d'un diagnostic de bénignité fait cliniquement,

- Convaincre un patient d'une abstention thérapeutique devant un état pathologique que l'on suppose bénin et transitoire. Démarche plus facile si présentée « dans l'attente d'un résultat »,
- Satisfaire la curiosité ou la volonté d'exhaustivité du médecin, bien qu'elle ne soit pas susceptible d'influencer la prise en charge,
- Palier à l'absence de raisonnement (bilan systématique), « on verra bien ce qui sortira », le bilan « complet » réclamé par le patient,
- La conviction de pouvoir dépister une pathologie infra clinique (NFS en systématique, VS après 65 ans),
- Les listes de biologie pré- enregistrées dans mon logiciel informatique,
- La pression des patients, de plus en plus exigeants ; et l'impression de « se couvrir » sur le plan médico-légal,
- Le lobbying promotionnel: spécialiste (PSA...)

La prescription d'un examen biologique doit résulter d'une démarche réfléchie prenant en compte:

- Le malade (information et décision partagée : PSA par exemple...),
- Son intérêt potentiel dans le cadre d'une réflexion clinique (diagnostic, dépistage, pronostic d'une maladie, thérapeutiques...),
- La fréquence de la maladie (prévalence=% sujets malades). Si la prévalence est faible, un examen positif est le plus souvent un « faux positif »,
- Sa place parmi les autres stratégies d'investigation,
- Son intérêt en terme de Se, Sp...L'examen parfait (sensibilité et spécificité de 100%) n'existe pas !
- Le bénéfice pour mon patient: connaissances sur la maladie et ses conséquences, les possibilités thérapeutiques, sécuriser la prise en charge.....

Que retenir pour notre pratique ?

Toute prescription d'examen biologique implique d'en connaître les caractéristiques et les limites dans la situation précise de sa prescription. Ces limites peuvent représenter une raison de non prescription.

Les attentes du patient doivent être prises en compte, non pour prescrire quand cela n'est pas médicalement justifié, mais pour comprendre ce que cette attente signifie pour le patient. Il faut donc chercher à la connaître.

Prescrire un examen n'est pas sans signification pour le patient. Il doit être intégré dans le contexte clinique d'ensemble. Le patient doit au cours de la consultation comprendre la signification d'une éventuelle prescription comme d'une non prescription. Son anxiété est plutôt une raison de non prescription que de prescription : non seulement souvent l'examen ne le rassurera pas, mais au contraire sa « normalité » risque parfois de majorer son anxiété.

Avoir un oeil critique sur la technique

- Vérifier une anomalie inattendue
- hyperleucocytose: tabac, à jeun, repos
- leuconéutropénie et démargination
- tube citraté dans les thrombopénies

Que disent les recommandations ? Quelques exemples

La prescription dans un cadre diagnostique académique (recommandations, référentiels...) est en principe une garantie d'utilité ! Mais attention aux limites, biais et erreurs!!

Le dosage des peptides natriurétiques, BNP et NT-proBNP :

Il est indiqué dans quelques situations spécifiques dans l'insuffisance cardiaque :

- devant des symptômes atypiques pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque,
- ou pouvant faire évoquer une décompensation chez un patient insuffisant cardiaque chronique.

Il n'est pas indiqué :

- Pour dépister une dysfonction ventriculaire gauche latente dans une population asymptomatique, que les patients soient ou non à haut risque d'insuffisance cardiaque.
- Pour établir le pronostic d'une insuffisance cardiaque chronique.
- Lorsqu'un traitement optimal a été mis en place, le dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiqué dans le cadre de l'adaptation thérapeutique.
- Devant un tableau clinique typique de décompensation cardiaque.

La surveillance des plaquettes lors d'un traitement par héparine :

Dépister une éventuelle thrombopénie immuno-allergique (risque maxi pendant les 3^{èmes} semaines).

Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm³).

Les signes évocateurs d'une TIH sont :

- aggravation ou nouvelle suspicion d'événements thrombo-emboliques veineux et/ou artériels,
- lésion cutanée douloureuse au point d'injection sous-cutanée,
- manifestation systémique anaphylactoïde.

Les situations nécessitant une surveillance plaquettaire systématique pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative :

- contexte chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée ...) actuel ou récent (dans les 3 mois),

- contexte non chirurgical / non traumatique chez des patients à risque :

- antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH > 0.1%, voire > 1%),
- comorbidité importante, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dosage plaquettaire :

- avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,
- puis 2 fois par semaine pendant 1 mois
- puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé

Les situations ne nécessitant pas de surveillance plaquettaire systématique (sauf patients à risque) :

- contexte non chirurgical / non traumatique (risque de TIH < 0.1%).

Dosage plaquettaire :

- avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,
- en cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine

Troponine et syndrome coronaire aigu (SCA) :

C'est le marqueur de nécrose myocardique le plus performant.

Le SCA est une urgence vitale : la suspicion d'un SCA peut suffire au praticien pour décider l'hospitalisation immédiate sur la base de l'interrogatoire et de l'examen clinique (et de l'ECG, s'il peut être fait). Il n'y a donc pas lieu de prescrire un dosage de troponine

La seule exception est le cas où un patient asymptomatique consulte :

- pour une douleur thoracique « suspecte » survenue plus de 72 heures auparavant ;
- lorsque l'ECG n'est pas contributif (s'il a été réalisé).

On peut alors :

- faire hospitaliser le patient ;
- ou poursuivre l'exploration en ambulatoire (consultation spécialisée immédiate).

D-dimères et thromboses veineuses profondes (TVP)

Bonne sensibilité (Se=98%) → 2 % de faux négatifs, c'est-à-dire de TVP sans élévation des D-dimères).

En revanche de faible spécificité (sd. inflammatoire, post chirurgie, sujets âgés). Un test positif ne permet pas un diagnostic en raison de la faible spécificité, avec de nombreux de faux positifs que l'on ne peut exclure qu'après EDV.

Ils sont **intéressants surtout s'ils sont négatifs.**

Les D-dimères sont un test d'exclusion chez les patients avec faible ou moyenne probabilité clinique de TVP. Ils ne sont pas un test diagnostique.

Un test négatif dans les groupes à faible ou moyenne probabilité permet d'exclure avec une sécurité suffisante une TVP, sans nécessiter d'écho-doppler veineux (EDV).

Un test négatif dans les groupes à forte probabilité ne peut conduire à se passer d'un EDV. Le risque de faux négatif, si faible en valeur relative soit-il, reste notable en valeur absolue, en raison de la forte prévalence de TVP dans ce groupe (donc inutile dans la décision thérapeutique !).

Quand faut-il faire un bilan de thrombophilie en cas de thrombose veineuse profonde (TVP) ?

Bilan sélectif en cas de:

- TVP avant 45 ans,
- TVP récidivante,
- atcd familial TVP récidivante,
- TVP avec facteur déclenchant minime ou absent, TVP dans site insolite.

Quel bilan et quand le pratiquer ? 4 semaines après arrêt du traitement anticoagulant et contraception

- NFS,

- t de Quick, TCA,
- antithrombine, protéines C et S,
- test RPCA,
- recherche AC circulants.

En cas d'anomalie une consultation hématologie est nécessaire.

Explorations biologiques thyroïdienne

Ceux qui renseignent sur le fonctionnement de la thyroïde :

- TSH : seule en 1^{ère} intention. Elle permet de détecter l'ensemble des dysfonctions thyroïdiennes avérées mais aussi infracliniques.
- Complétée en 2^{ème} intention par :
- T4L confirme l'hypo ou l'hyperthyroïdie
 - T3L, dans le cas exceptionnel de l'hyperthyroïdie à T3 si TSH basse et T4 normale. (ex. amiodarone)

- Suspicion hypothyroïdie : seul le dosage de TSH est recommandé

Si la TSH est anormale ou en cas de contradiction avec des signes cliniques évocateurs, un bilan complémentaire par dosage de la T4L (et éventuellement test à la TRH si suspicion d'une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire) est nécessaire pour préciser le diagnostic

- Suspicion d'une hyperthyroïdie : seul le dosage de TSH est recommandé

Si la TSH est anormale ou en cas de contradiction avec des signes cliniques évocateurs, un bilan complémentaire par dosage de la T4L (et éventuellement T3L si T4L normale et TSH basse) est nécessaire pour préciser le diagnostic

- Surveillance biologique d'un traitement à risque thyroïdien : seul le dosage de TSH est recommandé. Ce dosage doit être effectué à l'instauration et dans le suivi des patients prenant un traitement interférant avec la fonction thyroïdienne (amiodarone, lithium, interféron...)

- Surveillance biologique d'un patient atteint d'une hypothyroïdie, recevant un traitement substitutif, une fois l'équilibre du traitement atteint et en l'absence de pathologie cardiovasculaire : seul le dosage de TSH est recommandé une ou deux fois par an

- Surveillance biologique d'une hyperthyroïdie traitée par antithyroïdiens de synthèse (ATS) :

1/ phase d'acquisition de l'euthyroïdie : dosage de la T4L (ou de la T3L*) à partir de la 4^e semaine. L'obtention de l'euthyroïdie est affirmée par la normalisation de la T4L (ou de la T3L*), dont le dosage est répété selon la clinique. Le dosage de la TSH n'est d'aucune utilité à cette phase du traitement.

2/ phase d'entretien une fois l'euthyroïdie obtenue

- traitement par ATS seul : dosage de T4L (ou de la T3L*) À répéter pour adapter la dose des ATS en fonction des données cliniques
- traitement par ATS et hormones thyroïdiennes pour compenser l'hypothyroïdie due aux ATS : dosage de TSH et T4L (ou de la T3L*) tous les 3 à 4 mois.

* en cas d'hyperthyroïdie à T3 (pathologie exceptionnelle)

Ne pas oublier :

- la surveillance de l'hémogramme du fait de la toxicité des ATS

- la surveillance par dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow
- Surveillance biologique d'une hyperthyroïdie équilibrée après traitement par Iode radioactif ou après traitement chirurgical : seul le dosage de TSH est recommandé une fois par an

Ceux qui renseignent sur l'étiologie :

- Ac.antiTPO, signalent le caractère auto-immun d'une pathologie thyroïdienne.
- Ac.antirécepteurs de la TSH, spécifiques de la maladie de Basedow. Ils ont surtout une valeur prédictive du risque de récurrence de maladie de Basedow traitée.

Examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose non compliquée préalable à la consultation spécialisée :

- NFS-plaquettes
- Bilirubine totale, activité sérique des ASAT, ALAT, gGT, phosphatases alcalines
- Électrophorèse des protéines
- Taux de prothrombine
- Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
- Antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc
- Anticorps anti-VHC

Examens biologiques nécessaires au suivi :

- Bilirubine totale,
- ASAT, ALAT, gGT, phosphatases alcalines
- TP, albumine
- NFS-plaquettes
- alpha-foeto-protéine

Quel bilan biologique prescrire en 1^{ère} intention devant une oligo ou polyarthrite persistante ?

Pour le diagnostic positif d'une PR :

- CRP,
- Facteurs rhumatoïdes IgM,
- Anticorps anti-CCP (= anti-citrulline),

Pour le diagnostic différentiel :

- Electrophorèse des protéines
- Créatininémie + DFG
- Protéinurie-hématurie (bandelette) lupus ou à une autre connectivite, pathologie glomérulaire ou tubulaire),
- Uricémie,
- TGO, TGP
- NFS
- Anticorps anti-nucléaires (+/- recherche d'anti-ADN natifs)

Faut-il doser la 25(OH)D et quand ?

Aucune donnée ne démontre qu'un dépistage généralisé est utile. Le dosage n'est recommandé que chez des patients à risque :

- ostéoporose,
- rhumatismale inflammatoire
- pathologie endocrinienne,
- insuffisance rénale,
- malabsorption intestinale (couplé selon les cas au dosage de la parathormone sérique),
- traitement favorisant l'ostéoporose,
- ménopause précoce.

Les dosages ultérieurs relèvent du cas par cas : nécessité de doses de vit D plus importantes en cas d'obésité, de malabsorption, risque d'hypercalcémie en cas d'hyperparathyroïdie.

En dehors de ces situations particulières, la supplémentation en vit D aux doses habituelles ne nécessite aucun contrôle biologique compte tenu du risque exceptionnel de surdosage.

Quel bilan biologique prescrire pour éliminer une ostéoporose 2re ?

- Calcémie corrigée (fonction albuminémie), Phosphore (à jeun, sans hémolyse) sanguin et urines 24h
- Créatininémie+clairance
- NFS, VS
- TSH
- 25OHvitD

Si anomalie NFS, sd inflammatoire, hyperCa, fracture vertébrale → électrophorèse protides sanguins

Si bilan Ph-Ca anormal :

→ PTH (+ contrôle Ca car PTH interprétable avec Ca concomitante),

Quand faut-il prescrire une électrophorèse des protéines ?

Pas de référentiel !!

Utilité :

- syndromes inflammatoires
- suspicion de déficit immunitaire
- Recherche d'une maladie à pic monoclonal
- suspicion de maladie hématologique : anomalie de la NFS, adénopathie, splénomégalie, douleurs osseuses, hypercalcémie,
- insuffisance rénale
- certaines neuropathies

Dépistage de l'hépatite B

Quels marqueurs prescrire, pour quels objectifs ?

- ➔ Dépistage chez patients à risque : AgHBs + Ac anti-HBs + Ac anti-HBc
- ➔ Contrôle de l'immunité chez patients vaccinés : Ac anti-HBs avec titrage
- ➔ Femmes enceintes au 6^{ème} mois : Ag HBs

Comment confirmer le diagnostic de maladie de Lyme ?

A la phase primaire : l'érythème migrant est la manifestation la plus fréquente (40 à 77% des cas). Au stade d'EM récent, la plupart des patients n'ont pas d'anticorps anti-borrelia. Devant un signe clinique aussi évocateur, les recommandations européennes ne proposent pas de sérologie, d'autant que sa négativité n'exclut pas le diagnostic.

Au cours des stades ultérieurs : la maladie peut prendre des aspects très différents et non spécifiques : manifestations neurologiques (polynévrites, paralysies faciales, méningites souvent uniquement biologiques), arthritiques, plus rarement cardiaques ou cutanées. Selon l'EUCALB (*European Union Concerted Action of Lyme Borreliosis*), l'examen sérologique n'est recommandé que si les signes cliniques sont évocateurs chez un patient exposé à une morsure de tique ou s'il y a une forte incidence locale de la maladie. Le manque de spécificité des signes cliniques des phases secondaire et tertiaire et le manque de standardisation des tests sérologiques en fait un diagnostic difficile à ces stades. Il n'existe pas de marqueur d'activité de la maladie : les tests sérologiques indiquent une exposition au borellia, mais pas nécessairement une infection. En zone de forte endémie, un nombre significatif de patients asymptomatiques ont une preuve sérologique de cette exposition. Les tests Elisa utilisés ont une spécificité d'au moins 90% ; il n'y a donc pas lieu de contrôler un test négatif.

Après traitement : Le suivi de la maladie de Lyme est d'autant plus difficile que les anticorps anti-borrelia peuvent persister jusqu'à 10 à 20 ans après une maladie de Lyme traitée et que la maladie n'est pas immunisante. L'objectif du traitement n'est pas la négativation de la sérologie, mais l'éradication des *borrelia*. La difficulté d'interprétation d'une nouvelle sérologie dans ce cas fait qu'elle n'est pas recommandée.

Evaluation de la fonction rénale

Prescrire une fois par an chez les patients à risque d'insuffisance rénale chronique :

- créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- dosage de l'albuminurie sur un échantillon urinaire et exprimé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininurie (A/C, à préciser sur l'ordonnance) ou microalbuminurie chez le diabétique. Ce ratio est un marqueur du risque cardio-vasculaire.
- Ne pas oublier les autres marqueurs d'une maladie rénale chronique : hématurie, leucocyturie.

Cockcroft ou MDRD ? Ce qu'il faut savoir :

- Le Cockcroft sous-estime le DFG de 15 à 20% : c'est « notre matelas de sécurité » en pratique courante, surtout chez le sujet âgé. De plus dans le Vidal, les fiches de transparence et les RCP, toutes les études sur les médicaments concernant les précautions à prendre sont faites avec le Cockcroft.
- Le MDRD : en 2002, l'ANAES n'a pas retenu cette formule car elle nécessite, en plus du dosage de la créatinine sérique, le dosage sanguin de l'urée et de l'albumine, ce qui augmente les risques de biais. Elle surestime le DFG de 3%

Le dosage de l'albuminémie

Est interprétable qu'en l'absence de syndrome inflammatoire.

C'est la « boussole » de nos prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé. En effet du fait du nombre important de médicament ayant une forte liaison à l'albumine, une hypoalbuminémie (<38) est facteur de risque important de toxicité médicamenteuse.

Indicateur du thème

Montant moyen de biologie prescrit par patient : somme des montants remboursables de biologie prescrit/ nombre de patients ayant reçu une prescription de biologie

Evaluation semestrielle (1^{er} semestre 2014 par rapport au 1^{er} semestre 2013)