

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° 254

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES (D.E.S.)
DE BIOLOGIE MEDICALE

qui, conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11, 5)

tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
PRESENTE ET SOUTENU

LE 19 décembre 2019

PAR

Ibrahim FAKHOURI

Née le 26 avril 1987 à Strasbourg

**QUELLE PLACE ACCORDER A LA VITESSE DE SEDIMENTATION EN 2019 A COTE DE
LA C-REACTIVE PROTEINE ?**

Enquête qualitative auprès de 161 médecins de la ville de Strasbourg

Revue de la littérature et recommandations actuelles

Président : Laurent Mauvieux, Professeur

Membres : Jean Marc LESSINGER, Professeur

Emmanuel ANDRES, Professeur,

Eischen Alice, Docteur

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
Mme OHANA Mickael P0211	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0142 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A mon Président de Thèse, Monsieur le Professeur MAUVIEUX,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, pour votre bienveillance et vos précieux conseils pour ce travail.

A mon directeur de Thèse, Madame le Docteur EISCHEN

Pour avoir accepté de diriger mes travaux durant mon internat, même lorsque présentés à la dernière minute, pour vos conseils avisés pour l'écriture de cette thèse.

Aux membres de ce jury,

Monsieur le Professeur LESSINGER,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de cette thèse, et du temps que vous m'avez accordé pour ma formation durant les dernières années.

Monsieur le Professeur ANDRES,

Merci d'avoir pris le temps d'apporter votre regard sur ce travail, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Je dédie cette thèse,

A mes parents,

Votre amour, votre éducation et votre soutien m'ont aidé à grandir et m'ont construit. Je vous en suis reconnaissant et j'espère suivre vos pas dans l'éducation de mes enfants.

A yasmine pour son amour et sa patience, son regard critique et ses idées apporté à cette thèse. Merci pour l'amour que tu me donnes au quotidien.

A taym, mon fils qui a décidé de naître plus tôt que prévu pour me combler de bonheur.

A mes amis et cousins à travers le monde, dont l'affection concourt à mon bonheur de chaque jour.

A tous les Professeurs, et tous les médecins qui ont participé à ce travail, merci pour votre disponibilité.

Lexique des abréviations :

VS vitesse de sédimentation
 CRP C réactive protéine
 PCT procalcitonine
 IL-1 Interleukine 1
 IL-6 Interleukine 6
 TNF tumor necrosis factor
 SAA Amyloïde A Sérique
 Mm millimètre
 ICSH conseil international de normalisation en hématologie
 CLSI Institut des normes cliniques et de laboratoire
 EDTA Ethylènediaminetétraacétique
 ACG artérite à cellules géantes
 PPR Pseudo polyarthrite rhizomélique
 ACR American College of Rheumatology
 EULAR European League Against Rheumatism
 PR polyarthrite rhumatoïde
 HAS haute autorité de santé
 SpA Spondylarthrite ankylosante
 ASAS Assessment of SpondyloArthritis international Society
 ASDAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 DMARD disease-modifying antirhumatic drugs
 NAG nombre d'articulation gonflées
 NAD nombre d'articulation douloureuse
 BILAG British Isles Lupus Assessment Group
 SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
 ESMO European Society for medical oncology
 AUC Aire sous la courbe
 VPP valeur prédictive positive
 VPN valeur prédictive négative
 TAB biopsie artère temporale
 OR Odds ratio
 IC intervalle de confiance
 LES lupus érythémateux systémique
 Spa Spondylarthrite ankylosante
 Hg Hémoglobine
 DLBCL lymphome B à grande cellules
 OS Taux de survie globale
 PFS taux de survie sans progression
 AVC Accident vasculaire cérébrale
 HUS hôpitaux universitaires de Strasbourg
 MICI maladie inflammatoire chronique de l'intestin
 RR risque relatif

CCP peptides cycliques citrulines

FR facteur rhumatoïdes

Se Sensibilité

Sp Spécificité

PGA Physician Global Assessment

Hg hémoglobine

LR likelihood ratio

ROC receiver operating characteristic

MGUS gammopathie monoclonale de signification indéterminée

ESR erythrocyte sedimentation rate

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	25
A. LES TABLEAUX :.....	25
B. LES FIGURES :.....	26
INTRODUCTION.....	27
GENERALITES	28
A. HISTORIQUE.....	28
B. SYNDROME INFLAMMATOIRE.....	29
C. EXEMPLES DE MALADIES INFLAMMATOIRES AUGMENTANT LA VS	31
a. L'artérite à cellule géante (ACG) ou la maladie de Horton.....	31
b. La Pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR).....	31
c. La polyarthrite rhumatoïde (PR)	32
d. La Spondylarthrite ankylosante (SpA).....	32
e. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)	32
f. Le lupus érythémateux disséminés (LES).....	33
g. La Maladie de Behçet	33
D. PRINCIPAUX MARQUEURS DE L'INFLAMMATION.....	33
a. La C-Réactive Protéine (CRP)	34
b. La Procalcitonine (PCT).....	35
c. La sérum amyloïde A protéine (SAA)	35
d. Les cytokines	36
e. Le fibrinogène	36
f. Autres protéines.....	37

g.	Le profil protéique inflammatoire	38
h.	L'électrophorèse des protéines.....	38
i.	La Vitesse de Sédimentation (VS)	38
	LA VS ET LA CRP	40
A.	PRINCIPES PHYSIQUES :	40
a.	Définition et principe physique de la vitesse de sédimentation	40
b.	Définition et Principe physique de la CRP	41
B.	LES FACTEURS D'INFLUENCE	42
a.	Les facteurs influençant de la VS	42
b.	Facteurs influençant la CRP	43
	COMPARAISON DE LA VS ET DE LA CRP	44
A.	METHODE DE MESURES	44
a.	Méthode de mesure de la VS.....	44
b.	Méthode de mesure de la CRP.....	46
B.	LES VALEURS SEUILS	47
a.	Les valeurs seuils de la VS.....	47
b.	Les valeurs seuils de la CRP.....	48
C.	CINETIQUE	49
a.	Cinétique de la VS	49
b.	Cinétique de la CRP	50
D.	ANALYSE DES DEPENSES.....	51
E.	PRIX DES TESTS	53
F.	PERFORMANCE DES TESTS	54
a.	Performance de la VS	54
b.	Performance de la CRP	54

EMPLOI DE LA VS ET DE LA CRP.....	57
A. RECOMMANDATIONS ACTUELLES	57
a. Syndrome inflammatoire et infectieux	57
b. Artérite à cellules géantes (ACG)	58
c. Pseudo Polyarthrite Rhizomélique (PPR)	58
d. Polyarthrite rhumatoïde (PR)	59
e. La spondylarthrite ankylosante (SpA)	60
f. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)	62
g. Le lupus érythémateux disséminé (LES)	62
h. Maladie de Gougerot-Sjögren (GS)	63
i. Maladie de Behçet	64
j. Myélome multiple (MM)	64
k. Maladie de Waldenström	65
l. Lymphome de Hodgkin.....	66
m. Lymphome B diffus à grandes cellules (DLCBL)	67
n. Autres Cancers	67
o. AVC.....	67
B. LE DEBAT	68
C. SYNTHÈSE D'ÉTUDES ANTERIEURES SUR LA VS COMPAREE A LA CRP	69
a. Syndrome Inflammatoire et infectieux	69
b. Maladie de Horton (ACG)	70
c. Pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)	72
d. Polyarthrite rhumatoïde (PR)	74
e. Spondylarthrite ankylosante	75
f. Rhumatisme articulaire aigu.....	76
g. Le lupus érythémateux systémique (LES).....	76
h. Maladie de Gougerot-Sjögren.....	77
i. Maladie de Behçet	78

j.	Myélome multiple (MM)	78
k.	Maladie de Waldenström	79
l.	Maladie de Hodgkin	79
m.	Lymphome B à grandes cellules (DLBCL)	80
n.	Le cancer	81
o.	Accident vasculaire cérébral (AVC)	82
	L'ÉTUDE SUR LA PRESCRIPTION MEDICALE DE VS	83
A.	LE CONTEXTE	83
B.	OBJECTIFS	84
C.	MATERIEL ET METHODE	84
a.	Le principe.....	84
b.	La population	85
c.	Critères d'inclusions :	85
d.	Critères d'exclusions :.....	85
e.	L'outil de l'étude :	86
f.	L'investigateur.....	87
g.	Déroulement de l'enquête	87
h.	Analyses statistiques	87
D.	RÉSULTATS	88
a.	Thème 1 : Profils des médecins avec ancienneté et milieu d'exercice	88
b.	Thème 2 : Modalité de prescription de la VS.....	93
c.	Thème 3 : Indication de la VS pour les différentes pathologies proposées	95
d.	Thème 4 : Comparaison de la prescription de la VS avec celle de la CRP	98
i.	Syndrome inflammatoire.....	98
ii.	Syndrome infectieux.....	98
iii.	Maladie de Horton.....	99
iv.	Pseudo-polyarthrite rhizomélique.....	99
v.	Polyarthrite rhumatoïde	100
vi.	Spondylarthrite ankylosante.....	102
vii.	Rhumatisme articulaire aigu.....	103
viii.	Le lupus.....	103
ix.	Maladie de Gougerot-Sjögren	103

x.	Maladie de Behçet	103
xi.	Myélome multiple	104
xii.	Maladie de Waldenström	104
xiii.	Maladie de Hodgkin	104
xiv.	Lymphome B à grandes cellules.....	105
xv.	Autres Cancers.....	105
xvi.	Accident vasculaire cérébrale (AVC)	105
E.	DISCUSSION	106
a.	Limites du travail.....	106
b.	Synthèse des résultats de notre enquête médicale.....	107
c.	Discussion par pathologie.....	108
i.	Inflammation et infection	108
ii.	Maladie de Horton (ACG)	109
iii.	Pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR).....	111
iv.	La polyarthrite rhumatoïde	112
v.	Spondylarthrite ankylosante.....	113
vi.	Rhumatisme articulaire aigu.....	114
vii.	Lupus érythémateux systémique (LES).....	115
viii.	Maladie de Gougerot-Sjögren (GS)	116
ix.	Maladie de Behçet	116
x.	Myélome multiple (MM)	116
xi.	Maladie de Waldenström	118
xii.	Maladie de Hodgkin.....	118
xiii.	Lymphome B à grandes cellules.....	119
xiv.	Autres cancers	119
xv.	Accident vasculaire cérébrale (AVC)	120
F.	CONCLUSION	121
	CONSEQUENCE SUR LES PRATIQUES	123
	BIBLIOGRAPHIE	126
	ANNEXES	134
A.	ANNEXE 1 : VALIDATION DE METHODE AUTOMATE STARRSED ST.....	134
B.	ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE HORTON ACR 1990.....	156
C.	ANNEXE 3 : CRITERES DE CLASSIFICATION POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE ACR/EULAR 2012	157
D.	ANNEXE 4 : CRITERES ACR/EULAR 2009 POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	158
E.	ANNEXE 5 : CRITERE DE CLASSIFICATION ASAS 2010	159

F. ANNEXE 6 : INDICATION AUX TRAITEMENTS ANTI TNF SELON LES CRITERES ASAS ET BASDAI	160
G. ANNEXE 7 : DIAGNOSTIC DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU SELON LES CRITERES DE JONES	161
H. ANNEXE 8 : CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES) PROPOSÉS PAR L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) EN 1982 ET MIS À JOUR PAR L'ACR EN 1997.	162
I. ANNEXE 9 : CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE SELON LE SLICC (ADAPTÉ DE PETRI ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2012).....	163
J. ANNEXE 9 B : SCORE D'ACTIVITE DU LUPUS SLEDAI (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX)	166
K. ANNEXE 10 : CRITERES DE CLASSIFICATION DU GOUGEROT-SJÖGREN: ACR/EULAR 2016 167	
L. ANNEXE 11 : DEFINITION DES GROUPES A RISQUES SELON EORTC/LYSA ET GHSG	168
M. ANNEXE 12 : QUESTIONNAIRE SUR LA VITESSE DE SEDIMENTATION TRANSMIS AUX MEDECINS	169

Table des illustrations

A. Les tableaux :

-	TABLEAU 1: FACTEURS INFLUENÇANT LA VITESSE DE SEDIMENTATION	43
-	TABLEAU 2: VALEURS DE REFERENCE DE LA VS EN FONCTION DE L'AGE	48
-	TABLEAU 3: STADE DE L'INFLAMMATION EN FONCTION DE LA VALEUR DE LA CRP ..	49
-	TABLEAU 4: TOP 10 DES ANALYSES BIOLOGIQUES LES PLUS PRESCRITS EN 2016	52
-	TABLEAU 5 : EVOLUTION DES PRIX DES TESTS AU COURS DES ANNEES	53
-	TABLEAU 6 : RECAPITULATIFS DES PERFORMANCES DES TESTS.....	55
-	TABLEAU 7 : FONCTIONS OU GRADES DES MEDECINS.....	89
-	TABLEAU 8 : PROPORTION DES SPECIALITES PARTICIPANTS	90
-	TABLEAU 9 : AUTRES SPECIALITES PARTICIPANTS.....	90
-	TABLEAU 10 : EFFECTIFS DES SPECIALITE EN FONCTION DU GRADE DU MEDECIN	91
-	TABLEAU 11 : SECTEUR D'ACTIVITE DES MEDECINS	92
-	TABLEAU 12 : EFFECTIFS DES SPECIALITES EN FONCTION DU SECTEUR	92
-	TABLEAU 13 : INTERET DE L'UTILISATION DE LA VS EN FONCTIONS DES SPECIALITES	96
-	TABLEAU 14 : EFFECTIFS ET PROPORTIONS DES PRESCRIPTIONS DE LA VS SELON LES DIFFERENTES INDICATIONS PROPOSEE.....	97

B. Les figures :

-	FIGURE 1: CYTOKINES ET REPOSE INFLAMMATOIRE	30
-	FIGURE 2 : VARIATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DES PROTEINES INFLAMMATOIRES (%) EN FONCTION DU TEMPS (JOURS)	37
-	FIGURE 3: POTENTIEL ZETA DES GLOBULES ROUGES	41
-	FIGURE 4: CINETIQUE DE LA VS ET LA CRP	50
-	FIGURE 5: PROPORTION DES MEDECINS SELON LEUR FONCTIONS	89
-	FIGURE 6: PROPORTION DES SPECIALITES PARTICIPANTS	90
-	FIGURE 7: PROPORTION DES MEDECINS SELON LEURS SECTEURS	92
-	FIGURE 8: DIAGRAMME DE FREQUENCE DE PRESCRIPTION DE LA VS EN FONCTION DE LA SPECIALITE.....	93
-	FIGURE 9 : URGENCE DE PRESCRIPTION EN FONCTION DE LA SPECIALITE	94
-	FIGURE 10 : EFFECTIFS ET PROPORTIONS DES PRESCRIPTIONS DE LA VS SELON LES DIFFERENTES INDICATIONS PROPOSEES.....	97
-	FIGURE 11 : PRESCRIPTION DES EXAMENS EN FONCTION DES SPECIALITES DANS LA PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE	100
-	FIGURE 12 : PRESCRIPTION DES EXAMENS EN FONCTION DES SPECIALITES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	101
-	FIGURE 13 : PRESCRIPTION DES EXAMENS EN FONCTION DU SECTEUR DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	102
-	FIGURE 14: INDICATIONS DE LA VS A COTE DE LA CRP.....	124
-	FIGURE 15 : CONDUITE A TENIR EN FONCTION DE LA SUSPICION CLINIQUE DE LA MALADIE.....	125

Introduction

Depuis les observations d'Hippocrate à la mise en place de la méthode établie par Westergren, la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes est un examen employé depuis près d'un siècle. Également appelée réaction de Biernacki, elle permet une mesure non spécifique de l'inflammation.

Dans le passé, la VS a été souvent utilisée dans le screening de patients asymptomatiques ou avec des symptômes vagues et non spécifiques à la recherche d'une éventuelle maladie occulte, inflammatoire ou tumorale. Mais ces dernières années l'intérêt de l'utilisation de la VS est de plus en plus débattue.

Dans certains hôpitaux en France comme à Toulouse, la commission médicale prévoyait de ne pas faire l'acquisition d'un nouvel automate de VS. Par contre à l'hôpital de Hautepierre, la mesure de la VS est réalisée avec un nouvel automate (Starrsed) depuis janvier 2019 sur lequel nous avons réalisé une validation de méthode (Annexe) pour vérifier les performances de l'automate.

En France, il n'existe actuellement pas de recommandations clairement établies pour l'usage pratique de ce marqueur. Dans ces circonstances, il nous semblait intéressant de comprendre quels facteurs déterminent l'emploi de la VS dans le quotidien des médecins prescripteurs au sein de l'hôpital et du privée. Par le biais d'une enquête qualitative, nous nous sommes intéressés aux modalités de pratiques professionnelles des médecins prescripteurs de la VS. Ainsi nous avons essayé de voir si les prescriptions sont homogènes et adéquates, en conformité avec les recommandations et études publiées dans la littérature récente. De plus par ce travail nous essayons de préciser les indications de VS les plus probantes afin d'uniformiser la prescription hospitalière et libérale.

Généralités

A. Historique

Pour les savants de l'antiquité, l'un des plus grands mystères de notre corps était le sang. Galien, Aristote et Hippocrate font partie de ceux qui se sont particulièrement intéressés au sang humain. C'est en recueillant le sang au cours d'une saignée que Hippocrate remarque : «< lorsque le sang, sorti d'une veine refroidit, il se forme quelque fois au-dessus une couche blanche ressemblant à une tranche de lard la crustasanguinis ». T. Sydenham montrera que la crusta se forme surtout chez les personnes souffrant de maladie inflammatoires et fébriles.

J. Hunter décrira en 1786, que la partie rouge du sang sédimente plus vite lors de certaines inflammations. En 1836, le physiologiste allemand H. Nasse montre que la sédimentation rapide des globules rouges, survenant avant la coagulation est responsable de la formation de la crusta. Il montre ainsi que la VS est corrélée avec la concentration en fibrinogène (1). En 1897 E. Biernacki un médecin polonais va publier des résultats et proposer l'étude de la VS comme élément diagnostique en pratique médicale. Il invente un système avec un petit cylindre gradué qui nécessitait 1 ml de sang. Mais depuis qu'il a publié ses résultats dans des revues polonaises et allemandes, ses observations ont été à peine remarquées dans le monde anglophone (2). Dans les années 1920, le pathologiste suédois Robert Fahraeus et le médecin Alf Westergren ont fait des observations similaires chez la femme enceinte et dans la tuberculose (1). Ensemble, ils ont développé la méthode de mesure Fahraeus-Westergren, qui a été rapidement et largement adoptée dans les

laboratoires cliniques dans le monde et définie communément comme la méthode Westergren (3).

B. Syndrome inflammatoire

La réaction inflammatoire fait partie des mécanismes de défense de l'immunité naturelle. Habituellement dénommée immunité innée, cette dernière repose sur les barrières naturelles et sur la mise en place d'une réaction inflammatoire précoce face à toute agression quelle qu'en soit la cause (physique, chimique, infectieuse, tumorale, etc.). Cette réponse est immédiate et déclenchée par la libération de nombreux médiateurs issue de l'activation cellulaire, localisée et limitée dans le temps grâce à des mécanismes régulateurs dominés par des modifications au niveau des parois vasculaires (cellules endothéliales, plaquettes, leucocytes).

Différentes phases sont mises en jeu (figure 1).

Une phase d'initiation, avec dans un premier temps la libération de différentes substances de défense qui favorisent l'activation et le recrutement des cellules inflammatoires. Ceci augmente la vasodilatation, l'expression des molécules d'adhérence et la perméabilité des capillaires qui ont un effet nociceptif.

Une phase d'amplification, avec le recrutement rapide de cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles entre autres) qui vont pénétrer le site inflammatoire et assurer la phagocytose des agents pathogènes, ainsi que des cellules infectées ou lésées ; puis l'activation secondaire des cellules macrophagiques qui vont aussi libérer des substances actives sur la phase vasculaire, participer à la phagocytose, et

initier la réponse immunitaire de type spécifique avec d'autres cellules présentatrices d'antigène.

Une phase de réparation impliquant l'élimination des cellules lésées, la cicatrisation (fibrose angiogénèse) et la régénération, sous le contrôle de cytokines anti-inflammatoires, de facteurs de croissance et de différenciation (4).

Les cytokines pro-inflammatoires qui participent à la phase aiguë de l'immunité sont non spécifiques mais vont induire et réguler la réaction inflammatoire spécifique ;

Ces cytokines (dont l'IL6) sont produites par le macrophage.

Elles stimulent la production de protéines hépatiques : la C réactive protéine (CRP), la sérum amyloïde A protéine, l' α 1-antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruléoplasmine (5).

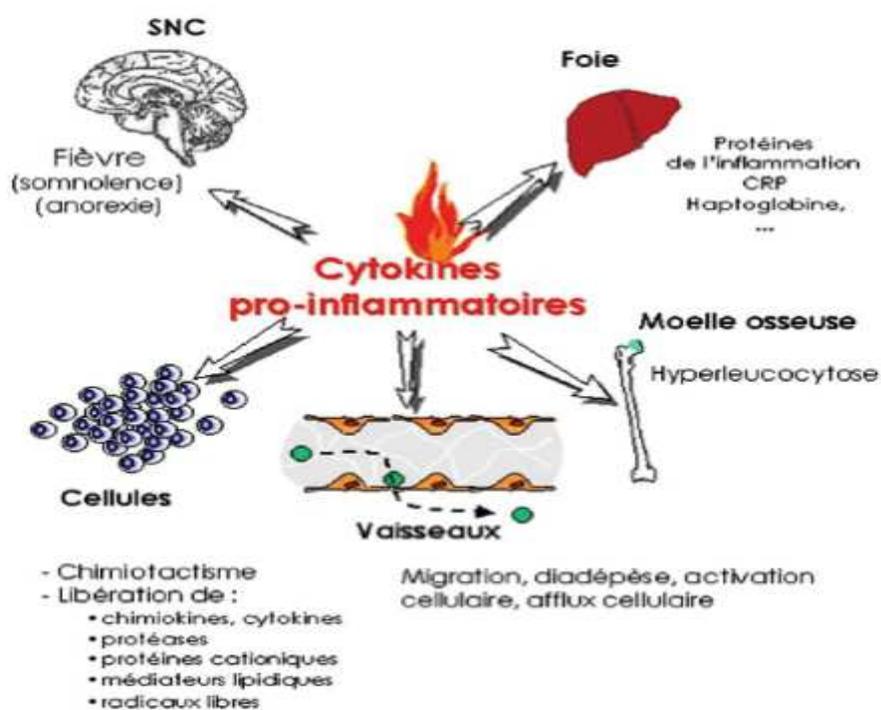


Figure 1: Cytokines et réponse inflammatoire

(6)

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées. L'inflammation peut être aiguë ou chronique et peut toucher autant les articulations que les vaisseaux.

C. Exemples de Maladies inflammatoires augmentant la VS

a. L'artérite à cellule géante (ACG) ou la maladie de Horton

L'ACG est une vascularite touchant les artères de gros et moyen calibre. C'est la vascularite systémique la plus répandue chez les personnes âgées et elle peut entraîner une cécité irréversible. Des auteurs suggèrent que l'incidence de l'ACG augmentera avec notre population vieillissante avec environ 3 millions de cas dans le monde d'ici 2050 (7).

b. La Pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)

La PPR est un rhumatisme inflammatoire prédominant aux ceintures (hanches et épaules). Les patients atteints de PPR partagent de nombreuses caractéristiques épidémiologiques et pathogéniques avec la maladie de Horton. Comme elle, la PPR se développe chez les patients de plus de 50 ans et est plus fréquente chez les femmes. On ignore si elle est simplement une expression de la maladie de Horton. Chez les sujets atteints de la maladie de Horton il existe une large fréquence de PPR (17% à 66%). Cliniquement les deux affections peuvent parfois être séparées par de longs intervalles et l'une ou l'autre affection peut se développer en premier (8).

c. La polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est une maladie articulaire inflammatoire et chronique qui touche plusieurs articulations. Il s'agit souvent initialement d'une arthrite périphérique (poignets, mains, pieds). C'est aussi une maladie auto-immune caractérisée par la fabrication d'anticorps dirigés contre la membrane synoviale des articulations comme en témoigne le facteur rhumatoïde.

d. La Spondylarthrite ankylosante (SpA)

La SpA est une maladie inflammatoire articulaire chronique, caractérisée par une atteinte du squelette axiale (colonne vertébrale et articulation sacro iliaque du bassin)

e. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)

Le RAA est une maladie inflammatoire multi-systémique. Il s'agit d'une complication de pharyngite due au *Streptococcus pyogenes* et touchant principalement les individus de 5 à 15 ans. Les manifestations sont surtout de la fièvre, une polyarthrite migratrice et une cardite.

f. Le lupus érythémateux disséminés (LES)

Le lupus systémique est une maladie auto-immune avec la production d'anticorps anti-nucléaires qui débute par des manifestations cutanées et évolue en touchant de nombreux organes.

g. La Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite chronique récidivante et multi systémique. Elle se manifeste par des lésions cutanéomuqueuses, des atteintes articulaires, vasculaires, oculaires et du système nerveux central.

D. Principaux marqueurs de l'inflammation

Au niveau biologique, un ensemble de perturbations accompagnent la réaction inflammatoire. Les protéines dont la concentration plasmatique augmente d'au moins 25% pendant une phase inflammatoire, sont appelées protéines de la phase aiguë de l'inflammation (9).

Selon la Commission des Protéines de la Société Française de Biologie Clinique, les protéines de l'inflammation doivent répondre à cinq critères :

- Dépendance exclusive de la réaction inflammatoire.
- Dépendance de l'étiologie clinique de l'inflammation.
- Cinétique rapide d'évolution.
- Augmentation significative même au cours d'une inflammation modérée.
- Dosage précis et exécution rapide

Ainsi il nous paraît intéressant de comparer les différents rôles et caractéristiques des marqueurs inflammatoires et protéines pour nous focaliser ensuite sur ceux qui sont principalement dosés par les médecins.

a. La C-Réactive Protéine (CRP)

La CRP est synthétisée par le foie et sa synthèse est stimulée par la présence de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF (10). Elle appartient à la famille des pentraxines qui ont des interactions avec les constituants nucléaires et se lient aux cellules stressées ou abîmées. Elle a un rôle d'opsonine et active le complément (5). Son usage clinique est très répandu pour le diagnostic et le suivi des infections en particulier des infections bactériennes, des maladies inflammatoires chroniques et de certaines pathologies oncologiques. La CRP est incluse dans le score d'évaluation de l'activité de certaines maladies, par exemple, la polyarthrite rhumatoïde (11).

b. La Procalcitonine (PCT)

La PCT, un précurseur de la calcitonine est produit physiologiquement dans les cellules-C de la thyroïde. Ce biomarqueur semble avoir une meilleure spécificité pour les infections bactériennes que la CRP. Cela dérive probablement du fait que bien que sa production augmente sous l'effet de l'IL-6, l'IL1 et du TNF alpha, puis qu'elle soit bloquée par l'interféron gamma, une cytokine produite en réponse à des infections virales. Son taux initial lors d'un sepsis a une valeur pronostique (5). Sa sécrétion débute dans les quatre heures et le pic plasmatique est atteint après huit heures, avec une demi-vie de 20-24heures. Comme pour les autres marqueurs sa spécificité n'est pas parfaite. Si des taux très élevés sont bien corrélés avec un sepsis sévère, une légère augmentation est aussi possible dans les maladies auto-immunes, la chirurgie, le choc cardiogénique (9). Cependant l'élévation de la PCT est en faveur d'une infection (5). Malgré une fourchette de valeurs plus étroite que la VS et la CRP, le seuil inférieur capable de différencier une inflammation d'une infection n'est pas clairement établi et varie entre 0.25 et 1 ng/ml en fonction des études (9). Par ailleurs au vu de la valeur prédictive négative peu élevée, l'abstention d'un traitement d'antibiotiques ne peut être basée uniquement sur la PCT (12)(13).

c. La sérum amyloïde A protéine (SAA)

Bien que les protéines de la phase aiguë inflammatoire s'élèvent ensemble, elles ont des propriétés différentes. La SAA, précurseur circulant des composants fibrillaires de l'amylose secondaire, est une apolipoprotéine de 12,5 kDa associée aux HDL. Elle influence le métabolisme du cholestérol. C'est une protéine de chimioattraction

des leucocytes. Elle stimule l'angiogenèse et l'expression des métalloprotéases. L'intérêt du dosage de la SAA est surtout restreint à l'inflammation chronique ou résiduelle et permet d'identifier les patients à risque d'une amylose secondaire. La survie des amyloses secondaires est corrélée avec le taux de SAA (11).

d. Les cytokines

IL6, IL1, TNF alpha et l'interféron gamma sont capables d'induire des changements de production des protéines de la phase aiguë au niveau hépatique, mais induisent également la fièvre, la leucocytose et la thrombocytose. Malgré une bonne corrélation entre le taux des cytokines inflammatoires et la sévérité de la maladie sous-jacente, le manque de spécificité rend leur interprétation difficile. Par ailleurs leur réalisation est longue et coûteuse pour une utilisation en routine (14).

e. Le fibrinogène

Le fibrinogène, comme marqueur de l'inflammation est onéreux et ne présente qu'un intérêt marginal. Son évolution est superposable à celle de la VS mais indépendante des corpuscules sanguins. Il pourrait donc être utile en cas de troubles sédimentaires dans le suivi de la réaction inflammatoire (anémie, polyglobulie) (15).

f. Autres protéines

Ces protéines sont nombreuses. Elles regroupent des anti-protéases, des protéines de transport, des fractions du complément, des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse et d'autres protéines jouant un rôle à différents niveaux. La plupart de ces protéines voient leur taux augmenter en cas d'inflammation. Tel est le cas de l'orosomucoïde, l'alpha-antitrypsine, l'haptoglobine, la ferritinémie, les fractions du complément, la céruloplasmine.

Elles sont classées selon leurs cinétiques, c'est-à-dire leurs vitesses de modifications dans le sang, et en fonction de leurs amplitudes de variations (11). La plupart sont synthétisées par le foie, sous la principale influence de l'IL6 (figure 2).

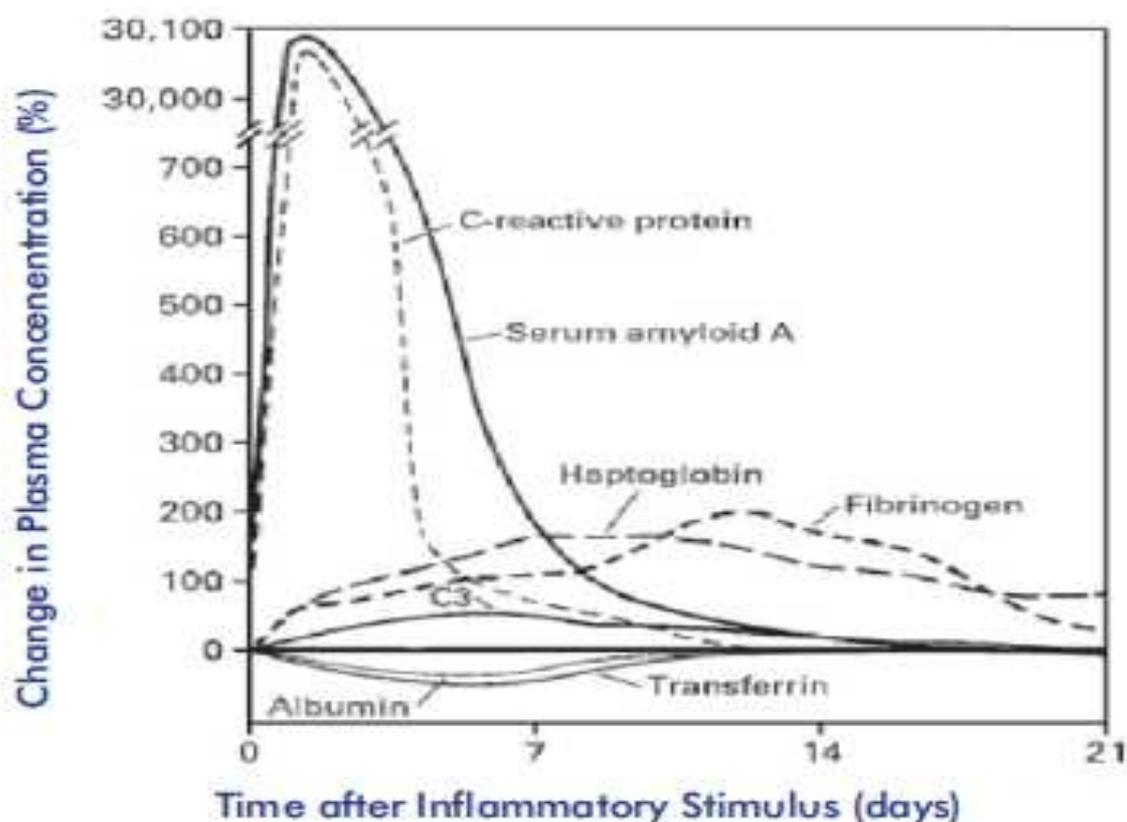


Figure 2 : Variation de la concentration plasmatique des protéines inflammatoires (%) en fonction du temps (jours)

(16)

g. Le profil protéique inflammatoire

C'est l'association de 3 protéines de la réaction inflammatoire qui permet de diagnostiquer, quantifier, dater et suivre la réaction inflammatoire en couplant une protéine de cinétique rapide, la CRP et deux protéines à cinétique lente par exemple l'orosomucoïde et l'haptoglobine.

Les différences de cinétique des 3 protéines permettent notamment de différencier les réactions aiguës des réactions chroniques(17)(18).

h. L'électrophorèse des protéines

Les fractions α_1 et α_2 augmentent lors de l'inflammation mais elles peuvent rester normales même en cas d'inflammation persistante et élevée. L'albumine ainsi que la transferrine et la préalbumine sont des protéines à variation négative au cours d'un syndrome inflammatoire. Une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L n'est pas forcément le témoin d'un syndrome inflammatoire, mais peut aussi être dû à un syndrome néphrotique ou à une entérocolopathie (5).

i. La Vitesse de Sédimentation (VS)

La sédimentation durant la première heure dépend essentiellement des éléments figurés du sang, de la concentration d'immunoglobulines et du fibrinogène. Elle présente l'avantage du prix, et de l'expérience des praticiens dans son dosage. Le

dosage du couple VS/CRP peut être intéressant car il présente l'intérêt d'une bonne valeur prédictive négative pour une inflammation (11).

Le présent travail sera essentiellement centré sur la vitesse de sédimentation et sa place actuelle à côté de la CRP qui sont les deux marqueurs inflammatoires dosés en première intention par les médecins que ce soit à l'hôpital ou dans le privé.

La VS et la CRP

A. Principes physiques :

a. Définition et principe physique de la vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) mesure la vitesse de chute libre des érythrocytes contenus dans un sang recueilli sur un anticoagulant. Elle est donc égale à la hauteur de la colonne du plasma au-dessus de la couche de globules rouges mesurée en millimètre (mm) après une heure (19).

Les érythrocytes ont une densité supérieure de 6 à 7% à celle du plasma dans lequel ils sont immergés, raison pour laquelle ils sédimentent lentement en suivant la force de gravité, tout en étant freinés dans leur descente par l'ascension du plasma (20).

Les globules rouges présentent à leurs surfaces des charges négatives dues à la présence des molécules COO^- provenant notamment des différents antigènes. Ces charges négatives repoussent les globules rouges entre eux, mais conduisent également à l'accumulation de cations autour des érythrocytes. Ce nuage de cations devient solidaire du globule rouge. Le potentiel Zêta est la différence entre les charges électriques situées à la surface des hématies et celles du nuage externe (figure 3). Ce dernier a pour effet de maintenir les érythrocytes séparés. Lorsque le potentiel Zêta diminue par la réduction des charges, les globules rouges se rapprochent, facilitant l'agglutination des hématies. Avec la présence de protéines chargées positivement, l'agrégation érythrocytaire et la formation de rouleaux sont

favorisées. Les agrégats tombent plus vite et augmentent la vitesse de sédimentation (21)(10).

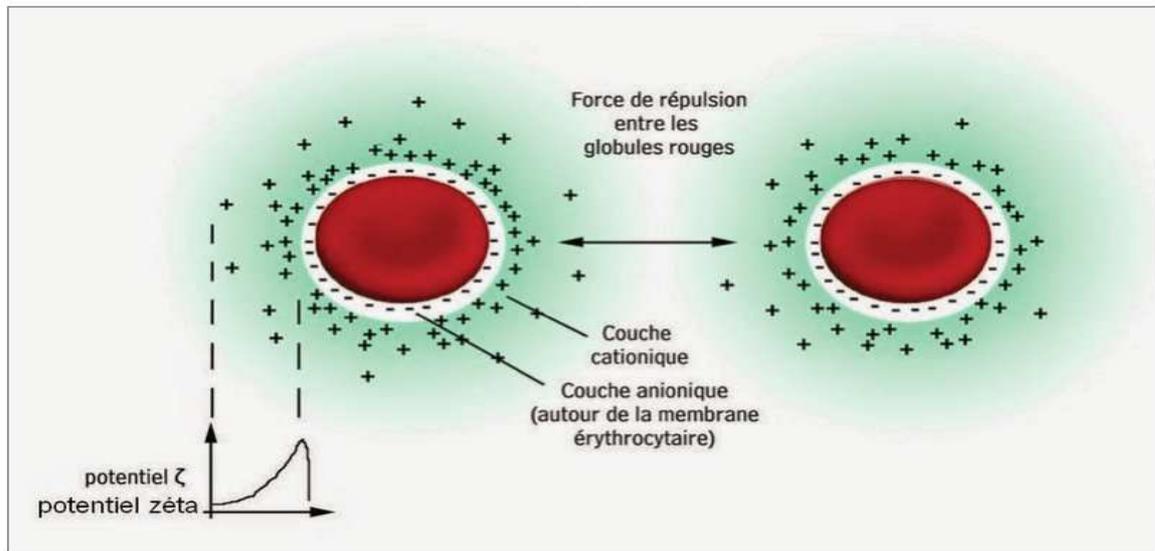


Figure 3: potentiel zéta des globules rouges

(21)

b. Définition et Principe physique de la CRP

Découverte en 1930 par Tillet et Francis chez des patients présentant une pneumonie à pneumocoques, la CRP porte son nom car elle réagit avec le C-polysaccharide de la paroi du pneumocoque. Ils ont observé que le sérum des patients malades précipitait. Ils en ont déduit que la précipitation était due à une protéine dans le sérum qui réagissait avec le polysaccharide C de la paroi cellulaire du pneumocoque. Ils ont montré également que cette protéine diminuait chez les patients rétablis.

B. Les facteurs d'influence

a. Les facteurs influençant de la VS

En présence de grosses protéines asymétriques chargées positivement, tel que le fibrinogène et les immunoglobulines, la VS va augmenter. Le fibrinogène est une protéine majeure de la phase aiguë de l'inflammation qui présente une interaction forte avec le globule rouge (22)(10). Sur une échelle de 10, le pouvoir d'agrégation des érythrocytes est de 10 sur 10 pour le fibrinogène, 5 pour les beta globulines, 2 pour les alpha, 2 pour les gamma globulines et 1 pour l'albumine (23). Ainsi une VS accélérée est accompagnée principalement d'une augmentation de la concentration en fibrinogène mais peut être aussi accompagné d'une augmentation en alpha 2, bêta et gamma globulines. Les protéines asymétriques ont un effet plus important que d'autres protéines en diminuant la charge négative des érythrocytes : le potentiel zêta.

Le taux de globules rouges est également un facteur important pour la VS. Ainsi l'anémie augmente indépendamment la VS en raison de la formation croissante de rouleaux (24). Mais les facteurs sont nombreux et peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 1).

Augmentation	
- Age - Sexe féminin - Anémie - Obésité - Grossesse - Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	- Maladies inflammatoires - Hypergammaglobulinémie - Syndrome néphrotique - Insuffisance rénale, cardiaque - Température élevée de la pièce - Tube non vertical
Diminution	
- Cryoglobulinémie - Polyglobulie - Forte hyperleucocytose - Hyperviscosités - Anémie hémolytique - Hémoglobinopathies - Hypofibrinogénémie	- Corticoïdes - Cachexie - Insuffisance cardiaque congestive - Température basse de la pièce - Mesure de la VS plus de 2 heures après le prélèvement
Sans effet	
- Température corporelle - Période postprandiale	- Médicaments anti-inflammatoires

Tableau 1: Facteurs influençant la vitesse de sédimentation

(25)(26)

b. Facteurs influençant la CRP

Comme pour la VS, la CRP dépend de l'âge et du sexe. La CRP est augmentée notamment durant toute la grossesse et chez des patients en surpoids ou obèse (27).

Elle semble être en corrélation avec l'étendue d'un infarctus et dans les suites d'une intervention chirurgicale d'autant plus que l'intervention est longue. Elle augmente dans certaines affections néoplasiques comme les lymphomes et carcinomes (28). En cas d'atteinte hépatique, la production de CRP peut être perturbée notamment lors de sepsis sévère (27). Il faut notamment tenir compte des traitements anti récepteur de l'IL6 comme le tocilizumab qui « neutralise » la CRP (29).

Comparaison de la VS et de la CRP

A. Méthode de mesures

a. Méthode de mesure de la VS

Dans les années 1920, les praticiens suédois R. Farhaeus et A. Westergren ont mis au point une méthode systématique pour la mesure de la VS.

Bien que plusieurs méthodes aient été développées à cette époque, la méthode Westergren a été reconnue dans le monde anglophone pour être rapidement la technique dominante.

En 1973, la méthode Westergren a été adoptée comme méthode de référence par le conseil international de normalisation en hématologie (ICSH). L'étalon or Westergren a été réaffirmée en 2011 par l'institut des normes cliniques et de laboratoire (CLSI).

La sixième édition du laboratoire clinique de Gradwohl, publié en 1963 mentionne cinq méthodes différentes pour mesurer la VS. Ce sont les méthodes Westergren, Linzenmeier, Culter, Landau, et Wintrobe.

Parmi ces méthodes, seules celles de Westergren et Wintrobe sont encore en usage aujourd'hui. Mais du fait que les tubes Wintrobe sont plus courts à 100 mm de long, le procédé est moins sensible que la méthode Westergren (3).

L'automate Starrsed ST à l'hôpital de Hautepierre :

Dans le cadre de notre travail, et pour valider les performances du dosage de la VS, nous avons réalisés au sein du laboratoire une validation de méthode de l'automate Starrsed ST à partir de novembre 2018. (Cf annexe 1, validation de méthode de l'automate Starrsed ST). Auparavant la VS était mesurée par une méthode manuelle ou un appareil de Becton Dickinson. A partir de janvier 2019, le dosage est réalisé en routine à Hautepierre grâce à l'automate Starrsed ST.

L'instrument de mesure de vitesse de Sédimentation Sanguine Starrsed est un dispositif médical de diagnostic in vitro qui effectue automatiquement l'analyse conformément à la méthode de Westergren et à la norme H02-A5. Elle est approuvée par le CLSI, en utilisant des tubes à essai fermés, remplis de sang anticoagulé avec EDTA.

Le carrousel de l'automate contient vingt-quatre pipettes Westergren incluant une échelle de sédimentation de 200mm. Au moment de l'analyse, l'échantillon de sang est soigneusement mélangé et dilué au rapport 4 :1 avec du citrate de sodium.

Une lecture est effectuée tous les 0.25 mm par le transfert d'un capteur optique le long de la pipette. Une lecture de VS après 30 minutes peut être extrapolée de manière fiable et correspondra à la valeur de 60 minutes. Par ailleurs la mesure est corrigée en fonction de la température.

Limites de procédure.

La dilution (4 :1) du sang avec du citrate de sodium permet de limiter l'influence liée à la polyglobulie et l'anémie.

Lorsque le plasma est hémolytique, ictérique, ou lipémique, l'automate peut causer des erreurs de mesure étant donné qu'il s'agit d'une lecture par absorption de la lumière. (Cf annexe 1, validation de méthode de l'automate Starrsed ST)

b. Méthode de mesure de la CRP

Auparavant la CRP était mesurée qualitativement par réaction biochimique. Des anticorps qui se lient à la capsule bactérienne de *Streptococcus pneumoniae* induisent une précipitation du C-polysaccharide et donnent une réponse « négative ou « positive ».

D'autres mesures quantitatives plus précises ont été développées (souvent exprimé en mg/l), donnant une réponse en 15 à 30 minutes. La plus courante est la méthode néphélométrique. Avec cette technique on mesure la diffusion de lumière à partir d'agrégats de complexes d'anticorps spécifique anti-CRP. Des techniques encore plus sensibles sont notamment utilisées pour déterminer un risque cardiovasculaire (10)(27).

Au laboratoire de biochimie à l'hôpital de Hautepierre la CRP est mesurée par méthode néphélométrique.

Comme la CRP est un marqueur non spécifique pour un large éventail de processus pathologiques, différents intervalles de référence s'appliquent en fonction de l'indication clinique. En outre, chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs attendues pour la CRP mesurées sur le système (27).

Limites de la procédure

Les échantillons lipémiques ou troubles peuvent causer des erreurs de mesures.

Les échantillons patients pourront contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir dans des immunodosages et de fausser les résultats vers le haut ou vers le bas. Un résultat de dosage en contradiction avec les éléments cliniques et l'historique du patient devrait être interprété avec prudence.

B. Les valeurs seuils

a. Les valeurs seuils de la VS

Les valeurs normales selon l'âge peuvent facilement être calculées pour l'homme avec $\text{l'âge} \div 2$ et pour les femmes avec $(\text{l'âge} + 10) \div 2$ (30).

Une étude réalisée chez 27 912 sujets des deux sexes âgés de 20 à 65 ans et en bonne santé apparente, a établi que 98% des VS sont inférieurs à ces chiffres (30)(31).

D'autres fixent la limite supérieure de la norme avant 50 ans à 15 mm/h pour les hommes et 20 mm/h pour les femmes et après 50 ans à 20 mm/h pour les hommes et 30 mm/h pour les femmes (32).

Au laboratoire, les limites de références retenues sont définies comme suit : (cf. tableau 2)

Age	Intervalles limites (Mm/h)	
Nouveau-née-14j	0-2	
14j – 12 ans	3-13	
	Homme	Femme
12-50 ans	3-15	3-20
50-90 ans	3-20	3-30

Tableau 2: Valeurs de référence de la VS en fonction de l'âge

(26)(33)(34)

b. Les valeurs seuils de la CRP

Une étude sur 9000 adultes sains a montré que chez 90% des sujets, la concentration de CRP était inférieure à 10 mg/l. La CRP augmente aussi avec l'âge. Ainsi comme pour la VS on pourrait aussi calculer et corriger la CRP en fonction de l'âge et du sexe :

Pour la femme : $(\text{âge} + 6) \div 5$; Pour l'homme : $\text{âge} \div 5$ (35)(36).

Le degré de l'inflammation peut également être évalué en fonction des valeurs ci-dessous (cf. tableau 3).

CRP (mg/L)	Degrés d'inflammation
10-40	Inflammation légère, viral ou bactérienne
40-100	Inflammation modéré viral ou bactérienne
100-200	Inflammation marqué, infection bactérienne
>200	Infection bactérienne sévère, vascularite, arthrite sévère

Tableau 3: Stade de l'inflammation en fonction de la valeur de la CRP (16)(4)

C. Cinétique

a. Cinétique de la VS

L'élévation de la VS reflète les pathologies qui augmentent les protéines plasmatiques (fibrinogène) tout comme les immunoglobulines (27).

Les immunoglobulines G sont les plus abondantes avec le taux de synthèse le plus élevé parmi les immunoglobulines. Elles ont une demi-vie de 7 à 21 jours dépendante des sous classes. Le fibrinogène a une demi-vie d'environ 100 heures. Puisque ces derniers sont les deux protéines majeurs qui affectent la VS et à cause de leur demi-vies longues, la VS peut rester élevée de quelques jours à quelques semaines après résolution de l'inflammation (27)(10) (cf. figure 4).

b. Cinétique de la CRP

Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires, sa production augmente quatre à six heures après la stimulation, double toutes les huit heures pour atteindre le pic après 36-50 heures(10)(9). Sa brève demi-vie (19 heures) assure un retour rapide vers ses taux de base dès la fin de l'agression (9)(37).

Elle peut atteindre jusqu'à mille fois la norme et décroît lentement après la résolution de l'inflammation et peut prendre jusqu'à une semaine pour la normalisation complète (5)(27). Elle aura l'avantage d'être le premier marqueur à augmenter et le premier à se normaliser pour confirmer la guérison. (cf. figure 4)

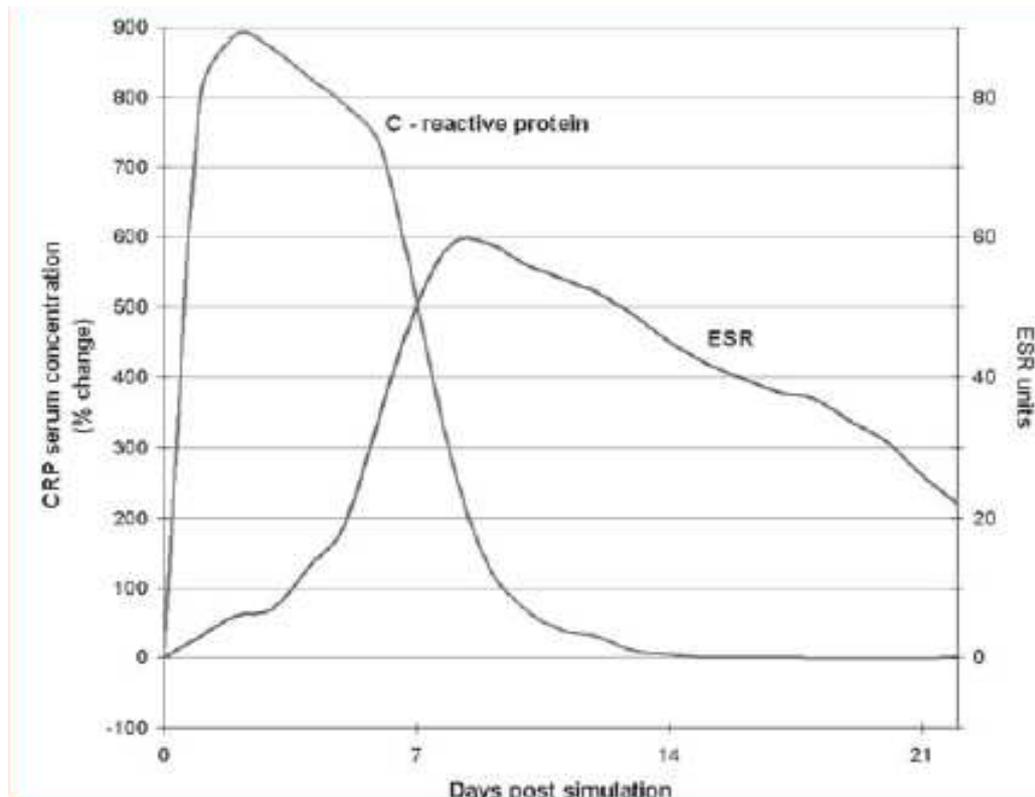


Figure 4: Cinétique de la VS et la CRP

(16)(31)

D. Analyse des dépenses

Les analyses de biologie médicales tiennent aujourd'hui une place très importante dans le processus de soins. On estime qu'elles interviennent dans 60 % à 70 % des diagnostics médicaux. Elles sont utilisées tant pour les soins courants que pour des pathologies chroniques ou aiguës. Le secteur de la biologie médicale se répartit dans sa grande majorité entre laboratoires indépendants installés en ville et laboratoires hospitaliers intégrés dans des établissements de soins. En 2016, 1,3 milliard d'analyses auraient été réalisées, la moitié de la population en a effectué au moins une. Les analyses de biologie médicale ont généré 4,4 milliards d'euros de dépenses en 2016, sur lesquelles le régime général a remboursé 2,9 milliards d'euros. Depuis 2006, les évolutions n'ont jamais été supérieures à 3 %. Elles ont été négatives certaines années ralentissant la progression des dépenses. L'Assurance Maladie a procédé à des baisses de cotations régulières depuis 2007, permettant de neutraliser en partie la progression des volumes. Un protocole d'accord a été signé en octobre 2013 entre les pouvoirs publics et les syndicats de biologistes dans lequel les parties s'engagent à ce que les montants remboursés par l'Assurance Maladie n'augmentent pas plus de 0,25 % par an. Si la maîtrise médicalisée des volumes et les baisses de tarifs ne suffisent pas à atteindre cet objectif, une baisse de cotation générale pourra être mise en œuvre. C'est ce qui s'est passé entre le 15 novembre 2016 et le 31 décembre 2016, face à la progression importante des dépenses, la valeur de la lettre-clé « B » qui permet la cotation des analyses, est passée de 0,27 euro à 0,25 euro. Dans le même temps, ce protocole d'accord a été reconduit selon les mêmes

termes pour la période 2017-2019. D'où l'intérêt d'agir à notre niveau sur la prescription des analyses médicales et de tenter de « contrôler » cette dépense (38).

La VS fait partie du top 10 des actes les plus prescrits en 2016 avec la CRP en 5ème position (cf. tableau 4). Ainsi il y aurait deux marqueurs inflammatoires dans le top 10 des prescriptions. Il y aurait eu plus de 20 millions de prescriptions pour la VS et jusqu'à 28,8 millions pour la CRP en 2016. Il en ressort que les prescriptions de la VS représentent 0,8% de la dépense totale de 2016 soit quasiment la moitié de la dépense de la CRP qui est à 1,5%. En l'absence de mésusage, une telle dépense serait justifiée. Mais si la CRP peut remplacer la VS dans certaines indications, la VS serait alors employée en excès. Nous pourrions alors agir en conséquence.

Actes	Nombre (en millions)	Évolution des volumes 2015/2016	Montant remboursable (en millions d'euros)	Part dans les dépenses totales
Hémogramme	570	5,3 %	444,3	9,3 %
Glucose	35,3	3,6 %	47,5	1,0 %
Sang : ionogramme	34,0	6,8 %	112,5	2,4 %
Transaminases	33,5	7,1 %	93,0	1,9 %
Protéine C réactive	28,8	8,4 %	72,2	1,5 %
Créatinine	27,1	3,0 %	51,0	1,1 %
Gamma glutamyl transférase	26,1	9,1 %	49,1	1,0 %
Exploration d'une anomalie lipidique	25,2	3,9 %	178,0	3,7 %
Urée et créatinine	22,5	10,9 %	48,5	1,0 %
Vitesse de sédimentation	20,8	0,2 %	39,1	0,8 %

Champ : tous régimes - France entière

Source : Cnam (DCIR)

Tableau 4: Top 10 des analyses biologiques les plus prescrits en 2016

(38)

E. Prix des tests

Aujourd'hui le prix du B est à 0,27 euro. Le prix unitaire de la lettre-clé B n'a pas été revu à la baisse depuis la fin des années 1990 (hormis en 2016) : il a même augmenté en juillet 2002, passant de 0,26 € à 0,27 €. Par contre certains actes de biologies ont été revus à la baisse plusieurs fois, comme c'est le cas de la CRP et la VS (39). Au cours des années on remarque que les prix des tests de VS et CRP ne fait que baisser pour arriver aujourd'hui en 2019 à 1,08 euros pour la VS et 2,16 euros pour la CRP. (cf. Tableau 5)

Année	Prix de la VS	Prix de la CRP
2003	10B	35B
2009	7B	21B
2018	6B	9B
2019	4B	8B

Tableau 5 : Évolution des prix des tests au cours des années

(40)

F. Performance des tests

a. Performance de la VS

Dans le passé, la VS a été souvent utilisée dans le screening de patients asymptomatiques ou avec des symptômes vagues ou non spécifiques, à la recherche d'une éventuelle maladie occulte, inflammatoire ou tumorale. Cette pratique s'est avérée inefficace dans plusieurs études. De même une VS augmentée chez un patient asymptomatique ou avec des symptômes vagues est rarement le signe d'une maladie sous-jacente (9). Toutefois, plus la VS est haute, plus la probabilité d'être confronté à une maladie inflammatoire systémique est grande. Une étude a montré qu'une VS > 100 mm/h a une valeur prédictive positive de 90% pour une maladie sévère infectieuse, rhumatismale ou néoplasique (9). L'étude faite sur les 27 912 sujets qui a permis de déterminer les formules de calcul de VS normal en fonction de l'âge ont permis d'avoir une idée sur la spécificité du test, c'est-à-dire sa distribution chez des sujets non malades (2% de faux positifs) (30). La sensibilité, à 50% est médiocre pour un syndrome inflammatoire. La valeur prédictive négative est à 97% et la valeur prédictive positive à 46% (41).

b. Performance de la CRP

La CRP a une assez bonne sensibilité pour détecter des processus inflammatoires, mais elle reste peu spécifique. Bien que des concentrations de 10-40 mg/l se retrouvent généralement en cas d'inflammation modérée ou infections virales et qu'elles montent typiquement entre 50 et 200 mg/l lors d'inflammations sévères ou

infections bactériennes ; il n'est pas possible de proposer des vrais cut-off entre valeurs normales et pathologiques. D'ailleurs, de petites augmentations entre 3 et 10 mg/l se retrouvent aussi en cas d'obésité, tabagisme, diabète, hypertension artérielle, sédentarité, hormonothérapie, troubles du sommeil, fatigue chronique et dépression (9).

La CRP tend tout de même à être proportionnelle à l'intensité de l'inflammation et le niveau de ce marqueur est sensible aux changements subtils de la réponse de la phase aiguë (27). Un récapitulatif des différentes caractéristiques de performance a été résumé dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 6).

	VS	CRP
Coût	1.08	2.16
Délai	30 min	15-30 min
Mesure	Indirect (protéines)	Direct
Augmentation	Jours-semaines	Heures-jours
Pic	1-2semaines	36-50 heures
Décroissance	1-2semaines	Quelques jours
Performance	Faux Positif	Rare Faux Positif
Facteurs influents	Souvent	Rare

Tableau 6 : Récapitulatifs des performances des tests

(42)

En pratique médicale courante, il n'est pas rare que la prescription de certains dosages biologiques obéisse davantage à un réflexe qu'à une démarche tout à fait raisonnée. Il serait intéressant d'évaluer l'utilité de telle ou telle stratégie diagnostique. Doser la VS ou la CRP seule ou encore d'associer les deux examens est quelque chose qui n'est pas encore vraiment défini en France dans certaines pathologies. D'où l'intérêt de se pencher sur les différentes recommandations des sociétés savantes de prescriptions établies à ce jour qu'elles soient françaises ou internationales. La médecine doit être basée sur des preuves provenant de l'analyse des études scientifiques et en particulier des études cliniques. Les recommandations pour la pratique clinique doivent être des synthèses pratiques de cet état de connaissance à un moment donné. Certaines recommandations publiées ne remplissent pas tous les critères de qualités. D'où l'intérêt de rappeler les principales recommandations de prescriptions établies à ce jour, pour les comparer aux études scientifiques antérieures et à notre enquête avec les cliniciens.

Emploi de la VS et de la CRP

A. Recommandations actuelles

a. Syndrome inflammatoire et infectieux

Dans les diagnostics responsables des syndromes inflammatoires, arrivent en tête les maladies infectieuses qui sont recherchées en première intention.

En effet il est maintenant établi que devant une fièvre ou un syndrome inflammatoire d'apparition récente, l'infection aiguë est l'étiologie la plus fréquente quel que soit l'âge du patient (43).

Dans le Journal International de Médecine, on précise que la mesure conjointe de la VS et de la CRP créerait plus de problèmes qu'elle n'en résoudrait et cette attitude devrait être plutôt découragée dans la pratique médicale courante. Face à un syndrome d'allure inflammatoire, c'est le dosage de la CRP qui serait la bonne carte (44). Cependant pour certaines infections il y a matière à débat. C'est le cas par exemple des infections périprothétique ou génitale. Or, dans les recommandations du collège national des gynécologues et obstétriciens français de 2019 ; lorsqu'une infection génitale haute est suspectée, un bilan sanguin comportant une numération formule sanguine (NFS) et un dosage de la CRP sont conseillés (45).

Pour les infections péri prothétique c'est le dosage de la CRP et la VS qui est recommandé en 2015 d'après « Orthoguidelines American Academy of Orthopaedic Surgeons » (46).

b. Artérite à cellules géantes (ACG)

La réaction inflammatoire systémique est quasi-constante au point que l'absence de syndrome inflammatoire rend le diagnostic d'artérite à cellules géantes (ACG) assez improbable. Dans le protocole national de diagnostic et de soins de 2017 disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé on précise : qu'il est d'usage de doser à la fois la CRP en tant que marqueur inflammatoire de cinétique rapide, et un ou plusieurs marqueurs inflammatoires de cinétique lente, telle que la VS. Des dissociations entre l'élévation des paramètres inflammatoires peuvent se voir (47). Les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990 (cf. annexe 2) sont encore largement utilisés permettant de différencier notamment l'ACG des autres vascularites systémiques (4).

c. Pseudo Polyarthrite Rhizomélique (PPR)

Les recommandations actuelles reposent sur les critères ACR / EULAR de 2012 et nécessitent la présence d'une VS **et / ou** d'une CRP anormale, considérée comme une variable dichotomique pour pouvoir classier le patient dans une PPR. Mais le dosage de la VS seul ou associé à la CRP n'est pas précisé (4) (cf. annexe 3). Des recommandations ACR/EULAR de 2015 pour la gestion de PPR fournit une liste des tests de laboratoires obligatoires, qui doivent être effectués au départ pour tous les patients. Ceux-ci incluent aussi la CRP et /ou la VS, mais aussi le facteur rhumatoïde et / ou anticorps anticycliques peptidiques citrullinés, la numération sanguine etc....(48)(49).

d. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Les recommandations diagnostics actuelles sont ceux de l'ACR/EULAR de 2009. (cf. annexe 4). En cas de suspicion de PR, il était anciennement recommandé d'après la Haute Autorité de Santé, de prescrire par le médecin, qu'il soit ou non spécialisé en rhumatologie, le bilan biologique pour le diagnostic positif de la polyarthrite rhumatoïde dès la première consultation :

- la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) ;
- le dosage de la protéine C réactive (CRP).

Il était aussi recommandé de réaliser dans le cadre du suivi de la première année de la polyarthrite rhumatoïde une évaluation mensuelle jusqu'au contrôle de la maladie, puis tous les 3 mois :

- l'activité de la maladie en évaluant les paramètres cliniques et biologiques permettant le calcul du score du Disease Activity Score DAS 28.

Ce score repose sur une formule complexe incluant différentes variables : le nombre d'articulations gonflées (NAG), le nombre d'articulations douloureuses à la palpation, indice de Ritchie (NAD), l'échelle visuelle analogique (EVA) globale de l'activité de la maladie complétée par le patient, la raideur matinale, et la VS ou la CRP. L'analyse se fait sur 28 sites articulaires.

Un score DAS 28 < 2.6 considère la PR comme étant en rémission. D'autres seuils permettent d'évaluer une activité dite faible si le DAS 28 est compris entre 2.6 et 3.2. Une activité modérée entre 3.2 et 5.1 et enfin une activité forte lorsque le score est supérieur à 5.1.

On peut l'utiliser de deux façons : soit pour évaluer l'activité de la maladie en fonction des valeurs seuils, soit en évaluant la réponse au traitement en mesurant la variation

du DAS entre deux visites. C'est ainsi que des critères de réponse au traitement ont été définis par l'EULAR en utilisant ces indices, dans le but d'améliorer et d'homogénéiser les résultats des études dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces recommandations HAS de 2007 ont depuis été suspendus jusqu'à mis à jour (50). Les recommandations du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) sur l'utilisation de mesures de l'activité de la maladie pour la polyarthrite rhumatoïde ne font pas la distinction entre DAS28-CRP et DAS28-VS, ce qui implique que les deux mesures utilisées pour les seuils de rémission et de faible activité de la maladie sont $< 2,6$ et $\leq 3,2$, respectivement. En effet les lignes directrices de 2015 de l'ACR pour la PR prévoient des seuils pour le DAS28-VS mais ne mentionnent pas DAS28-CRP. La Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) se rapporte à la rémission et à la faible activité calculées à l'aide de DAS 28 mais ne précisent pas si la VS ou la CRP doivent être utilisés. Par conséquent, les cliniciens pourraient présumer que les valeurs de DAS28-CRP et de DAS28-VS sont interchangeables (51).

e. La spondylarthrite ankylosante (SpA)

La CRP et/ou la VS sont anormales chez seulement 35 à 45 % des patients atteints de spondylarthrite axiale et chez 60 % des patients atteints de spondylarthrite périphérique (52)(53).

Les données du syndrome inflammatoire (VS et/ou CRP) influencent fortement le médecin dans l'établissement de son impression globale. Les marqueurs biologiques de l'inflammation n'étaient pas des indicateurs valides de la sévérité des spondylarthrites d'après les recommandations HAS également suspendus à ce jour (52).

Différents critères ont été utilisés pour établir la classification des spondylarthrites ankylosantes : les critères de Bernard Amor incorporant la VS>30mm comme critère (1994) et ceux de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group), tous deux ayant une sensibilité respective de 85 % et de 76 %, et une spécificité de 90 % et 96 % (52). Plus récemment les critères de classification de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) ont été proposés en 2010 avec l'élévation de la CRP faisant partie des critères possibles pour classifier en spondylarthrite ankylosante de forme axiale. (Cf. annexe 5). Ces derniers sont actuellement ceux utilisés afin de classer les patients (54)(4).

L'évolutivité de la maladie (intensité de la fatigue, douleurs rachidiennes, atteinte articulaire périphérique, douleurs enthésopathiques, intensité et durée du dérouillage matinal), peut être évaluée par l'évolution des signes cliniques (nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG) ou encore par le score composite BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) un auto-questionnaire composé de six questions portant sur la douleur, la fatigue et le dérouillage matinal ressentis par le patient au cours de la semaine précédant l'évaluation, auto-questionnaire qu'on couple en général à la CRP (55). Le seuil de 4 est classiquement utilisé pour parler de maladie active ou inactive (56).

Un nouveau score d'activité a été proposé en 2010 : l'ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) validés par l'ASAS. C'est un score composite clinico-biologique comprenant les résultats de la CRP ou de la VS (ASDAS-VS ou ASDAS-CRP). Sont inclus les résultats de trois des six questions du BASDAI et une évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA). Un score inférieur à 1,3 correspond à une maladie inactive et supérieure à 3,5 à une maladie très active

(56). Avec la mise à jour des recommandations de gestion de l'ASAS-(EULAR) concernant la SpA axiale et la revue de littératures, les seuils de l'ASDAS et critères de réponses reposent sur un processus de validation approfondi, tandis que les seuils BASDAI étaient choisis de manière arbitraire d'où l'utilisation préférentielle de l'ASDAS à ce jour (57). Dans les recommandations du Vidal, les deux scores sont proposés pour reconnaître les patients requérant d'une indication au traitement anti TNF, mais on précise d'objectiver une inflammation par la CRP plutôt que par la VS. (Cf. annexe 6) (54).

f. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)

D'après les recommandations de bonne pratique ou les Critères de Jones modifiés de 2015 (cf annexe 7) : Font partie des critères mineures pour le diagnostic une CRP>3 mg/dl et /ou une VS>30 mm/h sans préciser lequel des deux devrait être utilisé (58).

g. Le lupus érythémateux disséminé (LES)

La classification de référence du lupus est celle de l'ACR 1997 (cf. annexe 8) qui permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques (essentiellement polyarthrite rhumatoïde). Les critères ACR ont été révisés par le SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, cf. annexe 9) mais les deux classifications n'intègrent pas la VS ou CRP comme marqueurs de diagnostic (59).

Dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins de Janvier 2017 (mise à jour par l'HAS en 2019) (60) on précise comme dans « autres examens biologiques » qu'on pourrait utiliser : la CRP (retrouvé souvent subnormale sauf en cas d'infection, d'atteinte des séreuses ou de syndrome d'activation macrophagique), mais aussi la vitesse de sédimentation, le fibrinogène, l'électrophorèse des protéines sériques, la créatinine sérique, la protéinurie. Ces examens supplémentaires pourront être demandés selon le contexte clinique (CRP par exemple devant une sérite, et bilan infectieux devant une fièvre).

Concernant l'index d'activité de la maladie : Leur utilisation reste limitée dans les essais randomisés, car ils ne rendent pas compte de la sévérité de la maladie mais on en distingue deux principaux : le BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) et le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) où on évalue l'activité de la maladie mais la VS et la CRP n'y figurent pas (61).

Pour la mesure d'atteintes des organes : l'Index SLICC/A.C.R. (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) contient 31 items permettant d'évaluer les séquelles de la maladie au cours du temps sans y intégrer la VS ou la CRP. Le score va de 0 à 48 points et le résultat est souvent difficile à interpréter (cf. annexe 9) (62).

h. Maladie de Gougerot-Sjögren (GS)

Le syndrome de GS est une maladie auto-immune systémique rare qui fait partie des syndromes secs touchant les glandes exocrines (lacrymale et salivaires).

Les critères définis par ACR/EULAR sont utilisés pour le diagnostic de la maladie de GS (cf. annexe 10). Pour reconnaître la présence d'un syndrome de GS, un

symptôme subjectif de la maladie et des résultats positifs de deux tests objectifs de la sécheresse oculaire et buccale sont nécessaires. Elle peut également être diagnostiquée sans aucun symptôme, mais des critères doivent être remplis : résultats positifs de deux tests objectifs de sécheresse oculaire ou buccal, présence d'anticorps (anti-SS-A / Ro et anti-SS-B / La), et infiltration inflammatoire dans la biopsie de glandes salivaires mineures (63).

Ainsi la clinique, le test de Schirmer et la biopsie des glandes salivaires, anticorps anti-Ro/SS-A et anti-La sont généralement suffisants pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (64).

i. Maladie de Behçet

Les marqueurs non spécifiques de l'inflammation (VS, CRP) sont souvent augmentés dans la phase aiguë de la maladie, mais peuvent être tout à fait normaux en présence même d'une aphtose bipolaire, d'une atteinte oculaire ou d'une atteinte neurologique active. Ils ne font notamment pas partie des critères diagnostics internationaux de la maladie ICBD (The International Criteria for Behçet's Disease) (65).

j. Myélome multiple (MM)

Le MM est une pathologie maligne de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication d'un plasmocyte anormal.

Selon la Haute Autorité de Santé de 2010, les signes biologiques pouvant suggérer un myélome multiple sont une vitesse de sédimentation élevée avec CRP normale. La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident (66).

Cependant les critères de diagnostic du myélome multiple qui ont été mis à jour en 2014 par l'IMWG (Groupe de travail international sur le myélome) ne recommandent pas le dosage de la VS, ni de la CRP. Ils ne figurent pas non plus dans les critères diagnostique de C.R.A.B (Calcium, Renal failure, Anemia, Bone lésions) ni dans les critères d'évaluation des risques (67) ou dans les recommandations de NICE (National Institute for Health and care excellence) de 2015 (68).

k. Maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström est une prolifération lymphoplasmocytaire synthétisant une immunoglobuline monoclonale.

On ne retrouve pas de recommandations de doser la VS dans le diagnostic, notamment selon les recommandations ESMO de 2018 (European Society for Medical Oncology). En cas de maladie de Waldenström, la viscosité accrue du sérum, due à des concentrations élevées en IgM, peut accroître la VS de façon significative. Mais elle n'est pas indiquée pour le diagnostic (69)(70)(71).

I. Lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est lié à la multiplication incontrôlée de lymphocytes B anormaux.

Historiquement figurait dans les recommandations d'ESMO, la clinique, l'examen physique et analyses de laboratoires, y compris la VS qui devait être effectuée tous les 3 mois pour le premier semestre, tous les 6 mois jusqu'à la quatrième année et une fois par an par la suite. Mais dans les dernières recommandations, c'est la clinique qui prime et les analyses de laboratoires ne sont plus recommandées en première intention sauf en cas de symptômes cliniques (72). Néanmoins dans la classification et stratification du risque, la Société Européenne de l'Oncologie Médicale (ESMO) et le British Committee for Standards in Haematology (BCSH) recommandent de doser également la VS en pré thérapeutique (72,73). Parmi les facteurs de risques pris en compte dans le classement des patients des groupes à risque selon l'EORTC (Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer) et le groupe allemand GHSG (German Hodgkin lymphoma Study Group) (cf. annexe 11) figurent l'âge, les nodules, la masse médiastinale et la VS>50 sans symptômes B ou la VS>30 avec symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexplicite > 10% sur 6 mois). Une fois les examens de stadifications terminés, les patients sont répartis dans des groupes à risque distincts en fonction de leurs stades cliniques et de la présence de facteurs de risque cliniques. Donc la VS est indiquée d'après les recommandations (72).

m. Lymphome B diffus à grandes cellules (DLCBL)

Le DLCBL est le lymphome non hodgkinien le plus courant lié à la multiplication incontrôlé de lymphocytes B anormaux.

Il n'y a pas de recommandations retrouvées pour le lymphome B à grandes cellules concernant la VS. On retrouve plutôt la LDH comme marqueur pronostic intégré dans l'IPI (International Prognostic Index) (74).

n. Autres Cancers

Les marqueurs inflammatoires ne font actuellement pas partie des recommandations de NICE pour le diagnostic du cancer (68).

o. AVC

Il n'y a pas d'indication de la VS à l'heure actuelle selon ESO (European Stroke Organisation) de 2017 mais pourrait être intégrée à l'avenir avec d'autres paramètres pour évaluer le pronostic à court terme (75)(76).

B. Le débat

Malgré les recommandations, il y a eu débat quant à l'exactitude et la sensibilité de la VS et de la CRP dans des conditions telles que dans les arthrites rhumatoïdes, le lupus, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Horton et la polymyalgie articulaire (PPR) (77).

En effet il a été proposé pour la VS d'être un meilleur marqueur pour la surveillance clinique et la suivie de certaines maladies au fil du temps. Elle prédirait la réponse au traitement pour l'artérite temporal, la polymyalgie articulaire, les arthrites rhumatoïdes et la maladie de Hodgkin (27).

De nombreux médecins considèrent l'examen de la VS comme un examen caduc qui pourrait être remplacé dans la plupart des cas par la CRP.

En effet, entre ceux qui ne peuvent se passer de la VS dans certaines conditions, et ceux qui trouvent que la VS n'a plus d'utilité il nous paraît important de replacer cet examen dans son contexte et de relater dans ce cadre, les résultats des études antérieurs sur la VS. Si les études retrouvent un intérêt dans la VS dans une indication, l'intérêt serait alors aussi de comparer l'utilité de la VS à la CRP dans cette même indication.

C. Synthèse d'études antérieures sur la VS comparée à la CRP

a. Syndrome Inflammatoire et infectieux

Dans une large étude cohorte prospective de 2019 sur 138 961 patients réalisée au Royaume Uni, les auteurs constatent que la CRP est significativement plus performante que la VS dans le diagnostic d'une infection en général. (AUC CRP 0,617 versus 0,589 pour la VS ; $p < 0,001$) (78).

Une étude de 2007 sur 2069 patients montre que les discordances retrouvées entre les résultats de CRP et VS (VS élevée et CRP basse) concerne des infections plutôt chroniques comme l'ostéomyélite, infection articulaire et péri-prothétique (77).

Infections chroniques :

Dans l'ostéomyélite, la VS et CRP sont performantes pour le diagnostic mais la CRP va décroître rapidement après l'introduction des antibiotiques et revenir à la normale contrairement à la VS qui reste élevée même après 3 mois d'infection osseuse persistante. (À 3 mois CRP= 3,8 (+/- 1,6) et VS= 42,9 (+/-4,8))(79) d'où son intérêt dans le suivie d'après une étude de 2013 (79).

Quant aux infections articulaires, Ernst AA. et al. confirment que la CRP était associée significativement aux arthrites septiques ($p < 0,01$) alors que la VS ne l'était pas (80).

Une étude prospective de 2018 sur les infections périprothétiques a évalué l'utilité de la VS et de la CRP (ou D-dimères) dosés ensemble, puis intégrés dans un score

avec d'autres paramètres biologiques. La sensibilité et spécificité du système de score a été respectivement de 97.7% et 99.5% (AUC=0,99). En effet nous avons une nette amélioration en sensibilité par rapport aux anciens critères diagnostic de ICM (International Consensus Meeting) de 2013 qui était à 86.9%. Dans cette cohorte de 222 212 patients, 95.5% des patients ont été correctement diagnostiqués comme infectés (81). Les valeurs seuils positifs en faveur du diagnostic étaient : CRP>1mg/dl, D-dimères>860ng/ml et VS>30mm/h, les variables étaient associées significativement à l'infection périprothétique ($p<0,001$). Ici les deux examens VS et CRP associés ensemble étaient performants pour le diagnostic (81).

Inflammations chroniques

Parmi les inflammations chroniques, il y a les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. La VS ou la CRP n'ont pas montré de différences significatives en termes de performances dans le diagnostic d'après l'étude prospective sur 138 961 patients réalisée au Royaume Uni même si les deux examens sont associés (AUC VS=0,691 ; AUC CRP=0,698 ; AUC VS+CRP=0,701) (78).

b. Maladie de Horton (ACG)

Dans une étude rétrospective réalisée entre 2010 et 2015 en Ecosse, la VS était plus performante que la CRP. Cependant, ces résultats doivent certainement être interprétés avec prudence étant donné que les résultats de CRP n'étaient disponibles que pour 188 patients, par opposition aux résultats de VS disponibles pour 546 patients (82).

La biopsie de l'artère temporale (TAB) reste la norme de référence pour le diagnostic de l'ACG, mais elle est invasive et prend du temps. Une étude rétrospective de 2012 avec 764 patients montre que l'odds ratio (OR) pour un TAB positif était plus élevé lorsque CRP et VS étaient associés (VS : OR =2,22 ; CRP : OR=2,94 ; VS et CRP OR=3,06). Les deux examens pourraient en effet être utilisés pour augmenter la probabilité d'avoir un TAB positif (83).

Dans les études il existe de nombreuses règles de prédiction clinique dans le diagnostic et la gestion de patients chez lesquels une ACG est suspectée, mais peu ont été développées. De nombreuses recommandations ou règles de prédiction de TAB positif n'incluaient d'ailleurs pas la CRP qui s'avère être plus précise que la VS dans le diagnostic.

Dans une analyse rétrospective australienne de 2019 avec 270 patients, les auteurs ont indiqué que la VS, la CRP et le taux de plaquettes sont hautement significatifs par analyse de régression univariée. Cependant, dans la régression multivariée avec les trois examens à la fois, la CRP et le taux de plaquettes sont des prédicteurs indépendants de l'ACG ($p < 0,001$), alors que la VS n'en est pas ($p = 0,76$).

L'estimation de l'AUC pour la VS (AUC=0.65) était légèrement moins bonne que pour la CRP (AUC=0,72) ou le nombre de plaquettes (AUC=0,72), indiquant une utilité légèrement inférieure de la VS. Mais la discordance entre les résultats de la VS, la CRP et le taux de plaquettes suggère la possibilité qu'une combinaison des tests peut s'avérer utile pour le diagnostic (84) (7). C'est ce qu'a tenté de montrer Ing EB. et al. dans une étude rétrospective de 2017 sur 530 patients canadiens et américains en utilisant un ensemble de données multicentriques pour développer une règle de prédiction de diagnostic multivariée en intégrant VS, CRP plaquettes et d'autres paramètres démographiques et cliniques pour estimer la probabilité qu'un TAB soit

positif. La courbe ROC confirmait la performance du modèle avec les paramètres étudiés (ROC=0,810 (IC à 95% = 0,766-0,854)) (7).

c. Pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)

Ozen et ses collaborateurs décrivent une étude multicentrique traitant de la comparaison de différents ensembles de critères de classification des PPR, comprenant les critères ACR / EULAR. Les principaux résultats de cette étude confirment la bonne performance globale des critères ACR/EULAR lorsqu'ils étaient testés contre tous les autres cas de non-PPR et pour discriminer la PPR d'une polyarthrite rhumatoïde (Respectivement : AUC=0,736 ;AUC=0,781) (85). Mais les critères ACR/EULAR ne différencient par exemple pas de manière optimale la PPR de la polyarthrite rhumatoïde séronégative en facteur rhumatoïde et anti CCP, qui est le principal diagnostic différentiel (85).

Ils constatent que lorsque les critères ACR/EULAR étaient testés contre tous les autres cas de non-PPR en établissant un seuil de VS 2 fois supérieur à la valeur normale supérieure, on obtenait de meilleures performances en termes de spécificité passant de 57,7 à 71,8% mais la sensibilité diminuait de 89,5 à 82%. Il en était pareil pour la CRP : la spécificité passait de 57,7 à 75,4 et la sensibilité de 89,5 à 69,2. La raison de l'absence de seuil provenait du fait que les tests sanguins n'étaient ni centralisés ni normalisés. Par conséquent, les critères ACR/EULAR, bien que théoriquement valables doivent être considérés avec prudence. Par exemple chez le sujet âgé il convient de prendre en compte une légère inflammation systémique souvent dû à l'athérosclérose. De plus plusieurs rapports ont montré que jusqu'à 10 à 20% des patients présentaient des tests inflammatoires normaux. Par conséquent

au lieu d'utiliser un marqueur inflammatoire élevé comme critère préalable obligatoire, il pourrait s'avérer utile de placer un critère non obligatoire de marqueur inflammatoire mais avec une valeur seuil (85).

L'intérêt de la VS et/ou CRP dans la PPR ne fait pas de doute. L'étiologie la plus commune des élévations non spécifiques des taux de VS / CRP chez 65 patients étudiés rétrospectivement, sans antécédents et hospitalisés en rhumatologie entre 2010 et 2011, était la PPR (38% soit 24/65 patients), suivie de la polyarthrite rhumatoïde. Les incidences d'infections et de tumeurs malignes étaient respectivement de 24,6% et de 9,2% (86).

Dans une étude prospective portant sur 177 patients répondant aux critères ACR de PPR qui a été menée dans deux centres de référence de rhumatologie italiens, l'objectif était de comparer VS et CRP. La CRP s'est avérée être un indicateur plus sensible de l'activité de la maladie car les valeurs de CRP au moment du diagnostic étaient normales ($\leq 7,8$ mg/l) chez seulement 2 des 177 patients (1%) alors que 10 des 177 patients (6%) présentaient des valeurs de VS normales (≤ 40 mm / h) au diagnostic (moyenne à 27 mm/h ; intervalle de 14 à 39 mg/l) (87). Par contre la VS s'est révélée un prédicteur supérieur du risque relatif (RR) de rechute par rapport à la CRP: (RR= 4,9 contre 2,1 respectivement) (87). On pourrait recommander de doser la CRP seule dans le diagnostic en première intention si elle est plus sensible et généralement plus spécifique de l'inflammation. De plus, le fait d'associer les deux examens n'apportera pas de meilleures performances diagnostic d'après une l'étude prospective réalisée au Royaume Uni sur 136 961 participants et publiée en juillet 2019 dans le British Journal of General Practice (AUC CRP=0,882 ; AUC CRP+VS= 0,887), les différences n'étant pas significatives (78).

d. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Dans une étude prospective de 2018 menée aux États-Unis, la CRP paraît plus performante que la VS pour le diagnostic de PR (CRP : rho = 0,43, IC 0,30–0,54, p <0,0001), (VS : rho = 0,29, IC 0,15–0,42 p <0,0001). Mais des signes histologiques d'inflammation de la synoviale ont été observés chez 49,4% des patients malgré une CRP normale (88). En effet la CRP a une relation modérément forte avec l'activité de la maladie et présente des pièges importants. Il est plausible que les patients faussement identifiés comme exempts d'inflammation constituent un sous-ensemble spécifique de PR, peut être non identifié par la réponse inflammatoire médiée par l'IL6 ou contribuant d'avantage à de la fibrose que d'une inflammation.

Dans l'étude prospective de 2019 au Royaume Uni, l'association de la VS et de la CRP était significativement plus efficace pour le diagnostic que de doser la CRP seule (AUC VS+CRP=0,700 ; AUC CRP=0,691 ; p<0,007) (78).

Dans l'évaluation d'activité, des données récentes issues d'études prospectives ont montré que DAS28-CRP a significativement sous-estimé l'activité de la maladie et surestimé l'amélioration de l'activité de la maladie par rapport à DAS28-VS (89)(90)(91). L'accord entre les deux scores a été amélioré en modifiant la définition du DAS-28-CRP et en incorporant l'âge et le sexe (89). Mais on pourrait se demander si ce n'est pas le DAS 28 VS qui surestime l'activité de la maladie. C'est ce que montre une étude avec des valeurs moyennes de DAS 28 VS au départ de 0,39 point plus élevé que le DAS 28 CRP (92).

Nous avons aussi analysé les données de deux études mondiales où les patients ont été randomisés pour recevoir etanercept + méthotrexate ou méthotrexate seul. Les auteurs ont déterminé qu'une valeur seuil moyenne de 4,6 pour DAS28-CRP

correspond à une valeur de seuil DAS28-VS de 5,1 pour l'activité élevée. Sur la base de la valeur seuil du DAS28-VS, la valeur DAS28-CRP correspondante a été déterminée pour chaque groupe d'étude (51). Plusieurs autres études publiées ont également déterminé que les DAS28-CRP et DAS28-VS ne sont pas interchangeables. Inoue et al ont signalé une valeur seuil beaucoup plus faible de haute activité de 4,1 pour le DAS28-CRP (50).

e. Spondylarthrite ankylosante

Les performances des critères de classification ASAS sont améliorées par rapport aux anciens critères (Se=82 %, Sp : 84,4 %). La spécificité des nouveaux critères est bien meilleure que celle des critères du groupe d'étude européen sur la spondylarthropathie modifiée (Se= 85,1%, Sp 65,1%) et légèrement supérieure à celle des critères Amor modifiés (Se= 82,9, Sp= 77,5%) (93)(56).

Pour les scores d'activités ASDAS-VS et ASDAS-CRP, ils partagent également la même valeur seuil.

Une étude rétrospective chinoise de 2017 a montré que ASDAS-CRP était associés aux maux de dos ($p = 0,04$) et à la dactylite ($p = 0,03$) tout comme l'ASDAS-VS ($p = 0,01$). Mais la courbe ROC a révélé que la CRP était la seule variable ayant réussi à discriminer les patients atteints de spondylarthrite axiale par IRM (AUC CRP = 0,63; AUC VS= 0,56) (94).

f. Rhumatisme articulaire aigu

Dans une ancienne étude rétrospective israélienne de 2008, il a été constaté que quatre variables différaient significativement entre l'arthrite Réactive Post-Streptococcique du Rhumatisme articulaire aiguë et servaient également de facteurs prédictifs : la VS (OR 1.015 ; $p=0.043$), la CRP (OR=1.016 ; $p=0.007$), la durée des symptômes articulaires après le début du traitement anti-inflammatoire ($p=0.003$) et la rechute des symptômes articulaires après l'arrêt du traitement ($p=0.008$). Ces variables ont permis de classer correctement plus de 80% des patients (95).

g. Le lupus érythémateux systémique (LES)

Sur des milliers de patients américains étudiés dans une étude prospective de 2013 inclut dans le « Hopkins Lupus Center » la VS était associée à l'activité de la maladie mesurée par le SELENA-SLEDAI (cf. annexe 9b) le PGA (Physician Global Assessment : appréciation globale faite par le clinicien), et l'activité d'un organe ($p < 0,0001$), y compris la sérite, l'éruption cutanée, les atteintes rénales et hématologiques. Une variation de la VS entre deux visites était fortement corrélée à une modification de la PGA, des lésions rénales, de la fatigue et de l'atteinte articulaire (96).

Dans une étude chinoise de 2017 sur 175 patients suivis pendant une période de neuf mois, la CRP a été évaluée chez des patients infectés au cours d'un lupus. La CRP moyenne était de 77,22 mg / L chez les patients infectés alors que chez les patients sans infection, elle était à 20,04 mg / l ($p = 0,016$). La mesure de la CRP

dans le LES serait utile pour faire la distinction entre infection et exacerbation en l'absence de sérosité (97).

h. Maladie de Gougerot-Sjögren

Sur une étude de 400 patients de 2002 réalisé par Ramos-Casas M et al., les caractéristiques hématologiques les plus courantes étaient la cytopénie (33%), une VS élevée (22%) et une hypergammaglobulinémie (22%) (98).

Il est à noter que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de syndrome de Gougerot secondaire, la valeur moyenne de la VS (34,5 mm/h) était plus élevée que chez les patients atteints de PR seule dans une autre étude polonaise de 2016 (VS :15 mm / h ; $p < 0,001$) (63). Dans cette étude, on a cherché à connaître le lien avec l'hypergammaglobulinémie. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été obtenu dans le cas d'une VS plus élevée et d'une hypergammaglobulinémie.

Cependant, des associations ont été établies entre une VS plus élevée et une dysprotéïnémie comprenant l'ensemble des immunoglobulines α , b et γ ($p < 0.011$).

Par conséquent, une VS plus élevée peut être déterminée par ces anomalies (63).

De plus, l'amélioration principale n'a été observée que dans la symptomatologie subjective, sans modification des taux de VS (98).

Quant à la CRP, il n'a pas été clairement démontré qu'elle était un marqueur de diagnostic ou de pronostic (99).

i. Maladie de Behçet

Dans une ancienne étude en Turquie de 2005 menée chez 40 patients atteints de la maladie de Behçet pour lesquels des déterminations de VS et CRP ont été effectuées, l'activité clinique de la maladie était accompagnée d'une augmentation significative de la VS et de la CRP par rapport aux témoins sains (n=30) ($p < 0,001$) (100).

j. Myélome multiple (MM)

Dans une étude publiée en 2018 dans British Journal of General Practice avec 2703 cas témoins et 12 157 contrôles appariés sur l'âge et le sexe, 95% des patients atteints de myélome et testés par la VS et l'hémoglobine (Hg) présentaient au moins une anomalie (IC à 95%). L'association d'une VS normale et une Hg normale peut être utilisée pour écarter le myélome chez les patients présentant des symptômes potentiellement associés au myélome mais non spécifiques, tels que des maux de dos, des douleurs aux côtes, des douleurs à la poitrine et infections thoraciques récurrentes, symptômes qui ont été identifiés comme des manifestations précoces du myélome. « Hg et VS » ont eu un rapport de vraisemblance inférieur à « Hg et CRP » pour éliminer le diagnostic (LR « Hb et VS » = 0.16 (< 0.2) et LR « Hb et CRP » = 0,39).

Par contre aucun des marqueurs inflammatoires analysés ne s'est avéré utile (LR + \geq 5) pour confirmer le diagnostic de MM. (LR « VS » = 1.9 ; LR « CRP » = 1.2) (101,102).

En revanche, la CRP n'est pas utile en tant qu'investigation initiale : des études antérieures se sont concentrées sur son utilisation dans le pronostic plutôt que dans le diagnostic. Parmi des patients ayant eu une autogreffe de cellules souches précoce, ceux dont la CRP était élevée avaient une survie globale significativement plus mauvaise que ceux dont les taux de CRP étaient normaux ($p < 0,001$). De plus les patients présentant une CRP élevée présentaient une probabilité plus élevée de disposer de plasmocytes circulants avant la greffe (33% vs 19% ; $p < 0,001$) (103)

k. Maladie de Waldenström

La VS était significativement corrélée pour 32 patients avec l'évolution d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM en une lymphoprolifération maligne de Waldenström ou un autre lymphome non hodgkinien lors d'une analyse univariée. Mais les études, notamment celle de A. Greco et al. et E. Morra ont montré un faible niveau de preuve pour recommander le dosage de la VS dans ces indications (104)(105).

l. Maladie de Hodgkin

Dans la maladie de Hodgkin, les études évaluant la VS sont anciennes notamment une étude rétrospective multicentrique de 1988 sur 772 patients. Les patients présentant une VS élevée en pré et post-thérapie présentaient un risque relatif de

décès sept fois supérieur à celui des patients présentant une VS normale et un risque relatif de rechute à 23,85 ($p < 0,001$). Que la chimiothérapie soit ou non donnée initialement n'a pas changé le risque relatif, montrant que la VS et non le traitement initial, était le facteur prédictif de la rechute précoce et du décès par maladie de Hodgkin (106). La persistance d'une VS anormale semble être un indicateur fiable de la probabilité élevée de rechute précoce et de mauvais pronostic.

Une étude de 2003 menée chez 95 patients adolescents et en pédiatrie consécutifs a montré une corrélation de la CRP avec le stade de la maladie et elle était plus élevée chez les patients présentant des symptômes B ($p < 0,001$). Elle était associée à un risque significatif de rechute ($p = 0,047$) et mérite donc des recherches plus approfondies (107).

m. Lymphome B à grandes cellules (DLBCL)

Sur une base d'échantillon de 182 patients atteints de DLBCL évalué dans une étude chinoise rétrospective de 2006 à 2017, la VS prédisait un mauvais pronostic pour les patients atteints de DLBCL. Une VS de plus de 37,5 mm / heure s'est avérée être la valeur seuil optimale pour prédire le pronostic (108).

Une survie globale (OS) et une survie sans progression (PFS) plus courtes ont été observées chez les patients présentant une VS plus élevée. Une analyse multivariée a démontré que la VS est un facteur pronostique indépendant de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS). (OS (VS) à 2 ans = 55.2% pour la VS élevée ; et 89.0% pour une VS basse, $p < 0.001$) (PFS = 37.5% pour la VS élevée contre 60.3% pour la VS basse, $p < 0.001$) (108). Malgré ces limitations, cette étude

suggère que la VS avant traitement est associée à la survie globale et à la survie sans progression.

Nous avons noté également que la VS de la plupart des patients (8/10) ayant atteint une rémission complète (CR) est tombée en dessous du seuil après le premier cycle et n'a jamais dépassé 37,5 mm/h. En revanche, la VS des patients du groupe à maladie stable / maladie progressive est restée au-dessus des seuils ou a rebondi après les deux premiers cycles (108).

Les études étaient également intéressantes pour la CRP. Dans une analyse rétrospective de 564 patients adultes avec un DLBCL et traité par (R-CHOP), la CRP était significativement associée à la survie sans progression (PFS) et à la survie globale (OS) à 3 ans. (PFS=64% pour une CRP élevée et 83% pour une CRP basse), (OS=70.9% pour une CRP élevée, et 91.2% pour une CRP basse $p<0.001$) (109)(110)(111).

n. Le cancer

Une étude prospective de 2019 réalisé par Watson J. et al. sur 160 000 patients portant sur l'incidence globale du cancer dans les soins primaires, les marqueurs inflammatoires montrent que les patients testés avec un marqueur inflammatoire surélevé ont une incidence de cancer globale de 3,53% sur un an, soit plus du double du risque chez ceux dont le test est normal (1,50%). L'incidence est aussi supérieure à celle du groupe non testé avec une incidence de cancer de 0,97%. Les marqueurs inflammatoires augmentent le risque de cancer et des résultats négatifs le réduisent (112)(113)(114).

Mais les tests ne sont pas utiles pour exclure le cancer, car avec une sensibilité de 46,1% pour la CRP, et 43,6% pour la VS, environ la moitié des patients testés pour le cancer auraient un marqueur inflammatoire normal (112).

o. Accident vasculaire cérébral (AVC)

Dans une analyse rétrospective chinoise sur 89 patients en 2016, une association significative a été trouvée entre la VS (valeur moyenne à 27) et l'occlusion de l'artère carotide interne ($p < 0.001$) (115).

De même pour la CRP, dans une étude cas-témoin de 65 patients de 2013, ceux présentant une sténose de l'artère carotide interne avaient une CRP significativement plus élevée que les témoins ($p < 0,009$) (116).

Du fait de la variabilité des études et la persistance de résultats insatisfaisants en matière de niveau de preuve nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la prescription de la VS par les médecins à l'hôpital et en médecine libérale. Nous nous sommes adressés à l'ensemble de la communauté médicale mais en nous focalisant sur les principaux prescripteurs actuels que sont les rhumatologues, neurologues internistes et généralistes. Ceci nous a permis de faire le point sur sa prescription, de mieux cerner leurs indications, et de voir ce que les prescripteurs attendent de cet examen. Ce travail devrait permettre d'uniformiser la prescription hospitalière et libérale en comparant la prescription par les médecins avec les recommandations actuelles des sociétés savantes et les études antérieures.

L'Étude sur la prescription médicale de VS

A. Le contexte

L'emploi de la VS a été souscrit dans des recommandations de différentes pathologies. Son utilité est reconnue, mais son rôle précis est contesté.

Contrairement à d'autres pays, la Haute Autorité de Santé en France n'a pas rédigé de recommandation claire à ce sujet.

En 2012 une enquête semi quantitative auprès de 30 médecins généralistes de la région Alsace montrait que 70% d'entre eux employaient la VS dans un but de dépistage (117). En 2003, une étude incluant 24 généralistes français, démontrait que dans 37.5% des cas le marqueur était employé à but de dépistage pur, dans 64.3% des cas à but diagnostique et 85.3% à but de suivi (118).

Ces pratiques évoluent et sont hétérogènes et ne correspondent pas nécessairement à ce que la littérature recommande. Ainsi il nous a paru pertinent de faire le point sur la pratique courante de la prescription de la VS et de comparer la prescription aux recommandations actuelles.

B. OBJECTIFS

Notre travail a eu pour objectif d'étudier la démarche des médecins du secteur privé et public dans la prescription de l'examen de VS pour mieux cerner leurs indications et pour voir ce que les prescripteurs attendent de cet examen. Cette démarche de prescription a été comparée à la CRP dans certaines pathologies.

C. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude qualitative prospective observationnelle non randomisée. Les variables qualitatives ont été décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Des proportions cumulées ont également été calculées pour les variables à plus de deux modalités.

a. Le principe

Il s'agit d'un audit de pratiques reposant sur une enquête comprenant 9 questions à choix unique ou multiples.

b. La population

Le nombre de participants à inclure fut déterminé par l'absence de réponse au fil du temps. Le recrutement principal fut la liste des médecins de l'hôpital du CHU de Strasbourg, élaborée grâce à une liste de diffusion sur le serveur de messagerie interne des HUS mais également les médecins du secteur privé grâce à l'annuaire santé contenant les adresses mails des professionnels de santé « mssante » fournit par l'ARS (Agence Régionale de Santé).

c. Critères d'inclusions :

Ensemble de la communauté médicale des hôpitaux universitaires de Strasbourg toutes spécialités confondues :

- Les assistants
- Les PH
- Les MCU-PH
- Les PU-PH
- Et les internes de neurologie, rhumatologie, hématologie et médecine interne.

Ensemble des médecins du secteur privé de Strasbourg toutes spécialités confondues

d. Critères d'exclusions :

- Spécialité autre que médecin (kinésithérapeute, dentiste, sage-femme)

e. L'outil de l'étude :

Un questionnaire de pratiques professionnelles a ainsi été adressé aux médecins hospitaliers et privés de Strasbourg. L'étude des résultats a eu pour but de tenter de répondre à plusieurs questions :

- Dans quelle proportion quantitative les médecins ont besoin de prescrire une VS ?
- Quels sont les médecins qui prescrivent une VS ?
- Dans quelles indications prescrivent –ils cet examen ?
- Est-ce qu'ils remplacent la prescription de la VS par la CRP dans certaines indications où il était habituel de prescrire une VS ?

Le questionnaire (voir annexe 12) comporte quatre thèmes :

- Thème 1 : Profil du médecin avec son ancienneté, son milieu d'exercice ;
- Thème 2 : Modalités de prescription de la VS
- Thème 3 : Indication de la VS pour les différentes pathologies proposées
- Thème 4 : Comparaison avec la prescription de la CRP

Il a été élaboré via le module « survio » à partir de l'adresse mail de l'auteur de ce travail. Le questionnaire a ensuite été transmis aux médecins par mails.

Les médecins ont alors reçu un mail d'introduction avec le lien pour le questionnaire.

Une fois validées, les données étaient directement classifiées et résumées sous formes de statistique puis retranscrit sous un document Word. Cette technique permettait de limiter ainsi les risques de retranscription.

f. L'investigateur

Il s'agit d'un homme de 32 ans, médecin biologiste remplaçant. Cette étude statistique est sa première expérience dans ce type d'élaboration expérimentale.

g. Déroulement de l'enquête

Le 20 février 2019, les médecins des Hôpitaux Universitaires des Strasbourg ont été joints par mail pour une présentation brève du sujet et pour leur demander s'ils étaient d'accord de remplir un questionnaire par Internet.

La diffusion du questionnaire et le recueil des données s'est effectué entre le 20 février 2019 et le 10 avril 2019.

Ainsi, sur une liste de 1464 médecins contactés, 161 d'entre eux ont accepté de répondre au questionnaire.

Le questionnaire étant anonyme, nous n'avons pas relancé les médecins.

h. Analyses statistiques

L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008) via l'application GMRC Shiny Stat du CHU de Strasbourg (2017)

Pour les statistiques descriptives, les variables qualitatives sont exprimées à l'aide de leurs effectifs et pourcentages arrondis à l'unité. Des proportions cumulées ont également été calculées pour les variables à plus de deux modalités.

Pour les statistiques analytiques, les comparaisons de pourcentages sont effectuées par le test de Fisher principalement puis exceptionnellement par le test de khi 2. Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%.

D. RÉSULTATS

a. Thème 1 : Profils des médecins avec ancienneté et milieu d'exercice

Pour pouvoir définir le profil des médecins, nous avons établi des statistiques descriptives qui nous ont permis de détailler l'échantillon de médecins qui ont participé à l'étude selon leurs fonctions, leurs spécialités et leur secteur d'activités. Aussi, nous avons réalisé des tests statistiques pour croiser des variables et analyser la spécialité en fonction du grade et en fonction du secteur. Les caractéristiques de l'échantillon sont réparties dans les tableaux et diagrammes circulaires ci-dessous.

Pour des résultats plus homogènes et pour faciliter la comparaison des profils, nous avons regroupé sous le terme « x-PH » : les MCU-PH, les PU-PH et les PH. Ils sont

par contre séparés en fonction de leur ancienneté : plus de 10 ans d'ancienneté et moins de 10 ans d'anciennetés : x-PH-plus-10-ans et x-PH-moins-10-ans

Grâce aux statistiques descriptives, nous pouvons noter que chaque fonction de médecins représente entre 18 et 30% de l'ensemble soit n compris entre 29 et 49 médecins ; hormis les internes qui sont en quantités plus faible avec seulement 6%, soit n=10 internes. (cf. Tableau 7, figure 5)

Fonction	Effectif	Proportion(%)
Assistant	31	19,2
Interne	10	6,2
Médecin libéral	42	26,1
x-PH-moins-10-ans	29	18
x-PH-plus-10-ans	49	30,4
Total	161	100

Diagramme circulaire

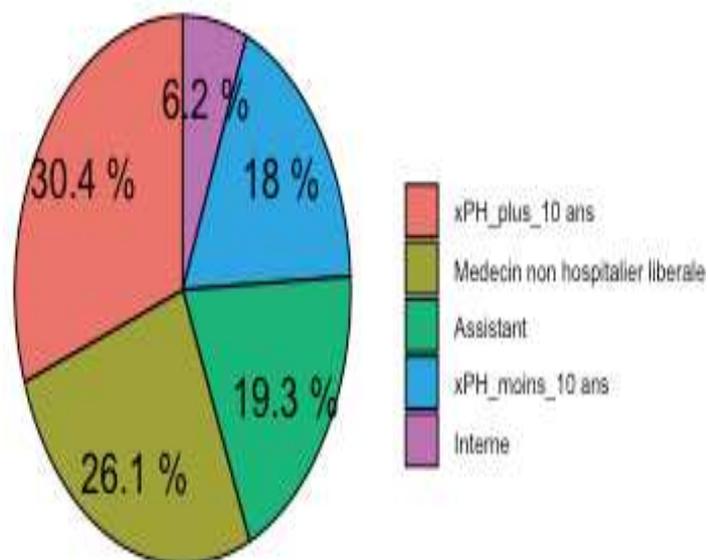


Figure 5: proportion des médecins selon leur fonctions

Tableau 7 : Fonctions ou grades des médecins

Les médecins de nombreuses spécialités ont participé à l'étude avec des spécialités qui nous ont intéressés plus particulièrement comme les rhumatologues, neurologues, internistes et généralistes. Parmi eux, les généralistes sont les plus nombreux avec 17% (n=28), ensuite les internistes à 12% (n=12), les neurologues à 6% (n=9) et les rhumatologues à 4% (n=7). (cf. tableau 8, figure 6).

D'autres spécialistes ont répondu aux questionnaires qui ont été classés dans « autres spécialités » (cf. tableau 9)

Spécialité	Effectifs (n)	Proportions (%)
Autre	78	48,4
Chirurgien	19	11,8
Généraliste	28	17,4
Hématologue	8	5
Interniste	12	11,8
Neurologue	9	5,6
Rhumatologue	7	4,3
Total	161	100

Diagramme circulaire

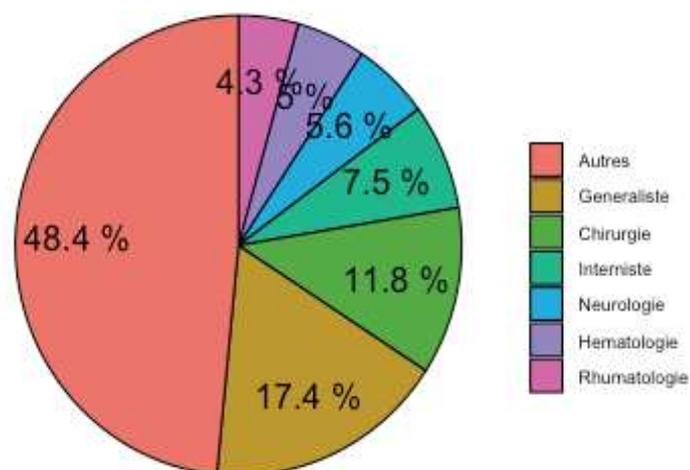


Figure 6: Proportion des spécialités participants

Tableau 8 : Proportion des Spécialités participants

Anesthésie Réanimation	12
Pédiatrie	9
Cardiologie	6
Gériatrie	6
Gynécologie	5
Néphrologie	5
Hépatogastroentérologie	5
Endocrinologie	4
Urgence	3
ORL	3
Pneumologie	2
Dermatologie	2
Médecine physique et de réadaptation	2
Orthopédie	2
Psychiatrie	2
Diabétologie	2
Infectiologie	1
Médecin du travail	1
Santé publique	1
Cancérologie	1
Ophthalmologie	1
Médecine du sport	1

Tableau 9 : Autres spécialités participants

Par l'intermédiaire des tests statistiques, nous avons aussi montré que les spécialités qui nous intéressent (internistes, rhumatologues, neurologues) sont assez comparables en effectifs (entre 7 et 12). Nous avons entre 2 ou 3 internes par spécialités étudiées. Les différences de grades en fonction des spécialités n'étaient pas significatives ($p=0,13$) ce qui nous a permis de les comparer (cf. tableau 10).

Fonction Spécialité	Assistant	Interne	x-PH moins 10 ans	x-PH plus 10 ans	Total
Chirurgie	3.00	0.00	4.00	10.00	17.00
Généraliste	0.00	0.00	1.00	0.00	1.00
Hématologie	3.00	2.00	2.00	1.00	8.00
Interniste	4.00	2.00	1.00	5.00	12.00
Neurologie	1.00	3.00	1.00	4.00	9.00
Rhumatologie	1.00	3.00	2.00	1.00	7.00
Total	12.00	10.00	11.00	21.00	54.00

Tableau 10 : Effectifs des Spécialité en fonction du grade du médecin

Nous avons également réparti les médecins en fonction du secteur d'activités par analyse descriptive ce qui met en évidence une nette participation du secteur hospitalier avec 73% (n=118) par rapport au secteur privé à 26% (n=43) (cf. tableau 11, figure 7).

Secteur	Effectifs	Proportion
Hospitalier	118	73,3
Privé	43	26,7
Total	161	100

Diagramme circulaire

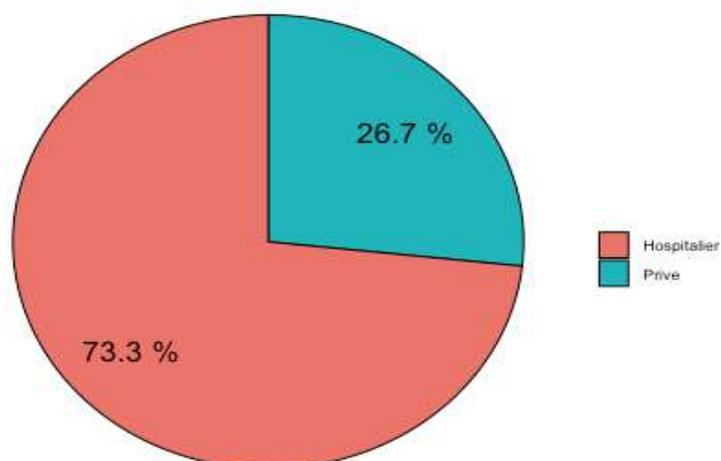


Tableau 11 : Secteur d'activité des médecins

Figure 7: Proportion des médecins selon leurs secteurs

Par analyse de croisement des variables, on remarque que nos spécialistes particulièrement étudiés : internistes rhumatologues et neurologues sont tous du secteur hospitalier alors que les généralistes sont tous du secteur privé (cf. tableau 12, $p=0$).

Secteur \ Spécialité	Hospitalier	Privé	Total
Chirurgie	17.00	2.00	19.00
Généraliste	0.00	28.00	28.00
Hématologie	8.00	0.00	8.00
Interniste	12.00	0.00	12.00
Neurologie	9.00	0.00	9.00
Rhumatologie	7.00	0.00	7.00
Total	53.00	30.00	83.00

Tableau 12 : Effectifs des spécialités en fonction du secteur

b. Thème 2 : Modalité de prescription de la VS

Nous allons également décrire les modalités de prescriptions statistiques de la VS, à savoir la fréquence de prescription de la VS par les médecins et si elle peut être amenée à être prescrite en examen urgent (dans les 6 heures). Les résultats montrent que les internistes sont plus à même d'avoir besoin de prescrire une VS car 58% (7/12) d'entre eux prescrivent « souvent » une VS, viennent ensuite les rhumatologues qui prescrivent « souvent » une VS à 43 % (3/7). 46% (13/28) des généralistes estiment que leur prescription est rare et 43% (12/28) n'en prescrivent jamais (cf. figure 8).

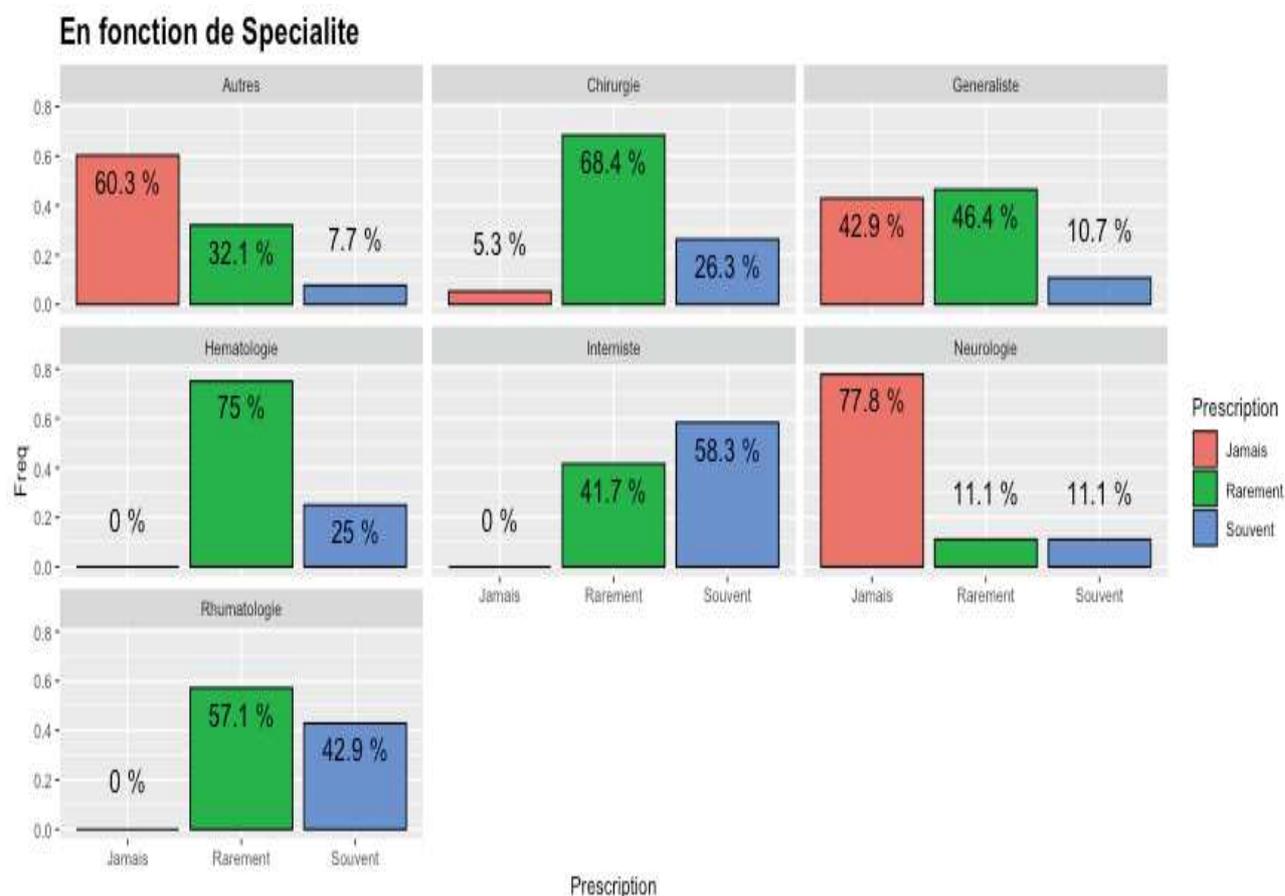


Figure 8: Diagramme de fréquence de prescription de la VS en fonction de la spécialité

Pour la majorité des médecins toute spécialité concernée, la prescription de la VS n'est pas une urgence. Nous retrouvons quand même 2/9(22%) des neurologues qui pourraient prescrire la VS en examen urgent (dans les 6h), 1/7 rhumatologue (14%) et 7/28 (25%) des généralistes (cf. figure 9).

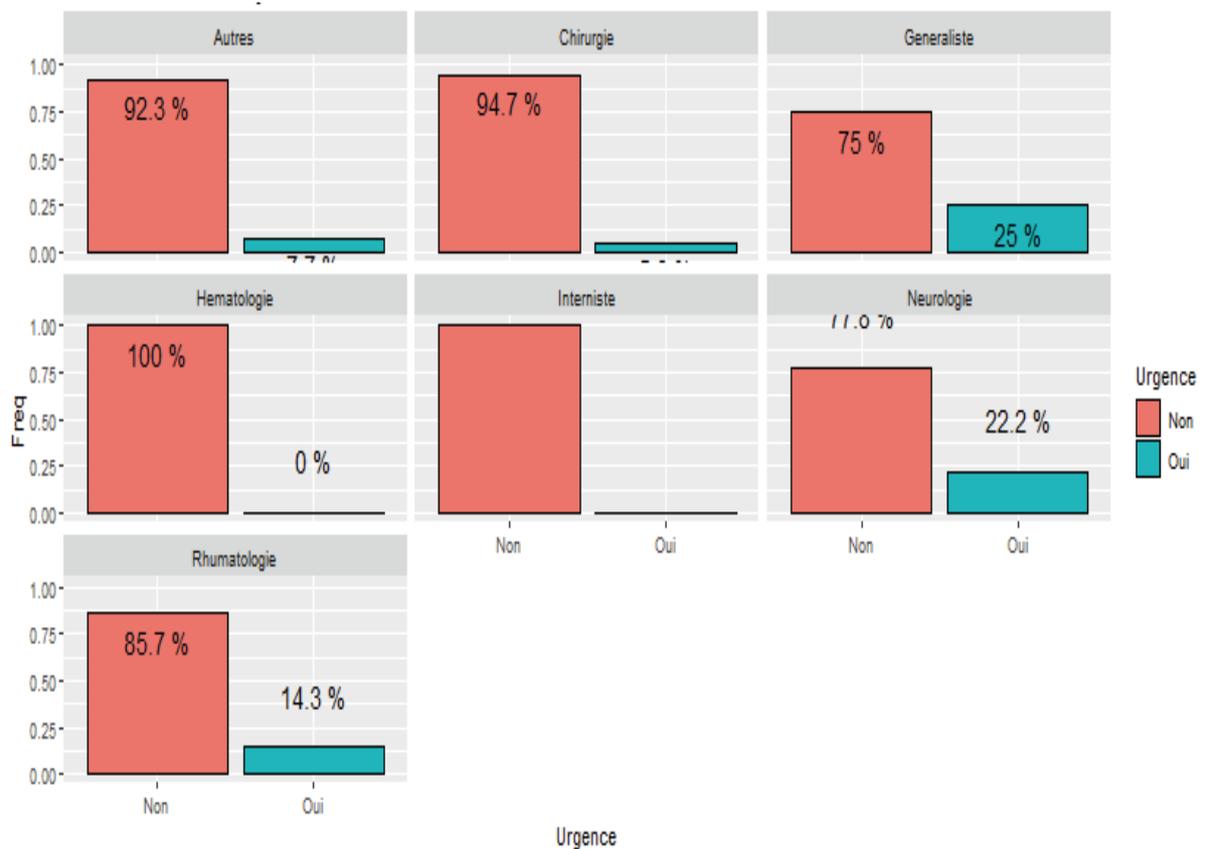


Figure 9 : Urgence de prescription en fonction de la spécialité

c. Thème 3 : Indication de la VS pour les différentes pathologies proposées

Les réponses des 161 médecins pour la question à choix multiples posés sur les différentes indications possibles de la VS figurent dans le tableau 14, figure 10. On note tout d'abord qu'il y a un quart des médecins qui trouvent que la VS n'a aucun intérêt ce qui représente une part considérable. Ensuite la VS se retrouve encore largement prescrite dans le syndrome inflammatoire et dans le syndrome infectieux ; puisque 55/161(35%) médecins y trouvent un intérêt dans le syndrome inflammatoire et 22/161(14%) des médecins voient un intérêt dans le syndrome infectieux. Environ la moitié 77/161 (48%) des médecins pourraient l'utiliser dans la maladie de Horton qui est l'indication la plus prescrite et la plus connue des médecins pour la VS. 55/161 (34%) la prescriraient pour la pseudo-polyarthrite rhizomélique. 2/161 médecins ont précisé également dans « autre » un intérêt dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dont la maladie de Crohn. 1/161 médecin a précisé aussi un intérêt dans « autre » : dermatose urticarienne, vasculite urticarienne et urticaire systémique. (cf. tableau 14).

Lorsque l'on sélectionne et filtre la réponse à laquelle les médecins ont répondu qu'il n'y avait aucun intérêt à prescrire la VS figurent en majorité les spécialistes 38/45 (86%) classés dans la catégorie « autres spécialités » (cf. tableau 9) mais aussi quelques spécialités qui nous intéressent dont 5/45 (11%) sont internistes et 2/45 (5%) sont généralistes.

Quant à l'intérêt de sa prescription sur l'échantillon complet (n=161), elle est surtout utilisée pour confirmer un diagnostic 59/161(36%) ensuite pour suivre une pathologie 55/161 (34%) et plus rarement pour éliminer une suspicion diagnostic 40/161(25%).

On remarque quand même lorsqu'on cible les spécialités que la VS est principalement utilisée dans le suivie par les internistes et les rhumatologues (58% (7/12) et 86% (6/7) respectivement ($p=0,01$)). Les neurologues quant à eux l'utiliseraient principalement dans la confirmation du diagnostic à 66% (6/9) et seulement 22% (2/9) dans le suivie. La différence était également significative entre les spécialités dans l'élimination du diagnostic ($p=0,02$) (cf. tableau 13).

Tableau 13 : Intérêt de l'utilisation de la VS en fonctions des spécialités

Intérêt du test Spécialités	Confirmation d'un diagnostic	Élimination d'une suspicion diagnostic ($p=0,02$)	Suivie d'une pathologie ($p=0,01$)
Rhumatologues	4/7 (57%)	3/7 (43%)	6/7 (86%)
Internistes	2/12 (17%)	2/12 (17%)	7/12 (58%)
Neurologues	6/9 (66%)	5/9 (56%)	2/9 (22%)
Généralistes	17/28(61%)	11/28 (39%)	13/28 (46%)

Choix de réponse	Réponse	Ratio
● Syndrome inflammatoire	55	34,2 %
● Infection	22	13,7 %
● Horton	77	47,8 %
● Pseudo polyarthriterhizomélique	55	34,2 %
● Polyarthriterhumatoide	42	26,1 %
● Spondylarthriteankylosante	33	20,5 %
● Rhumatismearticulaireaigu	26	16,1 %
● Myélome	35	21,7 %
● Maladie de Waldenström	22	13,7 %
● Lupus	39	24,2 %
● Maladie de Gougerot-Sjögren	24	14,9 %
● Maladie de Behçet	17	10,6 %
● Maladie de Hodgkin	24	14,9 %
● Lymphome B à grandes cellules	13	8,1 %
● Cancer autres	17	10,6 %
● AVC	3	1,9 %
● Autre intérêt Veuillez préciser ...	10	6,2 %
● Aucunintérêt	44	27,3 %



Figure 10 : Effectifs et proportions des prescriptions de la VS selon les différentes indications proposées

Tableau 14 : Effectifs et proportions des prescriptions de la VS selon les différentes indications proposées

d. Thème 4 : Comparaison de la prescription de la VS avec celle de la CRP

i. Syndrome inflammatoire

Pour un syndrome inflammatoire non précisé, 78/161 (59%) des médecins préfèrent doser la CRP seule et 44/132 (33%) des médecins demande la VS associée à la CRP. La majorité des médecins dosent la CRP de préférence excepté les généralistes qui préfèrent doser les deux examens : 14/27 (52%) contre 12/27 (44%) pour la CRP seul. Les neurologues sont également partagés entre doser la VS seule (n= 3/7) ou la CRP seule (n=3/7). La différence n'est pas significative entre les spécialités ($p= 0.052675$), ni en fonction de l'expérience du médecin en année ($p=0.3072$).

On dose plus souvent les deux examens dans le libéral 21/40 (53%) par rapport à l'hôpital 23/92 (25%). La prescription dépendante du secteur était significative ($p=0.0069031$).

ii. Syndrome infectieux

Dans le syndrome infectieux, la majorité des médecins utilisent la CRP seule 118/141 (84%) pour le diagnostic. 22/141(16%) utilisent les deux examens. Parmi eux, 11/27 (41%) des généralistes préfèrent doser les deux examens contre 16/27 (59%) la CRP seule ($p=0.04275$).

iii. Maladie de Horton

La majorité des médecins toutes spécialités confondues demandent les deux examens 55/94 (59%), 23/94 (25%) la VS seule et 16/94 (17%) la CRP seule. Les neurologues sont unanimes sur l'utilisation préférentielle des deux examens 8/8 (100%) ainsi que la majorité des rhumatologues 6/7 (86%). Pour certains internistes, le dosage de la CRP seule pourrait suffire puisque 4/9 (44%) des internistes dosent seulement la CRP ($p < 0.001$).

iv. Pseudo-polyarthrite rhizomélique

Pour la pseudo-polyarthrite-rhizomélique, la majorité des médecins toutes spécialités confondues dosent les deux examens 38/75 (51%), 20/75 (27%) demandent la VS seule et 17/75 (23%) la CRP seule. Pour les 7 rhumatologues et les 8 internistes, le choix est partagé entre la prescription de la CRP ou les deux examens. ($p=0.0051965$). Le choix dépend donc de la spécialité (cf. figure 11) mais ne dépend statistiquement ni du secteur (hospitalier et privé) ni de l'ancienneté.

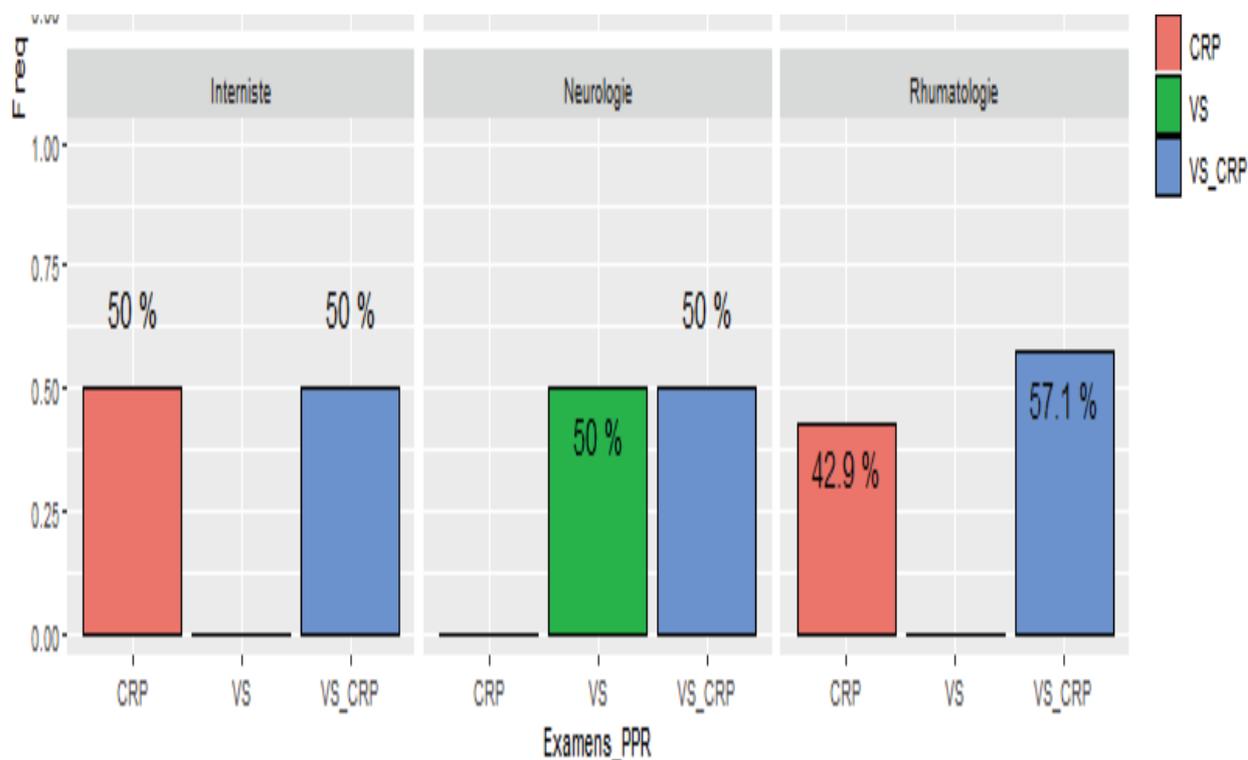


Figure 11 : Prescription des examens en fonction des spécialités dans la pseudo-polyarthrite rhizomélisque

v. Polyarthrite rhumatoïde

Pour la polyarthrite rhumatoïde, la majorité des médecins toutes spécialités confondues dosent les deux examens 32/65 (49%) ; 20/65 (31%) pour la CRP seule et 13/65(20%) pour la VS seule. La différence de prescription entre les spécialités est significative ($p < 0.001$). La majorité des internistes 5/6 (83%) préfèrent doser la CRP seule alors que les rhumatologues préfèrent doser la CRP et la VS 4/7 (57%) (cf. figure 12).

La différence est également significative avec un test de khi 2 ($p = 0.0036001$) entre le secteur privé et libéral (cf. figure 13). Dans le secteur privé, les médecins prescrivent surtout la VS associée à la CRP 20/29 (69%) qui sont majoritairement les généralistes contrairement à l'hôpital où on prescrit surtout la CRP seule 17/36 (47%) (cf. figure 13).

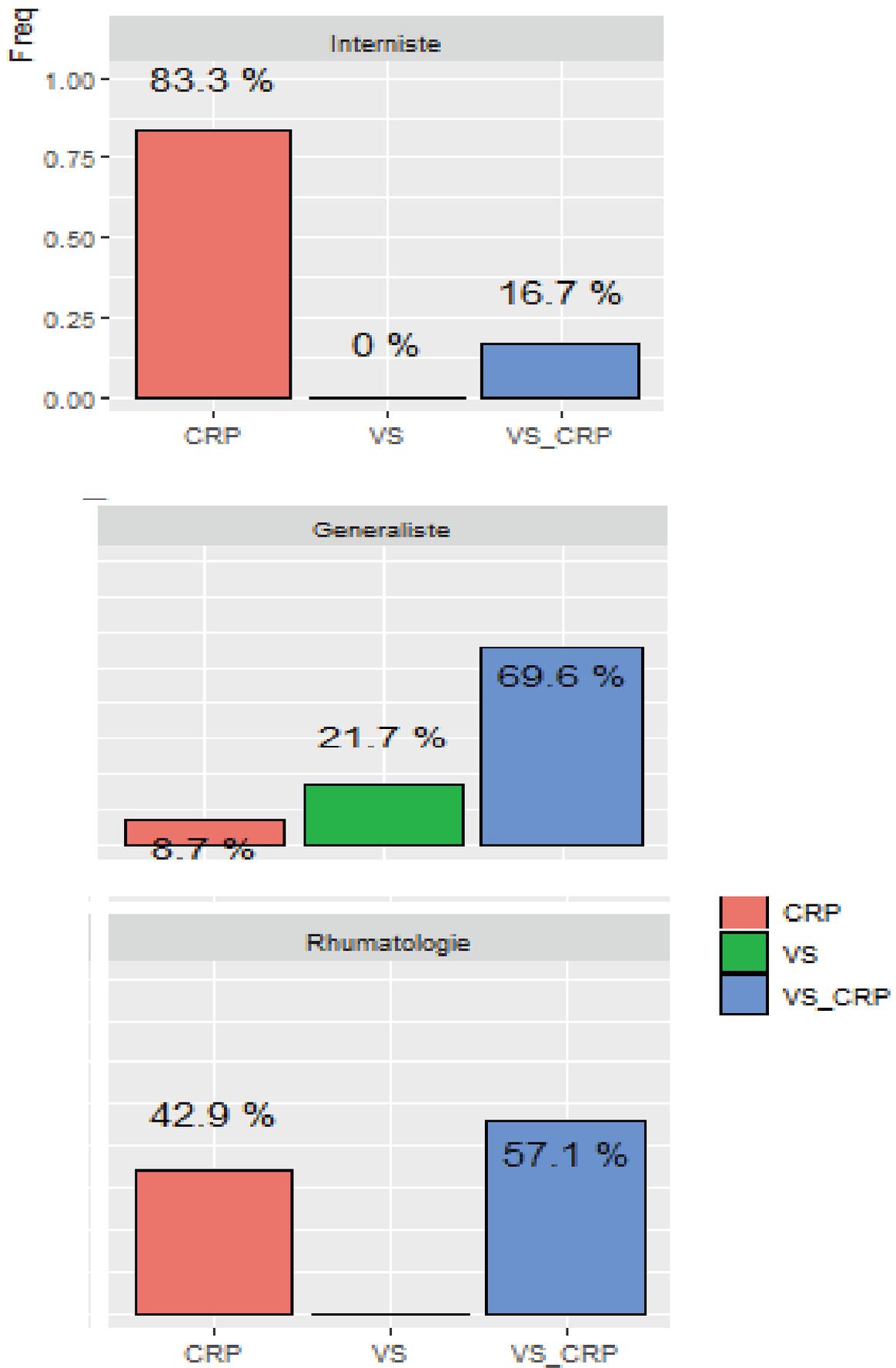


Figure 12 : Prescription des examens en fonction des spécialités dans la polyarthrite rhumatoïde

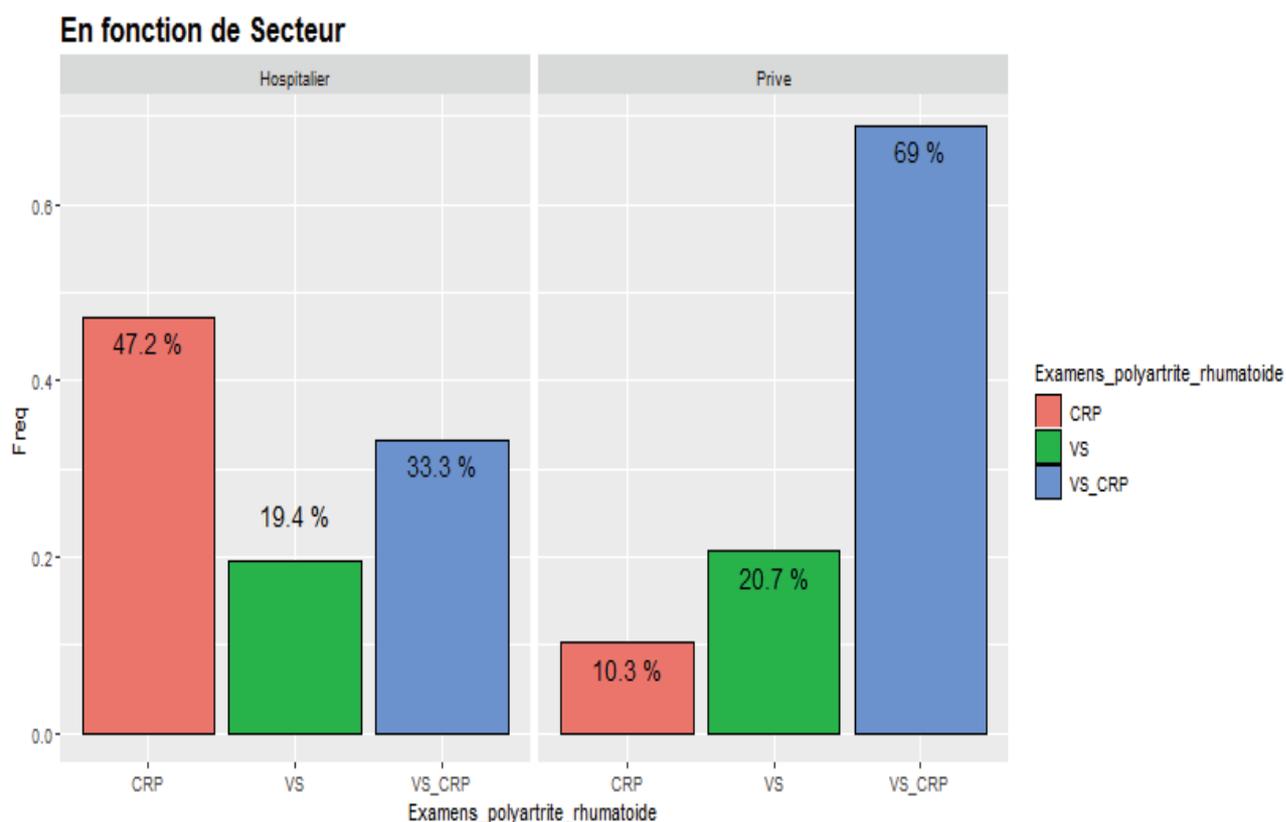


Figure 13 : Prescription des examens en fonction du secteur dans la polyarthrite rhumatoïde

vi. Spondylarthrite ankylosante

Pour la spondylarthrite ankylosante, les médecins toutes spécialités confondues sont plutôt partagés entre prescrire la CRP seule 25/63 (40%) ou l'associer à la VS 29/63 (46%). Là encore la différence de prescription entre les spécialités est significative ($p=0.009932$). La majorité des internistes 6/7 (86%) préfèrent doser la CRP seule, alors que les rhumatologues 3/7 (43%) dosent seulement la CRP et 4/7 (57%) associent les deux examens. La prescription ne dépend pas du statut du médecin ou du secteur.

vii. Rhumatisme articulaire aigu

Pour le rhumatisme articulaire aigu, les médecins sont partagés entre prescrire la CRP seule 25/55 (45%) ou l'associer à la VS 19/55 (35%). Une minorité prescrit seulement la VS 11/55 (20%). Il y a une concordance entre rhumatologues et internistes sur la préférence de doser la CRP seule, 7/8 (86%) pour les internistes et 4/5 (80%) pour les rhumatologues. Si on compare aux généralistes, 11/20 (55%) préfèrent associer les deux examens et 4/20 (20%) dosent la VS seule. ($p < 0.001$)

viii. Le lupus

Pour le lupus, les médecins préfèrent en général prescrire les deux examens 30/65 (46%). 19/65 (29%) prescrivent la CRP seule et 16/65 (25%) la VS seule. La différence de prescription n'est pas significative entre les spécialités. En moyenne 50 à 65% de chaque spécialité prescrivent les deux examens.

ix. Maladie de Gougerot-Sjögren

23/51 (45%) dosent la CRP seule, 12/51 (24%) la VS seul et 16/51 (31%) les deux associés. 6/6 (100%) des internistes dosent seulement la CRP alors que (3/6) 50% des rhumatologues dosent la CRP seule. 2/6 (33%) des rhumatologues associent VS et CRP ($p=0.040105$). Les généralistes sont partagés à 46% entre doser la CRP seule ou l'associer à la VS.

x. Maladie de Behçet

Une majorité 25/46 (54%) des médecins préfèrent la CRP seule. 9/46 (20%) la VS seule et 12/46 (26%) pour les deux examens associés.

Encore une fois les internistes préfèrent la CRP à 100% (7/7). Pour les rhumatologues, 3/5 (60%) dosent la CRP seule et 1/5 (20%) la VS seule. ($p = 0.013012$)

xi. Myélome multiple

Pour le myélome, les médecins toutes spécialités ne se distinguent pas dans la prescription car 18/54(33%) prescrivent la CRP seule, 19/54(35%) prescrivent la VS seule et 17/54(32%) prescrivent les deux associés. Un seul hématologue trouve un intérêt dans le myélome à prescrire la VS seule dans le myélome, 5/6(83%) des internistes préfèrent la CRP. Pour les rhumatologues, 3/6(50%) préfèrent la CRP et 2/6(33%) la VS. Pour les généralistes 12/22 (55%) prescrivent les deux examens, 7/22 (32%) prescrivent la VS seule et 3/22 la CRP seule (14%) ($p=0.0042385$).

xii. Maladie de Waldenström

Les médecins sont peu nombreux à prescrire un marqueur inflammatoire dans cette indication. Mais 17/41(42%) préfèrent la CRP, 11/41 (27%) la VS et 13/41(32%) associent les deux. Un seul (1/1) hématologue trouve un intérêt de prescrire la VS seule dans la maladie de Waldenström, 5/5(100%) des internistes préfèrent la CRP. Pour les rhumatologues, 2/5(40%) préfèrent la CRP et 2/5(40%) préfèrent la VS ($p=0.0081433$).

xiii. Maladie de Hodgkin

Pour la maladie de Hodgkin, 20/51 (39%) dosent la CRP seule, 16/51 (31%) la VS seule et 15/51 (29%) associent les deux examens.

6/8 (75%) hématologues prescrivent la VS seule et 2/8 (25%) associent la CRP à la VS. La différence de prescription entre les spécialités n'était pas significative ($p=0.093552$).

xiv. Lymphome B à grandes cellules

Dans le lymphome B, la majorité des médecins 148/161 (92%) ne prescrivent pas de VS. Si on regarde les hématologues, 2 médecins sur 8 prescrivent une VS pour le lymphome B à grandes cellules.

xv. Autres Cancers

Pour le cancer, la plupart des médecins prescrivent une CRP 37/56 (66%), 10/56 (18%) la VS et 9/56 (16%) associent les deux.

8/19 (42%) des généralistes prescrivent la CRP, 5/19 la VS, et 6/19 (31%) les deux examens. Les internistes prescrivent uniquement la CRP (6 /6). Les rhumatologues prescrivent à 2/3 (66%) la CRP et 1/3 (33%) la VS. La différence est non significative entre les spécialités.

xvi. Accident vasculaire cérébrale (AVC)

Ils sont peu nombreux à prescrire un marqueur inflammatoire. Mais 17/21(81%) des médecins prescrivent plutôt la CRP. Concernant les spécialités, 2/2 neurologues prescrivent la VS.

E. Discussion

a. Limites du travail

La première limite concerne l'échantillon de l'étude. Il s'agit d'une étude qualitative qui ne représente pas l'ensemble de la communauté médicale. Une participation des médecins hospitaliers a été plus importante par rapport aux médecins du privé. On ne peut donc étendre les conclusions à tous les médecins. Sa validation externe est donc limitée. De plus la compréhension du questionnaire par la communauté médicale, bien que réalisée le plus objectivement possible, peut contenir des biais d'interprétation des questions posées et donc de subjectivité émanant de l'investigateur qui interprète les données selon sa compréhension des résultats. Il s'agit d'une étude avec une réponse individuelle des médecins ; les données exploitées sont donc entièrement dépendantes des résultats saisis par les participants, pouvant donner lieu à des biais de déclaration, que l'investigateur ne peut éviter.

Enfin cette étude respecte l'anonymat des praticiens, mais n'a pas fait l'objet de l'approbation par un comité d'éthique. La diffusion du questionnaire a cependant été acceptée par la directrice de communication des HUS et par l'ARS.

b. Synthèse des résultats de notre enquête médicale

Au cours de notre étude, nous observons que l'emploi de la VS n'est pas uniformisé dans les différentes pathologies étudiées. Les différences de prescriptions entre les médecins sont assez importantes et déjà connues, que ce soit en quantité ou en qualité d'examens prescrits. L'intérêt principal de la VS retenue par les internistes et rhumatologues était dans le suivie d'une pathologie (n=7/12 et 6/7 respectivement) alors que les neurologues et généralistes l'utiliseraient surtout pour confirmer un diagnostic. (n=6/9 et 17/28 respectivement)

Dans le syndrome inflammatoire et infectieux, les médecins sont généralement en accord avec les recommandations. Même si les généralistes ont tendance à associer les deux examens dans le syndrome infectieux. Pour la maladie de Horton, la majorité des médecins 59% (notamment 8/8 neurologues) préfèrent doser les deux examens ce qui corroborent les études récentes.

Concernant les pathologies rhumatoïdes comme la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante ou encore les pathologies malignes comme le myélome multiple et la maladie de Waldenström, la prescription est déjà plus partagée mais il en ressort surtout que les internistes préfèrent doser la CRP seule alors que les rhumatologues associent fréquemment les deux examens. A noter aussi que dans la maladie de Waldenström, peu de médecins (14%) y voient une indication pour la VS 22/161 (14%) seulement. Dans le rhumatisme articulaire aigu, les spécialistes préfèrent la CRP.

Dans le lupus, les médecins dosent généralement la CRP et la VS. Mais ils possèdent des intérêts différents d'après les études.

Dans les maladies de Gougerot-Sjögren, de Behçet, le cancer et l'AVC ; la VS est très peu prescrite. Dans la maladie de Hodgkin, la VS est prescrite seule par 75%

des hématologues. C'est une des seules indications retenues par les hématologues pour la VS. Elle est plus rarement prescrite dans le lymphome B à grandes cellules (n=2/8).

c. Discussion par pathologie

i. Inflammation et infection

La morbidité et la mortalité due au syndrome inflammatoire constituent un risque pour le patient ce qui explique que l'identification de ce syndrome soit important. Historiquement, on a longtemps montré que la VS est le moniteur le plus efficace de la réponse de la phase aiguë à la maladie après les premières 24h et que durant les 24 premières heures c'est la CRP qui était un meilleur indicateur (119).

Dans la pratique courante, la CRP est souvent choisie par rapport à la VS dans l'évaluation de l'inflammation précoce et les études confirment aussi qu'elle devrait être utilisée en première intention (78)(120)(121)(122).

Les résultats de notre enquête sont en accord avec les recommandations et les études car les médecins préfèrent la CRP dans le syndrome inflammatoire et surtout dans le syndrome infectieux où 84% de tous les médecins dosent la CRP seule. Cependant quelques médecins, notamment dans le privé tendent à associer les deux examens dans l'infection, notamment 41 % des généralistes.

On a parfois des discordances entre CRP et VS pour certaines inflammations ou infections.

Comme on l'a vu, les différents cas retrouvés de VS élevée et CRP basse concernent en général les infections osseuses (27). Mais la VS n'a un intérêt

probable que dans le suivi des ostéomyélites (79) et dans le diagnostic des infections périprothétiques en l'associant à la CRP d'après les études et recommandations. (81)(46).

ii. **Maladie de Horton (ACG)**

Historiquement, la VS a été considérée comme l'un des marqueurs les plus importants pour prédire la maladie de Horton. Mais il n'existe pas de biomarqueur spécifique. Les tests sanguins d'inflammation ont une spécificité très faible et une ACG avec marqueurs inflammatoires négatif peut survenir jusqu'à chez 4% des patients ce qui peut semer le doute parmi les médecins (9)(83)(123). Les présentations d'ACG atypiques telles que la faible VS, la claudication des bras et la dysarthrie ne devraient pas être un obstacle à la suspicion d'artérite à cellules géantes (7).

De nombreux articles ou recommandations incorporent les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) (cf. annexe 2) pour la maladie de Horton afin d'orienter la décision de faire un TAB. Cependant, les critères de l'ACR n'étaient pas censés être des critères de diagnostic. L'intérêt de ses critères est qu'ils aident à différencier une ACG d'une autre vascularite (47).

Les modèles statistiques de prédictions de TAB positif sont intéressants à étudier mais ne sont pas infaillibles et ne peuvent se substituer à la perspicacité clinique. En effet les patients peuvent toujours être diagnostiqués avec une ACG cliniquement, surtout s'il existe une bonne réponse au traitement par glucocorticoïdes (84).

Cependant ces modèles de prédiction statistiques peuvent organiser la prise de décision et aider à systématiser la décision d'effectuer un TAB. Il facilite le triage des patients chez lesquels une ACG est suspectée et peut réduire le besoin de TAB chez

certaines études suggèrent que la VS, la CRP et les plaquettes ont, au mieux, une capacité modérée à distinguer les patients atteints d'ACG et comme démontré par Toren et al. cette capacité est diminuée chez les patients initiés sous glucocorticoïdes (84)(124).

La sensibilité supérieure de la CRP (86,4%) par rapport à la VS (84,2%) dans certaines études pourrait permettre de l'utiliser en premier lieu pour éliminer le diagnostic si la suspicion clinique est faible (125)(84)(83). Par ailleurs compte tenu de l'utilité de la VS suggérée par les études montrant l'intérêt combiné des deux paramètres, nous recommandons en accord avec la littérature que les patients évalués pour une artérite à cellules géantes potentielle aient une mesure à la fois de la CRP et de la VS (83)(7). Ceci est aussi en accord avec le protocole national de diagnostic et de soins sur l'ACG de 2017 (47).

Les résultats de notre enquête vont plutôt dans ce sens puisque 59% (55/94) des médecins prescrivent les deux examens associés. Les neurologues sont unanimes (8/8) et pratiquement aussi les rhumatologues (6/7). Quelques internistes dosent seulement la CRP (4/9) qui paraît suffisante dans certains cas de suspicion clinique faible. Le fait d'associer les deux examens permet plutôt d'augmenter la spécificité de tests combinés lorsque les deux examens sont positifs et donc d'augmenter la probabilité qu'un TAB soit positif (83).

En ce qui concerne les résultats à long terme de la maladie, quatre études ont suggéré qu'une forte réponse inflammatoire systémique pourrait être associée à des taux de rechute plus élevés et à des besoins élevés en glucocorticoïdes chez les patients atteints d'ACG. Pour la VS on ne fait pas vraiment la différence entre inflammation faible, modérée ou élevée contrairement à la CRP (4). On pourrait définir une inflammation élevée avec une VS > 85 mm/h mais cela reste à confirmer avec des

études cohortes (126). On a plus le recul pour mesurer le degré d'inflammation systémique avec la CRP (inflammation faible, modéré ou élevé). D'autant plus qu'une anémie due à une inflammation chronique est fréquemment observée chez les patients atteints d'ACG et une anémie sévère peut augmenter la VS d'où l'intérêt d'associer la CRP également pour le suivi (126)(127).

iii. Pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)

Les critères ACR / EULAR (annexe 3) nécessitent la présence d'une VS et / ou d'une CRP anormale, considérée comme une variable dichotomique du diagnostic. Avec les critères cliniques définis, un patient âgé présentant une atteinte articulaire dégénérative peut facilement être classé dans la PPR s'il présente une douleur bilatérale à l'épaule et à la hanche avec une VS légèrement élevée, sans raideur matinale ni arthrite périphérique, ou sans séropositivité pour les FR ou anti CCP (85). Ainsi la VS et/ou CRP pourraient être définis comme des critères non obligatoires de marqueur inflammatoire avec une valeur seuil pour augmenter la spécificité du test. Dans notre enquête, la majorité des médecins toutes spécialités confondues dosent les deux examens 38/75 (51%) mais les rhumatologues et les internistes ne sont pas départagés entre doser la CRP seul ou l'associer à la VS.

Dans une étude comparée à la VS, la CRP a montré une meilleure sensibilité dans une étude prospective de 177 patients (87) et les recommandations actuelles ne distinguent pas la performance de l'un ou l'autre paramètre (4). On pourrait donc recommander de doser la CRP en première intention, qui est généralement un marqueur plus spécifique de l'inflammation. De plus associer VS et CRP n'apportera pas de meilleurs performances diagnostics d'après une étude prospective (78).

Par ailleurs, la VS pourrait garder un intérêt dans l'évaluation du risque de rechute (87)(48). Cependant dans une autre étude prospective sur 79 patients la CRP était plus prédictive de rémission par rapport à la VS à 6 mois ($p=0.01$) et à 12 mois ($p=0$)(128).

Ainsi il est difficile de recommander l'un ou l'autre examen pour le suivi. Mais si on dose la CRP pour le diagnostic, il serait plus intéressant pour l'évolution cinétique de la doser pour le suivi. En tous cas lorsque la CRP est non interprétable quand on traite avec un anti-IL6 par exemple, on peut utiliser la VS à la place. Même si une forte inhibition de l'IL6 peut aussi affecter la VS (29).

iv. La polyarthrite rhumatoïde

Les données suggèrent qu'il est approprié d'obtenir à la fois la VS et la CRP des patients atteints de PR lors de la visite initiale comme le soulignait les anciennes recommandations HAS (129). De même exiger une élévation des taux des marqueurs inflammatoires comme critère d'inclusion des patients atteints de PR peut exclure certains patients présentant une maladie active. Pour la majorité des médecins toutes spécialités confondues 32/65 (49%) et principalement les rhumatologues (4/7) en accord avec les études, le rendement est supérieur lorsque les valeurs de VS et CRP sont obtenues lors de l'évaluation initiale (78)(130).

Comme on a 26% de chance d'avoir des discordances de VS et CRP d'après une étude (88), on pourra établir un seuil d'activité de base au diagnostic et utiliser l'un ou l'autre examen qui semble corrélér à l'activité dans le suivi de la maladie.

Cependant, si la CRP a une relation modérément forte avec l'activité de la maladie, l'utilisation de ce marqueur dans la PR, présente des pièges importants et qu'il est

donc nécessaire d'interpréter les résultats de la CRP de manière judicieuse. Le DAS28-CRP, présente les mêmes inconvénients que la CRP seule (88).

En effet le suivi de l'activité de la maladie montrerait une sous-estimation du DAS 28 CRP dans certaines études (89)(90)(91) et à l'inverse le DAS28 VS surestimerait l'activité (92). Il y a des implications importantes pour les méta-analyses et pour la thérapie basée sur les scores DAS.

L'étude multicentrique randomisée qui définit le seuil d'activité élevé du DAS 28 CRP à 4.6 pour s'adapter à la limite de DAS28-VS > 5.1 est une première approche (51). Cette nouvelle définition du DAS 28-CRP serait alors parallèlement utilisé aux seuils d'activité faible et modéré du DAS28-CRP calculé dans une étude précédente : inférieur ou égal à 2,9 pour les PR à activité légère et inférieur ou égal à 2,4 pour les rémissions (131). En tout cas il est essentiel que les cliniciens, précisent le type de score DAS28 utilisé et évitent de les utiliser de manière interchangeable. Le DAS28 sera probablement le plus souvent calculé en utilisant la CRP, que l'on peut envisager d'après certaines études si le seuil DAS28-CRP est adapté, ou la définition DAS28-CRP modifié (91)(51).

v. Spondylarthrite ankylosante

Dans une étude, la CRP était la seule variable comparée à la VS ayant réussi à discriminer les patients atteints de spondylarthrite par IRM (94). Les recommandations actuelles se basent principalement sur l'ASAS pour la classification où figure la CRP et non la VS et sur l'ASDAS pour l'activité de la maladie où le calcul est possible avec CRP ou VS.

De plus une étude conforte l'intérêt pronostic de la CRP dans le suivie (132). Ainsi on pourrait utiliser la CRP seule en première intention comme 6/7 internistes. Mais en

cas de doute on pourrait l'associer à la VS comme préconisent 4/7 rhumatologues. Les médecins en général étaient plutôt partagés entre prescrire la CRP seule 25/63 (40%) ou l'associer à la VS 29/63 (46%)

Nous avons constaté dans une étude que les niveaux de CRP variaient avec différents génotypes chez les patients atteints spondylarthrite ankylosante. L'allèle rs3091244 C peut être associé à des niveaux de CRP plus élevés ($p < 0,02$) par rapport à d'autres allèles. Cette observation peut être importante pour l'interprétation des scores d'activité de la maladie qui intègrent les niveaux de CRP (133).

vi. Rhumatisme articulaire aigu

Selon les critères de Jones modifiés de 2015 (58), les deux marqueurs pourraient être utilisés pour le diagnostic. Dans une étude rétrospective, la VS, comme la CRP permet d'aider au diagnostic différentiel entre une arthrite réactionnelle post-streptococcique et le rhumatisme articulaire aigu (95). Il a aussi été montré que la CRP diminuait en réponse au traitement par corticostéroïdes et restait faible après l'arrêt du traitement si la maladie était suffisamment réprimée (134). Une petite majorité des médecins dosaient seulement la CRP 25/55 (45%). Concernant les spécialités, les internistes (6/7) et les rhumatologues (4/5) demandent majoritairement la CRP seule. En l'absence de distinction de performance entre VS et CRP dans les études, et selon les recommandations en accord avec les cliniciens de notre enquête, la CRP pourrait être utilisée en première intention.

vii. Lupus érythémateux systémique (LES)

On sait que la réponse inflammatoire lors des poussées de lupus érythémateux systémique est atypique, caractérisée par une élévation disproportionnée de la CRP par rapport à la VS.

En effet les cliniciens doivent fréquemment distinguer les cas de réactivation du lupus des états infectieux et l'importance de la VS et de la CRP semble être différente (135).

Jusqu'à ce que des biomarqueurs plus spécifiques soient validés, la VS reste utile pour l'évaluation de l'activité de la maladie dans le LES (135) et pour prédire les dommages aux organes (96). La vitesse de sédimentation peut préciser le diagnostic différentiel d'un état fébrile chez des patients avec lupus érythémateux disséminé connu, dans la mesure où elle est augmentée dans un LES actif, contrairement à la CRP, qui s'élève cependant en cas d'infection concomitante (20).

Le taux de la CRP est souvent inférieur à 60 mg/L. Lorsqu'une valeur supérieure est retrouvée au cours d'une maladie lupique, il peut aussi s'agir d'un épanchement des séreuses (pleurésie ou péricardite) ou d'une infection (135).

Pris ensemble, le rapport VS / CRP pourrait fournir une valeur diagnostique allant au-delà des niveaux individuels de VS et CRP pour distinguer les poussées d'activités de l'infection chez les patients atteints de LES et présentant une fièvre. Mais cela reste à étudier (136).

Les médecins de toutes spécialités dosaient généralement les deux examens associés à 46% sans différences significatives entre les spécialités. Mais leurs indications respectives peuvent être précisés avec la VS qui peut être utilisé en première intention pour l'évaluation de l'activité/ sévérité de la maladie puis la CRP en deuxième intention en cas d'une suspicion de sérosité ou infection.

viii. Maladie de Gougerot-Sjögren (GS)

D'après les recommandations et les études, la VS n'a pas sa place dans le diagnostic du syndrome de GS. 24/161(15%) des médecins seulement y voyaient un intérêt de doser la VS. C'est un marqueur biologique qui peut suspecter l'hyperactivité accrue des cellules B polyclonales (99) ou la dysprotéinémie d'après une étude (63). L'inclusion éventuelle dans une révision future des critères de diagnostic pourrait être envisagée mais pour l'instant on n'y trouve pas un intérêt majeur (137).

ix. Maladie de Behçet

Chez les patients chez lesquels des déterminations quantitatives de la CRP et de la VS ont été effectuées, l'activité clinique de la maladie était accompagnée d'une augmentation légère à modérée mais significative de la CRP et de la VS (100). La VS n'est par ailleurs pas indispensable au diagnostic d'après les recommandations et les études. Seuls 17/161 (11%) des médecins y voient un intérêt dans la maladie de Behçet.

x. Myélome multiple (MM)

Le myélome est une maladie difficile à identifier, en particulier à ses débuts. En l'absence de symptômes spécifiques, la suspicion de myélome multiple se fait parfois au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique.

L'utilisation combinée de l'hémoglobine, la VS et le calcium sur des patients testés en examens de première ligne (rôle du généraliste) semble être suffisante pour sélectionner ceux qui pourraient être atteints de la maladie. Les personnes présentant des anomalies de tests peuvent procéder à des analyses de sang plus

spécifiques. Si les premiers tests sont normaux, le myélome, qui était plutôt improbable au départ, est extrêmement improbable, et une autre cause doit être recherchée pour les symptômes du patient (102).

Les auteurs suggèrent cependant de faire preuve de prudence en extrapolant leurs résultats à des patients non testés en soins primaires (101).

C'est aussi un conseil dangereux d'exclure le myélome s'il est suspecté, en particulier en ce qui concerne le myélome à chaîne légère, l'une des formes de myélome les plus dévastatrices, présentant souvent une insuffisance rénale et une VS normale. Le poids moléculaire du fibrinogène est de dix fois plus élevée que celui de la chaîne légère, ce qui limite nettement l'effet potentiel qu'une augmentation de la chaîne légère peut avoir sur la valeur de la VS (101).

Inversement, chez un patient signalant des symptômes pertinents, présentant des anomalies dans l'un de ces deux tests, il est raisonnable que le clinicien demande une électrophorèse de protéines et des tests de protéines de Bence Jones urinaires. Cela devrait accélérer le diagnostic du myélome, sans augmenter le nombre de patients admis en hématologie.

Dans notre enquête les préférences de prescriptions ne se distinguent pas vraiment. Les médecins en général suggèrent un intérêt pour la VS seul dans 22% des cas (35/161). Les généralistes pourraient l'utiliser en soins primaires si la suspicion est faible comme 32% (7/22) qui prescrivent la VS seule et 12/22 (55%) d'entre eux qui associent les deux examens sans doute pour avoir la discordance typique du myélome VS élevé, CRP basse. Une fois les patients transférés en hématologie, les spécialistes procèdent en général aux examens de « deuxième ligne » et la VS n'a plus vraiment d'intérêt. Un seul hématologue a trouvé un intérêt dans le myélome en prescrivant la VS seule dans notre enquête.

L'utilité de la CRP est différente. « Les taux de CRP élevés avant la transplantation identifient une population à haut risque, et devraient être intégrés à l'évaluation préalable à la greffe », ont conclu les chercheurs (103) même si la CRP ne fait pas partie des critères diagnostic (67)(68). Elle peut néanmoins être utilisée comme facteurs pronostic (103)

La CRP favoriserait à détruire les os dans le myélome multiple. Des chercheurs ont observé une association entre des taux sériques de CRP élevés et un plus grand degré de lésions osseuses chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués. Une enquête plus approfondie a révélé que la CRP se lie aux CD32 sur des cellules du MM. Ceci active une voie médiée par la kinase p38 MAPK qui augmente la production de cytokines ostéolytiques par les cellules du myélome (138).

xi. Maladie de Waldenström

Dans notre enquête seulement 22/161(14%) des médecins trouvent un intérêt de doser la VS dans la maladie de Waldenström. En effet, elle n'est pas recommandée dans le diagnostic (70,71). Les études montrent un faible niveau de preuve pour recommander la VS (104). Elle est non spécifique et augmente avec le taux d'immunoglobulines.

xii. Maladie de Hodgkin

Les études sur la maladie de Hodgkin suggèrent qu'une VS normale est rassurante si la suspicion de rechute de la maladie est minime, mais de moindre valeur si l'attente d'une rechute est élevée (119).

Les études sur la VS et la maladie de Hodgkin sont anciennes. Mais elles relatent l'intérêt de la VS dans le pronostic post thérapeutique, dans le risque de rechute (106) et dans les recommandations (72) même si seulement 24/161(15%) des médecins y voient un intérêt. 6/8 (75%) des hématologistes prescrivent la VS seule pour la maladie de Hodgkin étant donné qu'elle fait partie des facteurs de risque (cf.annexe 11).

xiii. Lymphome B à grandes cellules

Une VS élevée avant le début du traitement semble être un facteur de pronostic défavorable chez les patients atteints de lymphome B à grandes cellules. Mais des études prospectives incluant plus de patients sont nécessaires. De plus, les modifications dynamiques de la VS seraient utiles pour évaluer l'effet curatif et prédire la récurrence de la maladie (108)(111). La VS, tout comme la CRP pourraient être des examens de facteur pronostic utilisés à l'avenir. Dans notre enquête, deux hématologistes sur huit y voient également un intérêt de doser la VS.

xiv. Autres cancers

Les marqueurs inflammatoires VS et CRP ne sont pas assez sensibles pour détecter un cancer. Les enquêtes sur les cancers ne seraient généralement pas justifiées avec ses marqueurs. En effet seul 17/161 (10,6%) des médecins ont trouvé un intérêt de doser la VS.

Pour examiner la stratégie de dépistage optimale utilisant des biomarqueurs pour identifier le cancer, des études supplémentaires sont nécessaires (113,114).

xv. Accident vasculaire cérébrale (AVC)

Les résultats sur le rôle de la VS dans le pronostic de l'AVC constituaient une découverte intéressante suggérant la présence de plaques instables, pouvant potentiellement présenter un risque d'apparition de symptômes cliniques (115). Seulement la VS n'est pas utilisée en routine. Seuls 3/161 (2%) des médecins y voient un intérêt dont 2 neurologues. Elle n'a pas d'indication actuelle mais pourrait être intégré avec d'autres paramètres pour évaluer le pronostic à court terme.

F. Conclusion

Notre enquête a permis de voir que la VS était encore largement prescrite, notamment par les spécialistes. Mais qu'il y a des avis significativement différents selon les spécialités sur l'intérêt de la VS.

En effet les neurologues ont gardé une indication pour la VS qui est principalement la maladie de Horton en l'associant à la CRP. Les rhumatologues prescrivent la VS dans certaines indications et parmi eux, de nombreux médecins tendent à l'associer à la CRP comme dans la PPR, PR ou la SpA. A l'inverse, les internistes privilégient souvent la CRP seule, qu'ils associent plus rarement à la VS notamment dans la PR et SpA.

Quant aux prescriptions de VS des généralistes, il n'en ressort pas d'indications précises. Ils la prescrivent encore largement en association avec la CRP, dans le syndrome inflammatoire (52%) et infectieux (41%)

On aurait pu penser que la CRP, un marqueur plus spécifique allait supplanter complètement la VS dans sa prescription. Dans les pathologies les plus courantes de prescription de la VS, certaines ont gardé l'intérêt et l'indication de cet examen, dans d'autres la VS est remplacée par la CRP (par exemple : la SpA).

Si parfois le dosage des deux examens est redondant pour certaines indications, il pourrait être aussi judicieux d'associer parfois les deux comme dans les infections periprothétiques ou le diagnostic de la maladie de Horton. Mais l'association de la VS et de la CRP dans de nombreuses pathologies peut résulter une augmentation de résultats discordants et une augmentation des coûts sans avantages tangibles.

En conclusion de cette étude, la CRP devrait généralement être le test de première intention, à l'exception peut-être de quelques pathologies malignes et rhumatoïdes. Il faut se rappeler que tous les marqueurs inflammatoires ont des caractéristiques de performance relativement médiocres. Il n'est donc peut-être pas surprenant que deux tests ne valent pas mieux qu'un seul.

Un état des lieux sur les différentes études et recommandations nous a permis de comprendre cette divergence de prescription et de préciser là où la VS reste intéressante à doser seule ou associée à la CRP et de préciser les cas dans lesquels la VS peut être remplacée par la CRP (cf. figure 14).

Le but de la VS permet de réduire l'incertitude clinique. Elle ne confirme pas à elle seule un diagnostic, mais permet plutôt d'affiner une probabilité que le patient ait ou non la maladie suspectée. Avant d'effectuer l'examen de VS, les signes cliniques et physiques doivent être recherchés de façon systématique pour augmenter ou diminuer la suspicion diagnostic. Il sera alors plus facile d'interpréter les résultats de la VS lorsque la suspicion clinique est élevée ou basse (cf. figure 15).

Pour conclure, même confronté à la CRP, la VS semble garder toujours une place dans les prescriptions médicales en 2019.

Conséquence sur les pratiques

Bonnes pratiques de prescription pour la VS :

À retenir :

1. Importance primordiale de la clinique pour déterminer l'indication.
2. Privilégier la CRP dans les syndromes inflammatoires (sans autres cause évidente). Et dans les syndrome infectieux (hormis infection osseuse et périprothétique)
3. Éviter de prescrire la VS si :
 - Anémie / Dysprotéinémie sévère connue
 - Symptômes non spécifiques

Bonnes pratiques en cas de prescription de la VS :

1. Si résultat négatif et que le doute persiste : privilégier la CRP
2. Si résultat positif nécessitant un suivi : respecter un délai minimal entre 2 prescriptions de 3 semaines (car demi-vie : 4 et 21 jours pour le fibrinogène et les immunoglobulines respectivement)

Indications de la VS à côté de la CRP

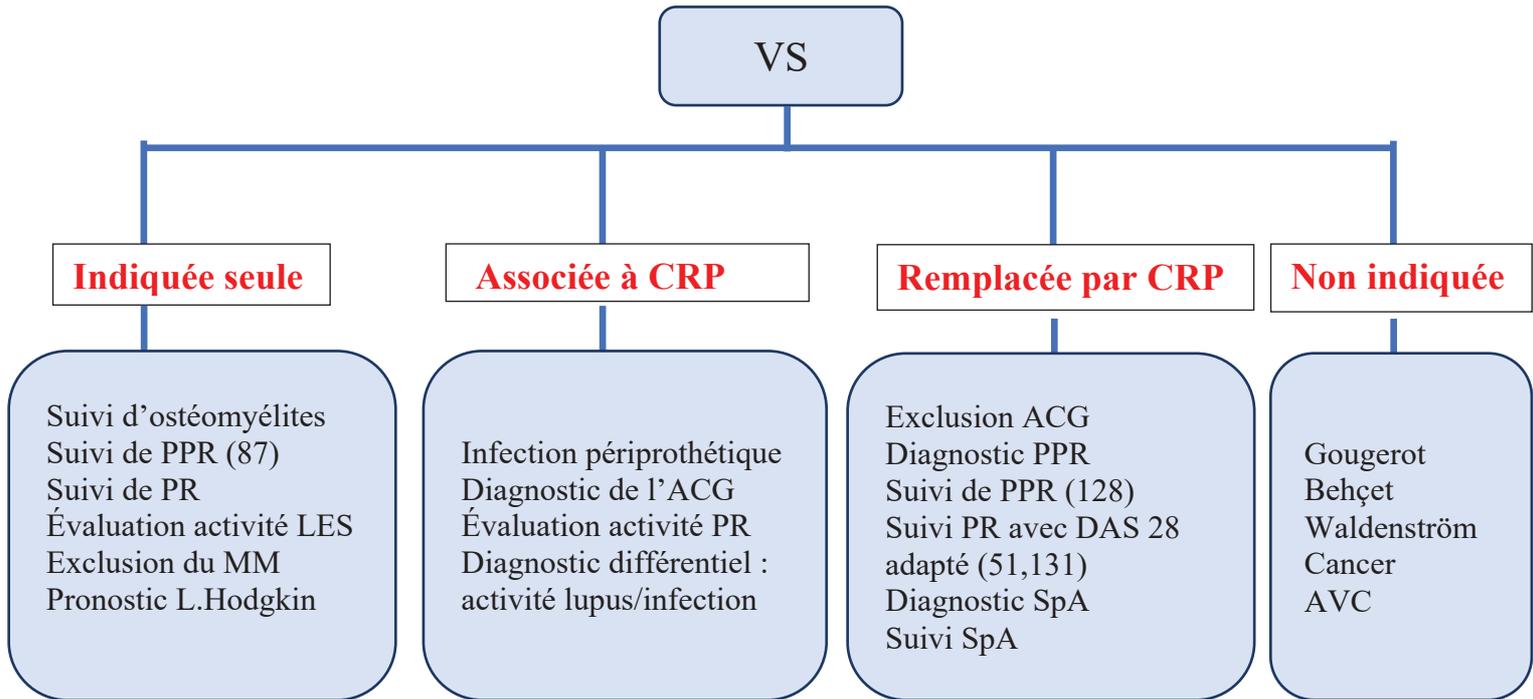


Figure 14: Indications de la VS à côté de la CRP selon Bonnes pratiques de prescription de la procalcitonine HUS/BIO/PRTL/002 version 1:31/03/2015 Rédaction/révision par JM Lessinger

Conduite à tenir en fonction des résultats de la VS.

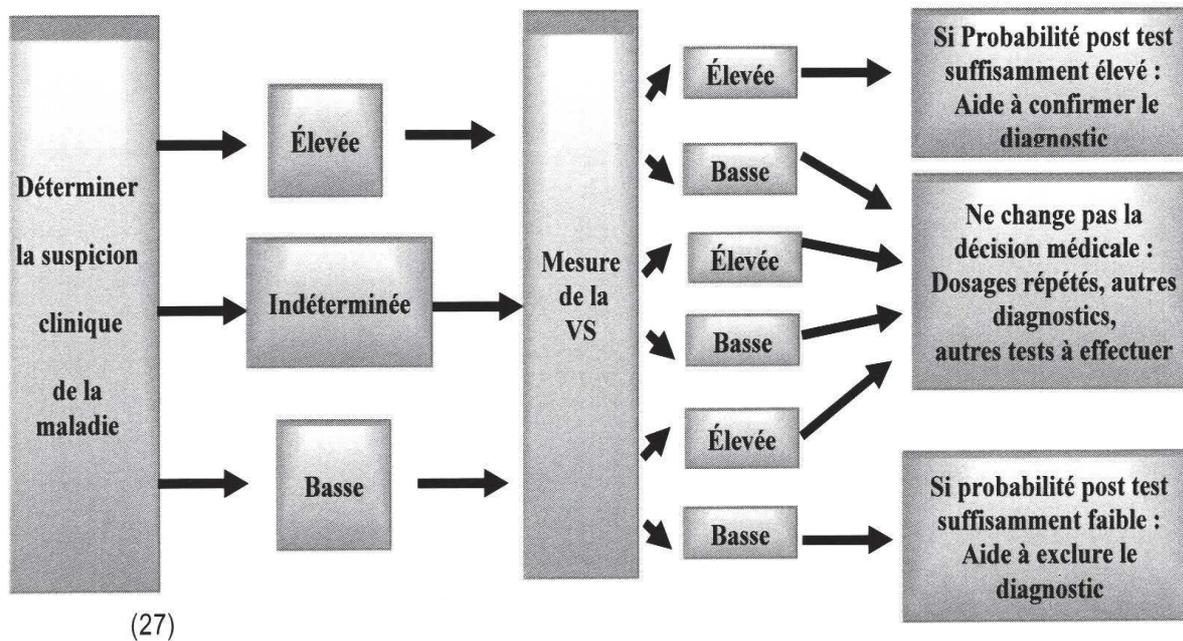


Figure 15 : Conduite à tenir en fonction de la suspicion clinique de la maladie

VU et approuvé
Strasbourg, le 14 NOV. 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA

VU

Strasbourg, le 8/11/19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Laurent MAUVIEUX

Professeur Laurent MAUVIEUX
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Service d'Hématologie Biologique
Avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex
Tél : 03 88 12 75 27 - Fax : 03 88 12 75 55
N° Adell : 67 10 8477 0

BIBLIOGRAPHIE

1. Weber B, Mangen J-M, Opp M, Koehnen-Boeres C, Biver M, Borde-Chiche P, et al. Bulletin de la société luxembourgeoise de biologie clinique. 2007;78-80.
2. Kucharz EJ. Sesquicentennial of the birth of Edmund Faustinus Biernacki, a discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. Reumatologia. 2017;55(1):24-8.
3. RR mechatronics, A classic, gold standard : The Westergren method for ESR measurement. whitepaper; 2016.
4. Marotte H, Collège français des enseignants en rhumatologie. Rhumatologie. 2018.
5. Cofer, College Français des Enseignants en Rhumatologie. Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, Conduite à tenir. Item 181 Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-14.php>
6. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir.
7. Ing EB, Lahaie Luna G, Toren A, Ing R, Chen JJ, Arora N, et al. Multivariable prediction model for suspected giant cell arteritis: development and validation. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 2017;11:2031-42.
8. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012;71:484-92.
9. Monti M. Vieux et nouveaux biomarqueurs inflammatoires: quelle utilité pour l'interniste généraliste? Rev Med Suisse. 2013;9.
10. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. Pediatr Ann. 1, 2014;43(10):417-20.
11. Dayer E. Marqueurs d'inflammation. 2006. Caduceus Express; vol. 8. Numéro 5.
12. Kim Luong Ba, Sebastian Carballo, Stephan Harbarth. Procalcitonine : doser ou ne pas doser ? Rev Med Suisse. 2013;9:1881-5.
13. Colin V. Intérêt du dosage semi-quantitatif de la procalcitonine dans un service d'accueil et de traitement des urgences. Sciences du Vivant 2005 hal-01734216
14. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. South Med J. mars 1998;91(3):220-5.
15. Conseil scientifique domaine de la santé. Les marqueurs biologiques de l'inflammation . 2008. Disponible sur: <https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/examens-laboratoire/marqueurs-inflammation-version-courte.pdf>
16. bpacnz Best Practice Advocacy Centre New Zealand. CRP vs ESR Assessing & Measuring the Inflammatory Response. Scribd. 2005. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/396305298/Bpac-Crp-vs-Esr-Poem-2005-Wv>

17. Société Française Biologique Clinique. Le profil protéique ciblé inflammatoire. Disponible sur: <http://www.esculape.com/fmc/profilproteique.html>
18. Dupond J, Gil H, Giraudet P, Gibey R, Desmurs H, Wazières B de. Intérêt du profil protéique dans les syndromes inflammatoires inexplicables. *Rev Médecine Interne*. 1997;18(5):367-72.
19. Janssens G. Répertoire d'analyses de biologie clinique. Disponible sur : https://www.wikimedecine.fr › images › Répertoire_de_biologie_clinique.
20. Lessing P, Delmenico S. Une vitesse de sédimentation augmentée. *Forum Méd Suisse* 2007;7(37): 765-9.
21. Le potentiel Zêta réduit la fixation des anticorps aux antigènes des globules rouges. 2018 Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/anticorps/potentiel-zeta.php>
22. Carvalho FA, Oliveira S de, Freitas T, Gonçalves S, Santos NC. Variations on Fibrinogen-Erythrocyte Interactions during Cell Aging. *PLoS One*,2011.
23. Hashemi R, Majidi A, Motamed H, Amini A, Najari F, Tabatabaey A. Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement Using as a Rapid Alternative to the Westergren Method. *Emergency*. 2015;3(2):50-3.
24. Aytekin M. The Current Use and the Evolution of Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement. *Middle Black Sea J Health Sci*. 2018;17-23.
25. Hachulla E. VS élevée . Disponible sur: <http://www.esculape.com/generale/vs-elevee.pdf>
26. Böttiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J*. 1967;2(5544):85-7.
27. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. 2016;115(6):6.
28. Balédent F. Vitesse de sédimentation et CRP. Formation permanente, Développement et santé. 2008. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/vitesse-de-sedimentation-et-crp>
29. Devauchelle-Pensec V, Saraux L, Berthelot JM, De Bandt M, Cornec D, Guellec D, et al. Assessing polymyalgia rheumatica activity when C-reactive protein is unavailable or uninterpretable. *Rheumatology*. 2018;57(4):666-70.
30. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J Clin Res Ed*. 1983;286(6361):266.
31. Pr. Vital Durand D. Vitesse de sédimentation augmentée. *Rev Prat Paris*. 1995.
32. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med*. 1997;15(6):869-74.
33. Kumta S, Nayak G. A comparative study of erythrocyte sedimentation rate (ESR) using sodium citrate and EDTA. *Int J Pharm Biol Sci*. 1(4):4.
34. Wetteland P, Røger M, Solberg HE, Iversen OH. Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults. A statistical study based on men and women from the Oslo area. *J Intern Med*. 1996;240(3):125-31.
35. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*. 2000; 27(10):2351-9.
36. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-Reactive Protein Values in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1611-3.
37. A.-M. Dupuy, N. Terrier, L. Sénécal, M. Morena, H. Leray, B. Canaud et J.-P. Cristol. La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation ? *Néphrologie* 2003; 24 (7): 337-41.
38. Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne. Le secteur de la biologie médicale en 2016 Point repère n°51. 2018. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance->

maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-51-secteur-de-la-biologie-medicale-en-2016.php

39. Sécurité sociale, Cour des comptes. Les dépenses de biologie médicale. 2013. Report No.: 13.
40. Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne. Le codage des actes biologiques - NABM. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure>
41. Sauvezie B. Immunopathologie allergologie et réaction inflammatoire. Ellipses. 2007. (Module 8 Question 112).
42. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32(2):73-82.
43. Chappuis D. Prise en charge des syndromes inflammatoires inexplicés en médecine générale: enquête pratique auprès de 80 généralistes de Haute-Savoie. (Grenoble); 2012.
44. Tellier P. Suspicion de syndrome inflammatoire : VS ou CRP ? /data/revues/09925945/00210446/6_2/ 27 déc 2010; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/277454>
45. Brun J-L, Castan B, de Barbeyrac B, Cazanave C, Charvériat A, Faure K, et al. Les infections génitales hautes. Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique – texte court. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47(5):398-403.
46. American academy of orthopaedic surgeons. PJI Impactful Statements. Orthoguidelines. Disponible sur: <http://www.orthoguidelines.org/pji-impactful-statements>
47. Agard C, André M, Bienvenu B, Lambert M, Mahr A, Maillard H, et al. Artérite à Cellules Géantes (Horton). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017; 1-35.
48. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10):1799-807.
49. Camellino D, Cimmino MA. Are the New ACR/EULAR Criteria the Ultimate Answer for Polymyalgia Rheumatica Classification? *J Rheumatol*. 2016; 43(5):836-8.
50. HAS Haute autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde Diagnostic et prise en charge initiale. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf
51. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open*. 2017; 3(1)
52. HAS Haute autorité de Santé. Synthèse des recommandations professionnelles Spondylarthrites. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_synthese_des_recommandations.pdf
53. Dubreuil M, Peloquin C, Zhang Y, Choi HK, Inman RD, Neogi T. Validity of Ankylosing Spondylitis Diagnoses in The Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(4):399-404.
54. VIDAL. Spondylarthrite ankylosante - Prise en charge. 2019. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite_ankylosante/prise_en_charge/#d2852e142
55. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Rev Rhum*. 2014;81(1):6-15.
56. Cofer, College Français des Enseignants en Rhumatologie. Spondylarthrite inflammatoire Item 193. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-20.php>

57. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):978-91.
58. Gewitz Michael H., Baltimore Robert S., Tani Lloyd Y., Sable Craig A., Shulman Stanford T., Carapetis Jonathan, et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. *Circulation.* 2015;131(20):1806-18.
59. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
60. Amoura Z, Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto- Inflammatoires Rares (FAI2R). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
61. Lam GWK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):120-32
62. Herbin C. Problème méthodologique dans le développement clinique d'un immunomodulateur dans le lupus: à propos d'une nouvelle molécule Atacicept dans la néphropathie lupique. *Sciences pharmaceutiques.* 2010 hal-01739144.
63. Romanowska-Próchnicka K, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A, Mańczak M, Felis-Giemza A, Wojdasiewicz P, et al. Discrepancies in assessment of patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjögren's syndrome by DAS28-ESR and DAS28-CRP. *Cent-Eur J Immunol.* 2016;41(2):188-94.
64. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med.* 2017; 15: 69
65. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014; 28(3):338-47.
66. HAS Haute autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
67. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4).
68. National Collaborating Centre for Cancer. Nice Guideline Suspected cancer: recognition and referral. 2015. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/evidence/full-guideline-pdf-2676000277>
69. IWMF International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. La Macroglobulinémie de Waldenström Tests médicaux. 2016. Disponible sur: <https://www.iwmf.com/system/files/MedicalTests-French.pdf>
70. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle R, Leleu X, McMaster ML, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86.
71. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl.4).
72. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl.4)

73. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;172(1):32-43.
74. Habermann T. Diffuse large B cell lymphoma - Cancer Therapy Advisor. *Cancer Therapy Advisor.* 2017. Disponible sur: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/diffuse-large-b-cell-lymphoma/>
75. ESO Guideline Directory. European Stroke Organisation. Disponible sur: <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/>
76. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-99.
77. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(5):746-9.
78. Watson J, Jones HE, Banks J, Whiting P, Salisbury C, Hamilton W. Use of multiple inflammatory marker tests in primary care: using Clinical Practice Research Datalink to evaluate accuracy. *Br J Gen Pract.* 2019; 69(684):e462-9.
79. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, et al. The Performance of Serum Inflammatory Markers for the Diagnosis and Follow-up of Patients With Osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013;12(2):94-9.
80. Ernst AA, Weiss SJ, Tracy L-A, Weiss NR. Usefulness of CRP and ESR in Predicting Septic Joints: *South Med J.* 2010;103(6):522-6.
81. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Valle CD, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33(5):1309-1314.e2.
82. Gajree S, Borooah S, Dhillon N, Goudie C, Smith C, Aspinall P, et al. Temporal artery biopsies in South-East Scotland: A five-year review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2017;47:124-8.
83. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):866-71.
84. Chan FLY, Lester S, Whittle SL, Hill CL. The utility of ESR, CRP and platelets in the diagnosis of GCA. *BMC Rheumatol.* 2019;3(1):14.
85. Ozen G, Inanc N, Unal A, Bas S, Kimyon G, Kisacik B, et al. Assessment of the New 2012 EULAR/ACR Clinical Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica: A Prospective Multicenter Study. *J Rheumatol.* 2016; 43.
86. Bitik B, Mercan R, Tufan A, Tezcan E, Küçük H, İlhan M, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol.* 2015; (4):131-4.
87. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: A prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 30(1):17-24.
88. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Binińska M, Fearon U, et al. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 185.
89. Hensor EMA, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG. Discrepancies in categorizing

- rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology*. 2010; 49(8):1521-9.
90. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1221-6.
 91. Nielung L, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Holm CC, Ellegaard K, et al. Validity and Agreement between the 28-Joint Disease Activity Score Based on C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Arthritis* 2015; 2015: 401690.
 92. Cassione EB, Bugatti S, Benaglio F, Sakellariou G, Manzo A, Caporali R, et al. The DAS 28 based on the erythrocyte sedimentation rate may overestimate disease activity in early, treatment-naïve patients with rheumatoid arthritis with high levels of rheumatoid factor. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*; 2019 p. 355.2-355.
 93. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
 94. Tsang HHL, Chung HY. The Discriminative Values of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Spondyloarthritis-Related Axial Arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2017;23(5):267-72.
 95. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, Berkun Y, Harel L, Tauber T, et al. Differentiation of Post-Streptococcal Reactive Arthritis from Acute Rheumatic Fever. *J Pediatr*. 2008;153(5):696-9.
 96. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*, 2013; 22(8).
 97. Mok CC, Lo LYT, Poon KS, Cheng CW. FRI0271 Prevalence and associated factors of depressive disorders in chinese patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(Suppl 2):589-589.
 98. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts | *Annals of the Rheumatic Diseases*. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/64/3/347>
 99. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, Nava-Zavala A, Riebeling C. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumatol*. 2012; 7(6):651-9.
 100. Basak C, Yunus S, Ahmet G, Ilker E, Naci C. Activation Markers in Behçet's Disease. *Ski Dermatol Clin*. 2005;4(5):282-6.
 101. Ogilvie C. Re: Raised inflammatory markers. *BMJ*. 2012;
 102. Koshiaris C, Van den Bruel A, Oke JL, Nicholson BD, Shephard E, Braddick M, et al. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68(674):e586-93.
 103. Rajshekhar Chakraborty and al.,. CRP Levels Associated With Survival in Patients With Multiple Myeloma Pre-ASCT. *Journal of Clinical Pathways*. 2017;
 104. Greco A. Factors Predicting Transformation of Asymptomatic IgM Monoclonal Gammopathy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 1: 77-9
 105. Morra E, Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Varettoni M, Cavanna L, et al. Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 2004;18(9):1512-7.

106. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset J-M, Carde P, Hayat M, Dupouy N, et al. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in posttherapy early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988;6:596-602.
107. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41:21-5.
108. Wu S, Zhou Y, Hua H-Y, Zhang Y, Zhu W-Y, Wang Z-Q, et al. Inflammation marker ESR is effective in predicting outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2018
109. Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, Melchardt T, Egle A, Stojakovic T, et al. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2014;111(1):55-60.
110. Kim C, Lee HS, Jo J-C, Shin H-J, Oh SY, Lee WS, et al. Clinical Usefulness of Inflammatory Factors Based Modified International Prognostic Index in Diffuse Large B Cell Lymphoma Treated with Rituximab Combined Chemotherapy. *Blood*. 2016;128(22):4220-4220.
111. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, Wang J, Huang J, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer* 2018 ;18.
112. Watson J, Salisbury C, Banks J, Whiting P, Hamilton W. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care: a prospective cohort study using electronic health records. *Br J Cancer*. 2019;120(11):1045-51.
113. Chan DSM, Bandera EV, Greenwood DC, Norat T. Circulating C-Reactive Protein and Breast Cancer Risk 2015;24(10):1439-49.
114. Rasmussen LJH, Schultz M, Gaardsting A, Ladelund S, Garred P, Iversen K, et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. *Int J Cancer*. 2017;141(1):191-9.
115. Xie D, Hu D, Zhang Q, Sun Y, Li J, Zhang Y. Increased high-sensitivity C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and lactic acid in stroke patients with internal carotid artery occlusion. *Arch Med Sci AMS*. 2016;12(3):546-51.
116. Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci AMS*. 2013;9(2):254-60.
117. Tahiry Royant M. Détermination de l'emploi de la vitesse de sédimentation (VS) en médecine générale, enquête qualitative auprès de 20 praticiens de la région Alsace, du Morbihan et de l'Hérault.
118. Richard L. VS et CRP, intérêt et limites en médecine générale. (Bichat Paris); 2003.
119. Brigden ML. Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Am Fam Physician*. 1999;60(5):1443-50.
120. Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, Hopkins RB, Levine M, Richter T, et al. Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015
121. The Royal College of Pathologists of Australasia. Appropriate Use of the Erythrocyte Sedimentation Rate Test. 2016. Disponible sur: <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/4605b03d-be4d-4f68-85e3-54cad72e7ba2/Appropriate-Use-of-the-Erythrocyte-Sedimentation-R.aspx>
122. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. 2015;100(1):30-6.
123. Solans-Laque R, Fonseca E, Escalante B, Martinez-Zapico A, Fraile G, Perez-Conesa

- M, et al. AB0697 Giant cell arteritis with normal inflammatory markers at diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1490-1490.
124. Ing EB, Ing R. The Use of a Nomogram to Visually Interpret a Logistic Regression Prediction Model for Giant Cell Arteritis. *Neuro-Ophthalmol*. 2018;42(5):284-6.
125. Walvick MD. Giant Cell Arteritis: Laboratory Predictors of a Positive Temporal Artery Biopsy. 2011;118(6):4.
126. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, Sanders J, Bos NA, Abdulahad WH, et al. Review: What Is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis? *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj*. 2018; 70(9):1366-76.
127. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, Boysson H de, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;
128. Birra D, Zoli A, Peluso G, Bosello S, Gremese E, Ferraccioli G. Predictors of complete remission in polymyalgia rheumatica. 2017.
129. HAS Haute autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde Synthèses des recommandations . 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf
130. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(1):40
131. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1132-7.
132. Braun J, Baraliakos X, Hermann K-GA, Xu S, Hsu B. Serum C-reactive Protein Levels Demonstrate Predictive Value for Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol*. 2016; 43(9):1704-12.
133. Claushuis TAM, Vries MK de, Weijden MAC van der, Visman IM, Nurmohamed MT, Twisk JWR, et al. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(2):159-65.
134. Batlivala SP. Focus on Diagnosis: The Erythrocyte Sedimentation Rate and the C-reactive Protein Test. *Pediatr Rev* 2009; 30(2): 72-4.
135. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2016;25(11):1173-9.
136. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27(7):1123-9.
137. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):347-54.
138. Jing Yang and al., C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32–p38 MAPK–Twist axis. *Science translational medicine*. 2017;10(509).

Annexes

A. Annexe 1 : Validation de méthode automate Starrsed ST

Note : le laboratoire se référera au tableau 9 du document Cofrac SH GTA 04 rev 01 pour connaître les paramètres à déterminer dans le cadre d'une vérification sur site (portée A) ou d'une validation (portée B) et complètera une fiche par examen de biologie médicale

EXAMEN DE BIOLOGIE MEDICALE
Identification du paramètre : Vitesse de sédimentation
Processus simple <input checked="" type="checkbox"/> ; Vitesse de sédimentation automatisé

DESCRIPTION DU PROCESSUS DE VERIFICATION/ VALIDATION		
	Éléments à vérifier (argumentation)	Modalités de vérification/validation ¹ :
Processus	2 niveaux CQI, 20 passages par niveau	<input checked="" type="checkbox"/> 1. Répétabilité
	2 niveaux CQI, 20 passages par niveau	<input checked="" type="checkbox"/> 2. Fidélité intermédiaire
	NA cf argumentaire	<input type="checkbox"/> 3. Variabilité inter-opérateurs
	CIQ externalisés : mois de février	<input checked="" type="checkbox"/> 4. Justesse
	2 niveaux d'EEQ Probioqual estimation sur 8 échantillons (en cours)	<input type="checkbox"/> 5. Exactitude
	NA	<input type="checkbox"/> 6. Sensibilité et spécificité analytique
	Méthode CQI externalisé	<input checked="" type="checkbox"/> 7. Incertitudes
	Bibliographie	<input checked="" type="checkbox"/> 8. Etendue de mesure
	Echantillons patients	<input checked="" type="checkbox"/> 9. Comparaison de méthodes
	Bibliographie	<input checked="" type="checkbox"/> 10. Interférences
	CQI niveau bas et CQI niveau haut : 3 passages de chaque niveau répété 3 fois	<input checked="" type="checkbox"/> 11. Contamination
	NA Cf argumentaire	<input type="checkbox"/> 12. Robustesse et fiabilité des réactifs

¹ Note : Pour la vérification/validation de méthodes quantitatives, le renseignement des items 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 est attendu à minima. Pour la vérification/validation de méthodes qualitatives, le renseignement des items 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 est attendu, a minima.

Le types de vérification (bibliographique ou essais) est à indiquer.

L'absence d'applicabilité de certains items (NA) doit être justifiée dans le corps du document.

	Bibliographie	<input checked="" type="checkbox"/>	13. Intervalle de référence
--	---------------	-------------------------------------	-----------------------------

Pour chaque étape, le laboratoire procédera à la vérification / validation des items attendus, et dupliquera autant que besoin les pages 2 à 8 (évaluation des performances de la méthode) du présent document. Si un autre élément du processus lui semble critique, il devra vérifier / valider cette étape et le préciser dans la conclusion argumentée. C'est cette vérification qui lui permettra de maîtriser ce point critique.

PROCESSUS : titre Vitesse de sédimentation automatisée
Portée A <input checked="" type="checkbox"/> ; Portée B <input type="checkbox"/> (à justifier)

DESCRIPTION DE LA METHODE	
Analyte / Mesurande :	<p>La VS mesure la distance parcourue par les globules rouges sédimentés après 30 min dans un tube en verre. Elle est exprimée en millimètres</p> <hr/> <p><u>Mesure directe</u> : La mesure de la distance en mm est réalisée par transfert d'un capteur optique le long de la pipette. Le capteur utilise le principe de l'absorption de la lumière infrarouge à travers la pipette Westergren.</p> <p><u>Mesure indirecte</u> : Des valeurs sont déterminées à plusieurs niveaux d'absorptions et calculées en fonction de la lecture la plus foncée et la plus claire (plus foncée=100%, plus claire=0%)</p>
Principe de la Méthode :	<p>Absorption de la lumière infrarouge à travers la pipette Westergren remplie de sang.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'automate Starrsed ST fonctionne pour des prélèvements anticoagulés (mode EDTA) 2. Lorsqu'une pipette propre est disponible, l'ensemble de l'aiguille descend et pousse le tube à essai par-dessus les aiguilles. Le volume sanguin nécessaire est prélevé du tube à essai à un tube (T3) jusqu'au déclenchement du capteur sanguin. 3. Une fois ce capteur déclenché, le piston de la pipette Westergren remonte pour aspirer le prélèvement dans la pipette. Pendant ce mouvement de remplissage, la seringue du système de diluant pousse le diluant dans le flux de sang via la canule 4. Le prélèvement sanguin est dilué avec du citrate de sodium pendant le processus d'aspiration. Sur l'Starrsed ST, la dilution est réalisée par l'intermédiaire d'une liaison mécanique entre la seringue sur le système de dilution et le piston de la pipette. Le rapport de dilution est de 4 volumes de sang + 1 volume de citrate de sodium ; précision +-3%. 5. La lecture automatique de la pipette Westergren est réalisée par le transfert d'un capteur optique le long de la pipette. Pendant le mouvement du capteur, une lecture est effectuée tous les 0.25mm. <p>Le capteur utilise le principe de l'absorption de la lumière infrarouge à travers la pipette remplie de sang.</p> <p>Des valeurs sont déterminées à plusieurs niveaux d'absorption à partir de ces lectures. Toutes les valeurs d'absorption sont calculées en fonction de la lecture la plus foncée et la plus claire (plus foncée=100% et plus claire=0%)</p> <p>La température est corrigée à sa valeur standard de 18°C car la VS varie avec la température lorsqu'on utilise la méthode Westergren R.W.Manley : J. clin Path (1957), 10,354</p> <p>Starrsed peut générer un résultat à 30 minutes.</p>

	Une corrélation a été démontrée et peut être utilisée pour prédire le résultat à 60 minutes. R.Rogers : Medical Laboratory World 1994			
Type d'échantillon primaire :	Sang total			
Type de récipient, additifs :	Tube avec anticoagulant K2 (EDTA)			
Prétraitement de l'échantillon :	Agitation par retournements mécaniques complet en mode manuel ou sur agitateur rotatif			
Unités :	mm/h			
Valeurs de références :	Age	Intervalles limites		Unités
	Nouveau-née-14j	0-2		mm/h
	14j – 12 ans	3-13		mm/h
		Homme	Femme	
	12-55 ans	3-15	3-20	mm/h
	55-90 ans	3-20	3-25	mm/h
Marquage CE (Oui/Non) :	Oui			
Codage C.N.Q. (s'il existe) :	NA			
Equipement (instrument, analyseur, etc.) :	Analyseur uniparamétrique sélectif d'hématologie à système fermé : <ul style="list-style-type: none"> • Fournisseur : RR Mechatronics • Modèle : Starrsed ST • Version : 1.12 MRN-144-FR • REF : BANG109000 • N° Série : 54906 • N° Inventaire: 2018-00349 • Mode d'analyse : automatique 			
Référence du réactif :				
	Produit	Désignation du produit	Référence fournisseur	
	Réactif de lavage	X-Clean (1L)	QRR010946	
	Diluant sang total	Diluent (1L)	QRR010931	
	Contrôle Interne de Qualité	Starrsed Control L.N (4.6 mL)	QRR049001	
		Starrsed Control L.A (4.6 mL)	QRR049002	
Matériau d'étalonnage (références) :	NA (méthode de référence)			
Type d'étalonnage, nombre de niveaux et valeurs :	NA			

Les valeurs de référence adulte et enfant ont été établies selon les références bibliographiques suivantes :

P Wetteland and al., « Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults ». A statistical study based on men and women from the Oslo area, September 1996 journal of internal Medicine

Adler SM, Denton RL (June 1975). "The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period". *The Journal of Pediatrics*. 86 (6): 942-8.

Ibsen KK, Nielsen M, Prag J, Hørlyk H, Vrang C, Korner B, Peitersen B (1980). "The value of the micromethod erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infections in newborns". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum. Suppl 23*: 143-5.

<https://www.ucsfbenioffchildrens.org/tests/003638.html>

MISE EN ŒUVRE	
Opérateur(s) qualifié(s) et reconnu(s) compétent(s) ayant réalisé la vérification/validation de méthode :	Fakhouri Ibrahim, Eischen Alice, Stuber Valentine
Procédure de validation/mode opératoire :	PBIO-R3-P0-001 Procédure de vérification / validation d'une méthode, V4
Procédure de gestion de la portée flexible :	PBIO-R3-P0-002 Procédure de gestion de la portée flexible, V5
Période d'étude :	Décembre 2018 / Mars 2019 Vérification initiale de nouveaux automates
Date de 1^{ère} utilisation :	Mise en service début janvier 2019

MAITRISE DES RISQUES

Processus	Points critiques	Echelle de criticité ²	Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
Préanalytique	Type d'anticoagulant (EDTA K2)	Cf <u>R\ECHANGE\Accreditation_Biologie\R2\Preanalytique\01_PreAnalytique\03_Eval_Amelioration\01_AnalyseRisque</u>		Cf <u>R\ECHANGE\Accreditation_Biologie\R2\Preanalytique\01_PreAnalytique\03_Eval_Amelioration\01_AnalyseRisque</u> PTH-R2-MOPE-008 et 9 Admission commune prélèvement HautePierre HEMA-R3-MOPE-504 VS Utilisation de l'automate Starrsed ST
	Volume minimum requis (1.2ML)			
	Transport à température ambiante <6h			
	Identitovigilance			
	Contrôles des non-conformités préanalytiques			

MAITRISE DES RISQUES						
Processus	Points critiques	Echelle de criticité ³			Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
Analytique	Entretien journalier de l'automate	G1	F3	C3	Entretien du Starrsed ST : Amorçage et nettoyage Compétence du personnel	<u>HEMA-R3-MOPE-504</u> VS Utilisation de l'automate Starrsed ST Formation et suivi de l'habilitation à l'utilisation de l'automate Starrsed ST
		Maîtrise 1 Criticité résiduelle risque faible				
Analytique	Qualité de l'agitation des tubes	G1	F3	C3	Compétence du personnel	<u>HEMA-R3-MOPE-504</u> VS Utilisation de l'automate Starrsed Formation et suivi de l'habilitation à l'automate Starrsed ST
		Maîtrise 1 Criticité résiduelle risque faible				
		Maîtrise 1 Criticité résiduelle risque faible				
Analytique	Limites de la méthode	G4	F1	C4	Bibliographie fournisseur Suivi du Mode opératoire analytique Dossier validation méthode	Classeur fournisseur Starrsed ST <u>HEMA-R3-MOPE-504</u> VS Utilisation de l'automate Starrsed ST <u>HEMA-R3-MOPE-517</u> Vitesse de sédimentation automate Starrsed ST <u>Livret utilisation courante</u> : limite de mesure
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				

MAITRISE DES RISQUES						
Processus	Points critiques	Echelle de criticité ³			Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
	Fiabilité des résultats	G5	F1	C5	Suivi du Mode opératoire analytique Dossier validation méthode CIQ/EEQ	<p>Classeur fournisseur Starrsed ST <u>HEMA-R3-MOPE-504</u> VS Utilisation de l'automate Starrsed ST</p> <p><u>HEMA-R3-MOPE-513</u> Passage CQI Starrsed ST</p> <p><u>HEMA-R3-ENRG-514</u> Résultat contrôle VS Automate Starrsed ST</p> <p><u>HEMA-R3-MOPE</u> Gestion EEQ Starrsed Calendrier EEQ : avril 2019 4 échantillons (analyse avril et juin) et octobre 2019 4 échantillons (analyse octobre et décembre)</p>
Prestation de conseil	Cf <u>R\ECHANGE\Accreditation_Biologie\ R5Prestation de conseil\ 03_Eval_Amelioration\03 AnalyseRisque</u>					
Ressources humaines	Compétences	G4	F2	C8	Formation Habilitation Maintien de l'habilitation	<p>Fiches de fonction</p> <p>Fiches de poste</p> <p><u>GESFORM</u> (Outil de traçabilité des formations) Cf. Mme ZINCK Denise</p> <p>Matrice des compétences</p> <p>Formation et suivi de l'habilitation à l'automate Starrsed ST</p> <p>Formation des biologistes</p>
Maîtrise des achats	Qualité intrinsèque Des réactifs	G4	F1	C4	Veille technique Marquage CE Réactovigilance Evaluation des Fournisseurs	<p>Fiche de données de sécurité des réactifs</p> <p><u>000311</u> PBIO Maitrise des Achats</p> <p><u>000316</u> PBIO Evaluation des Fournisseurs</p>

MAITRISE DES RISQUES

MAITRISE DES RISQUES						
Processus	Points critiques	Echelle de criticité ³			Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				IntraHUS>Qualité et sécurité>Gestion des risques>Vigilances>Réactovigilance
	Gestion des stocks	G4	F1	C4	Maîtrise de la gestion des stocks	000314 Gestion des stocks HEMA-S2-MOPE 500 Gestion des stocks et commande réactifs au poste VS Starrsed
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				
	Conservation des réactifs	G4	F1	C4	Locaux climatisés Métrologie Qualification avant utilisation	Fiches de données de sécurité des réactifs 000313 PBIO Réception des Commandes 000364 PBIO-Vérification de routine des températures des enceintes thermostatées par un thermomètre Mini/Maxi 000329 PBIO Suivi Températures HEMA-S2-MOPE 500 - Gestion des stocks et commande réactifs au poste VS Starrsed
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				
Maîtrise des équipements	Respect des spécifications fournisseurs : Température entre 18 et 28 °C	G3	F1	C3	Locaux climatisés Métrologie	Classeur fournisseur Starrsed 000365 PBIO-Métrologie des équipements de mesure et des équipements intermédiaires 000329 PBIO Suivi Températures
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				
	Respect des spécifications fournisseurs : AC 115-230V (50/60Hz)*	G3	F1	C3	Respect de la capacité de la prise électrique	Classeur fournisseur Starrsed ST Branchement sur courant ondulé

MAITRISE DES RISQUES

MAITRISE DES RISQUES						
Processus	Points critiques	Echelle de criticité ³			Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
		Maîtrise N1 Criticité résiduelle risque faible				
	Prévention des dysfonctionnements	G3	F1	C3	<p>Suivi/ entretien des automates Maintenances préventives Procédures dégradées</p>	<p>Contrat de maintenance fournisseur</p> <p>Fiche de vie Starrsed ST</p> <p><u>Classeur fournisseur Starrsed</u> Conduite à tenir face à une panne</p> <p><u>HEMA-R3-MOPE-504 VS Utilisation de l'automate Starrsed ST</u></p> <p><u>HEMA-R3-ENRG-515 v.1 suivi des tâches référents VS</u></p>
Hygiène et sécurité	Risque infectieux	Cf <u>R\ECHANGE\Accreditation_Biologie\ R2\Preanalytique\01_PreAnalytique\ 03_Eval_Amelioration\01_AnalyseRisque</u>				
	Risque chimique	G3	F1	C3	Respect des fiches de données de sécurité	Fiches de données de sécurité des réactifs

MAITRISE DES RISQUES

Processus	Points critiques	Echelle de criticité ³	Éléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) / Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
		Criticité résiduelle risque faible		
Maîtrise des documents et informations	Cf <u>R\ECHANGE\Accreditation_Biologie\ S5 Maîtrise des documents et informations \ 03_Eval_Amelioration\03 AnalyseRisque</u>			

Echelle de criticité :• Echelle de Gravité :

Gravité <i>Pour un risque donné, évaluer la gravité sur chaque domaine et retenir le niveau le plus élevé</i>	Pour le patient/résident	Pour le personnel	Pour l'établissement	Répercussions administratives, juridiques et/ou médiatiques
G1 - Mineure	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une insatisfaction, mécontentement > Peut impacter à court terme l'état du patient 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte mineure à l'intégrité sans Incapacité Totale de Travail et sans recours à la médecine du travail et sans déclaration à la Direction 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte mineure aux biens (simple réparation ou maintenance) > Peut entraîner une perturbation mineure dans l'organisation du travail 	<ul style="list-style-type: none"> > Absence de conséquence juridique ou médiatique
G2 - Significative	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner un impact à moyen terme sur l'état du patient (transfert, sentiment d'insécurité) 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte mineure à l'intégrité avec Incapacité Totale de Travail, avec recours à la médecine du travail et avec déclaration à la Direction 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte significative aux biens (Modifications des installations, désorganisation des services) sans arrêt d'activité 	<ul style="list-style-type: none"> > Médiation > Réclamation / Rapport d'enquête
G3 - Majeure	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner un impact à long terme sur l'état du patient (risque non vital, prolongation d'hospitalisation d'au moins 1 journée) 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une blessure ou un dommage non permanent > Peut entraîner une inaptitude à un poste 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte significative aux biens (Modifications des installations, désorganisation des services) avec arrêt d'activité très ponctuel (quelques heures) 	<ul style="list-style-type: none"> > Risque d'atteinte à la réputation > Mise en cause de la responsabilité civile de l'établissement (ouverture d'un dossier à l'assurance et/ou plainte en contentieux) > Procédure disciplinaire qui entraîne l'exclusion ou la suspension d'un professionnel
G4 - Critique	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une menace vitale immédiate > Peut entraîner une atteinte corporelle irréversible > Peut entraîner une absence de soins pouvant entraîner la mise en danger du patient (ex : sortie sans autorisation de patients hospitalisés sans consentement, sortie de patient contre avis médical ou à l'insu du service datant de plus de 4 heures) 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une conséquence avérée sur plusieurs personnes exposées avec difficulté de maîtrise du risque du fait notamment de potentielles durabilité et reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte significative aux biens (Modifications des installations, désorganisation des services) avec arrêt d'activité 	<ul style="list-style-type: none"> > Risque de campagne médiatique > Plainte au pénal
G5 - Catastrophique	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner un dommage important (décès, incapacité majeure permanente, mise en jeu du pronostic vital) > Peut entraîner une conséquence avérée sur plusieurs personnes exposées avec difficulté de maîtrise du risque du fait notamment de potentielles durabilité et reproductibilité (ex : mauvais réglage d'un dispositif médical exposant un groupe de patients à une erreur diagnostique ou thérapeutique systématique) 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner un dommage vital (décès, mise en jeu du pronostic vital) 	<ul style="list-style-type: none"> > Peut entraîner une atteinte irréversible aux biens : arrêt de fonctionnement > Peut entraîner une perturbation importante de l'organisation des soins > Peut entraîner un impact sur la prise en charge des patients ou des résidents nécessitant un transfert vers un autre établissement (dysfonctionnement matériel, incendie, mouvement social important...) 	<ul style="list-style-type: none"> > Risque de suspension d'autorisation / suspension d'exercer > Perte d'image : incident mettant gravement en cause la confiance en l'établissement > Décision de justice immédiate > Déclenchement du plan blanc

• Echelle de fréquence :

Fréquence	
F1 - Très rare ou peu probable	Ne s'est jamais produit ou pourrait se produire mais cela semble peu probable
F2 - Rare	S'est déjà produit (ou pourrait se produire) au maximum une fois par an
F3 - Occasionnelle	S'est déjà produit (ou pourrait se produire) moins d'une fois par mois (2 à 11 fois par an)
F4 - Fréquente	S'est déjà produit (ou pourrait se produire) plus d'une fois par mois (1 à 3 fois par mois)
F5 - Très fréquente ou habituelle	S'est déjà produit (ou pourrait se produire) plus d'une fois par semaine (4 fois et plus par mois)

- **Echelle de criticité :**

Criticité (=F x G)	G1	G2	G3	G4	G5
F1	1	2	3	4	5
F2	2	4	6	8	10
F3	3	6	9	12	15
F4	4	8	12	16	20
F5	5	10	15	20	25

- **Niveau de Maîtrise**

Niveau de maîtrise	Descriptif
Niveau 1	On sait faire face, bonne maîtrise : plans avec exercices et formations, veille, contrôle, amélioration continue
Niveau 2	On a tout prévu : plans d'actions en place avec indicateurs
Niveau 3	On a organisé : organisation en place sans évaluation
Niveau 4	On est en alerte : quelques actions mais insuffisantes - veille mais sans actions
Niveau 5	On découvre le risque : aucune action en place - études en cours - actions inefficaces...

La criticité résiduelle (finale) du risque est évaluée selon trois niveaux : 1 : faible (pas d'impact sur le résultat) ; 2 : important (impact potentiel sur le résultat) ; 3 : inacceptable (impact grave sur le résultat)

Priorisation (criticité ; niveau de maîtrise)	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
1	Risque faible				
2					
3					
4					
5					
6					
8					
9					
10					
12					
15					
16					
20					
25					
				Risque prioritaire	

EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE

Préciser le type et référence d'échantillon (échantillon contrôle, pool de sérum, ...) : Echantillon de contrôles ou sang total EDTA. Les limites d'acceptabilité choisies pour vérifier cette méthode sont celles définies par le constructeur

REPETABILITE

Echantillons de contrôles à 2 niveaux

20 déterminations successives de 2 CIQ trousse passés en mode « Automatique », réalisées le 16/01/2019 :

Niveau 1 : Starrsed control level normal lot : QCA56DN505

Niveau 2 : Starrsed control level abnormal lot : QCA56DAA2A

Sang total EDTA témoin : 18 déterminations, sang total EDTA patient : 4 déterminations

REPETABILITE								
Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>								
Echantillons		Nombre de valeurs (N)	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (reproductibilité / 1,33)	Conclusion ⁴
Starrsed ST								
VS	Niveau 1	20	5	0	0	20	20.6	Conforme
VS	Niveau 2	20	39	0.22	0.57	10	6.16	Conforme
Sang témoin		18	4.7	1.28	27.5	20	20.6	Acceptable
Sang patient		4	114	1.41	1.24	10	6.16	-

Argumentaire de la conclusion : Les CV des contrôles sont inférieurs aux recommandations du fabricant et la moyenne du CV du groupe de pairs. Le CV du sang témoin est légèrement supérieur à la valeur du CV retenu sur le niveau bas. Ce résultat peut s'expliquer par la différence de matrice du contrôle par rapport au sang témoin. Etant donné que cette différence sur les valeurs basses n'a pas d'impact clinique, la répétabilité est validée. Concernant la répétabilité de la valeur haute, nous avons seulement 4 valeurs étant donnée la difficulté d'avoir du sang d'un patient en volume suffisant. Ainsi ces données statistiques ne sont données qu'à titre indicatif.

FIDELITE INTERMEDIAIRE

CQI trousse passés en mode « Automatique », sur la période du 21/01/2019 au 09/02/2019

Niveau 1 : Starrsed control level normal lot : QCA56DN505

Niveau 2 : Starrsed control level abnormal lot : QCA56DAA2A

Fidélité intermédiaire								
Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>								
Echantillons		Nombre de valeurs (N)	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (moyenne du groupe de pairs des CIQ externalisés décembre 2018)	Conclusion ⁵
Starrsed ST								
VS	Niveau 1	20	5	0	0	30	27.5	Conforme

⁴ Conforme/non conforme

VS	Niveau 2	20	39.6	0.75	1.90	15	8.2	Conforme
----	----------	----	------	------	------	----	-----	----------

Argumentaire de la conclusion : Les CV du paramètre mesuré étant inférieurs aux recommandations du fabricant et à la moyenne du CV du groupe de pairs, la reproductibilité est validée.

VARIABILITE INTER-OPERATEURS Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable <input checked="" type="checkbox"/>	
Opérateur évalué 1	Essai sur site - résultats de la variabilité
Opérateur évalué 2	
...	

Argumentaire de la conclusion : Non applicable technique automatisée

JUSTESSE

CQI trousse passés en mode « Automatique » sur la période du 1 au 28 février 2019

Niveau 1: Starrsed control level normal lot : QCA56DN505

Niveau 2: Starrsed control level abnormal lot: QCA56DAA2A

JUSTESSE (à partir des CIQ externalisés) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>									
Echantillons		Nombre de valeurs (N)	Valeurs Labo	Cible (groupe de pairs)	Biais (%) /groupe de pairs	Moyenne générale (toutes techniques)	SDI (Z-score)	SDI Limite ⁴	Conclusion ⁵
VS	Niveau 1	25	5.8	5	16	//	0.65	2	conforme
VS	Niveau 2	23	39.7	39.1	1.53	//	0.22	2	conforme

Argumentaire de la conclusion :

Conforme

EXACTITUDE

EEQ Probioqual prévue sur la période d'avril à décembre 2019 (4 enquêtes)

EXACTITUDE (à partir des contrôles externes ponctuels : EEQ/CNQ) Contrôles quantitatifs <input checked="" type="checkbox"/> ; Contrôles qualitatifs <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Valeur Labo	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) limite ⁴	Conclusion ⁵
19HE01	20	18,5	18,2	8,1	9,8	30	Conforme
19HE02	5	5	6,9	0	-27,5	38	Conforme
19HE03	32	32	45,2	-0,3	-29,5	30	Conforme
19HE04	20	20	18,1	12,9	10,49	30	Conforme

Argumentaire de la conclusion : Conforme

SENSIBILITE et SPECIFICITE ANALYTIQUE (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input checked="" type="checkbox"/>	
Vrais positifs	Spécificité, sensibilité, VPN, VPP
Faux positifs	
Vrais négatifs	
Faux négatifs	

Argumentaire de la conclusion : NA

INCERTITUDE DE MESURE

INCERTITUDE DE MESURE (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) : Méthodologie choisie : analyse des risques (absence d'interférence résiduelle) <input type="checkbox"/> ; calcul <input checked="" type="checkbox"/>		
	Incertitudes calculées	Exigence de performances
Mode de calcul : SH GTA 14	CIQ externalisé	Etat de l'art
CQI (niveau 1) :	5.8 ± 3.5 (30.37 %)	
CQI (niveau 2) :	39.7 ± 1.9 (2.40%)	

Argumentaire de la conclusion (impact sur la zone décisionnelle ?) :

Calcul de l'incertitude de mesure :

Les paramètres de fidélité intermédiaire (écart-type de fidélité intermédiaire s repro) et de justesse (biais) peuvent être considérés comme 2 composantes de l'incertitude de mesure :

- u1 est la composante d'incertitude due à la fidélité intermédiaire $u1 = s \text{ repro}$
- u2 est la composante d'incertitude due à la justesse $u2 = \text{biais} / \sqrt{3}$

La somme quadratique des 2 composantes permet le calcul de l'incertitude combinée uc :

$$uc = \sqrt{u1^2 + u2^2}$$

Enfin l'incertitude élargie U est calculée :

$$U = 2 \cdot uc$$

Le résultat de la mesure analytique R s'exprimera alors comme suit :

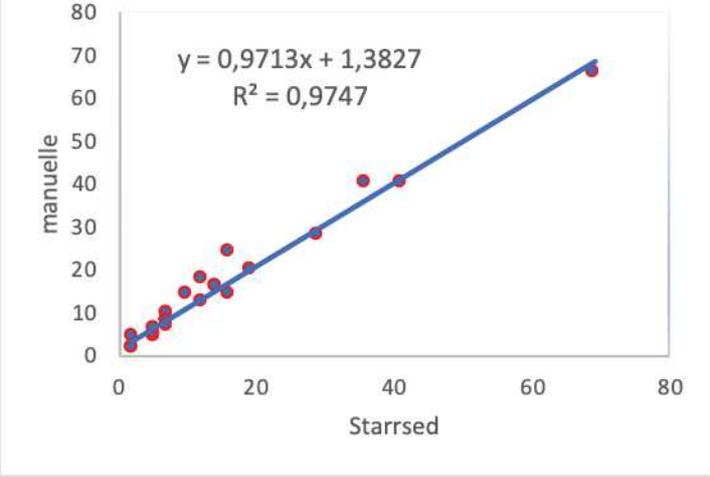
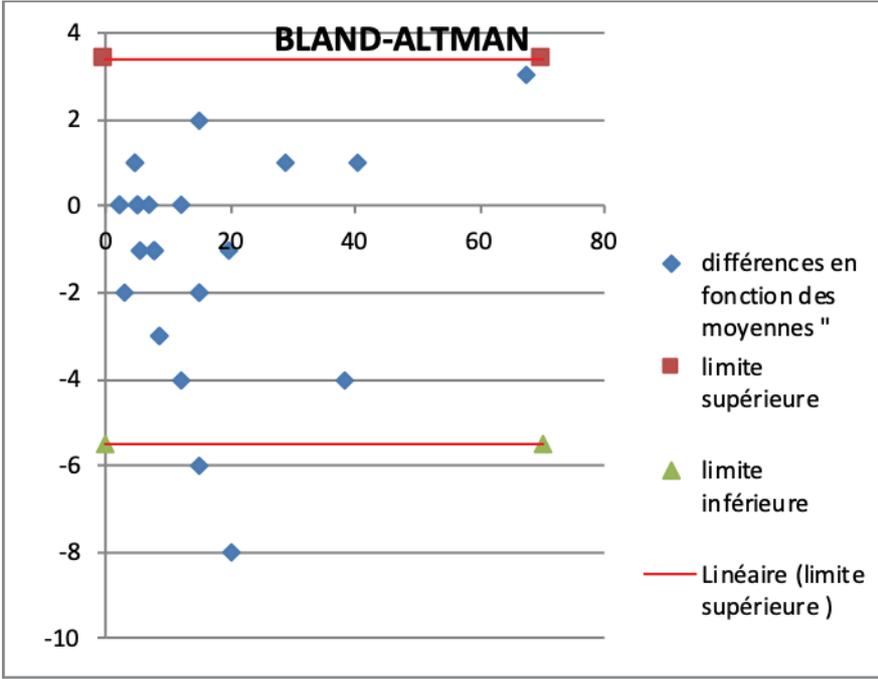
R = valeur mesurée +/- U

LIMITE DE DETECTION (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable <input checked="" type="checkbox"/>	
Limite de détection :	NA

Argumentaire de la conclusion : cf étendue de mesure

COMPARAISON DE METHODES : Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Données bibliographiques (fournisseurs, publications,...) :	Références méthodes
Méthode précédente, autre méthode utilisée dans le laboratoire, appareil en miroir ou back-up, EBMD :	Back-up : technique manuelle
Nombre de mesures :	32
Intervalle de comparaison adaptée à l'étendue des mesures du laboratoire :	Préciser les valeurs minimum et maximum de l'étendue de mesure
Méthode d'exploitation des résultats :	Droite de régression linéaire
Equation de la droite de régression :	$Y = ax + b$
Diagrammes des différences et/ou des rapports :	Indiquer le nombre de déviants après les avoir vérifiés et documentés

VITESSE DE SEDIMENTATION	
Méthode précédente, autre méthode utilisée dans le laboratoire, appareil en miroir ou EBMD :	Back-up méthode manuelle (sédimentation érythrocytaire à 60min)
Données bibliographiques (fournisseurs, publications,...) :	NA
Nombre de mesures :	32
Intervalle de comparaison adaptée à l'activité du laboratoire :	3 à 69 mm/hr
Méthode d'exploitation des résultats :	Droite de régression linéaire (identification des points déviants)
Equation de la droite de régression :	$y = 0,9713x + 1,3827 \quad R^2 = 0,9747$

Droite de régression	<p style="text-align: center;">Starrsed vs Méthode manuelle</p> 
Diagramme des différences et/ou des rapports :	<p style="text-align: center;">BLAND-ALTMAN</p> 
Conclusions et dispositions :	<p>La droite de régression a une pente très proche de 1 et une ordonnée à l'origine à 1.3827 car tendance à des valeurs plus basses pour la méthode Starrsed.</p> <p>Deux points déviants sur deux valeurs proches de la limite du seuil pathologique mais la méthode manuelle est une méthode alternative de mesure en cas de panne de l'automate et ces différences sont sans impact clinique en tenant compte de l'âge.</p> <p>Conclusion : Comparaison satisfaisante.</p>

Argumentaire de la conclusion : La corrélation entre l'automate Starrsed ST et la méthode manuelle est satisfaisante. Cela nous permet d'analyser les prélèvements en automatique ou en méthode manuelle comme back-up

ETENDUE DE MESURE (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour : troponine, micro albumine, plaquettes, PSA, TSH, ...) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input checked="" type="checkbox"/>	
Limite de détection :	NA
Limite de quantification :	0 mm/h
Limite supérieure de linéarité :	140 mm/h

Argumentaire de la conclusion : Données fournisseurs

INTERFERENCES (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour : Hémolyse, turbidité, bilirubine, médicaments, ... - à prendre en compte dans les facteurs de variabilité - à évaluer si nécessaire) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Anémie ou polyglobulie	La dilution (4 :1) du sang avec du citrate de sodium permet de pallier aux influences liées à la polyglobulie et l'anémie.
Plasma hémolytique, ictérique, lipémique	Ces cas peuvent présenter des erreurs de mesure étant donné qu'il s'agit d'une lecture par absorption de la lumière

Argumentaire de la conclusion : Données fournisseurs et bibliographiques

CONTAMINATION (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour les paramètres sensibles) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Inter échantillon pour les paramètres sensibles (par exemple Ab HBS, HCG,...	VS = 2%
Inter réactif si nécessaire (par exemple : LDH et ALAT, cholestérol et phosphate, lipase et triglycérides, ...) :	Non réalisée : Après chaque aspiration, l'aiguille de prélèvement, les tuyaux et la canule de remplissage sont automatiquement nettoyés et les pipettes Westergren sont nettoyées quotidiennement

Le test de contamination a été effectué sur des sangs de contrôle (niveau bas lot, niveau haut lot) analysés 3 fois consécutivement.

CONTAMINATION (étude expérimentale indispensable en portée B) (Étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour les paramètres sensibles) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>			
paramètres	% contamination	% limite fournisseur	conclusion
VS	0	2%	conforme

Argumentaire de la conclusion : le test de contamination est conforme

ROBUSTESSE et STABILITE des REACTIFS (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour les paramètres sensibles) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Paramètres sensibles testés (t°, pH, position sur un support, ...)	Cf fiche de données sécurité fournisseur
Stabilité des réactifs après ouverture, embarqués, ...	Cf fiche de données sécurité fournisseur

Argumentaire de la conclusion : Données fournisseurs

INTERVALLES de REFERENCE et/ou valeurs seuils en fonction des données démographiques (étude expérimentale indispensable en portée B)
 Applicable ; non applicable

Age	Intervalles limites		Unités
Nouveau-née-14j	0-2		mm/h
14j - 12 ans	3-13		mm/h
	Homme	Femme	
12-55 ans	3-15	3-20	mm/h
55-90 ans	3-20	3-25	mm/h

Argumentaire de la conclusion : Données bibliographiques

Les valeurs de référence adulte et enfant ont été établies selon les références bibliographiques suivantes :

P Wetteland and al., « Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults ». A statistical study based on men and women from the Oslo area, September 1996 journal of internal Medicine

Adler SM, Denton RL (June 1975). "The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period". The Journal of Pediatrics. 86 (6): 942-8.

Ibsen KK, Nielsen M, Prag J, Hørlyk H, Vrang C, Korner B, Peitersen B (1980). "The value of the micromethod erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infections in newborns". Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum. Suppl 23: 143-5.

<https://www.ucsfbenioffchildrens.org/tests/003638.html>

DECLARATION d'APTITUDE

Conclusion :

L'évaluation des performances de la méthode de détermination de la vitesse de sédimentation sur l'automate Starrsed ST, mise en place au laboratoire, est conforme aux objectifs préalablement fixés : limites d'acceptabilité définies par les spécifications fournisseur et recommandations des sociétés savantes.

Ce dossier apporte ainsi les éléments d'aptitude de notre méthode pour la mesure de la vitesse de sédimentation pour l'année 2019.

Autorisée par : A. Eischen
Signature

Bibliographie et documents fournisseurs validation de méthode :

- RR Mechatronics Classeur fournisseur Starrsed ST : Mode d'emploi (document fournisseur)
- RR mechatronics Livret Utilisation courante Maintenance Starrsed ST (document fournisseur)
- SH form 43 VS Starrsed Inversa 24M (document fournisseur)
- SH-GTA-04 Inversa 24M (document fournisseur)
- R. Rogers, Medical Laboratory World The development of 30 minutes ESR on the Starrsed ESR Analyzers (1994)
- W. Manley, J. clin Path The effect of room temperature on ESR sedimentation rate and its correctionR. (1957)
- Inversa 24M Mode d'Emploi V1.09 (pages 17 à 19).pdf (document fournisseur)
- MSDS_QRR010931_D04_FR_(Diluent).pdf (fiche de données sécurité fournisseur)
- MSDS_QRR010946_D02_FR_(X-Clean).pdf (fiche de données sécurité fournisseur)
- RR Mechatronics Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR): Better to rely on the Gold standard Westergren (2017) document fournisseur
- RR mechatronics Performance specification Inversa 24M, September 28, 2010 (document fournisseur)
- RR Mechatronics A classic gold standard: The Westergren method for ESR measurement (White paper) (2016) (document fournisseur)
- CRP vs ESR testing RR Mechatronics (2014)
- P Wetteland and al., « Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults ». A statistical study based on men and women from the Oslo area, September 1996 journal of internal Medicine
- Adler SM, Denton RL (June 1975). "The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period". The Journal of Pediatrics. 86 (6) : 942-8.
- Ibsen KK, Nielsen M, Prag J, Hørlyk H, Vrang C, Korner B, Peitersen B (1980). "The value of the micromethod erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infections in newborns". Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum 23 : 143-5.
- <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/tests/003638.html>
- R Lane Haemoglobin and ESR, journal of the royal society of medicine Volume 90, 1997
- E J Kanfer MRCP MRCPATH B A Nicol J R Soc Med Haemoglobin concentration and erythrocyte sedimentation rate in primary care patients, 1997
- C. Saadeh, The Erythrocyte Sedimentation Rate: old and new clinical applications, South Medical Journal (1998)
- SH GTA06 Guide technique d'accréditation contrôles de qualité en biologie médicale
- SH GTA 14 Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes en biologie médicale
- SH GTA 04 Guide de vérification/validation des méthodes en Biologie Médicale

B. Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie de Horton ACR 1990

	Oui	Non
1-Age supérieur à 50 ans au début des symptômes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Céphalées inhabituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Anomalies cliniques des artères temporales à type de douleurs provoquées par la palpation ou diminution du pouls temporal ou claudication de la mâchoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Augmentation de la VS supérieure à 50 à la 1ère heure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Infiltrats de granulocytes ou de cellules mononucléées avec habituellement présence de cellules géantes dans la paroi artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAL		
RESULTATS: Diagnostic probable si 3 critères ou plus Sensibilité de 94% et spécificité de 91%		

C. Annexe 3 : Critères de classification polyarthrite rhizomélique ACR/EULAR 2012

Pseudo Polyarthrite Rhizomélique: critères ACR/EULAR 2012

- Critères de classification de la PPR: critère obligatoire: age >50 years, douleur bilatéral des épaules et VS et/ou CRP anormales
-

Raideur matinale >45 min

Douleur ou limitation de la hanche

Absence de FR ou ACPA

Absence d'atteinte périphérique

Au moins une épaule avec bursite bursite sous acromio-deltoïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite de la gléno-humérale et au moins une hanche avec synovite et/ou bursite trochantérienne

Les 2 épaules avec bursite bursite sous acromio-deltoïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite de la gléno-humérale

D. Annexe 4 : Critères ACR/EULAR 2009 pour la polyarthrite rhumatoïde

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

E. Annexe 5 : Critère de classification ASAS 2010

Forme axiale		Forme périphérique
Patients souffrant de douleur rachidienne ≥ 3 mois Âge de début < 45 ans		Patients ayant uniquement des symptômes périphériques
Localisation sacro-iliaque à l'imagerie + ≥ 1 atteinte de SpA	ou HLA-B27 + ≥ 2 autres atteintes de SpA	Arthrite ou enthésite ou dactylite +
Atteintes de SpA : Douleur rachidienne de type inflammatoire arthrite enthésite (atteinte inflammatoire d'un tendon) atteinte inflammatoire des doigts colite de Crohn réponse aux AINS antécédents familiaux de SpA HLA-B27 élévation de CRP		≥ 1 atteinte de SpA : Uvéite psoriasis colite de Crohn infection récente HLA-B27 atteinte sacro-iliaque à l'imagerie ou ≥ 2 autres atteintes de SpA : arthrite enthésite dactylite Lombalgies de type inflammatoire antécédents familiaux de SpA

F. Annexe 6 : Indication aux traitements anti TNF selon les critères ASAS et BASDAI

Persistance de l'activité sous traitement AINS BASDAI \geq 4/10* ou ASDAS \geq 2.1*	Réponse insuffisante à traitement AINS et au moins 1 DMARD*** Persistance de : NAG et NAD \geq 3**	Réponse insuffisante à traitement AINS et infiltration Persistance de : Signes objectifs d'inflammation Douleur \geq 5/10 (item 4 du BASDAI)
ET		
Signes objectifs d'inflammation (synovites, CRP, imagerie). En leur absence : avis d'experts, prenant en compte également l'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires (uvéite, MICI, psoriasis), l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel.		

G. Annexe 7 : Diagnostic du rhumatisme articulaire aigu selon les critères de Jones

Critères majeurs	Critères mineurs	Preuve d'une infection streptococcique récente
<ul style="list-style-type: none"> - Cardite - Chorée - Nodosités sous-cutanées - Polyarthrite 	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement de PR - Arthralgies - Fièvre - VS ou CRP élevée 	<ul style="list-style-type: none"> - ASLO élevées ou en cours d'augmentation ou - Culture pharyngée positive
<p>Diagnostic de RAA si deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs associés à une preuve d'infection streptococcique récente</p>		

H. Annexe 8 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) Proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997.

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par
une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
 - - Anémie hémolytique, ou
 - - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :

- Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps

antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti- cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.

I. Annexe 9 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012)

Critères cliniques	
1.	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), • - Lupus bulleux, • - Nécrolyse toxique épidermique lupique, • - Éruption maculo-papuleuse lupique, • - Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
2.	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : - Lupus discoïde classique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ localisé (au-dessus du cou) ○ généralisé (au-dessus et en dessous du cou), • - Lupus hypertrophique ou verruqueux, • - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, • - Lupus chronique muqueux, • - Lupus tumidus, • - Lupus engelure, • - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	<p>Ulcères buccaux : - Palatins, - Bouche, - Langue, OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4.	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>

5.	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
6.	Sérites <ul style="list-style-type: none"> • - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, • - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	Atteinte rénale : - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,

	- Myélite, <ul style="list-style-type: none"> • - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, • - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques	

1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> • - Présence d'un anticoagulant circulant, • - Sérologie syphilitique faussement positive, • - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, • - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> • - C3 bas, • - C4 bas, • - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.	

J. Annexe 9 B : Score d'activité du lupus SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Valeur	Manifestations	Définition	Score
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses	
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse	
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.	
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.	
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien	
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.	
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.	
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.	
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).	
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.	
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges	
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.	
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h	
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection	
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.	

2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récidive d'ulcérations orales ou nasales	
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaissement pleural.	
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.	
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire	
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire	
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse	
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³	
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.	

K. Annexe 10 : Critères de classification du Gougerot-Sjögren: ACR/EULAR 2016

- Sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score ≥ 1 foci/4mm² **3 points**
 - Anticorps anti-SSA/Ro positif **3 points**
 - Ocular Staining Score ≥ 5 (ou score de van Bijsterveld ≥ 4) pour au moins un oeil **1 point**
 - Test de Schirmer ≤ 5 mm/ 5 min pour au moins un oeil **1 point**
 - Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ mL / min **1 point**
-

L. Annexe 11 : Définition des groupes à risques selon EORTC/LYSA et GHSG

	EORTC/LYSA	GHSG
Treatment group		
Limited stages	CS I–II without risk factors (supradiaphragmatic)	CS I–II without risk factors
Intermediate stages	CS I–II with ≥ 1 risk factors (supradiaphragmatic)	CS I, CS IIA with ≥ 1 risk factors CS IIB with risk factors C and/or D, but not A/B
Advanced stages	CS III–IV	CS IIB with risk factors A and/or B CS III/IV
Risk factors		
	A: Large mediastinal mass ^a B: Age ≥ 50 years C: Elevated ESR ^b D: ≥ 4 nodal areas ^c	A: Large mediastinal mass ^a B: Extranodal disease C: Elevated ESR ^b D: ≥ 3 nodal areas ^c

A Large mediastinal mass: mediastinum-to-thorax ratio ≥ 0.35 (EORTC/LYSA); mediastinal mass larger than one-third of the maximum thoracic width (GHSG).
 B Elevated ESR: > 50 mm/h without B symptoms, > 30 mm/h with B symptoms (B symptoms: fever, night sweat, unexplained weight loss $>10\%$ over 6 months).
 C Nodal areas: involvement of ≥ 4 out of 5 supradiaphragmatic nodal areas (EORTC/LYSA); involvement of ≥ 3 out of 11 nodal areas on both sides of the diaphragm (GHSG).

M. Annexe 12 : Questionnaire sur la vitesse de sédimentation transmis aux médecins

Questionnaire de thèse sur la vitesse de sédimentation

Madame / Monsieur,

Merci de visiter notre site. En remplissant ce court questionnaire, vous nous aiderez à améliorer nos services.

1. Votre fonction ?

Propositions de réponse : Choisissez une réponse

- Interne
- Assistant
- PH avec expérience moins de 10 ans
- PH avec expérience plus de 10 ans
- MCU-PH avec expérience moins de 10 ans
- MCU-PH avec expérience plus de 10 ans
- PU-PH avec expérience moins de 10 ans
- PU-PH avec expérience plus de 10 ans
- Médecin non hospitalier / libérale

2. Votre spécialité ?

Propositions de réponse : Choisissez une réponse

- Neurologie
- Rhumatologie
- Hématologie
- Interniste
- Généraliste
- Autre...

3. Quel est votre secteur d'activité ?

Propositions de réponse: Choisissez une seule réponse

- Hospitalier
- Privé

4. Vous arrive-t-il de prescrire la VS ?

Propositions de réponse : Choisissez une réponse

- Souvent
- Rarement
- Jamais

5. Pourriez-vous avoir besoin de prescrire la VS en examen urgent ? (dans les 6 heures)

Propositions de réponse : Choisissez une réponse

- Oui
- Non

6. Pour quelle(s) indication(s) trouvez-vous un intérêt de prescrire la VS ?

Propositions de réponse : Choisissez une ou plusieurs réponses

- Syndrome inflammatoire
- Infection
- Horton
- Pseudo polyarthrite rhizomélisque
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme articulaire aigu
- Myélome
- Maladie de Waldenström
- Lupus
- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Maladie de Behçet
- Maladie de Hodgkin
- Lymphome B à grandes cellules
- Cancer autres

- AVC
- Autre intérêt ? Veuillez préciser ...
- Aucun intérêt

7. Pour les pathologies cochées ci-dessus : Vous prescrivez la VS pour :

Propositions de réponse : Choisissez une ou plusieurs réponses

- Confirmer le diagnostic
- Eliminer la suspicion diagnostique
- Suivre l'évolution de la pathologie
- Vous ne prescrivez jamais la VS

8. Vous préférez prescrire la CRP plutôt que la VS pour ces pathologies ?

Propositions de réponse : Choisissez une ou plusieurs réponses

- Syndrome inflammatoire
- Infection
- Maladie de Horton
- Pseudo polyarthrite rhizomélisque
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme articulaire aigu
- Myélome
- Maladie de Waldenström
- Lupus
- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Maladie de Behçet
- Maladie de Hodgkin
- Cancer autres
- AVC
- Pour aucune de ces pathologies

9. Vous préférez prescrire CRP ET VS pour ces pathologies

Propositions de réponse : Choisissez une ou plusieurs réponses

- Syndrome inflammatoire
- Infection
- Maladie de Horton
- Pseudo polyarthrite rhizomélique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme articulaire aigu
- Myélome
- Maladie de Waldenström
- Lupus
- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Maladie de Behçet
- Maladie de Hodgkin
- Cancer autres
- AVC
- Vous ne prescrivez jamais la CRP et la VS simultanément

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : FAKHOURIPrénom : IBRAHIM

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A STRASBOURG, le 28/11/19

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.