

Mémoire de Maîtrise en médecine 3459

Utilisation et utilité clinique du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires dans un contexte non-spécialisé d'hospitalisation et d'admission aux Urgences d'un hôpital général

(Use and clinical utility of rheumatoid factor and antinuclear antibodies in non-specialized hospitalisation and emergency department of a general hospital)

Étudiant

Emilien Schnetz

Tuteur

Prof. Jean Dudler, médecin-chef, Clinique de rhumatologie. HFR Fribourg - Hôpital Cantonal

Expert

Prof. Federico Balagué, médecin-chef adjoint, Clinique de rhumatologie. HFR Fribourg - Hôpital Cantonal

Lausanne, le 07.12.2016

Table des matières

Introduction	3
Background	4
Raisonnement clinique et caractéristiques techniques des tests	4
Les anticorps anti-nucléaires	6
Les connectivites	7
Lupus érythémateux systémique	7
Sclérodermie	8
Syndrome de Sjögren	9
Dermatomyosite et polymyosite	9
Performance et utilité clinique des ANA dans la pratique	10
Le facteur rhumatoïde	11
La polyarthrite rhumatoïde	11
Performance et utilité clinique du FR	12
Méthode	13
Résultats	15
Discussion	24
Conclusion	26
Bibliographie	27

Introduction

Avec le développement de la médecine, les médecins ont à disposition une palette toujours plus large de tests divers pour les aider à poser un diagnostic ou à mieux définir un pronostic. Ces tests sont de plus en plus précis, certains ciblant directement notre patrimoine génétique, d'autres des marqueurs biologiques sanguins ou d'autres encore utilisant de nouvelles techniques radiologiques ou invasives de plus en plus sophistiquées. Ces nouveautés sont issues pour la plupart des biotechnologies, pan de la médecine en pleine expansion depuis une vingtaine d'année. Ces nouveaux tests sont aussi souvent de plus en plus chers, en raison des technologies nouvelles utilisées et du rôle de l'industrie pharmaceutique dans le développement de ces nouvelles méthodes (1).

Nouvelle méthode n'est pas synonyme de parfait, et il existe aussi des résultats faussement positifs chez un individu sain ou faussement négatifs chez un patient malade. Il faut donc en connaître leurs limites et leurs caractéristiques, celles-ci étant différentes pour chaque test et variant aussi en fonction du contexte dans lequel ils sont utilisés. Ces développements mènent à certaines difficultés d'ordre pratique pour les médecins. Ils doivent faire leur choix dans une offre pléthorique, en tentant de respecter des critères d'efficacité et d'économicité. Ceci implique de se former tout au long de leur carrière afin de savoir quel test demander dans quelle situation. Ainsi, une demande d'analyse doit toujours être réfléchiée en fonction du contexte et de la situation du patient (2).

C'est dans cet environnement en progression constante qu'est née, il y a plusieurs années, le concept du « Less is more », philosophie qui cherche à nous inciter à choisir avec parcimonie et pragmatisme les tests que l'on demande : faire moins peut permettre aussi de mieux traiter les patients en évitant de faux diagnostics induits par des erreurs d'interprétation, et permet certainement de réduire les coûts inutiles. La campagne américaine « Choosing Wisely » est une conséquence pratique de ce concept. Elle propose à chaque société savante médicale de lister 5 tests inutiles ou même dangereux lorsque demandés dans une situation non-appropriée (3) : inutiles car ils n'aident pas à poser ou à préciser un diagnostic, et dangereux car ils peuvent mener à un surdiagnostic et à une consommation superflue des ressources financières limitées du système de santé.

Au vu de la multiplication des tests, de leur grande disponibilité dans nos hôpitaux et de la peur du médecin de rater un diagnostic, certains tests sont certainement demandés dans des situations peu claires, en l'absence de symptômes typiques de la maladie recherchée (4). En rhumatologie, les anticorps antinucléaires (ANA) et le facteur rhumatoïde (FR) sont deux types d'auto-anticorps présents dans le sang de patients atteints de certaines maladies auto-immunes. Des tests immunologiques de routine permettent de détecter leur présence et de les quantifier dans le sang le cas échéant. Ces tests bien connus et fréquemment demandés peuvent être d'une grande aide au diagnostic de maladies auto-immunes, mais ils ne sont vraiment utiles que lors d'une suspicion clinique élevée. Ils sont par contre totalement inutiles en dehors d'un bon contexte et peuvent certainement entraîner des coûts secondaires inutiles ou faire poser un diagnostic inapproprié en étant positifs alors que le patient n'est pas malade (5).

Ce travail se propose de regarder l'utilisation de ces tests dans le contexte non-spécialisé des Urgences et du service de Médecine interne d'un hôpital cantonal suisse de taille moyenne en évaluant la pertinence de la demande et les conséquences éventuelles de tests faussement positifs, travail qui nous permettra le cas échéant de prendre des mesures afin de favoriser une meilleure utilisation de ces tests diagnostiques (feuille de demande supplémentaire, justification obligatoire pour toute demande, etc.).

Background

Raisonnement clinique et caractéristiques techniques des tests

Avant de parler plus précisément des tests de dépistage en rhumatologie, il convient de s'arrêter sur des aspects techniques indispensables à la compréhension des implications cliniques des tests diagnostiques en général. (6–8)

Lorsqu'un médecin utilise un test au sens large du terme, il peut s'agir de la réalisation d'un dosage en laboratoire, d'une imagerie, d'un test clinique ou même d'une question anamnestique. Un test permet donc de rendre une hypothèse diagnostic plus ou moins probable selon son résultat.

Chaque test est caractérisé par différents paramètres lorsqu'il est comparé à un étalon-or (gold-standard) qui est censé être la méthode de choix pour arriver au diagnostic. Un gold-standard est souvent un examen complexe, cher et difficilement réalisable (biopsie, exploration chirurgicale, autopsie...), raison pour laquelle sont développés d'autres tests plus simples et accessibles, mais de prime abord moins bons et performants que le gold-standard.

Ces paramètres sont :

- La **sensibilité** et la **spécificité**, synthétisées par la courbe ROC (*receiver operating characteristics*)
- Les **valeurs prédictives positive** et **négative**, qui sont dépendantes de la probabilité prétest du patient d'être atteint de la maladie (et donc de la prévalence de la maladie au sein de la population dont est issu le patient). Ces valeurs sont les seules directement utiles dans la pratique clinique.

Comme le montre la **Figure 1**, un test diagnostique est soit positif (anormal) ou négatif (normal). De même, le patient peut avoir la maladie ou non. Il y a donc 4 possibilités, deux sont justes et deux fausses. Le test donne la bonne réponse s'il est positif et que la maladie est présente ou s'il est négatif et que la maladie est absente.

	Maladie +	Maladie -	Définition
Résultat du test	+ vrai positif A	faux positif B	Valeur prédictive positive $A/(A+B)$ Proportion des patients ayant la maladie parmi ceux qui ont un test positif
	C faux négatif	D vrai négatif	Valeur prédictive négative $D/(D+C)$ Proportion des patients n'ayant pas la maladie parmi ceux qui ont un test négatif
Définition	Sensibilité $A/(A+C)$ Proportion de patients avec un test positif parmi les patients ayant la maladie	Spécificité $D/(B+D)$ Proportion de patients avec un test négatif parmi les patients n'ayant pas la maladie	Probabilité a priori (prévalence) $(A+C)/(A+B+C+D)$

Figure 1. Caractéristiques d'un test et méthode de calcul

À l'aide de la **Figure 1**, de données expérimentales et de formules simples, il est possible de calculer la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative de chaque test.

- **Sensibilité** : Proportion de patients avec un test positif parmi les patients ayant la maladie. La sensibilité exprime la probabilité qu'un test soit positif si le patient est malade. Un test avec une sensibilité parfaite n'est donc jamais faussement négatif. Un tel test permet d'exclure une maladie à coup sûr (rule out).
- **Spécificité** : Proportion de patients avec un test négatif parmi les patients qui n'ont pas la maladie. La spécificité exprime la probabilité qu'un test soit négatif si le patient n'est pas malade. Un test avec une spécificité parfaite ne donne pas de faux-positif. Un tel test est très utile pour confirmer un diagnostic (rule in).
- **Courbe ROC** : Les résultats d'un test de laboratoire sont souvent des variables quantitatives (dosage d'une substance dans le sang, titre d'anticorps). Il convient de fixer une valeur-seuil (cut-off) à partir de laquelle un test est considéré comme positif. Lorsque l'on détermine la sensibilité et la spécificité pour plusieurs valeurs-seuils et qu'on les rapporte sur un graphique, on obtient la courbe ROC (*receiver operating characteristics*). Cette courbe met en relation la sensibilité et la spécificité d'un test. On remarque que lors d'un changement de valeur-seuil, il est impossible d'améliorer la sensibilité en même temps que la spécificité. Toute augmentation de la sensibilité mènera à une diminution de la spécificité et vis-versa. L'aire sous la courbe donne une information sur le rendement d'un test. Plus elle est proche de 1, meilleur est le test. Si elle est égale à 0,5, le test est inutile et le médecin peut tout autant jouer à pile ou face.

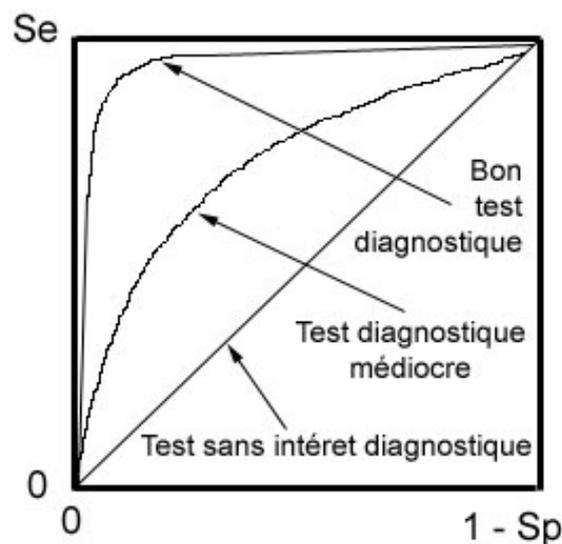


Figure 2. Courbes ROC de 3 tests avec des rendements bons, médiocres et nuls

- Valeurs **prédictives** : Ces valeurs sont celles qui intéressent réellement le clinicien. Elles permettent de connaître la probabilité qu'un patient soit malade si le test est positif et non-malade si le test est négatif. Elles sont dépendantes de la probabilité prétest, autrement dit de la prévalence de la maladie au sein de la population dont est issu le patient.
 - **Valeur prédictive positive (VPP)** : Proportion de patients malades parmi ceux avec un test positif. Exprime la probabilité que le patient soit malade si le test est positif.
 - **Valeur prédictive négative (VPN)** : Proportion de patients non-malades parmi ceux avec un test négatif. Exprime la probabilité que le patient ne soit pas malade si le test est négatif.

Ces 4 valeurs sont calculées à partir de la **Figure 1**. La sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques intrinsèques à chaque test (et aux valeurs-seuils utilisées) alors que les VPP/VPN

sont dépendantes de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie dans la population dont est issu le patient.

Si la prévalence est haute, la VPP sera très élevée, alors que la VPN sera faible. Un test positif est donc quasi synonyme de maladie. Par contre, même avec un test négatif, un patient a encore une probabilité relativement élevée d'avoir la maladie.

Lorsque la prévalence est basse, c'est le contraire. La VPP est basse et la VPN est élevée. Un test sera donc plus utile s'il est négatif (exclusion de la maladie) que s'il est positif (ne confirme pas la maladie).

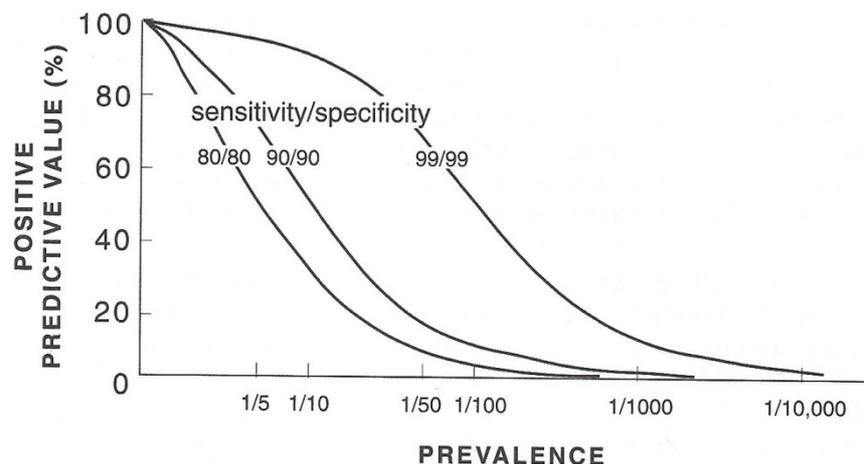


Figure 3. Impact de la prévalence sur la VPP de 3 tests avec des caractéristiques différentes

Finalement, il ne faut jamais oublier que ces paramètres calculés correspondent à un set particulier d'expériences avec une définition donnée de la maladie et un type spécifique de contrôles, paramètres pas nécessairement généralisables à toutes les situations. Les sensibilité et spécificité publiées d'un test pourront être particulièrement impressionnantes, mais peut-être totalement inutiles en pratique quotidienne si ces chiffres sont définis pour des maladies très avancées et en comparaison à des individus jeunes en parfaite santé, contexte ne correspondant pas dans le cas présent à l'utilisation quotidienne du test par exemple.

Les anticorps antinucléaires (ANA) (9,10)

Les ANA sont des anticorps dirigés contre des antigènes du noyau cellulaire, plus précisément contre les nucléoprotéines, des protéines entourant l'ADN ou l'ARN. Ils peuvent être présents lors de multiples maladies auto-immunes, regroupées sous le nom de connectivites avec le lupus érythémateux systémique (LES), la maladie de Sjögren et la sclérodermie qui en sont les principaux représentants. Il est important de noter que ces anticorps ne sont la plupart du temps pas responsables de la pathogenèse, mais plutôt des marqueurs associés à ces maladies. Leur présence permet de confirmer une maladie s'ils sont très spécifiques et de l'exclure s'ils sont très sensibles.

Deux méthodes sont utilisées pour la détection des ANA. L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la plus ancienne. Cette technique a permis la découverte des ANA dans les années 50 dans le cadre de recherche sur le LES (11). Elle consiste à mettre en contact le sérum du patient avec des cellules perméabilisées et fixées sur une lame de microscope. Si le sérum contient des ANA, ceux-ci se fixent sur le noyau des cellules. Ces anticorps fixés sur les noyaux sont alors révélés par un deuxième anticorps anti-immunoglobulines (anti-IgG), lui-même conjugué à un marqueur fluorescent pour permettre son observation directe avec un microscope dédié. Le résultat du test est exprimé par une dilution, ou titre, valeur correspondant à la dilution à laquelle la fluorescence n'est plus visible au microscope. Un titre de 1/40 montre donc une concentration plus faible d'ANA dans le sérum qu'un titre de 1/320.

Cette méthode est réputée sensible, mais peu spécifique (12). En effet, les anticorps détectés peuvent avoir pour cible une multitude d'antigènes différents dans le noyau, antigène pas nécessairement lié à une pathologie. La spécificité et sensibilité de cette méthode sont aussi fortement opérateur dépendant. En effet, comme elle repose sur l'évaluation microscopique de noyaux fluorescents, l'expérience et l'habileté de l'opérateur peut faire varier les résultats. Néanmoins, cette méthode reste un bon moyen de dépistage des maladies auto-immunes au vu de sa bonne sensibilité. Finalement, l'aspect et le pattern de la fluorescence observée peuvent être différents en fonction de la cible antigénique, information aussi utile au clinicien en raison de l'association de certains patterns avec des maladies particulières. Ces patterns ne sont pas toujours aisés à caractériser pour l'opérateur et il en existe grossièrement 3 types : homogène, moucheté et nucléolaire correspondant à plusieurs sous-types d'ANA qui ciblent des antigènes différents du noyau.

Les sous-types d'ANA sont très utiles pour préciser le diagnostic de connectivite (13). Il en existe beaucoup et de nouveaux sous-types sont régulièrement découverts. Nous n'allons pas les revoir tous en détail, notre étude s'intéressant seulement à la recherche d'ANA au sens large par IFI (14). Il est néanmoins important de savoir qu'il existe une méthode pour les détecter spécifiquement : l'ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Elle consiste à mettre en contact le sérum du patient avec cette fois des antigènes spécifiques et bien caractérisés du noyau cellulaire. Les éventuels auto-anticorps dirigés contre l'antigène testé sont aussi révélés par un anticorps anti-IgG fluorescent. Ces tests sont plus spécifiques, mais moins sensibles que la détection d'ANA par IFI (15).

Les connectivites (16)

Avant de parler des performances techniques des tests décrits plus haut, il est important de faire un survol des maladies auto-immunes dont le dépistage se fait par une détection d'ANA, en se concentrant sur les moyens de les diagnostiquer. Les connectivites étant des maladies complexes et polymorphes, il existe pour chacune d'elle une classification ad hoc (17).

Lupus érythémateux systémique (LES)

Le lupus érythémateux systémique, ou disséminé, est une maladie inflammatoire auto-immune rare (prévalence entre 0.02 et 0.15 % aux USA (18,19)). Son étiologie est inconnue, mais des interactions entre des susceptibilités génétiques et l'environnement endogène ou exogène (infections, hormones, toxines, exposition au soleil, etc.) sont probables. Il est de loin le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer (8-9/10), mais peut le retrouver à tous les âges. La pathogenèse n'a pas encore été totalement élucidée. Des auto-anticorps seraient produits en réaction à des antigènes nucléaires en circulation, auto-anticorps qui conduiraient à la formation de complexes immuns anticorps-antigènes qui se déposeraient dans les tissus et engendreraient la maladie. Il existe 4 formes de lupus, le lupus érythémateux systémique (LES), le lupus cutané chronique, le lupus cutané subaigu et le lupus médicamenteux. Les symptômes du LES sont multiples, systémiques et multi-organiques, alors que les lupus cutanés chronique et subaigu ne se manifestent qu'au niveau de la peau. Le lupus médicamenteux est lié à l'introduction d'un nouveau médicament (hydralazine, procainamide,...) et disparaît avec son arrêt.

Au vu de la nature polymorphe du LES, le diagnostic de cette maladie est un challenge pour un médecin. Des critères de la maladie ont été développés à l'origine pour les besoins de la recherche et sont utilisés fréquemment en pratique clinique comme moyen diagnostique, même s'ils n'ont pas été validés dans cette utilisation. Ces critères ACR (American College of Rheumatology) ont été publiés en 1982 (20), révisés en 1997 (21) et sont divisés en 7 critères cliniques et 4 critères biologiques. Il en faut minimum 4 pour pouvoir confirmer un LES (sous réserve d'une classification destinée à l'origine à la recherche et dont la révision n'a jamais été validée scientifiquement).

D'autres tests que ceux contenus dans les critères ACR peuvent être utilisés pour diagnostiquer un LES, comme une biopsie rénale ou une baisse du taux de complément dans le sang.

Critères ACR du LES (1997)	
<p>Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée malarique • Éruption cutanée discoïde • Photosensibilité • Ulcérations buccales • Arthrite (non-érosive, 2 articulations ou plus) • Sérosite (Pleurite, péricardite) • Atteinte rénale (protéinurie persistante, cylindres cellulaires) • Atteinte neurologique (convulsions, psychose) 	<p>Critères biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte hématologique <ul style="list-style-type: none"> ○ Anémie hémolytique, ○ Thrombocytopénie, ○ Leucopénie, ○ Lymphocytopénie • Atteinte immunologique (anticorps anti-dsDNA, anti-SM, anti-phospholipides) • Anticorps antinucléaire à taux anormaux

Au vu d'une classification révisée non validée scientifiquement, une nouvelle classification du LES, appelée SLICC est publiée en 2012 (7). Elle repose sur 11 critères cliniques et 6 immunologiques. Le but de cette nouvelle classification est de corriger les imperfections de l'ACR. En particulier, un patient pouvait être classé comme malade en ne présentant que des critères cliniques et aucun auto-anticorps. Pour être classé comme malade, il faut avec la SLICC au minimum 4 critères, dont 1 clinique ET 1 immunologique au moins. De plus, une néphrite lupique (diagnostiquée par biopsie rénale) accompagnée d'ANA est suffisante pour classer un patient comme atteint de LES.

Cette classification est validée scientifiquement. Elle est plus sensible (97% versus 83% $p < 0.0001$), mais moins spécifique (84% versus 96% $p < 0.0001$) que celle de l'ACR. Elle permet aussi de diminuer le nombre de classifications erronées, c'est-à-dire de personnes souffrant d'une autre connectivite qui sont diagnostiqués comme atteints de LES.

À noter que cette classification SLICC n'est pas validée dans un but de diagnostic, mais dans un but de classification dans un contexte de recherche.

Le lupus médicamenteux est caractérisé par une maladie lupique à l'ajout d'un nouveau médicament. La présence d'anticorps anti-histones (un sous-type d'ANA) est obligatoire et assez spécifique pour attester de la présence de cette forme de lupus.

Sclérodermie

La sclérodermie est une maladie qui englobe toute une série de syndromes auto-immuns chroniques associés à une vasculopathie des petits vaisseaux, une production d'auto-anticorps et une dysfonction des fibroblastes menant à une fibrose cutanée et parfois viscérale. La sclérodermie systémique peut être séparée en 2 types cliniques selon le type d'atteinte cutané, la sclérodermie limitée (ou CREST) et la sclérodermie diffuse, cette dernière touchant aussi la peau proximale aux coudes et aux genoux.

Le CREST est un acronyme des symptômes de la maladie : calcinose cutanée, syndrome de Raynaud, trouble de la motilité de l'œsophage (*oesophageal dysmotility*), sclérodactylie et tégangiectasie.

Outre la peau, la sclérodermie atteint de nombreux organes, parmi lesquels le cœur, les articulations, les reins, les vaisseaux sanguins, le tube digestif et les poumons. L'atteinte pulmonaire mène à une maladie interstitielle du poumon et/ou à une hypertension artérielle pulmonaire qui est actuellement en grande partie responsable de la mortalité (40-60% à 10 ans).

Comme il n'existe pas de test prouvant la présence ou l'absence d'une sclérodermie, un système de classification avec des critères a été mis en place. Jusqu'en 2013, la référence était la classification de 1980 de l'ACR (22). Cette classification présentait l'inconvénient de ne pas tenir compte de l'évolution des méthodes diagnostiques (nouveaux auto-anticorps et capillaroscopie du lit unguéal)

et de rater un certain nombre de sclérodémie limitée et de sclérodémie diffuse précoce. En 2013, une nouvelle classification de la sclérodémie est publiée par un groupe d'expert américano-européen (ACR/EULAR) (23). Elle utilise 8 critères avec un système de point pour permettre de classer un patient comme atteint de sclérodémie s'il en a le nombre requis. L'épaississement cutané digital bilatéral proximale à l'articulation métacarpophalangienne suffit à poser le diagnostic.

S'il est absent, on utilise les 7 autres critères de la classification : épaissement cutané digital, lésion de l'extrémité digitale, télangiectasies, capillaires anormaux du lit unguéal, maladie interstitielle pulmonaire et/ou hypertension artérielle pulmonaire, phénomène de Raynaud, auto-anticorps spécifiques à la sclérodémie (24).

Cette nouvelle classification est plus sensible (91% versus 75%) et plus spécifique (92% versus 72%) que celle de l'ACR 1980 lorsqu'elle est comparée au gold-standard. Dans les maladies rhumatologiques, celui-ci est fréquemment un consensus d'experts. Il faut toutefois être conscient que cette classification a comme but de déterminer quels patients peuvent être inclus dans des études sur la sclérodémie. Ce ne sont donc pas des critères diagnostics, même s'ils sont souvent utilisés en tant que tel dans la pratique. Ils sont plus standardisés et moins inclusifs que le diagnostic clinique du clinicien.

Syndrome de Sjögren (25,26)

Le syndrome de Sjögren est caractérisé par une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire des glandes exocrines, plus particulièrement des glandes salivaires et lacrymales, conduisant à un syndrome sec. Environ 70% des patients présentent aussi une atteinte extraglandulaire qui peut être grave, touchant le poumon (syndrome obstructif, pneumonie lymphocytaire interstitielle, etc.) les articulations (polyarthrite symétrique distale non-érosive) et le rein (acidose tubulaire distale, insuffisance rénale,...). Une vasculite peut aussi apparaître au décours de la maladie et le lymphome est une complication sévère possible d'un syndrome de Sjögren.

Ce syndrome a une prévalence d'environ 0,5%, ce qui en fait la connectivite la plus fréquente si on exclut la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche préférentiellement les femmes (9-1) et apparaît souvent aux environs de l'âge de 50 ans.

Il faut distinguer le syndrome de Sjögren primaire du secondaire : le Sjögren primaire est une maladie à part entière, tandis que le Sjögren secondaire se retrouve associé à d'autres connectivites ou maladies auto-immunes d'organe (LES, sclérodémie, syndrome de Sharp, cirrhose biliaire primitive, thyropathies auto-immunes,...). Un syndrome sec n'est pas toujours synonyme d'un syndrome de Sjögren et beaucoup de causes peuvent en être responsables (médicaments psychotropes, vieillissement, radiothérapie, etc.). Le diagnostic est difficile, car le syndrome sec est inconstamment présent et peut être tardif. Il existe donc une classification d'un consensus américano-européen publiée en 2002 (27) et qui améliore les classifications précédentes.

Dermatomyosite et polymyosite (DM et PM)(28,29)

La dermatomyosite et la polymyosite sont deux myopathies auto-immunes idiopathiques caractérisées par une faiblesse musculaire proximale symétrique d'apparition insidieuse. Des atteintes extramusculaires ne sont pas rares, touchant le système digestif, cardiaque, pulmonaire, cutané ou articulaire. Ces maladies sont excessivement rares, si bien qu'une incidence est difficile à calculer, celle-ci se trouvant entre 2-7 cas par million et par an.

Si les tableaux cliniques des 2 maladies sont assez proches, les processus immunologiques sous-jacents sont différents et n'impliquent pas les mêmes types de cellules immunitaires.

L'on retrouve dans les 2 maladies une faiblesse musculaire proximale symétrique, des enzymes musculaires sériques augmentés, un examen EMG anormal et finalement une biopsie musculaire démontrant une myosite avec une infiltration lymphocytaire anormale. L'atteinte cutanée distingue la dermatomyosite avec des manifestations hautement caractéristiques comme les papules de Gottron, un rash héliotrope ou les « mains de mécanicien ». Des ANA sont aussi présents chez 80% des patients, dont les sous-types sont les anti-Mi1 et anti-Mi2, présent plutôt chez les patients

atteint de DM. Des anticorps anti-aminoacyl-ARNT-synthétase (anti-JO1 le plus fréquemment) sont aussi présents dans 10-30% des cas de PM, ces auto-anticorps donnant toutefois plutôt une immunofluorescence cytoplasmique.

Performance et utilité clinique des ANA dans la pratique (12)

Le contexte étant posé, nous pouvons nous intéresser à l'utilité clinique du test de détection d'ANA pour les connectivites.

De nombreuses études ont déjà été menées sur le sujet, que cela soit dans un seul centre de référence hospitalier (30) ou dans le contexte de patients référés par des médecins de la communauté pour un test ANA positif (4). Elles montrent des résultats semblables, résumés dans le tableau ci-dessous.

	Sensibilité(12) %	Spécificité(12) %	VPP(4) %	VPN(30) %
LES	93	57	2	100
Sclérodémie systémique	85	54	9	97
Syndrome de Sjögren	48	52		
Polymyosite/dermatomyosite	61	63		

Tableau 1. Caractéristiques du test de dépistage d'ANA par IFI selon la connectivite

On peut voir que la sensibilité d'un test ANA positif est assez bonne pour le LES, mais par contre relativement mauvaise pour les autres connectivites. Du point de vue de la spécificité, les ANA étant présents dans plusieurs maladies, elle est aussi plutôt mauvaise. Si l'on considère la détection par ELISA de sous-types d'ANA, la spécificité est meilleure, mais bien sûr au détriment de la sensibilité. C'est pourquoi il est vivement conseillé dans la démarche diagnostique de ne jamais commencer directement par une détection de sous-types d'ANA par ELISA, mais par une IFI (3,31).

Les maladies rhumatologiques et les connectivites en particulier sont des maladies relativement rares et la prévalence de ces maladies dans la population générale est très faible. Selon les règles statistiques expliquées précédemment, une prévalence faible implique une valeur prédictive positive faible dans une population non sélectionnée, même si le test est quasiment parfait avec 99% de sensibilité et 99% de spécificité (ce qui n'est pas le cas des ANA). Un résultat positif n'implique donc que très rarement la présence d'une maladie rhumatologique. De plus, environ 10% de personnes saines présentent des ANA positifs, bien qu'à faible titre, proportion qui augmente avec l'âge (5,32). En effet, dans une population de 1000 personnes non-sélectionnées, environ 1 personne aura un LED avec un test ANA positif en acceptant une prévalence de 1 :1000, mais surtout 100 personnes auront un test ANA faussement positif en l'absence d'une quelconque maladie. On voit bien avec cet exemple que le risque de faux-positif est très élevé. Il est donc essentiel de ne demander un test que si la suspicion clinique est élevée, sous peine de résultats difficilement interprétables (33), en sélectionnant des patients réellement suspects d'avoir la maladie en fonction de l'anamnèse et d'un examen clinique approfondis.

Il est aussi indispensable de prendre en compte le titre des ANA dans l'interprétation des résultats. Si l'on considère une courbe ROC, on se rend compte que la spécificité augmente et que la sensibilité diminue lorsque le cut-off diminue. En pratique, cela signifie que si l'on considère comme positif un cut-off à 1/160 à la place de 1/40, on diminue le risque de faux-positif. On prendrait par contre le risque de rater un diagnostic. Néanmoins, l'étude d'Abeles et al (4) démontre qu'il est très rare que des titres inférieurs à 1/160 soient liés à une connectivite et un cut-off encore plus élevé, par exemple 1/640, améliorera la valeur prédictive positive du test, même si celle-ci restera faible, à environ 27%.

Un rôle de contrôle important devrait aussi être joué par le laboratoire qui effectue les analyses. Il doit aider le clinicien dans l'interprétation des résultats et ne pas procéder à des analyses non-demandées par le médecin. En effet, certains laboratoires procèdent à des tests élargis comprenant

directement des ELISA pour les sous-types d'ANA, alors que ceux-ci ne sont indiqués qu'en 2^e intention (31,34)

Finalement, il faut se rappeler qu'un test faussement positif n'est pas anodin (35–37). Il engendre de l'anxiété pour le patient, un risque de surdiagnostic et de traitement inutile. Selon une étude de Narain et al(36), sur 137 patients avec un test ANA positif, mais sans connectivité, 39 ont été traités par de hautes doses de corticoïdes avec tous les effets secondaires que cela implique. Des dépenses inutiles sont aussi effectuées, que ce soit en examens complémentaires de laboratoire ou par des demandes de consultations spécialisées.

Le facteur rhumatoïde (FR)

Le facteur rhumatoïde est un auto-anticorps présent dans une multitude de maladies auto-immunes. Le FR est une immunoglobuline, la plupart du temps de type IgM (des IgA et IgG existent aussi) dirigée contre la partie Fc des IgG (10). Il existait auparavant 2 moyens de le détecter : le test au latex et la réaction de Waaler-Rose. Des techniques plus modernes sont maintenant utilisées, qui sont l'ELISA et la néphélométrie. La néphélométrie permet de détecter aussi bien les FR-IgA, que les FR-IgM et les FR-IgG. Elle détermine la quantité de FR dans le sérum par mesure de la turbidité de la solution après précipitation (38).

La polyarthrite rhumatoïde (PR)(16,39)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire, systémique, chronique et qui se manifeste principalement par une atteinte articulaire caractérisée par sa chronicité et son évolutivité. L'origine reste inconnue, même si des prédispositions génétiques et l'exposition à des facteurs de risques environnementaux (tabac, virus, etc.) jouent un rôle prépondérant (40).

La prévalence de la PR est d'environ 1%, ce qui en fait la maladie rhumatologique auto-immune la plus fréquente. Elle se retrouve principalement chez les femmes (2-3 femmes pour un homme) entre 45 et 65 ans, avec un pic plus tardif (> 65 ans) chez les hommes (41).

Les manifestations articulaires de la PR sont une raideur matinale et des synovites périphériques, symétriques et chroniques qui peuvent mener à des déformations (surtout de la main) extrêmement handicapantes. C'est pourquoi un diagnostic et un traitement précoce sont indispensables pour maintenir une bonne qualité de vie pour le patient (42).

La PR est une maladie systémique avec de possibles manifestations extra-articulaires, comme une fibrose pulmonaire, des nodules rhumatoïdes sous-cutanés et un syndrome de Sjögren secondaire (syndrome sec), ainsi que des complications extra-articulaires, par exemple une subluxation atlanto-axiale, une anémie inflammatoire, un infarctus du myocarde ou encore un lymphome (43), complications plutôt liées au syndrome inflammatoire.

Comme la PR est une maladie syndromique, elle a eu le droit à de multiples systèmes de classification, le plus utilisé étant la classification ACR révisée et publiée en 1987 (44). Cette classification a une sensibilité et une spécificité de respectivement 92% et 89%. Le patient doit avoir au moins 4 critères sur 7 pour être considéré comme atteint de PR. Les critères sont les suivants : raideur matinale durant au moins 1 h, arthrite touchant au moins trois articulations, arthrite touchant les articulations de la main, arthrite symétrique, nodules rhumatoïdes, facteur rhumatoïde sérique et changements radiographiques typiques avec érosions ou ostéopénie périarticulaire non équivoque.

En 2010 est publiée une nouvelle classification qui tente de corriger un défaut de celle de 1987. Il s'agit de la classification ACR/EULAR (45). Elle permet de diagnostiquer une PR dans une phase plus précoce que celle de 1987, qui reposait sur des critères d'une atteinte plutôt tardive de la maladie. C'est un développement important dans la prise en charge de la PR, car l'on sait qu'un traitement précoce est indispensable au maintien de la capacité fonctionnelle du patient (46).

Selon l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR), révisés en 2010.	
Articulations touchées (0-5)	Score
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses non comptées)	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Tests sérologiques (0-3)	
FR négatif ET anti-CCP négatif	0
FR faible OU anti-CCP à faible titre	2
FR élevé (> 3 x seuil) OU anti-CCP à titre élevé	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Paramètres inflammatoires (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

Tableau 2. Critères de classification 2010 de la polyarthrite rhumatoïde selon ACR/EULAR, tableau tiré de la référence (10).

Pour être classé comme atteint de PR, un patient doit avoir un score égal ou supérieur à 6. Un score inférieur est classé comme polyarthrite probable. À noter que cette classification ne peut être appliquée que dans une population-cible précise, celle de patients présentant au moins une synovite clinique. Elle permet aussi de tenir compte du titre de FR dans le sang, un haut titre étant prédictif d'une maladie plus active et plus sévère (47).

Performance et utilité clinique du FR

Le FR est le marqueur principal demandé lors de la recherche d'une PR, avec les anticorps anti-CCP. Il a néanmoins des limitations non négligeables qu'il faut connaître pour en faire bon usage.

Tout d'abord, le FR n'est pas spécifique à la PR. Un taux anormal de FR peut être présent dans d'autres maladies, comme le syndrome de Sjögren (75-95%), les cryoglobulinémies (40-100%) ou encore le LED (15-35%). Il peut aussi être présent dans la sarcoïdose, la fibrose interstitielle pulmonaire chronique, des maladies infectieuses chroniques (syphilis, tuberculose, brucellose,...), virales (hépatites virales, EBV, grippe,...) ou parasitaire (malaria, trypanosomiase,...)(48).

On retrouve aussi dans 5-10% de la population saine un taux de FR anormalement élevé (49). Pour finir, environ 20-30% des patients présentant une PR clinique avérée n'ont pas de FR à taux anormal (50), forme de PR appelée séronégative.

Selon une méta-analyse compilant plusieurs études, la sensibilité et la spécificité du FR pour le diagnostic d'une PR est de 69% et 85% (51). Un FR positif ne permet donc pas de conclure à une PR et un FR négatif ne permet pas d'en exclure une. Comme pour les ANA, il faut augmenter la valeur prédictive positive de ce test en sélectionnant avec soin les patients qui pourront bénéficier d'un test FR, c'est-à-dire ceux qui présente la plus forte probabilité prétest d'être atteint de PR (52). Cela permet d'en augmenter la valeur prédictive positive. Il faut éviter de demander des dosages de FR chez des personnes ne présentant pas de signes ou symptômes spécifiques de PR, comme des douleurs généralisées d'une fibromyalgie, des lombalgies chroniques ou une fatigue inhabituelle.

Selon la courbe ROC, le meilleur cut-off pour la valeur de FR est à 19 IU/ml (20 est usuellement utilisée dans les laboratoires) (53).

Même si ce sujet sort du cadre de ce travail de master, on ne peut pas parler d'auto-anticorps et de PR sans mentionner l'existence des anticorps anti-CCP. Ces anticorps de découverte récente ciblent des résidus citrullinés des protéines cellulaires. Les anti-CCP ont la même sensibilité que le FR, mais sont plus spécifiques (90-95%)(47). Ils sont à la fois diagnostic et pronostic, un haut taux étant corrélé à une plus grande sévérité de la PR (54). Leur utilité clinique est avérée et il est conseillé de les demander en combinaison avec le FR, tout en gardant à l'esprit que certains patients atteints de PR resteront séronégatifs pour les 2 tests et qu'il n'apparaît pas plus précocement que le FR dans l'évolution de la maladie (10,55-57). Toutefois, et une fois de plus, leur utilité n'est avérée que dans un contexte adéquat et pas pour le screening d'une population générale.

Méthode

Afin d'évaluer l'utilisation de ces tests, la pertinence des demandes et les conséquences éventuelles de tests faussement positifs dans un contexte non-spécialisé, les demandes de recherche d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde (FR) du laboratoire de l'HFR Fribourg – Hôpital Cantonal sur une période de 3 ans (2013-2016) ont été évaluées.

Les demandes émanant d'autres hôpitaux, ou directement de spécialistes (rhumatologues, pneumologues, etc.) ont été exclues et uniquement les demandes émanant des Urgences et du service de Médecine interne de l'HFR Fribourg – Hôpital Cantonal ont été retenues.

Pour chaque demande retenue, le dossier électronique du patient au moment de l'admission a été revu pour permettre une classification de la demande en l'une des trois catégories suivantes : demande appropriée, demande discutable et demande inappropriée selon des critères prédéfinis découlant de l'étude de la littérature sur les tests évalués (cf. tableau 3).

Dans tous les cas de demandes inappropriées, mais uniquement en cas de résultats positifs, positivité définie par les critères du laboratoire de l'hôpital, pour les demandes appropriées, les diagnostics rhumatologiques ou pertinents à l'examen ont été extraits du dossier. Pour les demandes inappropriées, une recherche des éventuels examens supplémentaires demandés et directement liés à ce résultat (consultation spécialisée, bilan immunologique plus extensif, imagerie, etc.) a également été réalisée.

Les résultats sont présentés de manière descriptive sous forme de distribution par type de demande, âge et motifs des demandes. Finalement, un calcul de la valeur prédictive positive des tests en fonction du type de demande a été réalisé.

Critères cliniques de demande appropriée de FR	Critères cliniques de demande appropriée d'ANA
<ul style="list-style-type: none"> • Suspicion de polyarthrite rhumatoïde <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuméfaction de 3 articulations ou plus ○ Tuméfaction articulaire au niveau des mains ○ Tuméfaction articulaire symétrique ○ Raideur matinale de plus de 30 min ○ Durée de plus de 6 semaines des symptômes ○ Sclérite ○ Nodules cutanés • Pneumopathie fibrosante isolée • Purpura cryoglobulinémique • Syndrome de Sjögren <ul style="list-style-type: none"> ○ Xérophtalmie, xérostomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspicion de connectivite • Lupus érythémateux systémique <ul style="list-style-type: none"> ○ Arthrite ○ Sérosite ○ Atteinte cutanée (rash malaire, rash discoïde, photosensibilité, ulcères oraux) ○ Atteinte hématologique (anémie hémolytique, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie) ○ Atteinte rénale (protéinurie, hématurie, hémoglobinurie) • Sjögren <ul style="list-style-type: none"> ○ Xérophtalmie, xérostomie • Sclérodémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Atteinte cutanée (sclérodactylie, ulcères digitaux) • Polymyosite/dermatomyosite <ul style="list-style-type: none"> ○ Faiblesse musculaire proximale <p>Hépatites auto-immunes</p>

Raison douteuse de demande de FR (FR présent dans ces maladies, mais n'aide pas au diagnostic)	Raisons douteuses de demande d'ANA (ANA présents dans ces maladies, mais n'aide pas au diagnostic)
<ul style="list-style-type: none"> • Macroglobulinémie de Waldenström • Infection chronique (Syphilis, lèpre, brucellose, tuberculose,...) • Infection virale (hépatite virale, EBV,...) • Infection parasitaire (malaria, schistosomiase, trypanosomiase...) • Sarcoïdose • Hépatite chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérose en plaques • Purpura thrombocytopénique idiopathique • Maladie thyroïdienne auto-immune
Critères cliniques de demande inappropriée	
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs généralisées • Lombalgies chroniques • Céphalées chroniques • Fatigue • Douleurs articulaires sans synovite • Syndrome inflammatoire isolé sans critère de temps • Douleurs articulaires mécaniques unilatérales (épaule, genou, etc.) • Bilan immunologique sans élément suggestif d'une maladie systémique (neurologie, cardiologie, pneumologie) • Répétition d'un test chez un patient connu ou déjà diagnostiqué pour une connectivite ou une PR avec un test positif à disposition dans le dossier électronique 	

Tableau 3. Classification des critères cliniques appropriés/douteux/inappropriés pour des demandes d'analyse immunologique.

Résultats

Sur la période du 01.01.2013 au 01.01.2016, 2497 demandes d'analyses pour la recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) et 1638 demandes de détermination du facteur rhumatoïde (FR) ont été faites auprès du laboratoire de chimie clinique de l'HFR Fribourg – Hôpital Cantonal pour un coût global légèrement supérieur à CHF 100'000.

Pour les ANA, 536 demandes ont été retenues pour cette étude, 446 concernant le service de médecine interne et 90 les Urgences. Dix de ces demandes ont été exclues de l'analyse, les dossiers n'étant pas disponibles sous forme électronique, alors que 1961 demandes provenaient d'autres hôpitaux de la région (346), d'autres médecins ou services de diverses spécialités de l'hôpital (894) ou de la Clinique de rhumatologie (721).

Pour le facteur rhumatoïde, 286 demandes ont été analysées avec 227 demandes émanant du service de médecine interne et 59 des Urgences. À nouveau, 7 dossiers n'ont pas pu être évalués en raison de l'absence de dossier électronique, alors que les 1352 demandes non retenues provenaient d'autres hôpitaux de la région (342), d'autres médecins ou services hospitaliers (536) ou de la Clinique de rhumatologie (474).

Les anticorps antinucléaires (ANA)

Sur les 526 analyses d'ANA effectuées pour le service de médecine interne ou les Urgences, 246 déterminations étaient positives (47%), dont la vaste majorité à des titres bas avec 5% des examens positifs avec un titre > 1/320.

Le détail de la répartition des résultats est donné dans le tableau 4 ci-dessous.

Titre d'ANA	Nb de patient (Total = 526)	Nb de patient avec maladie liée aux ANA	VPP d'un test ANA + avec ce titre comme cut-off (%)
Négatif pour le labo	280	9	
≥ 1/80	246	16	6
≥ 1/160	106	11	10
≥ 1/320	35	9	25
≥ 1/640	14	6	43
≥ 1/1280	8	4	50
≥ 1/2560	3	2	67

Tableau 4. Répartition des titres d'ANA et valeur prédictive positive d'un dépistage ANA + en fonction du titre.

Le taux de positivité est globalement faible et la VPP est en générale mauvaise pour le testing des ANA. Même avec le cut-off utilisé en la pratique clinique de 1/160 plutôt que 1/80, la VPP reste très faible, de l'ordre de 10%. La VPP devient plus intéressante à des cut-off de 1/640 ou même 1/1280, si on accepte un rendement de seulement 1.1 %, respectivement 0.7 % à ces titres.

Si l'on prend un cut-off à 1/160, la sensibilité du test de dépistage d'ANA dans notre étude est de 60% et sa spécificité de 95%. La sensibilité est plus faible que la valeur retrouvée dans la littérature, alors que la spécificité est meilleure. Ceci est probablement dû à une valeur de cut-off plus élevée que dans les études considérées (12).

Globalement, seulement 51,5% des demandes (271) concernaient des femmes, taux qui peut paraître faible du fait que les connectivites touchent très majoritairement les femmes. De même, les connectivites touchent avant tout des femmes jeunes, entre 25 et 55 ans, et la plupart des déterminations ont été faites chez des patients plutôt âgés, population avec une probabilité plus basse de connectivites. On voit d'ailleurs dans le tableau 5 que la valeur prédictive positive décroît avec l'augmentation de l'âge du patient, observation qui tient aussi du fait que si l'incidence des connectivites diminue avec l'âge, la prévalence des ANA chez des individus sains augmente par contre fortement avec l'âge. Plus le patient est âgé, plus le risque d'obtenir un faux-positif est élevé avec comme corollaire des demandes plus « inappropriées ».

Classes d'âge	Nb de demandes (Total = 526)	Patients ANA +	Nb de vrai positif	Valeur prédictive positive
0-40	116	3	2	67
40-70	244	9	3	33
70 et plus	166	15	4	27

Tableau 5. Nombre de demandes et valeur prédictive positive selon la classe d'âge. (pour le nombre de patients ANA + et le calcul de la VPP, il n'est tenu compte que des nouveaux diagnostics de maladie à ANA et les tests répétés chez des patients séropositifs connus et déjà diagnostiqués ont été exclus)

Malheureusement, comme suspecté, la vaste majorité des demandes peut être jugée comme inappropriée puisqu'elles représentent 67% des demandes (355 sur 526) avec une influence majeure sur la valeur prédictive positive du test comme le montre le tableau 6. Le test est utile lorsque le patient présente des signes ou symptômes compatibles avec une connectivite, c'est-à-dire une probabilité prétest raisonnable, alors que la valeur du test est vraiment mauvaise lors d'une demande inappropriée.

Type de demande	Nb de patient (Total = 526)	Nb de patient avec ANA + \geq 1/160	Nb de patient avec maladie liée au ANA	VPP d'un test ANA + (%)
Demande appropriée	144	13	9	69
Demande inappropriée	355	13	0	0
Demande discutable	27	1	0	0

Tableau 6. Valeur prédictive positive d'un dépistage ANA + avec cut-off à 1/160, selon le type de demande : appropriée, inappropriée ou discutable

La catégorie discutable a été créée pour certaines maladies qui peuvent présenter des ANA, mais dont le dépistage n'aide pas au diagnostic et n'entre dans aucun critère de ces maladies. Ces maladies sont le purpura thrombocytopenique idiopathique, la sclérose en plaques et les dysthyroïdies auto-immunes. Dans notre étude, le diagnostic de ces maladies n'a jamais été posé avec un test ANA +, ce qui démontre l'inutilité d'un dépistage dans ces cas-là. Ils n'ont pas été pris en compte dans les calculs des tableaux et graphiques.

Demandes appropriées

Dans notre étude, le concept de « demande appropriée » est assez permissif puisqu'il suffit qu'un seul critère, ou élément suggestif, soit présent pour que la demande soit considérée comme appropriée. Malgré tout, le nombre de demandes inappropriées reste tout de même fortement

supérieur à celui des demandes jugées comme appropriées (144 vs 355). Par contre, comme on peut s’y attendre, le rendement est nettement meilleur.

Les atteintes d’organes classiques des connectives (reins, arthrite, sérosite, atteinte hématologique et cutanée) représentent la vaste majorité des motifs de demandes avec près de 70% des demandes (100), alors que les demandes dans le cadre d’atteinte hépatique représentent quand même 22% des demandes (cf. figure 4).

Nous avons considéré les bilans réalisés dans le contexte d’une cirrhose ou d’une atteinte hépatique d’origine indéterminée comme appropriés. Des ANA sont présents dans environ 90% des hépatites auto-immunes (58) et ces auto-anticorps font partie des critères diagnostiques (59). L’atteinte d’organe étant isolé, il n’y a pas également de réelles alternatives au test. Toutefois, sur 31 demandes, seul 1 diagnostic d’hépatite auto-immune a été posé (titre 1/160), ce qui démontre un rendement assez faible de ce bilan correspondant certainement à l’épidémiologie des atteintes hépatiques dans nos régions.

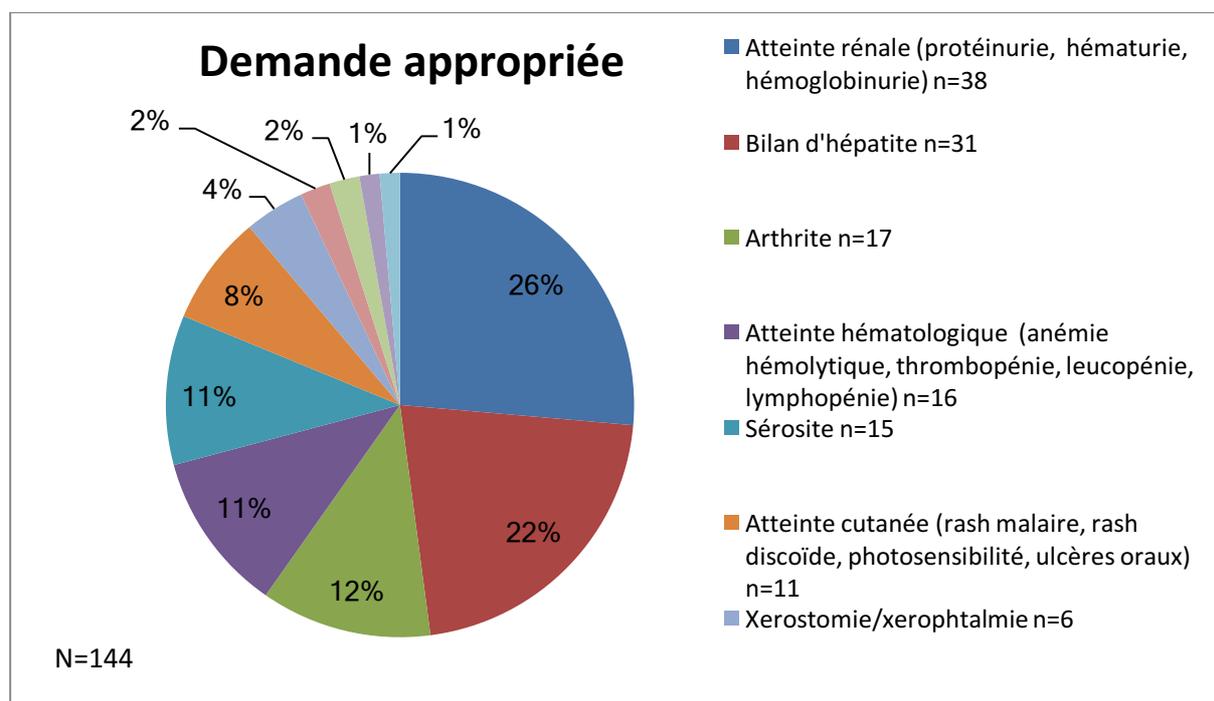


Figure 4. Distribution des signes/symptômes motivant une demande jugée appropriée d’ANA

Demandes inappropriées

Comme noté précédemment, les demandes jugées inappropriées représentent près de 70 % des demandes. Les motifs de demandes sont variés, mais la vaste majorité de ces demandes concernent des « bilans de dépistage », bilans qui représentent 64% de ce type de demandes. Un deuxième groupe important de demandes inappropriées, avec environ 15% des demandes (51 cas), comporte les demandes motivées par des douleurs non spécifiques et non inflammatoires ou de la fatigue. À 20 reprises, la demande est faite alors que le patient est déjà connu pour avoir un test ANA positif (7 cas), voir un diagnostic déjà posé (13 cas), avec un retesting inutile en présence d’un résultat disponible puisque le titre d’ANA n’a pas de corrélation ou d’association avec l’activité de la maladie ou le pronostic et ne permet pas de conduire le traitement. Finalement, on retrouve regroupé sous une rubrique « Autre » représentant quand même 16% des demandes, des motivations variées et multiples, souvent assez surprenantes allant des douleurs abdominales, ou diarrhées, de la toux ou un prurit. Les différents motifs de demandes inappropriées sont résumés dans la figure 5.

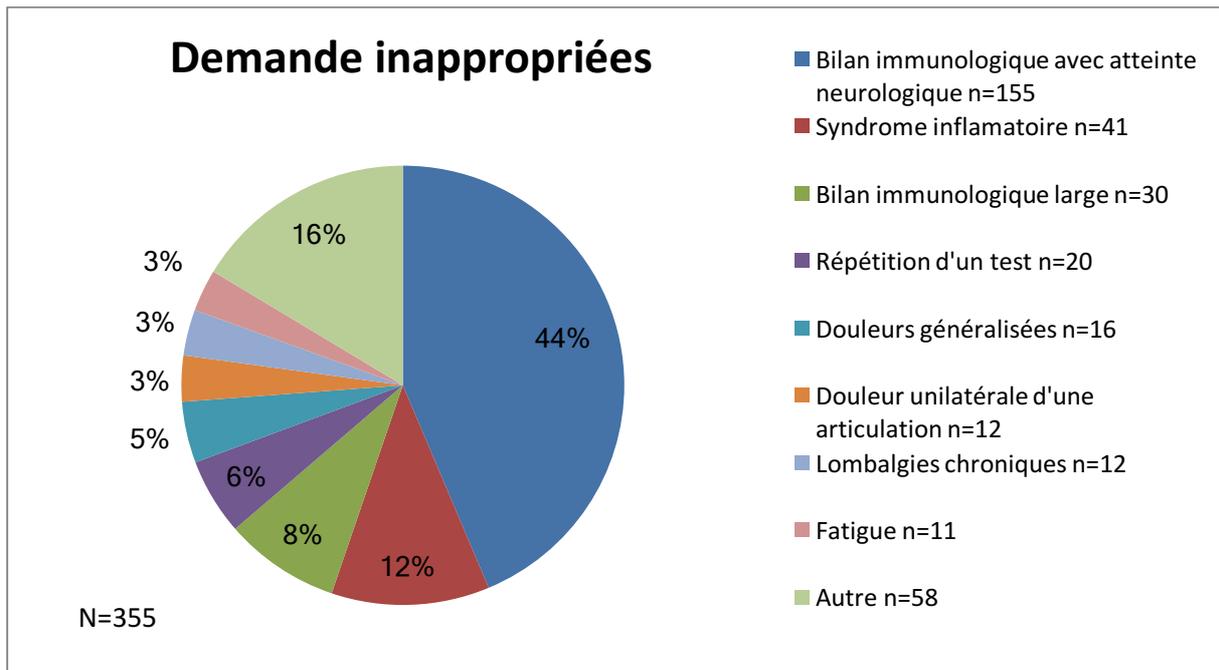


Figure 5. Distribution des signes/symptômes motivant une demande jugée inappropriée d'ANA

La majorité de ces demandes inappropriées sont le fait de « bilans auto-immuns de dépistage », pratique très répandue et qui représente plus d'un tiers de toutes les demandes d'ANA et près des deux tiers des demandes jugées inappropriées. Le but est de dépister une éventuelle maladie systémique, connectivites ou vasculites, pouvant être à l'origine des symptômes du patient, mais en l'absence d'éléments suggestifs d'une connectivite. Ces bilans se font avant tout pour des problématiques neurologiques, puis cardiologiques. Dans le cas des problématiques neurologiques, le dépistage d'ANA fait partie d'un bilan de base devant des symptômes neurologiques divers d'origine indéterminée (démence, épilepsie, AVC, polyneuropathie), alors que les ANA sont aussi réalisés assez systématiquement dans le cadre de bilan d'une cardiomyopathie dilatée. Finalement, la présence d'un syndrome inflammatoire est également un motif fréquent de demande de tel bilan.

On peut certainement argumenter que ces demandes sont potentiellement appropriées dans le sens où les symptômes présents peuvent être associés à une connectivite. Néanmoins, ces bilans sont aussi problématiques à plusieurs points de vue. Premièrement, le patient ne présente aucun autre signe ou symptôme d'appel pour une connectivite avec finalement une probabilité prétest extrêmement faible, alors que le testing était utilisé dans les syndromes inflammatoires en l'absence de toute notion temporelle de persistance, une fièvre ou un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée persistant étant par contre un motif approprié.

Dans ce contexte, comme le démontre le tableau 7, les résultats positifs seront donc la plupart du temps des faux positifs, hypothèse confirmée dans le cas présent en l'absence d'un seul cas de connectivite diagnostiqué sur l'ensemble des 226 demandes faites dans le cadre de ces bilans de dépistage. De même, mis à part peut-être pour le lupus, la sensibilité des ANA est trop faible pour « rule out » un diagnostic de connectivite et on peut donc considérer que ces demandes de bilan sont bien inappropriées et n'apportent rien dans la démarche clinique et diagnostique d'une connectivite en l'absence d'un réel contexte suggestif.

Finalement, ces bilans avec ANA sont largement utilisés dans le dépistage de possibles vasculites. Une fois encore, si des ANA peuvent être présents, ils ne sont ni sensibles ni spécifiques pour poser un diagnostic de vasculite et sont donc inappropriés à ce stade. Certaines vasculites peuvent être associées à une connectivite, et une recherche d'ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles)

et d'ANA est adaptée dans ce contexte de diagnostic de vasculite (9), mais à nouveau pas pour savoir si une problématique floue est d'origine vasculitique.

Type de bilan	Nb de patient (Tot = 226)	Nb de patient avec ANA +	Nb de patient avec maladie lié aux ANA/vasculite
Problématique neurologique	155	5	0 maladie à ANA 6 vasculites (avec aucun titre >1/160)
Problématique pneumologique et cardiologique	30	1	0 maladie à ANA 1 vasculite (titre 1/320)
Syndrome inflammatoire	41	1	1 vasculite (ANA négatif)

Tableau 7. Rendement des ANA dans le contexte de bilan de dépistage

Coûts associés aux demandes inappropriées

Une surprise de cette évaluation est le faible nombre d'examens complémentaire en lien avec un résultat de dépistage d'ANA positif. Pour les 106 résultats avec un titre d'ANA $\geq 1/160$ et sans diagnostic rhumatologique à la sortie, une seule demande de consultation rhumatologique et 2 demandes de laboratoire complémentaire ont été faites. Cette observation laisse penser qu'a posteriori les cliniciens interprètent le résultat du test en tenant compte du contexte clinique et ne poussent pas plus loin les investigations en l'absence de signes ou symptômes d'appel d'une connectivite et qu'ils auraient donc les connaissances pour ne pas demander le test a priori. Les coûts sont donc principalement et quasiment uniquement lié à l'examen lui-même.

Dans ce contexte, il est intéressant de remarquer qu'une valeur d'ANA positive n'est pas toujours mentionnée dans le dossier du patient et les documents de sortie, surtout lorsque la demande est a priori faite pour une raison inappropriée. Sur les 13 patients avec un test ANA + et une demande inappropriée, le résultat du test n'est mentionné dans le dossier que 3 fois, en comparaison aux demandes appropriées où le résultat est mentionné 11 fois sur 13.

Le facteur rhumatoïde (FR)

Sur la période concernée, 261 demandes de détermination de FR ont été effectuées avec 201 examens positifs, dont à nouveau une vaste majorité avec des titres faiblement positifs (si l'on exclut les demandes faites chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde séropositive connue).

À nouveau, 49% (137) concernaient des femmes, taux faible à la lumière de l'épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde qui touche 3-4 femmes pour 1 homme.

Dans ce contexte non spécialisé, la valeur prédictive positive d'un dosage du FR est assez médiocre. Elle est tout juste supérieure à 3% si l'on considère les résultats faiblement positifs et plafonne à environ 10% aussi bien pour les résultats positifs que fortement positifs si l'on exclut les redosages inappropriés chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde séropositive connue.

Quantité de FR (U/ml)	Nb de patient (Total = 261)	Nb de patient avec une polyarthrite rhumatoïde	VPP d'un dosage du FR selon la quantité
Négatif	60	3	
Faiblement positif (10-20 U/ml)	169	5	3
Positif (20-60 U/ml)	22	3	13
Fortement positif (>60 U/ml)	10	1	10

Tableau 8. Valeur prédictive positive d'un dosage du FR en fonction du titre (18 demandes faites chez des patients avec PR séropositive connue ont été exclues de cette évaluation)

En stratifiant les demandes par classes d'âge, on voit que les résultats sont finalement assez bien corrélés avec l'épidémiologie de la PR qui touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans ou des hommes après 65 ans, démonstration supplémentaire que la valeur d'un test est intimement liée à la prévalence de la maladie dans la population étudiée. À nouveau, uniquement les nouveaux diagnostics ont été retenus et pas les répétitions de tests chez des polyarthrites séropositives connues.

Classes d'âge	Nb de demandes (Total =261)	Nb de test FR > 20 U/ml	Nb de vrai positif	Valeur prédictive positive (%)
0-40	47	2	0	0
40-70	124	13	2	15
70 et plus	90	14	1	7

Tableau 9. Nombre de demande et valeur prédictive positive du FR \geq 20 UI selon la classe d'âge (18 demandes faites chez des patients avec PR séropositive connue ont été exclues de cette évaluation)

Comme dans le cas des ANA, la vaste majorité des demandes sont inappropriées puisque près de 85% des demandes (229) tombent dans cette catégorie. Six demandes additionnelles (2%) sont discutables puisqu'elles concernaient des suspicions d'infections virales chroniques (hépatite virale, EBV, etc). Dans aucun cas discutable, le titre de FR n'a été supérieur à 11 U/ml et le résultat n'a jamais aidé au diagnostic.

Finalement, 42, ou seulement 15% des demandes, ont été jugées comme appropriées avec, malgré des critères toujours assez permissifs, une bien meilleure VPP que si la demande est a priori inappropriée (cf. tableau 10).

Signes et symptômes	Nb de patient (Total = 279)	Nb de patient avec test FR >20 U/ml	Nb de patient avec polyarthrite rhumatoïde	VPP d'un test FR >20 U/ml (%)
Demande appropriée	42	7	3	43
Demande inappropriée	231	31	0	-
Demande discutable	6	0	0	-

Tableau 10. Valeur prédictive positive d'un FR \geq 20 UI selon le type de demande.

Demandes appropriées

Dans notre étude, le concept de « demande appropriée » est aussi assez permissif pour le FR. Dans les raisons appropriées, plus de 50% des cas (23) sont motivés par la présence d'une atteinte articulaire compatible avec une PR (synovite, tuméfaction de 3 articulations ou plus, tuméfaction articulaire des mains, tuméfaction symétrique, etc.). Une pneumopathie fibrosante (PF) pouvant être un mode de présentation initial d'une polyarthrite rhumatoïde, nous avons considéré ce motif comme approprié. Toutefois, sur les 7 demandes concernant des PF, aucune n'était positive, mais surtout aucun diagnostic de PFI n'a finalement été retenu. Nous avons néanmoins décidé de conserver ces cas dans la catégorie appropriée, même si cela pourrait se discuter. De manière similaire, un purpura cryoglobulinémique peut aussi présenter un fort titre de FR et si un FR n'est pas diagnostic, il s'agit d'un test d'orientation beaucoup plus simple, raison pour laquelle nous avons retenu les purpuras comme motif approprié. Sur 5 demandes pour purpura, 1 était d'ailleurs fortement positive (185 U/ml) et a mené à un diagnostic de purpura cryoglobulinémique (cf. figure 8).

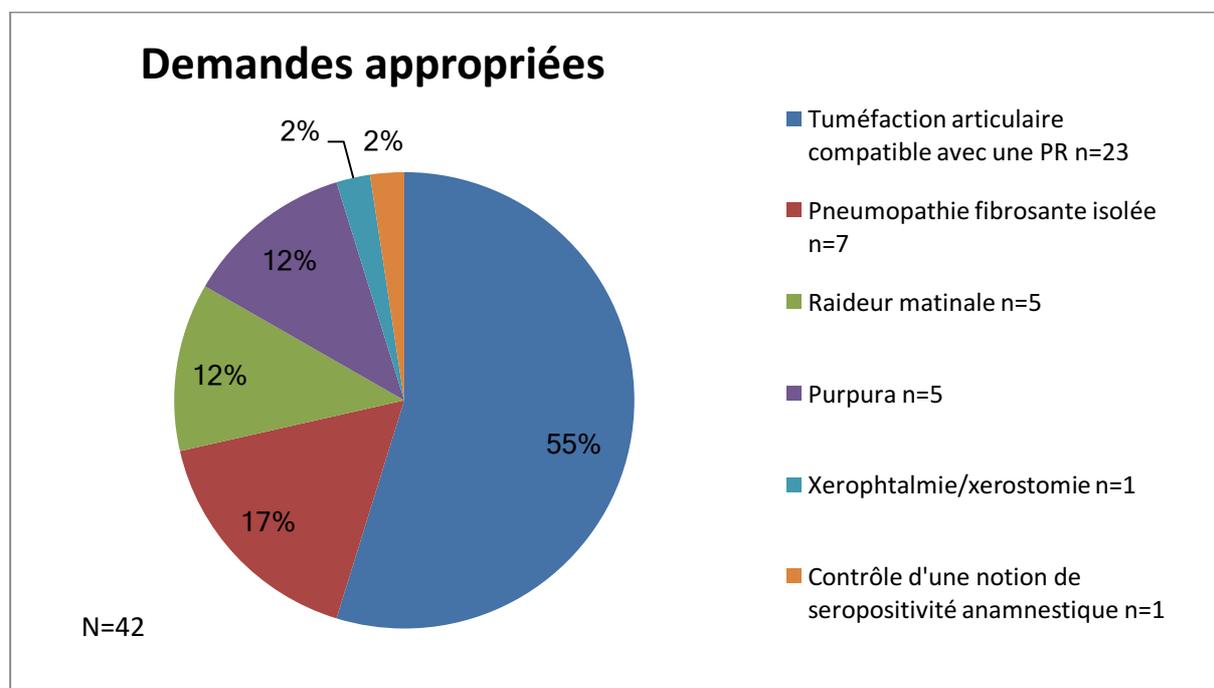


Figure 6. Distribution des signes/symptômes motivant une demande jugée appropriée de FR.

Demandes inappropriées

Comme dans le cas des ANA, les demandes inappropriées sont beaucoup plus fréquentes que les demandes appropriées, principalement motivées par des bilans de routine (37%) ou des signes et des symptômes généraux non-spécifiques comme de la fièvre ou une fatigue (10%) (cf. figure 7).

À nouveau, 18 demandes concernaient des répétitions de dosage du FR chez des patients déjà connus pour une polyarthrite rhumatoïde séropositive avec un résultat préalable à disposition, retesting inutile en l'absence d'association quelconque avec l'activité de la maladie (51).

Un motif particulier assez fréquent (11%) semble être une demande par association à une demande d'ANA. En effet, dans 26 cas, une demande d'ANA était jugée comme appropriée, par exemple pour une glomérulonéphrite, mais aucun élément additionnel ne suggérait réellement une polyarthrite en l'absence d'arthrite, raideur matinale ou autre avec l'impression que le motif principal était bien que les deux tests faisaient partie d'une routine immunologique et sont côte à côte sur le formulaire de demande. Finalement, la catégorie « Autre », regroupe à nouveau des problématiques variées et diverses, allant des lombalgies ou céphalées chroniques au prurit et diverses autres raisons dont l'association possible au facteur rhumatoïde nous échappe encore.

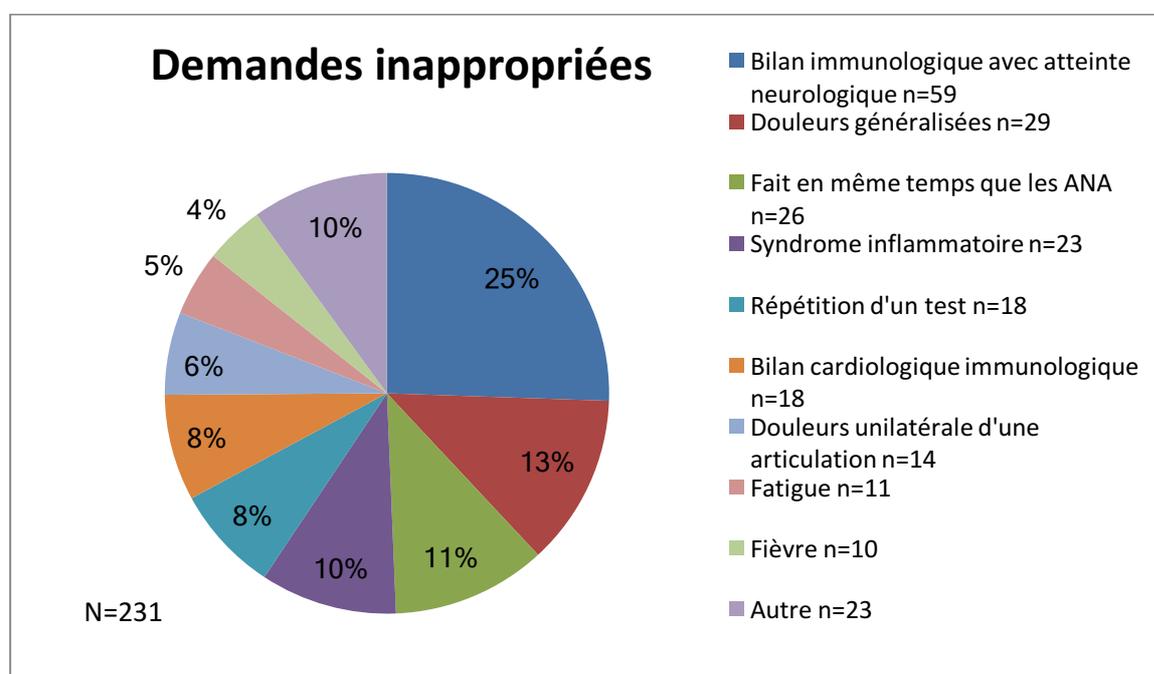


Figure 7. Distribution des signes/symptômes motivant une demande jugée inappropriée de FR.

En plus des ANA, les bilans de routine immunologiques comprennent la plupart du temps un dosage du FR, test dont l'utilité dans ce contexte est, de prime abord, encore moins bonne comme pour les ANA. En l'absence d'arthrite, il n'y a pas de diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, et s'il existe des cas de vasculite rhumatoïde, le FR n'est pas un test de vasculite, mais bien éventuellement un test étiologique à une vasculite avérée, même si dans le cas de vasculite rhumatoïde, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est généralement connu de longue date. Dans le cas présent, aucune des 77 demandes faites dans le cadre de ces routines n'a apporté d'aide diagnostique.

Type de bilan	Nb de patient (Total = 77)	Nb de patient avec FR >20 U/ml	Nb de patient avec maladie liée au FR
Bilan neurologique de vasculite	59	3	0 maladie liée au FR 4 vasculites (0 avec FR > 10 U/ml)
Bilan cardiologie immunologique	18	0	0 maladie liée au FR 1 vasculite (FR 12 U/ml)

Tableau 11. Rendement du FR dans le contexte de bilan de dépistage

Coûts associés aux demandes inappropriées

Sur les 231 demandes inappropriées, 6 cas ont mené à des examens complémentaires directement liés au résultat positif du test. Il s'agit dans 4 cas d'une consultation spécialisée en rhumatologie, dans un cas d'une imagerie (radiographie des mains) et enfin d'un laboratoire supplémentaire. Dans aucun cas un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie potentiellement liée à un FR n'a été retenu.

Finalement, et comme pour les ANA, la mention d'un résultat positif est légèrement moins fréquente lorsque la demande est inappropriée (15/31) que lorsque cette dernière peut être considérée comme appropriée (4/7). Ces résultats reposent bien sûr sur un nombre restreint de valeurs et doivent être considérés avec toute la prudence nécessaire.

Discussion

Les résultats obtenus dans notre étude confirment dans l'ensemble nos hypothèses de départ. Aussi bien pour le facteur rhumatoïde que pour les anticorps antinucléaires, beaucoup de demandes sont adressées au laboratoire pour des raisons que l'on peut juger comme inappropriées et peu claires avec, comme corollaire, beaucoup de tests sans gain diagnostique.

Même pour les cas de demandes appropriées, la valeur prédictive positive reste faible dans notre étude. Ceci est dû en partie aux caractéristiques techniques intrinsèques des tests et à l'épidémiologie des connectivites et de la polyarthrite rhumatoïde, mais certainement aussi à nos critères pour définir une demande comme appropriée, un seul signe ou symptôme compatible étant suffisant.

L'usage de bilans immunologiques larges en présence de diverses problématiques courantes et variées avec un lien ténu à une possible connectivite ou polyarthrite rhumatoïde participe grandement aux demandes inappropriées. Ces bilans n'ont jamais aidé à poser un diagnostic et leur utilisation paraît donc pour le moins discutable. Ces bilans « routiniers » sont probablement effectués plus dans un souci d'exclure une cause rare que pour la diagnostiquer. Toutefois, la valeur prédictive négative de ces tests, mis à part peut-être pour le lupus, est au mieux faible et leur valeur tout aussi discutable dans cette optique. L'utilisation d'un testing séquentiel est peut-être une piste à favoriser, mais les résultats montrent surtout que, sans contexte clinique adéquat, ces bilans ont un rendement faible à nul, quel que soit l'âge du patient.

Un résultat quelque peu réconfortant de cette étude est que le nombre d'examen complémentaires et de consultations spécialisées engendrées par un résultat positif, dans un contexte jugé inapproprié, est très faible. Cela suggère que les connaissances nécessaires à l'utilisation adéquate de ces tests existent, mais ne sont utilisées qu'a posteriori après l'application de routines. On ne retrouve pas dans cette population de nombreux cas référés en consultation spécialisée de rhumatologie avec comme seul motif un test ANA ou FR positif et la formation des médecins sur ces tests est donc bonne dans l'analytique, mais pêche encore dans la préanalytique. À noter dans cet état d'esprit la non-mention du résultat positif dans le dossier du patient en cas de demande inappropriée qui souligne certainement bien la réalisation de l'inadéquation de la demande.

Les limitations de notre étude sont multiples. Il s'agit premièrement d'une évaluation rétrospective. Le faible nombre de résultats positifs rend aussi tous calculs de VPP ou de sensibilité et spécificité plutôt indicatifs et doivent être considérés avec prudence. Néanmoins, nos résultats sont comparables aux autres études sur le sujet et certainement valides (4,12,30). Une autre limite découle de l'évaluation sur dossier et a posteriori de l'adéquation de la demande avec toutes les difficultés de classer les demandes comme appropriées et inappropriées de manière objective. Les raisons de demander un test reposent sur toute une série de facteurs : signes, symptômes, antécédents ou sévérité du cas, mais aussi l'expérience et la formation du clinicien, le temps à disposition, etc., éléments qui se combinent entre eux pour motiver une demande, facteurs pas nécessairement apparents dans un dossier électronique. Dans un souci d'objectivité et de simplification, nous avons choisi d'utiliser des critères simples basés principalement sur la présence d'un des critères de classifications des connectivites et de la PR pour classer une demande comme appropriée. Finalement, la présence d'un seul critère était suffisante pour définir une demande comme appropriée, choix qui amène plutôt à une surestimation du nombre de demandes réellement justifiées et ne contredit donc pas l'impression globale que beaucoup de demandes restent malheureusement injustifiées et inappropriées.

Une des forces de notre étude est de considérer l'ensemble des demandes d'examen et de ne pas avoir pris en compte seulement les résultats positifs. En effet, beaucoup d'autres études ne considèrent que les patients avec un test ANA positif ou ne dénombrent pas le nombre de demandes appropriées et inappropriées sur une période de temps donnée (4,30,50). Ces études sont plus

performantes pour évaluer la valeur prédictive positive de ces tests en incluant beaucoup plus de cas avec des tests positifs. Par contre, elles ne permettent pas d'apprécier l'utilisation réelle de ces tests en pratique quotidienne, données nécessaires pour envisager des mesures correctives. Finalement, une force est également l'utilisation de données non sélectionnées d'un hôpital cantonal suisse avec des résultats certainement transposables aux autres hôpitaux suisses de même taille, étant donné la période de temps analysée qui permet un renouvellement et une rotation des médecins prescripteurs des tests (assistants et chefs de cliniques), ainsi que la structure de la population fribourgeoise qui diffère peu de celle des autres cantons suisses.

Conclusion

Fort du constat dressé au vu des résultats de notre étude, la question qui se pose est de savoir quelles mesures peuvent être prises pour améliorer les choses.

La formation médicale offre des cours et des séminaires sur la démarche diagnostic et les concepts présentés dans ce Travail de Master. Toutefois, force est de constater que ces principes théoriques appris à l'Université ne semblent pas résister à la pratique quotidienne avec son lot de stress, les journées à rallonge et la peur de « louper un diagnostic ». Il est pourtant dans l'intérêt des patients et de la société tout entière d'éviter des tests, coûteux ou non, lorsqu'ils sont inutiles.

Un test diagnostic est souvent demandé pour rassurer le médecin sur l'absence d'une maladie, mais lorsqu'il s'avère être positif sans corrélat clinique, il est le plus souvent embarrassant. Comme noté plus haut, les médecins prennent en compte le contexte du patient dans son interprétation a posteriori, si bien que le résultat n'est la plupart du temps pas mentionné dans le dossier médical. La prochaine étape est bien sûr de prendre conscience de l'apport d'un test avant de le demander, en tenant compte du contexte spécifique du patient et des outcomes possibles. Un test positif ou négatif me fera-t-il réellement changer mon diagnostic ou ma prise en charge ?

Dans le cas présent, une mesure simple envisageable serait de modifier les formulaires de laboratoires. On pourrait par exemple essayer de favoriser une réflexion sur l'intérêt réel du test en diminuant l'accessibilité aux formulaires ad hoc, ou plus simplement implémenter l'obligation d'une justification pour toute demande d'ANA et/ou de FR.

Plus globalement, l'enjeu lié aux tests diagnostiques devient de plus en plus pressant en raison des coûts de santé en constante augmentation et de la diversité toujours plus grande des tests à disposition avec une médecine que l'on veut « personnalisée » à coup de tests de plus en plus sophistiqués. La médecine doit devenir plus rigoureuse et scientifique, mais peut-être que l'enseignement de base d'une médecine moderne n'est pas dans la génétique et la biochimie, mais qu'il est temps de donner à l'épidémiologie clinique la place centrale qu'elle mérite dans une médecine basée sur les preuves, en étoffant largement la formation pré et post-graduée dans cette science incontournable. Dans l'immédiat, le « Less is More » a encore de beaux jours devant lui !

Bibliographie

1. Kale MS, Bishop TF, Federman AD, Keyhani S. "Top 5" lists top \$5 billion. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 14;171(20):1856–8.
2. Qaseem A, Alguire P, Dallas P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med.* 2012 Jan 17;156(2):147–9.
3. Yazdany J, Schmajuk G, Robbins M, Daikh D, Beall A, Yelin E, et al. Choosing wisely: the American College of Rheumatology's Top 5 list of things physicians and patients should question. *Arthritis Care Res.* 2013 Mar;65(3):329–39.
4. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med.* 2013 Apr;126(4):342–8.
5. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1601–11.
6. Cornuz J, Pasche O. Raisonement clinique. In: *Compas, Stratégies de prise en charge clinique.* 8ème édition revue et augmentée. Lausanne: Médecine et Hygiène; 2014. p. 39–59.
7. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677–86.
8. Fletcher RH, Fletcher S w., Wagner EH. *Clinical Epidemiology, The Essentials.* Lippincott Williams & Wiklkins. Baltimore; 1996.
9. Petitpierre S, Vincent Aubert, Annette Leimgruber, Pierre-Alexandre Bart, François Spertini. Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne. *Allergo-Immunol.* 2009;199(15):823–31.
10. Pardon A, Aubert V, Bart P-A. [Biomarkers in clinical immunology]. *Rev Médicale Suisse.* 2013 Oct 30;9(404):1982, 1984–6, 1988–91.
11. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J.* 1957 Sep 28;2(5047):732–4.
12. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, 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.* 2002 Aug;47(4):434–44.
13. Cairns AP, McMillan SA, Crockard AD, Meenagh GK, Duffy EM, Armstrong DJ, et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003 Mar;62(3):272–3.
14. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. 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.* 2000 Jan;124(1):71–81.
15. Gniewek RA, Stites DP, McHugh TM, Hilton JF, Nakagawa M. Comparison of antinuclear antibody testing methods: immunofluorescence assay versus enzyme immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997 Mar;4(2):185–8.
16. Runge MS, Greganti AM, Masson PL. *MEDECINE INTERNE DE NETTER.* 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. 1401 p.
17. Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA, Hunder GG, Bombardier C. Criteria for rheumatic disease. Different types and different functions. The American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):454–62.
18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):15–25.

19. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):257–68.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7.
21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
22. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581–90.
23. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
24. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):399–412.
25. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19/E. 19 edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2015. 3000 p.
26. PY Hatron. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0280, 1998, 4 p. In.
27. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554–8.
28. Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun*. 2014 Mar;48-49:118–21.
29. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014 Mar;48-49:122–7.
30. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 8;156(13):1421–5.
31. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1420–2.
32. Moulias R, Proust J, Wang A, Congy F, Marescot MR, Deville Chabrolle A, et al. Age-related increase in autoantibodies. *Lancet Lond Engl*. 1984 May 19;1(8386):1128–9.
33. Fatemi G, Kermani TA. Clinical Significance of a Positive Antinuclear Antibody Test. *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):827–8.
34. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N. Interpretative comments on autoantibody tests. *Autoimmun Rev*. 2007 Jun;6(6):341–6.
35. Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):1980–5.
36. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13;164(22):2435–41.
37. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmun Rev*. 2007 Jun;6(6):347–53.
38. Roberts-Thomson PJ, McEvoy R, Langhans T, Bradley J. Routine quantification of rheumatoid factor by rate nephelometry. *Ann Rheum Dis*. 1985 Jun;44(6):379–83.
39. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2010 Sep 25;376(9746):1094–108.

40. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;50(10):3085–92.
41. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994 Aug;33(8):735–9.
42. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984 Aug;27(8):864–72.
43. Kelly CA. Extra-articular Features of Rheumatoid Arthritis. *Medicine (Baltimore).* 30(9):48–9.
44. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315–24.
45. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569–81.
46. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet Lond Engl.* 1987 May 16;1(8542):1108–11.
47. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J.* 2005 Feb;98(2):185–91.
48. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
49. Jónsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jónasdóttir E, Sigfússon N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jul;51(7):863–8.
50. Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med.* 1992 Dec;152(12):2417–20.
51. Pincus T, Gibson KA, Shmerling RH. An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Oct;32(5 Suppl 85):S – 23–8.
52. Miller A, Mahtani KR, Waterfield MA, Timms A, Misbah SA, Luqmani RA. Is rheumatoid factor useful in primary care? A retrospective cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2013 Jul;32(7):1089–93.
53. Ulvestad E, Kanestrøm A, Madland TM, Thomassen E, Haga HJ. Clinical utility of diagnostic tests for rheumatoid factor. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(2):87–91.
54. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:815038.
55. Singh U, Vishwanath A, Verma PK, Singh NK, Shukla RC, Singh S, et al. Is rheumatoid factor still a superior test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):1115–9.
56. Khan AH, Jafri L, Hussain MA, Ishaq S. Diagnostic utility of anti-citrullinated protein antibody and its comparison with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2012 Nov;22(11):711–5.
57. Nikolaisen C, Rekvig OP, Nossent HC. Diagnostic impact of contemporary biomarker assays for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007 Jan;36(2):97–100.
58. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):54–66.
59. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999 Nov;31(5):929–38.