UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

LA PRESCRIPTION EN BIOLOGIE CLINIQUE : RATIONALISER SANS ALTÉRER LA QUALITÉ

par

CATHERINE FILLÉE

PROMOTEUR : PROFESSEUR MARIANNE PHILIPPE
CO-PROMOTEUR : DOCTEUR CLAIRE BEGUIN

THÈSE DE DOCTORAT PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES DE LA SANTÉ PUBLIQUE

2022

A mes parents
A Alexandre, Laure, Madeleine & Frédéric

« On ne fait jamais attention à ce qui a été fait ;
On ne voit que ce qui reste à faire. »

Marie Curie (1867 - 1934)

REMERCIEMENTS

A l'heure de conclure plusieurs années de recherche par la rédaction de ce manuscrit, il est venu le temps de se retourner et de regarder le chemin parcouru depuis l'ébauche d'une idée à l'approfondissement de celle-ci à travers ce travail. Au cours de ce parcours, de nombreuses personnes ont partagé, de près ou de loin, cette tranche de vie. Qu'elles trouvent, dans ces quelques lignes, l'expression de ma profonde gratitude.

Merci au Professeur Marianne Philippe, promotrice de cette thèse et mon mentor depuis de nombreuses années, de m'avoir fait confiance et de m'avoir communiqué son enthousiasme à toujours remettre en question ce que nous savons et à pousser la réflexion toujours plus loin. Tout au long de ce travail, ses conseils judicieux, sa patience, sa disponibilité, ses encouragements, sa rigueur, son énergie ont nourri ma réflexion et ont été une profonde source de motivation. Je souhaitais lui adresser mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance de m'avoir fait confiance, d'avoir partagé ses connaissances de la biologie clinique, de m'avoir accompagnée et soutenue, au long de mon parcours depuis le début de mon assistanat. Les longues heures de discussion et de partage ont été source d'inspiration et de réconfort et nos rencontres se terminaient toujours par une nouvelle idée à creuser.

Merci au Docteur Claire Beguin, de m'avoir accompagnée et m'avoir ouvert les portes du département RHM des Cliniques universitaires Saint-Luc. Ses conseils avisés, sa rigueur, le partage toujours enthousiaste des informations et les discussions autour des données chiffrées ont toujours été sources d'encouragement et de motivation. Un merci particulier également aux membres de son équipe qui ont contribué à ce travail.

Merci au Professeur William D'Hoore, président du Jury de cette thèse, et au Professeur Frédéric Thys, d'avoir accepté de faire partie du comité d'encadrement et de m'avoir accompagnée de manière constructive et bienveillante durant ces années de doctorat. Vos suggestions, vos conseils et vos remarques m'ont permis d'approfondir le vaste sujet développé dans ce manuscrit. Un clin d'œil particulier au Professeur D'Hoore, pour sa suggestion du format de « Scoping Review » utilisé pour la rédaction de ce travail.

Merci au Professeur Katell Peoc'h et au Professeur Jean-Louis Beaudeux, d'avoir accepté de siéger dans le Jury de cette thèse de doctorat. Merci pour vos commentaires avisés par rapport à ce travail.

Merci au Professeur Damien Gruson, Chef du Département des Laboratoires Cliniques, de m'avoir encadrée, soutenue et de m'avoir octroyé le temps nécessaire à la réalisation de ce travail. Ses conseils, son support, sa confiance ont été précieux pour mener à bien mes recherches.

Merci aux membres du service de Biochimie Médicale et aux collègues du Département des Laboratoires Cliniques pour leurs encouragements et leur aide au quotidien en veillant sur le travail de routine du laboratoire.

Merci à Michelle, Marianne, Pascale, Véronique, Diane, Agnès, mes amies et bonnes fées pour leur bienveillance, leur soutien permanent, leurs encouragements, leur amitié qui furent si précieux au quotidien.

Et enfin, merci à ma famille. Frédéric, mon mari, pour son amour, son support dans la gestion du quotidien familial, ses conseils, ses encouragements et sa patience qui m'ont permis de mener mes travaux à bien dans les meilleures conditions. Merci particulier à Alexandre, Laure et Madeleine, qui ont partagé un peu leur Maman et qui, par leur amour inconditionnel, leur joie de vivre, leur insouciance, leur humour, leur patience (et il en fallait parfois), ont été sources de joie, de réconfort, de sérénité et d'équilibre tout au long de ces années. Que tous les quatre trouvent ici le signe de mon éternelle reconnaissance pour les efforts consentis, de ma fierté, de mon amour inconditionnel à leur égard.

TABLE DES MATIERES

ABRÉVIATIONS 9
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX 11
INTRODUCTION 13
Introduction générale 13
Définition du « Prescrire juste » 14
Causes liées au laboratoire 15
Causes liées au prescripteur 16
Impact de la prescription inappropriée des tests de laboratoire sur la prise en charge du patient 16
Le contexte international 17
Le contexte belge 18
OBJECTIF DE LA THÈSE 21
MATÉRIEL ET MÉTHODES 23
Méthodologie 23
Stratégie de recherche d'articles 23
Sélection des articles d'intérêt 24
Critères de sélection 24
Données collectées 25
Types d'intervention 25
Indicateurs 28
RÉSULTATS 29
Sélection des études 29
Caractéristiques des études sélectionnées 32
Interventions de type « Education » 33
Revue de la littérature 40
Interventions de type « Coûts des analyses » 45

Interventions de type « CPOE » 46
Revue de la littérature 51
Interventions de type « CPOE/CDSS » 53
Risques et limites du CPOE/CDSS 54
Revue de la littérature 59
Efficacité des interventions : que peut-on en déduire ? 61
Choix des indicateurs 62
NOTRE EXPÉRIENCE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC 65
DISCUSSION 67
Impact de la prescription inappropriée des tests de Laboratoire 67
Rôle du laboratoire dans le « Prescrire Juste » 68
Rôle des prescripteurs 68
Recommandations d'implémentation d'une stratégie du « Prescrire juste » ... 69
CONCLUSIONS 71
RÉFÉRENCES 73
ANNEXE 1 : ARTICLES SÉLECTIONNÉS SUR BASE DES CRITÈRES D'INCLUSION 99
ADDENDUM ANNEXE 1 - ARTICLES SÉLECTIONNÉS SUR BASE DES CRITÈRES D'INCLUSION 119
ANNEXE 2 : ARTICLES EXCLUS DE LA SÉLECTION FINALE 121
ANNEXE 3 : NOTRE EXPÉRIENCE 125

ABRÉVIATIONS

aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ADA	American Diabetes Association
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine Amino-Transférase
Anti-TPO	Anti-ThyroPerOxydase
APRDRG	All Patients Refined Diagnosis Related Groups
AST	Aspartate Amino-Transférase
ATA	American Thyroid Association
BA	Before/After study
BMP	Basic Metabolic Panel
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	*Clostridium Difficile* Infection
CDSS	Clinical Decision Support Systems
CPOE	Computerized Physician Order Entry
CRP	C-Reactive Protein
DBil	Direct Bilirubin
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	Evidence Based-Medicine
EHR	Electronic Health Record
EMR	Electronic Medical Record
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD-10-CM/PCS	International Classification Disease - 10th revision – Clinical Modification/Procedure Classification System
ICD-9-CM	International Classification Disease - Ninth revision - Clinical Modification
INAMI	Institut National de l'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Médecine Interne

Abréviations

MIT	Minimum Interval Testing (Délai de redondance)
NHS	National Health Service
NRCT	Non-Randomized Control Trials
NS	Non Significatif
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSA	Prostate Specific Antigen
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCT	Randomized Control Trial
T3L	Triiodothyronine Libre
T4L	Thyroxine Libre
TAT	Turn Around Time
TBil	Total Bilirubin
TCA	Temps de Céphaline Activé
TIBC	Total Iron Binding Capacity
TSH	Thyroid Stimulating Hormon
UCLA	University of California, Los Angeles

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 – Mots clés utilisés pour la recherche, dans les bases de données MEDLINE, des articles d'intérêt. 23
Tableau 2 – Nombre de publications obtenues à partir des bases de données MEDLINE en fonction des mots clés utilisés. 29
Tableau 3 - Caractéristiques des études sélectionnées 32
Tableau 4 - Distribution des types d'intervention. 33
Tableau 5 - Interventions de type « éducation » 35
Tableau 6 - Interventions de type « CPOE » 48
Tableau 7 - Interventions de type « CPOE/CDSS » 55
Tableau 8 - Impact du protocole des interventions et du contexte dans lequel elles se déroulent sur l'efficacité estimée en nombre de tests prescrits ou en termes financiers. 63
Tableau 9 - Exemples d'indicateurs utilisés pour mesurer l'impact d'interventions de "Prescrire juste" 63
Tableau 10 - Expérience du "Prescrire juste" au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc 65

Figure 1 - Evolution de la proportion de financement forfaitaire de la biologie clinique en Belgique 20
Figure 2 - Montants de Référence : Evolution de la proportion de dépassement et de la consommation moyenne par séjour 20
Figure 3 - Catégories reprenant les différents types d'interventions utilisées pour implémenter des mesures de « Prescrire juste ». 27
Figure 4 - PRISMA Flowchart - Processus de sélection d'articles 30
Figure 5 - Illustration de la popularité du sujet, en croissance ces dernières années, en utilisant les mots clés « appropriate lab test order » 30
Figure 6 - The Core capabilities of an EHR System Gartner's Update to the Enterprise EHR Génération Model 46
Figure 7 - Représentation de l'efficacité des interventions selon le type d'intervention. L'efficacité est déterminée par une comparaison du nombre de tests prescrits avant et après l'intervention. 62

INTRODUCTION

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Aujourd'hui, la biologie clinique est devenue une discipline médicale centrale dans la pratique des soins de santé. En effet, dans le cadre des prises en charge médicales, le prélèvement sanguin est une étape pratiquement incontournable. Les résultats des analyses de biologie clinique orientent la décision médicale que ce soit vers un diagnostic, un pronostic ou encore le choix du traitement le plus adapté au contexte clinique [1].

Forsman [2] estime qu'environ 70 % des décisions médicales sont influencées par les résultats de tests de laboratoire. Si, jusqu'à présent, cette constatation est prise comme un fait, elle ne se base cependant sur aucune étude ou preuve sérieuse. Même si l'impact des tests de laboratoire sur les décisions médicales n'est pas précisément chiffré, Ngo et al [3] estiment qu'environ 35 % des contacts patients donnent lieu à la prescription d'un ou de plusieurs tests de laboratoire. Cette proportion est très variable selon le type de prise en charge (98 % pour les patients hospitalisés, 56 % pour les patients admis aux urgences et 29 % pour les consultations). Ces différents éléments, relatifs à la place occupée par le laboratoire dans la prise en charge médicale, expliquent l'impact des activités des laboratoires médicaux sur le budget des soins de santé nationaux, même si le pourcentage alloué aux prestations de biologie clinique reste relativement faible (de l'ordre de quelques pourcents selon les pays).

Par ailleurs, on observe, ces dernières décennies, une augmentation exponentielle du nombre de tests de laboratoire prescrits. Ceci est le résultat de plusieurs phénomènes concomitants :

- l'automatisation progressive des laboratoires y compris dans des domaines très spécialisés comme la biologie moléculaire [4], augmentation associée à un accroissement de l'offre des tests disponibles ;
- le vieillissement de la population [5] ;
- le temps de plus en plus court consacré par les cliniciens aux soins du patient [6].

Face à la pression économique sur les soins de santé accentuant les besoins de rationalisation dans de nombreux pays, les laboratoires de biologie clinique doivent agir et mettre en œuvre des mesures pour réduire les coûts tout en veillant à maintenir et respecter des standards de qualité de plus en plus exigeants. De plus, étant donné leur position clé dans les processus de prise en charge des patients, les tests de laboratoire ne doivent plus être uniquement évalués comme permettant

d'obtenir une information en tant que telle mais par rapport à leur impact sur l'amélioration de la prise en charge globale [7].

Dès lors, pour agir et cibler les actions efficaces à mettre en œuvre, il faut identifier et définir les raisons qui expliquent la hausse observée des moyens consacrés aux tests de laboratoire. La littérature est désormais riche en publications visant à analyser les causes de surprescription des tests de laboratoire et des termes comme « appropriateness » ou « inappropriateness » associés à « laboratory tests orders » sont les mots clés d'un grand nombre d'articles. Toute une littérature faisant appel à la notion de « Prescrire juste » est ainsi disponible et source d'inspiration pour de nombreux auteurs.

Mais, quelles sont les notions qui se cachent derrière ces mots ? Que signifie « Juste prescrire » ou « Prescrire Juste » ?

Définition du « Prescrire juste »

Plusieurs définitions sont disponibles dans la littérature.

En 1987, Gray et al [8], dans une lettre à propos de l'avenir de la biologie clinique face aux changements technologiques et aux contraintes financières, évoquaient le concept de « prescription justifiée » en ces termes : « prescription pour laquelle on peut montrer que, dans le contexte clinique dans lequel elle est réalisée, il y ait une chance raisonnable que les résultats obtenus montrent ou excluent une anomalie cliniquement importante nécessitant une action ». Cette définition ne se réfère pas aux recommandations mais insiste sur le lien entre les analyses de laboratoire et la démarche clinique. Plus tard, Fryer et al [9], en 2013, ont défini une « prescription inappropriée » comme « une prescription établie par un clinicien en dehors de toute forme de recommandation acceptée, y compris en terme de temps ou de moment par rapport au décours de la maladie ». Pour Lippi et al [10], le caractère « approprié » d'une prescription de tests de laboratoire se définit comme « le bon test, utilisant la bonne méthode, prescrit au bon moment au bon patient à des coûts corrects et ayant un effet bénéfique sur le patient et sa prise en charge ».

Ces définitions, qu'elles soient rédigées en partant d'un point de vue positif, « test approprié », ou plus péjoratif, « test inapproprié », renvoient à la notion de « l'Evidence Based Medicine (EBM) ». La prescription d'un test de laboratoire doit donc se faire en accord avec les recommandations de la littérature scientifique. Cela signifie que la pertinence de la prescription d'une analyse de laboratoire devrait résulter d'une adéquation entre l'attente du patient, le besoin du clinicien, les recommandations de la littérature et les performances analytiques des méthodes de

dosage disponibles, tout en intégrant une information relative au coût de l'analyse, que ce soit pour la sécurité sociale ou à charge du patient.

Il importe de souligner que le caractère inapproprié n'est pas synonyme de sur-prescription uniquement mais s'applique également à la sous-prescription [11] [12].

Les raisons à l'origine du manque de pertinence d'une prescription sont nombreuses.

Salinas et al [13] reprennent, dans leur article intitulé « Laboratory test inappropriateness : lessons revisited and clarified in seven questions », les principales causes de prescription inappropriée :

- test prescrit dans le cadre d'une indication non établie ;
- tests redondants entre eux c'est-à-dire qui fournissent des informations cliniques similaires ;
- manque de connaissance par rapport à l'intervalle recommandé entre deux dosages ;
- incertitude par rapport au diagnostic du patient ;
- manque d'information par rapport au coût du test, etc.

Whiting et al [14] ont identifié cinq éléments clés, liés entre eux, qui affectent la décision du clinicien dans le décours de la prescription d'un test de laboratoire pour un patient particulier. Parmi ces cinq éléments, on distingue des paramètres en lien direct avec le patient et sa pathologie tels que le diagnostic, le traitement et le pronostic, mais également des éléments liés au praticien ainsi que des facteurs organisationnels.

CAUSES LIÉES AU LABORATOIRE

Les causes de prescription inappropriée incombant au laboratoire sont nombreuses et sont souvent liées à la nécessité de maintenir un catalogue d'analyses en adéquation avec les avancées technologiques et cliniques. Parmi ces causes, on peut citer :

- L'introduction de nouveaux dosages qui n'ont pas encore prouvé leur efficacité ou leur intérêt clinique ;
- Le maintien de tests obsolètes parfois remplacés par des tests plus sensibles ou plus spécifiques ;
- Le recours à des formulaires de prescription très (ou trop) exhaustifs et à des profils de prescription systématique ;
- La non-adéquation entre le délai de réponse et le besoin clinique ;

- L'utilisation d'algorithmes systématiques ne tenant pas compte du contexte clinique ;
- Des règles de facturation défavorables, même si l'intérêt de l'analyse a été démontré dans un contexte clinique spécifique (ex : peptides natriurétiques non remboursés en Belgique, hémoglobine glyquée remboursée uniquement dans le cadre du suivi d'un patient diabétique…).

Ces éléments combinés à une automatisation grandissante des activités du laboratoire donnent une impression de facilité d'accès aux services en oubliant souvent le caractère médical de la spécialité de biologie clinique.

CAUSES LIÉES AU PRESCRIPTEUR

Un des éléments majeurs liés à l'aspect approprié ou non d'une prescription repose sur les qualités intrinsèques des tests. En effet, des informations telles que la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive ou négative, la variation biologique intra-individuelle sont autant d'éléments à prendre en considération lors de la prescription et à mettre en relation avec le contexte clinique, forcément particulier, dans lequel s'inscrit cette prescription. Reiling [15] soulignait déjà, en 2007, que la biologie clinique n'était pas ou peu enseignée dans les facultés de médecine aux Etats-Unis et que seuls les cliniciens, ayant la chance durant leur cursus de passer quelques temps au laboratoire, avaient une idée plus réaliste de l'apport du laboratoire dans la prise en charge d'un patient.

A côté de ces éléments liés au test en tant que tel, l'interprétation clinique du résultat est également déterminante. En effet, le concept d'interprétation du résultat en se basant sur les limites des valeurs de référence peut être compris de manière erronée. Sachant que, par définition, un intervalle de référence rend compte des résultats obtenus chez 95 % d'une population saine, 5 % des individus, par ailleurs sains, sont exclus de ces limites. De plus, un résultat compris dans les limites de l'intervalle de référence ne signifie pas toujours que l'individu soit sain pour le test considéré. L'interprétation correcte d'un résultat de laboratoire se fera toujours en considérant le test comme un élément parmi d'autres à mettre en relation avec le contexte de la prescription et celui du patient.

IMPACT DE LA PRESCRIPTION INAPPROPRIÉE DES TESTS DE LABORATOIRE SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Les impacts des prescriptions inappropriées ou injustifiées touchent tous les intervenants du processus « analyses de laboratoire » du prescripteur au patient. Ils varient en fonction du contexte clinique. Dans son analyse, Loftsgard [16] cite :

- La charge administrative inhérente à la prescription, non seulement pour le médecin, mais également pour le personnel médical et paramédical en aval ;
- Le surcoût de la prescription, incluant le matériel nécessaire au prélèvement jusqu'à la réalisation du test de laboratoire en tant que tel ;
- Les erreurs de prise en charge induites par :
    - un moment inapproprié de prélèvement (exemple : réalisation d'un hémogramme juste avant d'administrer une transfusion)
    - les processus de prélèvement et d'analyse en eux-mêmes (identification, réactif, calibration, etc..) ;
- L'augmentation des risques liés aux prélèvements (anémie iatrogène [17]) ;
- L'inconfort et l'insatisfaction des patients (prises de sang multiples, réveils réguliers).

LE CONTEXTE INTERNATIONAL

Récemment, en 2018, le NHS (National Health Service) au Royaume-Uni a commandité une étude [18] sur la prescription d'analyses de laboratoire en médecine générale. Cette étude fait suite à l'augmentation, de près de 80% des dépenses en soins de santé, enregistrée depuis 2003. Même si les prestations de médecine générale représentent 45 % de l'ensemble des demandes de tests de laboratoire, peu d'études sont disponibles sur ces données. O'Sullivan et al [18] ont analysé les données liées aux prestations enregistrées en médecine générale et couvrant 7 % de la population britannique, sur une période de 15 ans (avril 2000 – mars 2016). A côté des données démographiques et physiques (pression artérielle, poids, etc.) relatives aux patients, 44 paramètres ont été étudiés parmi lesquels 28 concernent le laboratoire, 11 sont relatifs à l'imagerie et cinq autres à ce que l'on qualifie d'autres actes techniques tels que la spirométrie, l'endoscopie haute, la colonoscopie, la réalisation de frottis vaginal et l'électrocardiographie.

Sur la période de 15 ans, plus de 262 millions de tests ont été prescrits pour plus de 71 millions de patients et une augmentation annuelle de 8,5 % a été enregistrée. Le nombre moyen de tests par patient passe de 1,5 tests en 2000 à près de cinq tests en 2015 soit une multiplication par un facteur de 3,3. L'augmentation concerne les différentes disciplines (laboratoire, imagerie et autres techniques) mais également tous les groupes d'âges de patients et les deux sexes. Parmi les tests de laboratoire les plus prescrits, on retrouve les analyses liées à la fonction rénale (créatinine et urée), l'hémogramme, les tests de fonction hépatique et les tigettes urinaires. Le seul test montrant une diminution annuelle significative est le frottis vaginal. Sur base des résultats observés, les auteurs avancent plusieurs arguments :

- une augmentation en parallèle des consultations de médecine générale associée à une stratégie d'apaisement des patients ;
- un accroissement de l'offre de tests pour les généralistes ;
- l'instauration d'une politique d'incitants par le NHS pour le monitoring des pathologies chroniques en médecine générale ;
- la modification de la relation patient-médecin incluant une plus grande attente des patients qui sont également mieux informés.

De plus, une raison liée au risque médico-légal de sous-prescription a également été avancée par les auteurs. Les données suggèrent qu'autant les prescripteurs que les patients surestiment les bénéfices de la prescription mais en sous-estiment les conséquences. Ces données, bien que liées uniquement à la médecine générale, donnent une bonne idée du contexte général et permettent de définir le cadre dans lequel des actions visant à optimiser la pertinence des prescriptions s'inscrivent.

LE CONTEXTE BELGE

A la fin du XX^{ème} siècle, la Belgique s'est dotée d'outils permettant d'instaurer un financement en fonction des pathologies prises en charge dans les hôpitaux et, dès lors, limitant progressivement le financement à l'acte. Le résumé hospitalier minimum (RHM) a ainsi été créé. Les informations collectées concernent les pathologies traitées et les interventions réalisées lors du séjour d'un patient, ainsi que des données reprenant les modalités d'accès à l'hôpital, la durée de séjour et différentes autres informations administratives. En parallèle, la saisie de la facturation des actes continue.

Les classifications ICD-9-CM (International Classification Disease - Ninth revision - Clinical Modification) et ensuite ICD-10-CM/PCS (International Classification Disease - 10th revision – Clinical Modification/Procedure Classification System) ont été adoptées pour la collecte des diagnostics et des interventions réalisées. Les séjours sont ensuite regroupés à l'aide du système des Diagnosis Related Groups (DRG) [19]. Actuellement les versions 36 et 38 des APRDRG (All Patients Refined Diagnosis Related Groups) sont utilisées pour le financement des hôpitaux.

Depuis 2002, le financement des journées d'hospitalisation se fait entièrement en fonction des moyennes nationales des durées de séjour par pathologie aboutissant au calcul d'un nombre de lits justifiés pour chaque hôpital. Quelques années plus tard, des moyennes nationales de consommation par pathologie sont également définies pour les dépenses en médicaments (en 2006), en radiologie (en 2009) et en biologie clinique (en 2009). Celles-ci permettent de déterminer un forfait par admission pour les médicaments et pour la radiologie. Pour la biologie clinique, ce forfait sera attribué pour chaque journée d'hospitalisation. Le financement de la

biologie clinique est un peu plus complexe et sera décrit plus en détails un peu plus loin.

En 2009, les autorités de santé ont considéré que des interventions chirurgicales réalisées pour des patients peu sévères devaient consommer un montant équivalent, quelle que soit l'institution hospitalière, pour certain type de ressource. Ces montants ont été définis pour la biologie clinique, la radiologie et les prestations techniques et ont été appelés « montants de référence ». Il s 'agit de montants à ne pas dépasser. Ce système s'applique pour un nombre limité de pathologies comme, par exemple, les adénoïdectomies/amygdalectomies, les appendicectomies, les cholécystectomies par laparoscopie, les prothèses de hanche ou de genou, les accouchements, les césariennes. En 2019, ce système a été remplacé par un forfait global couvrant l'ensemble des honoraires non forfaitaires pour un nombre limité de pathologies.

Le financement de la biologie clinique est particulier et plus complexe. Un budget national est défini chaque année et concerne tant les soins hospitaliers que les soins ambulatoires.
Pour les patients hospitalisés, il s'agit d'un financement à l'acte pour 25 % et d'un forfait par journée d'hospitalisation pour les 75 % restants. Ce forfait est défini pour 40 % en fonction des pathologies traitées, comme mentionné au paragraphe précédent, pour 40 % en fonction des moyennes nationales de biologie clinique par service (médecine, chirurgie, maternité, psychiatrie, etc.), pour 10 % en fonction du nombre de lits de soins intensifs, et les 10 % restants, en fonction de la présence permanente de technologues de laboratoire. A cela s'ajoute un forfait par admission qui est fonction du nombre de biologistes et de la présence d'une garde permanente.
Pour les patients ambulants, le financement à l'acte compte pour 75 % du financement, les 25 % restant sont financés par un forfait. Il y a quatre niveaux de forfaits selon les actes prescrits.
En janvier 2022, le Ministre de la Santé a annoncé vouloir une réforme du financement des hôpitaux dans laquelle la biologie clinique des patients hospitalisés sera financée par un forfait global à l'admission. La méthode de financement des soins ambulatoires sera revue également. Ceci entrera en application vers 2023-2024.

Dans ce contexte, les prestataires de soins doivent maîtriser les prescriptions d'actes et développer la notion du « Prescrire juste » mais analyser également les dépenses engendrées.

Globalement, notre hôpital présente une surconsommation de biologie clinique.

La Figure 1 affiche la proportion du financement forfaitaire de la biologie clinique. Idéalement cette proportion devrait se situer autour de 75 %. Cette valeur a été atteinte uniquement en 2018. Les autres années, le forfait représente une valeur inférieure à 75 %, ce qui traduit une surconsommation.

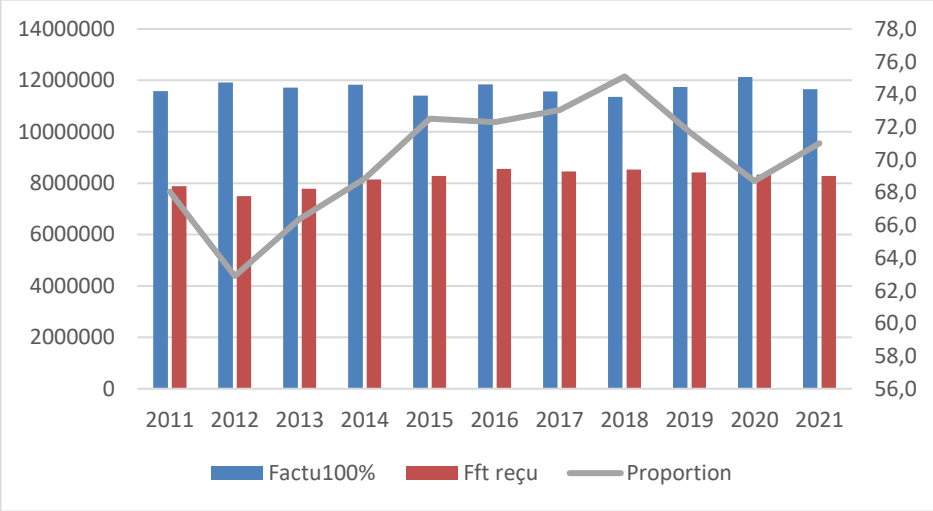


Figure 1 - Evolution de la proportion de financement forfaitaire de la biologie clinique en Belgique

La Figure 2 montre l'évolution des consommations de biologie clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le cadre des montants de référence.

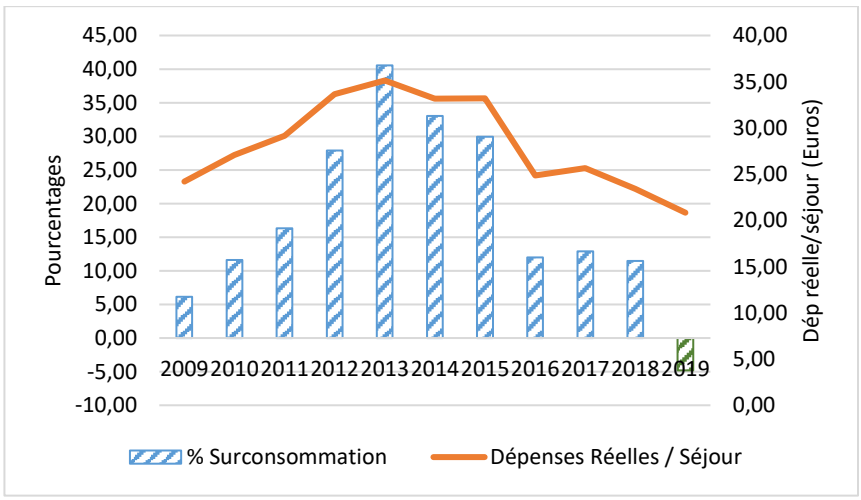


Figure 2 - Montants de Référence : Evolution de la proportion de dépassement et de la consommation moyenne par séjour

OBJECTIF DE LA THÈSE

L'objectif de ce travail de recherche consiste à jeter les bases d'une culture du « Prescrire juste » au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc.

En nous appuyant sur des outils d'études comparatives et sur les rapports des organismes fédéraux de santé publique concernant les prestations de biologie clinique, notre institution a une tendance à surprescrire. Cette surconsommation, observée dans le domaine de la biologie clinique mais également en imagerie médicale, a été l'élément déclencheur de notre démarche et de notre analyse. Celle-ci s'est développée en plusieurs phases :

- Phase I : analyse de la situation en se concentrant sur les activités de biologie clinique et, principalement celles liées à la prise en charge de pathologies à basse variabilité ;
- Phase II : confrontation des données observées aux Cliniques universitaires Saint-Luc aux financements octroyés par l'INAMI (Institut National de l'Assurance Maladie-Invalidité) ;
- Phase III : validation de la pertinence des tests prescrits en collaboration avec les cliniciens concernés.

Les angles d'approche sont, soit la pathologie, soit le test de biologie. Ces premières étapes sont des analyses a posteriori. Les étapes ultérieures auront pour but de développer une approche prospective afin d'établir des recommandations pour pérenniser une stratégie du « Prescrire juste » auprès des prescripteurs. Enfin, il faudra définir les éléments à introduire dans un outil de gestion de l'information (EMR – Electronic Medical Record) pour soutenir l'apprentissage du « Prescrire juste » et, par ce biais, atteindre l'objectif défini.

A côté de cette démarche analytique, une recherche approfondie des outils utilisés pour optimiser la prescription est réalisée. Une analyse précise du contexte d'utilisation de ces outils est nécessaire afin de comprendre l'adaptation de ceux-ci et les conditions nécessaires à leur implémentation dans notre contexte académique.

Enfin, tout au long de la démarche, l'accent est mis sur le respect de la liberté du prescripteur qui reste seul juge de la pertinence de son acte de prescription par rapport au contexte particulier de chaque patient.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Afin d'explorer la littérature scientifique au sujet du « Prescrire juste », Rumrill et al [20] ont proposé, en 2010, une méthodologie liée spécifiquement au domaine médical et à celui des sciences sociales : la « scoping review » ou « étude de la portée ». Cette méthode a été décrite par Arksey et O'Malley [21] en 2005. Elle vise à rendre compte de l'ampleur des publications scientifiques sur un thème donné.

La méthode de « scoping review », particulièrement adaptée au sujet que nous traitons, vise deux objectifs principaux : d'une part, un objectif exploratoire reposant sur l'analyse systématique des publications et autres matériels disponibles sur un sujet particulier de façon à définir le « state of the art » et ainsi déterminer si une recherche complémentaire est nécessaire ; d'autre part, un second objectif plus proche des revues systématiques classiques, vise à diffuser les résultats de la recherche et à en identifier les lacunes.

MÉTHODOLOGIE

Pour rédiger cette « scoping review », le protocole proposé par Peters et al [22] a été suivi.

STRATÉGIE DE RECHERCHE D'ARTICLES

La stratégie de recherche des articles pertinents sur le sujet du « Prescrire juste » a été développée en utilisant les bases de données de publications scientifiques de PubMed (MEDLINE Database). Les mots clés utilisés pour la recherche sont repris dans le Tableau 1. La recherche a été limitée aux articles relatifs à l'être humain sur une période de 20 ans (2001-2021).

Tableau 1 – Mots clés utilisés pour la recherche, dans les bases de données MEDLINE, des articles d'intérêt.

Mots clés
Appropriate laboratory test order
Appropriate lab test order
Inappropriate laboratory test order
Inappropriate lab test order
Laboratory test utilization appropriate
Laboratory test utilization inappropriate
Rational laboratory test order
Repeat laboratory test
Laboratory test order panel

Duplicate lab order test
Managing demand laboratory test
Lab test ordering behaviour
Unnecessary lab test
Managing laboratory test

SÉLECTION DES ARTICLES D'INTÉRÊT

Pour être inclus dans cette « scoping review », les articles devaient avoir été évalués par les pairs et décrire une intervention, quelle qu'elle soit, ciblant la prescription de tests de laboratoire. Les articles exclus décrivaient des interventions relatives à des processus de soins de patients ou à des traitements, des comparaisons de l'apport de tests de laboratoire dans un contexte clinique particulier, des comparaisons de méthodes de dosage ou relataient des analyses rétrospectives de données sans intervention. Seuls les articles en anglais et français ont été sélectionnés.

CRITÈRES DE SÉLECTION

Les articles constituant la sélection finale répondent aux critères d'inclusion suivants :

- Contexte général de l'intervention clairement défini : hospitalier, ambulatoire, médecine générale, etc. ;
- Une ou plusieurs interventions implémentées pour modifier la prescription d'un ou de plusieurs tests de laboratoire ;
- Efficacité de l'intervention rapportée grâce à des indicateurs de type : nombre de tests prescrits avant et après intervention, impact financier si disponible.

Les critères d'exclusion appliqués sont les suivants :

- Pas d'intervention décrite ;
- Intervention ne ciblant pas des analyses de laboratoire mais d'autres actes médicotechniques (exemple : radiologie) ;
- Interventions pour lesquels les indicateurs sont les prescriptions de médicaments ;
- Résultats quantitatifs peu clairs ou absents de l'article.

A partir de chacun des articles, un certain nombre d'informations ont été collectées et sont reprises dans le tableau général à l'annexe 1.

DONNÉES COLLECTÉES

Les informations rapportées dans ce tableau sont :

- Informations administratives : auteur, pays, année de publication ;
- Design de l'étude ;
- Type de stratégie interventionnelle appliquée ;
- Tests ciblés ;
- Contexte : public cible, environnement hospitalier, ambulatoire ;
- Résultats : primaires (nombre de tests), secondaires (indicateur qualitatif ou quantitatif) ;
- Durée de l'étude ;
- Evaluation de l'impact financier.

Pour l'item « design de l'étude », les catégories habituelles d'études cliniques ont été reprises, à savoir :

- RCT (Randomized Control Trials) ;
- BA (Before/After studies and prospective studies) ;
- NRCT (Non-Randomized Control Trials) ;
- ITS (Interrupted Time Series analysis).

L'efficacité des études a été rapportée sous la forme d'un nombre relatif de tests, déterminé en prenant le pourcentage de variation du nombre de tests prescrits par rapport à la situation de départ. Dans certains articles, cette information était disponible sous forme relative directement, dans d'autres, ce calcul a été réalisé en utilisant la formule suivante :

*(Valeur post-intervention – valeur pré-intervention) * 100 / Valeur pré-intervention*

TYPES D'INTERVENTION

Les interventions décrites dans les études inclues dans la sélection ont été classées dans l'une et/ou l'autre des trois catégories (Figure 3) décrites ci-dessous, chacune de ces catégories étant elle-même subdivisée en sous-catégories :

- Les interventions de type « éducation » :
    - **Formation** : méthodes traditionnelles de formation telles que séminaires/staffs, documents résumant des recommandations de bonnes pratiques, audit ;

- **Feed-back** : feed-back individuel, par groupe de prescripteurs (unité de soins, discipline médicale), par rapport à un groupe de pairs, avec une notion de récurrence du feed-back ou non ;
- **Informations liées aux coûts des analyses prescrites :** informations fournies au clinicien au cours du processus de prescription.

- Les interventions de type CPOE (Computerized Physician Order Entry) :

  - **Modifications administratives** : modifications concernant les supports de prescription qu'ils soient sous format papier ou sous format électronique : adaptation des documents de prescription, des panels de prescription, suppression de profils de prescription au profit d'une prescription isolée ou test par test…
  - **« Reflex testing »** : modification systématique de la prescription initiale par un système automatique sur base d'algorithmes simples, fixes, établis par des professionnels du laboratoire [23]. La modification s'opère au moment de la prescription avant le prélèvement. Il peut s'agir d'ajout ou de suppression de tests.

- Les interventions de type CPOE/CDSS (CPOE associé à une aide à la prescription) (CDSS : Clinical Decision Support Systems) :

  - **« Reflective testing »** : modification de la prescription initiale sur base de règles complexes qui intègrent des éléments cliniques contextuels [23]. Ces règles sont établies de façon concertée par le biologiste et le prescripteur. Le contexte inclut des données démographiques, des renseignements cliniques, des résultats antérieurs y compris ceux provenant d'autres disciplines médicales. Le « reflective testing » peut être manuel ou intégré au processus de prescription (CPOE) par le biais de règles de CDSS. Il implique une notion de jugement et d'expérience clinique. La modification s'opère à n'importe quel moment du processus analytique. Il peut s'agir d'ajout ou de suppression de tests.

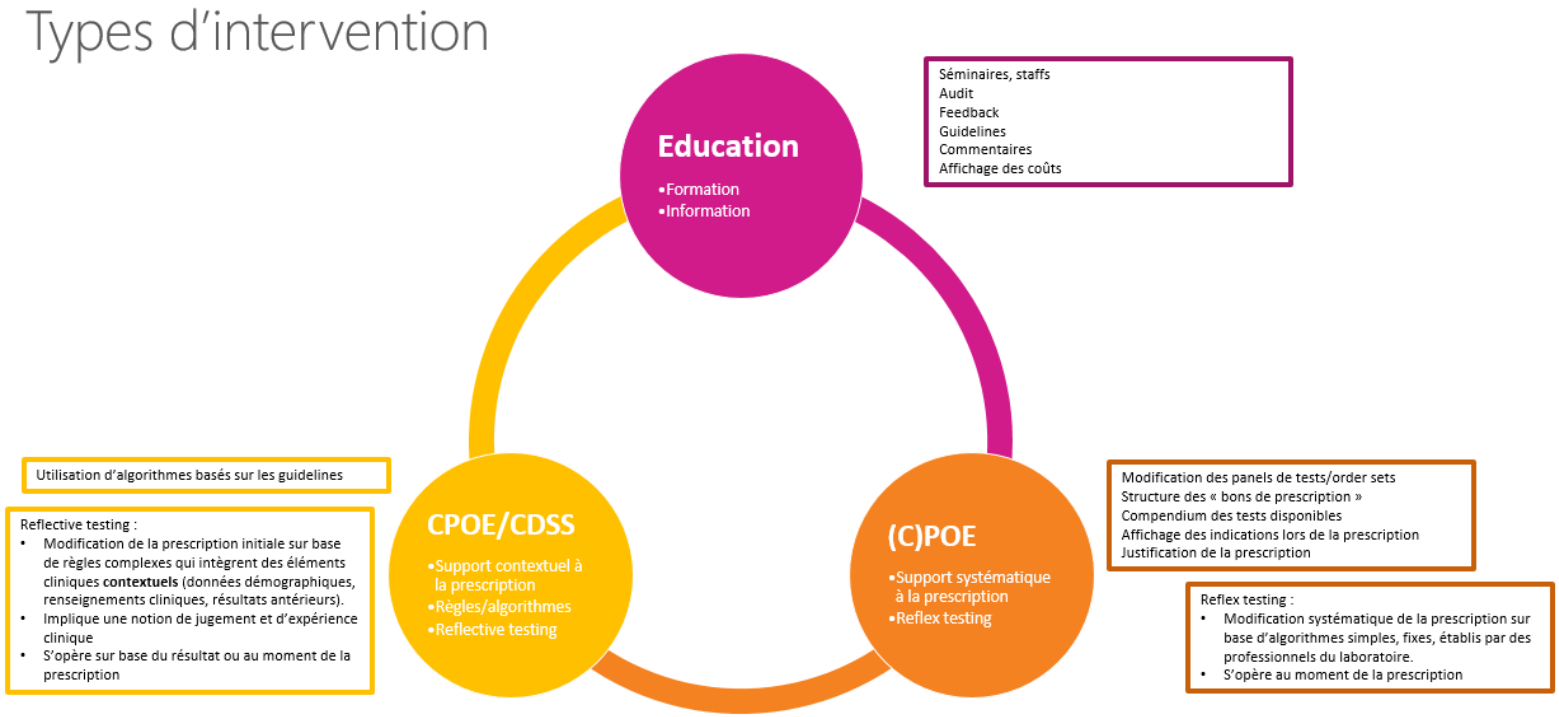


Figure 3 - Catégories reprenant les différents types d'interventions utilisées pour implémenter des mesures de « Prescrire juste ».

INDICATEURS

Pour déterminer l'efficacité des interventions et pouvoir apprécier l'apport des mesures implémentées dans l'optimisation de la prescription des tests de laboratoire, il convient d'utiliser un indicateur standard quantifiable pour chaque étude. Pour ce faire, le choix s'est porté sur la comparaison du nombre de tests avant et après l'intervention. Afin de rendre compte de l'efficacité des mesures indépendamment du volume de tests impliqués, la variation du nombre de tests prescrits est rapportée au nombre total de tests avant l'intervention. Cette expression de la comparaison du nombre de tests avant et après l'intervention en nombre relatif était, soit rapportée directement par les auteurs, soit calculée en utilisant la formule :

*(Valeur post-intervention – valeur pré-intervention) * 100 / Valeur pré-intervention*

Les interventions ont ensuite été classées en catégories selon leur pourcentage d'efficacité :

- NS : non significatif
- I : < 25 %
- II : 25-50 %
- III : 50-75 %
- IV : 75-90 %
- V : > 90 %.

RÉSULTATS

SÉLECTION DES ÉTUDES

La recherche opérée sur base des mots-clés repris dans le Tableau 1 a permis de sélectionner 9772 articles à partir des bases de données MEDLINE, publiés entre 2001 et 2021. Le Tableau 2 montre le nombre de publications trouvées en fonction du mot-clé utilisé. Une suppression des doublons inhérents à une recherche sur plusieurs mots-clés a éliminé 1044 articles.

Tableau 2 – Nombre de publications obtenues à partir des bases de données MEDLINE en fonction des mots clés utilisés.

Mots clés	Nombre d'articles trouvés
Appropriate laboratory test order	763
Appropriate lab test order	97
Inappropriate laboratory test order	172
Inappropriate lab test order	25
Laboratory test utilization appropriate	1839
Laboratory test utilization inappropriate	410
Rational laboratory test order	160
Repeat laboratory test	1981
Laboratory test order panel	296
Duplicate lab order test	24
Managing demand laboratory test	370
Lab test ordering behaviour	212
Unnecessary lab test	106
Managing laboratory test	531

Une première phase de tri a été réalisée sur base des titres, toujours, avec un objectif de sélection d'interventions concernant la prescription de tests de laboratoire. Les articles retenus ont été classés en trois catégories : « oui », « non » et « peut-être ». Cette dernière catégorie reprend les publications pour lesquelles le titre n'était pas suffisamment explicite pour permettre un tri binaire. Tous les articles repris dans les groupes « oui » et « peut-être » ont été recherchés. La version intégrale des articles a été obtenue pour la catégorie « oui » et au minimum, l'abstract pour la catégorie « peut-être ». Tous les abstracts ont été lus afin de réaliser un tri secondaire permettant d'associer l'article à l'une des deux catégories « oui » ou « non ». Au terme de cette phase de lecture des abstracts, la recherche initiale se répartissait en 371 « oui » et 8357 « non ». La base de données des articles sélectionnés étant constituée, une lecture plus approfondie de la totalité des

articles a débuté en gardant à l'esprit les critères d'inclusion de la « scoping review » à savoir une intervention décrite de façon détaillée et relative à la prescription de tests de laboratoire. Pour être retenue, l'intervention devait être transposable. Les différentes étapes de sélection sont décrites à la Figure 4.

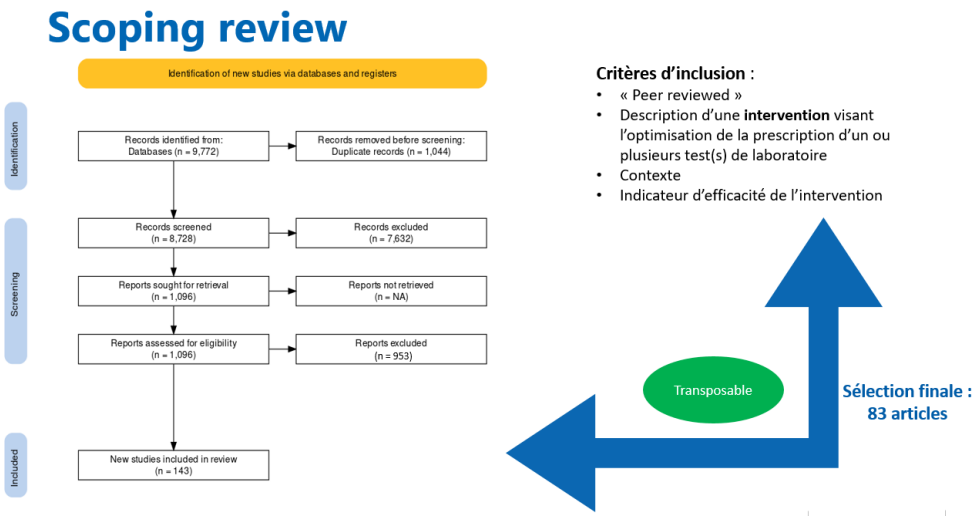


Figure 4 - PRISMA Flow chart - Processus de sélection d'articles

Au cours de ce processus de recherche, on s'aperçoit que le sujet du « Prescrire juste » a gagné en popularité tout au long des deux décennies sur lesquelles se sont concentrées les recherches. La Figure 5 en est une illustration obtenue en utilisant les mots clés « appropriate lab test order ».

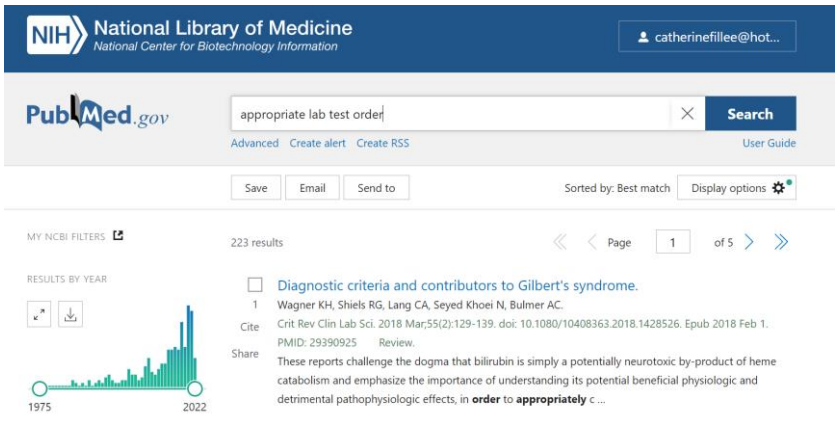


Figure 5 - Illustration de la popularité du sujet, en croissance ces dernières années, en utilisant les mots clés « appropriate lab test order ».

La lecture des 371 articles classés dans la catégorie « oui » a permis de trier les études sur base des critères d'inclusion et d'exclusion définis au départ. Les publications exclues l'ont été pour les raisons suivantes :

- Pas d'intervention décrite ;
- Intervention ne ciblant pas des analyses de laboratoire (exemple : intervention de type « éducation » sans indicateurs de performance relatifs aux tests de laboratoire [24]) ;
- Interventions ciblant d'autres actes médicotechniques (exemple : radiologie [25]) ;
- Résultats quantitatifs peu clairs ou absents de l'article.

Au terme de la sélection, 143 articles ont été retenus et forment le cœur de ce travail. Parmi eux, 83 ont été identifiés comme répondant strictement à l'ensemble des critères d'inclusion. Les interventions décrites dans ces 83 articles sont suffisamment précises pour que nous puissions envisager de les mettre en place dans notre environnement (transposition au contexte de soins des Cliniques universitaires Saint-Luc).

Les articles exclus lors de cette étape décrivaient :

- des interventions relatives à des processus de soins de patients ou à des traitements ;
- des comparaisons de l'apport de tests de laboratoire dans un contexte clinique particulier ;
- des comparaisons de méthodes de dosage.

D'autres publications ont été exclues pour les raisons suivantes :

- Articles descriptifs ne mentionnant pas une intervention mais davantage un état des lieux des pratiques ou habitudes de prescription ;
- Analyses rétrospectives sans intervention ;
- Etudes axées sur le comportement de prescription et les facteurs l'influençant ;
- Articles de revue.

Les articles de revue exclus de la sélection ont cependant permis de comprendre d'autres aspects de la problématique abordée au cours de ce travail. La revue de Kobewka [26] montre, par exemple, l'impact des aspects comportementaux associés à la mise en place des interventions de type « Prescrire juste ».

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Le Tableau 3 reprend les caractéristiques des 83 articles sélectionnés pour réaliser cette « scoping review ».

Tableau 3 - Caractéristiques des études sélectionnées

	N (%)
Type d'étude	
BA : Before-After studies	65 (78,3)
RCT : Randomized Control Trials	6 (7,2)
NRCT : Non-Randomized Control Trials	1 (1,2)
ITS : Interrupted Time Series	11 (13,3)
Contexte de l'étude	
Hospitalier	59 (71,1)
Ambulatoire	12 (14,4)
Hospitalier & ambulatoire	12 (14,4)
Activité médicale	
Médecine Générale	9 (10,8)
Urgences	4 (4,8)
Pédiatrie	3 (3,6)
Gériatrie	2 (2,4)
Soins intensifs	5 (6,0)
Médecine interne	11 (13,3)
Autres	7 (8,4)
Ensemble des disciplines médicales	42 (50,6)
Nombre de tests étudiés	
1	15 (18,1)
2-5	19 (22,9)
>5	34 (41,0)
Tous	15 (18,1)
Données de résultats cliniques mentionnés	
Oui	42 (50,6)
Non	41 (49,4)

Les études sélectionnées ont été conduites aussi bien sur le continent américain (USA (40), Canada (8), Mexique (1)), qu'en Europe (UK (5), Italie (6), Pays-Bas (4), France (2), Espagne (2), Suisse (1), Suède (1), Finlande (1), Irlande (1), Grèce (1), Croatie (1)), en Turquie (2), en Israël (3) et en Australie (4). Cette répartition, sur l'ensemble du globe, indique l'intérêt du sujet quelles que soient les politiques locales de financement des soins de santé.

Dans le Tableau 4, les 83 études sélectionnées sont classées selon le type d'intervention utilisée. Cette répartition se base sur les sous-catégories décrites au chapitre « Matériel et méthodes » afin d'obtenir un niveau de détails suffisant pour cerner au mieux la portée des interventions appliquées par les auteurs et leur transposition éventuelle dans un autre contexte.

Tableau 4 - Distribution des types d'intervention.

	< 2016 (N=30) (%)	>= 2016 (N=53) (%)
Intervention d'un seul type	23 (76,7)	30 (56,6)
CPOE	5 (16,7)	3 (5,7)
CPOE/CDSS	8 (26,7)	15 (28,3)
Education	10 (33,3)	12 (22,6)
Intervention de plusieurs types	7 (29,2)	23 (43,4)
CPOE + Education	5 (16,7)	11 (20,8)
CPOE + CPOE/CDSS	1 (3,3)	2 (3,8)
Education + CPOE/CDSS		7 (13,2)
Education + CPOE + CPOE/CDSS		2 (3,8)
Autre	1 (3,3)	1 (1,9)

L'annexe 1, en fin de manuscrit, reprend l'ensemble des caractéristiques des 83 articles sélectionnés. Dans l'annexe 2 sont repris les articles exclus sur base de nos critères mais présentant un intérêt car ils permettent de mettre en lumière certains aspects de la problématique.

INTERVENTIONS DE TYPE « EDUCATION »

L'éducation occupe une place centrale dans la démarche du « Prescrire juste ». Les stratégies éducationnelles reposent essentiellement sur l'organisation de séminaires [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] associés à d'autres types d'action comme, par exemple, un support documentaire [30] [36] [37], une supervision renforcée [30] [36] [37], des réunions de feed-back [38] [39] [40]. Brady et al [41] ont montré que, même dans une approche multi-cibles, les mesures prises en lien avec la formation étaient celles ayant le plus d'impact sur les résultats observés. Les interventions ciblées sur le MIT (Minimum Interval Testing) semblent une approche prometteuse d'autant plus que des outils de type CPOE peuvent faciliter leur mise en application et venir en support des actions éducationnelles (Etudes de Sadowski [42], Levick [43] et Mora [44] aux USA, Lippi [45] et Ferraro [46] en Italie et Gottheil [47] au Canada).

Les populations ciblées par ces formations sont principalement les médecins hospitaliers (88 %). Certaines interventions sont spécifiquement orientées vers les médecins en formation [39] [31]. Dans ce cas, la question de la pérennité des effets constatés se pose.

D'autres approches visent les prescripteurs de façon plus globale, par exemple, en utilisant des commentaires associés aux résultats d'une analyse spécifique [48].

Le personnel infirmier, acteur majeur de la prescription dans le contexte des urgences, est parfois associé aux démarches éducatives [49] [37].

Une sensibilisation des patients par le biais de documents synthétiques sur les impacts de la surconsommation des analyses de laboratoire est également rapportée [41].

L'éventail des analyses ciblées est large, allant d'analyses de routine (urée, transaminases [28]), à des analyses de neurochimie ou de génétique [50].

Les interventions peuvent également être très ciblées et ne concerner qu'un seul test [48] ou, au contraire, viser des groupes d'analyses (panel thyroïdien [51], bilan lipidique, bilan métabolique de base [52], bilan de coagulation [53], hémogramme…).

Les articles publiés entre 2016 et 2021, associent presque systématiquement les types d'intervention « éducation », « CPOE », et « CPOE/CDSS ». Il est alors difficile de lier les impacts observés de façon univoque, sauf si le protocole de l'étude comporte plusieurs phases permettant d'isoler chaque type d'intervention.

Les impacts des interventions sont résumés dans le Tableau 5. Les effets décrits sont de deux types : réduction du volume de prescription des tests ciblés et impact financier. La section « revue de la littérature » résume des exemples d'intervention de type « éducation » sélectionnés parmi 83 articles de référence.

Globalement, l'analyse de cet impact reste assez limitée dans la littérature. De plus, des coûts sont ignorés, notamment ceux liés à l'implémentation et à la maintenance d'une intervention, tout comme ceux liés à une utilisation inadéquate, par exemple la sélection d'options par défaut non justifiées.

Tableau 5 - Interventions de type « éducation »

Réf	Interven -tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[54]	Non	Education (indication) Administratif (update order sets) Reflective testing : culture urine si tigette positive	Sédiment urinaire et culture	-47% tests prescrits -54% cultures négatives	-75.000$/an
[38]	Non	Education (EBM) + Administratif (coûts, réarrangement CPOE, suppression panels) + soft stop (redondance 1 semaine)	Tous	Réduction globale : -38,5%	Non mentionné
[55]	Non	Education (workshop) + administratif (formulaire prescription modifié)	Sédiment urinaire et culture	-12% prescriptions (16-65 ans), NS chez enfants et >65 ans	Non mentionné
[56]	Non	Education (feedback, guidelines) + administratif (suppression prescription panel au profit test/test)	Panel biochimie	Chirurgie légère : -29% Chirurgie lourde : -41%	Chirurgie légère : -32% Chirurgie lourde : -47%
[50]	Non	Administratif (catalogue analyses, classification) éducation (révision prescription et vérification si consultation résultats)	Génétique, neurochimie	12% tests annulés 26% résultats dont on ne prend pas connaissance	Non mentionné
[57]	Non	Education (pop-up, call) Administratif (pop-up MRI + affichage résultat antérieur) pour les hospitalisés	Vitamine D Vitamine B12 Acide folique	Education : Vitd -16%, VitB12 -72%, ac.fol. -72%	Epargne estimée à 21% (+/-94000€)
[58]	Non	Administratif (diminution du nombre de profils disponibles), *reflex testing*, Education (coût, indication)	Tous	Nb prescriptions : -36,3%	-29,6% coûts total labo
[59]	Non	Education (meeting) + CPOE (indication + justification)	Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), C3, C4, cryoglobulines, protéine M	Education : non significatif	Non mentionné
[27]	Non	Administratif : document prescription modifié, redéfinition indication et fréquence redosage Education : séminaire, prescription lendemain revue par senior, monitoring	CBC, chimie, coagulation	Réduction globale : -26%	-175.217$
[60]	Non	Administratif (changement nom test) + revue prescription au labo	Facteur V Facteur X	Facteur V : -37,8% tests prescrits & -53,8% tests répondus Facteur X : -39,7% tests prescrits & -	-82493 $ (Facteur V) -51862$ (Facteur X)

Réf	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
				47,8% tests répondus	
[61]	Non	Education (poster, training, staff, sondage et feedback) Administratif : info test, info patient Soft block : pop-up	CBC Biochimie : thyroïde, anémie, électrophorèse protéines et dosages Ig Coagulation	Tests supprimés suite transfert patients CBC : -89 % Biochimie : -89 % Coagulation : 100 %	Projection : -700.000 € à 2,9 millions €
[28]	Non	Administratif : suppression AST et urée des panels Education : séminaires, indication, feed-back	AST Urée	Nb AST/100 jours hospitalisation : -65 % Nb urée/100 jours hospitalisation : -76 %	Environ 220.000 $
[29]	Non	3 phases : éducation (séminaire, feedback personnalisé) Administratif : suppression prescription groupée VitB12 et folate dans CPOE	Folate	Folate : -87 % prescription surtout impact CPOE et suppression prescription groupée	-26.000$/an
[39]	Non	Administratif : protocole prise en charge (BMP+CBC à J2 chirurgie fractures) Education : feed-back mensuel	CBC BMP	-69 %	Non mentionné
[62]	Non	Education (meeting + discussion prescription lendemain) + hard stop (pas prescrire à plus de 2 jours)	Tous	-39,8 % tests par patient	Coût moyen par patient admis (sécurité sociale): -32 %
[63]	Non	3 phases SoftStop : si represcrit < 72h Education : indications dosage HardStop : obligation de justifier maintien prescription Mg	Calcium, magnésium, phosphore	-48,6 % magnésium prescrits + 55 % calcium +2 % phosphore	Non mentionné
[64]	Non	Administratif CPOE/CDSS (guidelines) + education	CBC, BMP, Magnésium, Phosphore, fonction hépatique, coagulation, lactate, troponine	Réduction générale : -22% Réduction significative pour tests non routiniers : Magnésium et fonction hépatique Maintien diminution à 1 an malgré une légère augmentation p/r 2 mois	Non mentionné

Réf	Interven -tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[30]	Non	Guidelines Séminaires	Electrolytes, urée, créatinine, glucose, calcium, magnésium, phosphore, ALT/AST, ALP, Tbil, DBil, CBC, tps thrombine, PTT, INR, sédiment urinaire, protéines totales, albumine, immunoglobulines	Diminution globale : -9 % surtout BMP(Na, K, Cl, CO2, urée, créatinine, glucose) et CBC, pas significatif pour les autres paramètres	Non mentionné
[36]	Non	Memorandum	C. Difficile	NS après memorandum, -16% nb échantillons reçus après algo	Non mentionné
[31]	Non	Notes informatives Séminaires	Tests routine	Non mentionné	-39,9%
[32]	Non	Séminaires avec message ciblé Call center pour gestion des ajouts en dehors des guidelines Feedback ciblé et dashboard	Tous (surtout CKMB, T4 et IT4L, T3L, T4L)	CKMB : -98% IT4L : -97% T3L : -41% T3Up : -52% RT3 : -14% T4L : +11%	Gain : 100.000 $
[65]	Non	Notes d'information	HbA1c	-3,3% HbA1c prescrits	-145.422$
[49]	Oui	Feedback Benchmarking	Tests communs	-10,7% tests/patients/jour	-16,19$/admission 152000$/an
[66]	Oui	Affichage des coûts des tests au moment de la prescription	Tous	-1,8% séjours avec tests labo '-2,2% tests /patient/jour	-9,5% coûts labo/ patient/jour
[51]	Oui	Formation axée spécifiquement sur le personnel infirmier	Profil thyroïdien, lipidique et coagulation	Tests par patient : -75% thyroïde, -92% lipides, -78% coagulation	Epargne : 12000$ par an
[67]	Oui	Prise de contact avec les cliniciens pour justifier la prescription simultanée de marqueurs tumoraux	Marqueurs tumoraux	-43,3% marqueurs annulés après discussion	-50% coûts marqueurs tumoraux annulés

Réf	Interven -tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[17]	Oui	Documentation Benchmarking	Tous	Nb tests/patient : -11% Nb tests/jour hospi : -6%	-17%
[48]	Oui	Commentaire associé au résultat	Vitamine B12	Vitamine B12 : +18000 tests	+126000 $
[52]	Oui	Documentation Mise en place de nouveaux protocoles de soins	CBC, BMP, CMP	-3,7% tests prescrits	-94.269$
[37]	Oui	Phase 1 : Discussion des prescriptions durant les tours de salle avec superviseur Phase II : discussion des prescriptions du lendemain sans les superviseurs	Tous	Nbre tests/patient/jour : -59%	Réduction coût/patient/jour : -56%
[68]	Oui	Révision de la pertinence des prescriptions de la veille	Biologie de routine	-16%	-6%
[33]	Oui	Révision des dossiers pour déterminer la pertinence des prescriptions dans le contexte clinique Affichage des coûts des analyses Séminaires	CBC, Temps prothrombine, TCA, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, calcium, ALT/AST, ALP, bilirubine, protéines totales, albumine, CK, LDH, bilan lipidique, acide urique, amylase, gaz du sang	Tests inappropriés : -9,1% Tests/patient/jour : -13,5%	Non mentionné
[69]	Oui	Formation Affichage des coûts des analyses	Tous	Non mentionné	Réduction coûts labo : -17%
[40]	Oui	Feedback Information Commentaires associés au résultat	9 tests : screening autoAc, CA125, CEA, ferritine, FSH, IgE, TSH, Vitamine B12, sérologie H. Pylori	Réduction globale : -22%	Non mentionné
[34]	Oui	Documents Séminaires Feedback	Tous	Variable selon les tests : -38% à -71,5%	-52% coûts labo
[35]	Oui	Feedback Séminaires axés sur les effets indésirables de la prescription	Tous	Réduction globale : -21%	-1,3 million $ (global)

Réf	Interven -tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
		inappropriée de tests et sur le coût pour la collectivité			
[70]	Oui	Sessions didactiques Feedback hebdomadaire (objectif + peer group)	BMP CBC	Nb tests moyen/patient/24 h : CBC -0,08 (MI) & -0,12 chirurgie; BMP -0,15 (MI)& -0,05 (chir); % patients avec jour sans labo : +9,7% (MI), +2,4% (chir)	Non mentionné
[71]	Oui	Mail d'information	Acide folique érythrocytaire	Réduction générale : -98% Phase 1 : -24% Phase 2 : -74%	-95% coûts liés à cette analyse
[72]	Oui	Pop-up d'information des bonnes pratiques	T3	-44%	Non mentionné
[73]	Oui	Message non-intrusif de rappels des règles de prescription	Folate intraérythrocytaire, anticorps HCV et charge virale, RAI	Folate : NS Hépatite C : -43% RAI : NS	Non mentionné
[74]	Non	Test supprimé des formulaires de prescription Test supprimé des panels standards Feedback personnalisé par mail Formation par un nephrologue Rencontre personnalisée des généralistes	Urée	-28% à -73,6% selon le site	-267.220$
[75]	Non	Intervention phasée Education : séminaire et newsletter Supervision des assistants au niveau de la prescription (tours de salle, justification prescription) CPOE : modification CPOE pour limiter les redosages	AST/ALT, CRP, VS, urée, créatinine, amylase	Diminution globale : -11,4%	Non mentionné
[76]	Non	Education : séminaires, mails et posters sur les indications de prescription T4L et T3L CPOE/CDSS : dosage T4L réaslié uniquement si TSH pathologique T3L : dosage uniquement sur justification clinique	T4L T3L	Education : -13,3% CPOE/CDSS : -24,3% Global : -34,4%	16.057 $ canadiens
[77]	Oui	Evaluation d'une application sur la prescription et le diagnostic en utilisant des cas cliniques	Coagulation	Non mentionné	Non mentionné
[78]	Oui	Programme éducatif ciblant les assistants, élaboré sur 5 semaines avec un	Tous	Non mentionné	Réduction de 30,2% du

Réf	Interven -tion isolée	Détail des interventions	Tests	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
		séminaire/semaine Information du coût des analyses			coût médian du labo par visite
[11]	Oui	Commentaire associé à un résultat pathologique suggérant la réalisation d'un test diagnostic complémentaire	Glucose	Augmentation de 70,8% des OGTT prescrits	Non mentionné
[79]	Oui	Séminaires récurrents Formation initiale Commentaires à la prescription de rappel des indications du test	Recherche de C. Difficile	574 tests évités	250.000$
[80]	Oui	Flyers mis à disposition dans les bureaux Email rappelant que la prescription quotidienne de tests n'est utile que si cela change les soins au patient	Analyses routine : CBC, BMP	CBC : -6,2% BMP : -8,8%	-6,33$/patient/jour
[81]	Oui	Séminaire Posters Justification des prescriptions dans les notes journalières	CBC BMP	Diminution globale de 50% des tests/patients/jour	Non mentionné
[82]	Oui	Coûts des analyses affiché à la prescription et avec le résultat	Tous	NS en ambulatoire privé	Non mentionné

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Après avoir observé le flux de prise en charge et le comportement de prescription des différents acteurs médicaux (personnel infirmier et médical) concernant trois profils de prescription courants (panel thyroïdien, panel lipidique et screening de coagulation), Willis et Datta [83], ont mis en place un plan de formation pour le personnel médical comprenant la mise à disposition de posters illustrant les indications cliniques des trois panels étudiés. Ils ont organisé des sessions de formation spécifique dédiées au personnel infirmier. Parallèlement à ce focus sur trois panels particuliers, une limitation des analyses pouvant être prescrites par le personnel infirmier a été instaurée. Les résultats observés montrent une réduction significative du nombre de tests par admission de 7,5 à 5,9 et une diminution significative de la prescription des panels : profil thyroïdien (0,32 vs 0,08), panel lipidique (0,50 vs 0,04) et tests de coagulation de base (0,85 vs 0,19). A côté de ces réductions importantes au niveau de la prescription, on observe un effet de variation saisonnière de la prescription liée au changement des équipes de résidents dans l'institution hospitalière. Les auteurs soulignent, qu'à côté de l'impact financier de ces mesures, une prescription plus ciblée améliore la prise en charge des patients par une réduction du temps consacré à l'interprétation de résultats peu contributifs

mais également par une diminution des investigations complémentaires résultant d'une mauvaise interprétation des résultats de tests de laboratoire [84]. La formation spécifiquement dispensée au personnel infirmier a été très appréciée.

L'étude de Brady et al [41] menée dans les hôpitaux partenaires du University Hospital Limerick en Irlande est intéressante par l'approche phasée et multi-cibles qu'elle comporte : posters, séminaires et feed-back centrés sur les prescriptions dupliquées, introduction des informations de délai minimum de redosage (MIT), prescriptions dupliquées liées aux transferts de patients entre unités de soins ou entre institutions hospitalières (notamment en gériatrie), inclusion des données de laboratoire dans les lettres de transfert et inclusion des patients dans la démarche par le biais de documents d'information sur l'intérêt de la prescription de tests de laboratoire. Tout au long de leur processus d'intervention, le volume de prescription de paramètres de grande routine a été monitoré (complet sanguin, bilan biochimique de base, coagulation, profil protéique, bilan thyroïdien). Les auteurs observent une réduction nette des coûts, liée à la rationalisation de la prescription dans le groupe des patients gériatriques de 13500 € ; en extrapolant ces résultats à l'ensemble des activités du groupe hospitalier, ils estiment pouvoir atteindre une diminution des coûts de 700.000 à 2,9 millions d'euros.

Dans l'étude de Bindraban et al [75] menée dans quatre hôpitaux académiques néerlandais en 2019, l'intervention de type éducation et feed-back visait à stimuler une prise de conscience des habitudes de prescription de tests de routine (urée, créatinine, amylase, AST, ALT, CRP et vitesse de sédimentation) à travers la mise à disposition de présentations et de newsletters. Par ailleurs, une supervision renforcée des résidents par les médecins plus expérimentés a été instaurée. Elle était axée sur un rappel des indications des tests mais également sur des discussions lors des tours de salle quotidiens et au cours des réunions d'équipe. Cette approche axée sur la formation couplée à des adaptations des outils de CPOE montre une réduction significative du nombre de tests prescrits de l'ordre de 11,4 % (5,9 % à 14,7 %) sans changement significatif observé au niveau de la durée de séjour et de la réadmission à 30 jours.

Une approche différente, étudiée par Barrett et al [74] au sein de trois hôpitaux canadiens, ciblait le test « urée » uniquement, par le retrait de celui-ci des panels standards de laboratoire, tout en laissant la possibilité d'une prescription manuelle. Sur une période de trois ans, les résultats ont montré une réduction significative du nombre de dosages d'urée allant de -28,0 % à – 73,6 % selon le site hospitalier. Les résultats très différents obtenus s'expliquent par l'ajout dans deux des trois hôpitaux d'autres mesures telles que :

- Un reporting associé à un feedback lors d'une visite individuelle de chaque prescripteur (-73,6 %) ;
- La suppression complète de l'urée des bons de prescription (-48,6 %) ;
- La suppression de l'urée des panels dans lesquels elle était incluse (-28,0 %).

Cette étude suggère donc que l'audit et le feedback renforcent l'effet de mesures uniquement axées sur une intervention passive de type CPOE.

Dans leur intervention où ils ciblent la formation des assistants, Leung et al [78] montrent, sur une période assez courte (trois mois), l'efficacité des approches liées à l'éducation au sens large. Leur action est basée sur la mise en place d'un séminaire hebdomadaire ciblé sur les recommandations de prescription des tests de laboratoire, en abordant chaque semaine un thème différent (thyroïde, vitamine D, hépatite B, HIV…). Au terme d'une période d'observation de trois mois au cours desquels, durant cinq semaines, un rappel des bonnes pratiques de prescription a été organisé, une réduction significative de la prescription est observée au niveau du coût des analyses de laboratoire (106 $ par patient en pré-intervention versus 74 $ par patient en post-intervention). La diminution de la prescription est surtout observée au niveau de paramètres de routine tels que le bilan thyroïdien et le dosage de la vitamine D. Parmi les éléments limitant de cette étude, les auteurs soulignent d'une part, la période courte d'observation ne permettant pas de démontrer la pérennité de l'impact observé et, d'autre part, le fait que parallèlement aux formations, le coût des analyses ait été communiqué au moment de la prescription. Dès lors, l'impact de la formation en elle-même ne peut être déterminé de manière spécifique. Par ailleurs, l'intervention étant ciblée sur des assistants en formation dans un environnement ambulatoire, Leung et al [78] ne sont pas certains qu'un tel impact sur la prescription puisse être atteint auprès d'un public cible de médecins plus expérimentés.

En 2016, en se basant sur les études menées par l'Institut de Médecine Américain qui estimaient qu'un dollar sur trois dépensés en soins de santé était du gaspillage et que 8 à 25 % des tests de laboratoire sont prescrits en dehors de toute indication clinique, Gilmour et al [76] se sont penchés sur la prescription des tests thyroïdiens de gros volume : thyroxine libre (T4L) et triiodothyronine libre (T3L). Suivant les recommandations de l'American Thyroid Association (ATA), ils ont élaboré une intervention en deux étapes : d'une part, une approche de type éducation centrée sur le rappel des indications cliniques de ces dosages via des séminaires, l'envoi de mails ou des posters affichés dans les unités de soin et, d'autre part, l'implémentation d'un dosage reflex de T4L basé soit sur un résultat de TSH (Thyroid Stimulating Hormon) pathologique soit sur une justification de la prescription par le médecin. Le dosage de T3L ne faisait pas partie de l'algorithme réflex et n'était

réalisé que sur base d'une demande dûment justifiée du prescripteur. Suite à cette double intervention au sein de l'hôpital universitaire de Toronto, Gilmour et al [76] ont observé une réduction significative de la prescription de T4L de 34 % entre la phase pré et post-intervention (médiane : 90 tests/semaine vs 78 tests/semaine après la première phase vs 59 tests/semaine après la seconde phase). Pour la T3L, une réduction de 64 % a été mesurée (médiane : 39 tests/semaine vs 34 tests/semaine vs 14 tests/semaine). Parmi les résultats observés dans cette étude, on peut noter la satisfaction des prescripteurs estimée à plus de 7 sur l'échelle de Lickert [85] en post intervention et une modification des habitudes de prescription chez 44 % des médecins (-94 % T4L et -70 % T3L). Par ailleurs, l'originalité de cette étude repose sur le fait que les auteurs ont aussi évalué l'impact de l'instauration d'un algorithme réflex sur la fréquence de répétition des dosages. Ils ont conclu que la variation du nombre de prescriptions de T4L et de T3L sur la période d'observation de deux semaines n'était pas significative (36 cas en post-intervention par rapport à 59 cas en pré-intervention). Sur base de ces observations, Gilmour et al estiment que cette approche en deux étapes est efficace pour réduire la prescription de tests thyroïdiens et est bien acceptée par la communauté médicale. Dès lors, des mesures similaires pourraient être instaurées au niveau national mais également adaptées à d'autres profils d'analyses de laboratoire.

Le concept de « Prescrire juste » n'est pas systématiquement associé à une réduction de la prescription mais vise, avant tout, à améliorer la prescription des tests de laboratoire et donc, dans certaines situations cliniques, à augmenter la prescription de certains examens. Perez-Jauregui et al [11] ont évalué l'impact de l'ajout d'un commentaire de type « éducatif » basé sur les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) suggérant la réalisation d'un test OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) face à tout résultat de glycémie à jeun pathologique et sans notion d'antériorité. Les résultats rapportés dans cette étude, réalisée au sein d'un réseau de laboratoires privés au Mexique, montrent que cette intervention ciblée augmente le nombre d'OGTT prescrits (78 vs 268 par mois) mais également que, parmi les OGTT réalisés, le nombre de patients diagnostiqués comme diabétiques (10,4 % vs 19,1 %) ou intolérants au glucose (16,6 % vs 33,5 %) augmente de manière significative. Cette approche, utilisant l'ajout de commentaires ciblés pour des tests concernant des stratégies de dépistage de pathologies chroniques associées à un bénéfice en termes de santé publique, semble efficace. Elle pourrait, comme le suggèrent les auteurs, être étendue à d'autres marqueurs tels que la recherche de micro albuminurie, le bilan lipidique ou un examen ophtalmologique.

Parmi les interventions utilisant l'approche « formation – éducation », celles visant des tests dont les indications sont très précises, montrent des résultats encourageants. Elles permettent une réelle rationalisation de la prescription avec de

l'impact, non seulement sur la prescription en tant que telle, mais également sur d'autres éléments de la prise en charge du patient. Kociolek et al [79] ont ainsi choisi de mener une intervention sur la prescription d'un test PCR (Polymerase Chain Reaction) dans le cadre d'un diagnostic d'infection à *Clostridium difficile* (CDI) dans une population pédiatrique en milieu hospitalier et en ambulatoire. En effet, étant donné la sensibilité importante des tests PCR, le recours à ce test dans une population pédiatrique, sans facteurs de risque associés, peut conduire à un sur-diagnostic et à la mise en place de traitements antibiotiques inutiles. L'approche multiple des auteurs comprenait une session de formation orientée sur les indications du test PCR Clostridium difficile, l'ajout d'un commentaire lors de la prescription rappelant les critères de prescription mais également, des rappels réguliers lors des séminaires et réunions des équipes de pédiatrie. Les résultats obtenus montrent une réduction du nombre de tests prescrits parmi les enfants à faible risque de CDI ; cette réduction était associée à des économies substantielles aussi bien en termes de coûts liés aux tests de laboratoire qu'aux traitements antibiotiques non prescrits. Cette approche ciblée et assez simple à mettre en œuvre peut être étendue à d'autres tests de microbiologie, d'autant plus, que la sensibilité des techniques moléculaires n'est pas toujours corrélée avec une évidence clinique de l'aspect pathogène du germe recherché.

A côté des approches ciblées, des interventions plus généralistes visent à réduire les prises de sang quotidiennes non nécessaires face à un patient cliniquement et biologiquement stable. Parmi celles-ci, Thakkar et al [80] ont mené une campagne d'éducation vis-à-vis des prescripteurs et des infirmières des unités de médecine interne par le biais de séminaires interactifs, de documents de synthèse et de mails périodiques de rappel. Trois messages étaient délivrés par ce biais : d'une part, les prescripteurs étaient amenés à se questionner par rapport à l'utilité des tests dans la prise en charge du patient, ensuite, de réfléchir à l'impact des coûts des analyses sanguines sur la collectivité et enfin, à privilégier l'ajout de tests sur des échantillons de sang déjà prélevés. Cet article décrit une nouvelle approche par l'utilisation d'outils éducatifs rappelant que des tests de laboratoire ne doivent être prescrits de manière quotidienne que dans les cas où les résultats modifieront la prise en charge du patient. Au terme de cette intervention de deux mois, les auteurs ont observé une diminution significative du nombre total de tests de 9 % (4,15 vs 3,79 tests par patient et par jour) associée à une réduction significative du coût par patient et par jour de 6,33 $, ceci en comptant uniquement les prescriptions quotidiennes de complet sanguin et de bilan métabolique de base. Outre les résultats financiers, les auteurs rapportent également des conséquences positives sur l'inconfort des patients lié aux prises de sang répétées, sur la charge de travail du personnel infirmier, sur la diminution du temps médical consacré à la recherche et à l'interprétation des résultats de laboratoire et sur la nécessité de recourir à des transfusions.

Dans leur approche basée sur une intervention essentiellement éducationnelle comportant une session de formation de 30 minutes destinée aux internes de médecine générale, des rappels sur l'importance de justifier les raisons d'une prescription dans les notes quotidiennes du dossier patient et l'affichage de posters mentionnant l'importance d'une prescription ciblée et son coût, Faisal et al [81] ont enregistré une réduction du nombre de tests prescrits (complet sanguin, panel métabolique de base et étendu) de quatre à deux tests par patient et par jour. L'originalité de leurs travaux réside dans les indicateurs cliniques qu'ils ont associés aux traditionnels indicateurs financiers à savoir la durée moyenne de séjour (4,9 à 3,9 jours, soit une diminution de 21 %) mais également la diminution du pourcentage de patients requérant une transfusion (6,1 % vers 2,9 % après l'intervention). Les auteurs concluent que l'association entre des rappels des bonnes pratiques et la nécessité de justifier aux yeux de leurs pairs (via le dossier patient) la prescription, diminue le nombre de tests de routine non contributifs. Cependant, des rappels réguliers sont indispensables afin d'assurer un bénéfice pérenne pour cette intervention.

INTERVENTIONS DE TYPE « COÛTS DES ANALYSES »

Afin de sensibiliser les prescripteurs à une meilleure utilisation des tests de laboratoire, l'approche liée à la communication des coûts des analyses a été exploitée par certains auteurs. Parmi ceux-ci, Ekblom et Petersson [82] ont mené, en Suède, une étude dans laquelle ils ont associé à chaque analyse une notion de coût de revient. Cette information était communiquée aux prescripteurs à deux moments clés : au moment de la prescription d'une part, en indiquant, à côté de chaque nom de test, son coût et, au moment de la communication du résultat, d'autre part. Les auteurs définissaient le coût de l'analyse comme étant le prix coûtant au laboratoire incluant les coûts d'équipement, de réactifs, de main d'œuvre, de contrats de service et de suppléments et non, comme étant le montant du remboursement. Le public cible de leur étude était à la fois la médecine de première ligne par le biais des centres de santé primaires publiques et privés mais également la médecine de seconde ligne via les deux hôpitaux du comté de Kronenberg vers lesquels sont référés les patients après une prise en charge en médecine de première ligne. Par ailleurs, et de façon quasi concomitante à leur étude (trois mois après le début de l'étude), des modifications dans les règles de remboursement des tests de laboratoire en médecine générale sont intervenues. Ces mesures consistaient en l'obligation, pour les centres de santé primaires, de payer l'ensemble des frais du laboratoire alors qu'auparavant, le paiement était de type forfaitarisation partielle (forfait fixe complété par 30 % du coût de chaque test prescrit). Cette mesure ne concernait pas les structures hospitalières. Les résultats obtenus montraient une diminution significative de 0,35 tests par visite après l'introduction du

coût des analyses et aucun effet suite à l'introduction de la facturation à l'acte. Cependant, ces résultats étaient variables selon le contexte de la prescription. En effet, la diminution globale observée est liée aux structures hospitalières (-0,34 tests par visite). La différence n'est pas significative ni suite à l'intervention de la communication des coûts, ni suite aux modifications des règles de tarification pour les centres de santé primaires.

Lewkowicz et al [86] ont analysé les impacts financiers du CPOE/CDSS dans une récente revue incluant 27 études. Parmi celles-ci, 22 indiquent une réduction des dépenses de santé après la mise en œuvre d'un système CDSS, en particulier, pour les domaines d'application tels que les tests de laboratoire prescrits de manière inappropriée, la saisie de prescription en double, les pratiques transfusionnelles ou la réduction des prescriptions d'antibiotiques.

INTERVENTIONS DE TYPE « CPOE »

Le CPOE [87] (Computerized Physician Order Entry) se définit comme « le processus par lequel un prestataire de soins de santé rédige directement des prescriptions par le biais d'une application informatique ». Cette fonctionnalité est un élément clé d'organisation des dossiers patients informatisés comme illustrés à la Figure 6. Les ordres, souvent assimilés à une prescription, initient la majorité des activités cliniques, qu'il s'agisse de tests de diagnostic, de traitement ou de prise en charge des patients. Dans les EHR avancés (Electronic Health Record), les fonctionnalités CPOE sont combinées à celles liées à l'organisation des trajets patients et au CDSS. La stratégie CPOE/CDSS s'applique autant aux patients hospitalisés qu'à l'activité ambulatoire.

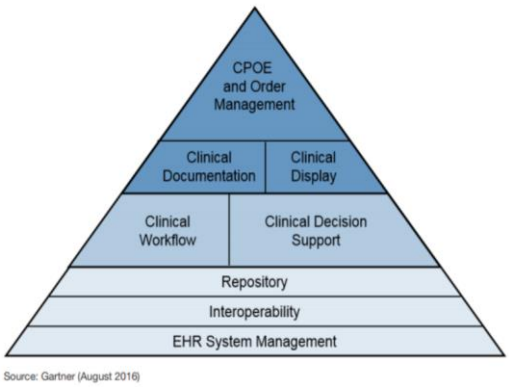


Figure 6 - The Core capabilities of an EHR System Gartner's Update to the Enterprise EHR Génération Model - Published : August 26th 2016

Le concept de CPOE est apparu au début des années 70 lorsque Morris Collen [88] définit les objectifs généraux d'un système de management des informations médicales, parmi lesquels, il citait : « communiquer les données relatives à un patient, de professionnels fournissant des soins de santé (médecins, infirmières…) à d'autres professionnels (diététiciens, technologues, pharmaciens …) et d'autres services hospitaliers (radiologie, pharmacie…) via le dossier médical informatisé du patient ». Il notait spécifiquement que les « cliniciens devraient introduire les ordres médicaux directement par voie informatique » et ceci dans le but d'assurer la qualité des soins.

Les fonctionnalités CPOE remplacent les méthodes plus conventionnelles de prescription que sont le format papier, la transmission orale, le téléphone ou le fax. L'implémentation et l'utilisation d'un outil de type CPOE peuvent théoriquement aider toute organisation à réduire les erreurs liées aux soins et améliorer la sécurité du patient par le biais de prescriptions standardisées, lisibles et complètes. De plus, les prescriptions nécessitant une supervision accrue peuvent être sélectionnées et correctement orientées vers des cliniciens seniors.
L'efficience globale est aussi améliorée car un gain de temps est enregistré dans les processus de support (pharmacie, laboratoire, imagerie) ainsi qu'une optimisation de l'exhaustivité de la tarification.

Les principaux exemples d'utilisation du CPOE isolé sont résumés au Tableau 6.

Les fonctionnalités liées à l'utilisation isolée du CPOE sont :

- La saisie de prescriptions via un support informatique ;
- L'utilisation de panels de prescription adaptés au contexte clinique pour faciliter la prescription informatisée [89]. Cependant, cette approche de la prescription n'est pas une panacée. En effet, bien qu'elle soit relativement simple à implémenter, elle est associée à un risque de surprescription qui doit être étroitement monitoré [90], [103] ;
- L'adaptation de la séquence d'affichage des tests lors d'une recherche par mots-clés pour orienter le prescripteur vers le test adéquat [100] ;
- La modification systématique de la prescription initiale par un système automatique sur base d'algorithmes simples, fixes, établis par des professionnels du laboratoire [23]. La modification s'opère au moment de la prescription avant le prélèvement. Il peut s'agir d'ajout ou de suppression de tests.

Tableau 6 - Interventions de type « CPOE »

Réf	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[91]	Oui	Suppression reflex testing	Tigette urinaire et reflex testing sédiment (microscope ou automatisé)	Sédiment : 17,9% avant à 0,2% après	-105.000$/an
[92]	Oui	Modification de panels de prescription	Panels biochimie - hématologie	-3,9% tests prescrits	-4,5% coûts globaux des tests
[93]	Oui	Modification du lay-out de prescription	vitesse sédimentation AST	AST : -72% VS : -56%	Non mentionné
[94]	Oui	Suppression de tests à faible valeur ajoutée de panels de prescription	Dextrometorhpan Cannabinoïdes de synthèse dans la mise au point des addictions	Tests prescrits : -92,3%	Epargne : 229.000$/an
[95]	Oui	Panel standard établi sous forme d'un compendium	Biochimie routine, fonction hépatique	Nb tests : -2% Nb tests normalisés par âge : -4%	Non mentionné
[96]	Non	Modification de panels de tests	AntiTPO et anti-TG	antiTPO : -45% antiTG : -61%	Non mentionné
[97]		Implémentation du CPOE	EUC (Electrolytes, urée, créatinine), CBC (hémogramme), LFT (fonction hépatique)	EUC : -0,2% (1h), -1,1% (12h), -1,8% (24h) CBC : -0,1% (1h), -1,2% (12h), -1,8% (24h) LFT : -0,2% (1h), +1,8% (24h), +4% (36h)	Non mentionné
[54]	Non	Adaptation de panels de prescription pour les cultures urinaires	Sédiment urinaire et culture	-47% tests prescrits -54% cultures négatives	-75.000$/an
[38]	Non	Modification des formulaires de prescription électronique Suppression de panels de prescription	Tous	Réduction globale : -38,5%	Non mentionné
[55]	Non	Modification des formulaires de prescription	Sédiment urinaire et culture	Modification formulaire prescription : NS	Non mentionné
[56]	Non	Suppression de la prescription par panel au profit d'une prescription test par test	Panel biochimie	Chirurgie légère : -29% Chirurgie lourde : -41%	Chirurgie légère : -32% Chirurgie

Réf	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
					lourde : -47%
[50]	Non	Révision du catalogue des analyses et adaptation de la classification des analyses	Génétique, neurochimie	12% tests annulés 26% résultats dont on ne prend pas connaissance	Non mentionné
[57]	Non	Affichage des résultats antérieurs en cas de re-prescription	Vitamine D Vitamine B12 Acide folique	VitD -36%, vitB12 & ac. Fol : non significatif	Epargne estimée à 21% (+/- 94000€)
[58]	Non	Réduction du nombre de profils disponibles	Tous	Nb prescriptions : -36,3%	-29,6% coûts total labo
[59]	Non	Implémentation de l'outil CPOE pour rappeler les indications cliniques des tests	Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), C3, C4, cryoglobulines, protéine M	-84,90%	Non mentionné
[27]	Non	Modification des formulaires de prescription	CBC, chimie, coagulation	Réduction globale : -26%	-175.217$
[60]	Non	Modification et clarification de l'intitulé des tests de laboratoire	Facteur V Facteur X	Facteur V : -37,8% tests prescrits & -53,8% tests répondus Facteur X : -39,7% tests prescrits & -47,8% tests répondus	-82493 $ (Facteur V) -51862$ (Facteur X)
[61]	Non	Affichage d'information relative aux conditions de réalisation des tests grâce à l'outil CPOE	CBC Biochimie : thyroïde, anémie, électrophorèse protéines et dosages Ig Coagulation	Tests supprimés suite transfert patients CBC : -89% Biochimie : -89% Coagulation : 100%	Projection : -700.000 € à 2,9 millions €
[28]	Non	Suppression du dosage AST et urée des panels de prescription	AST Urée	Nb AST/100 jours hospitalisation : -65% Nb urée/100 jours hospitalisation : -76%	Environ 220.000 $
[29]	Non	Suppression de la prescription groupée des tests ciblés	Folate	Folate : -87% prescription surtout impact CPOE et	-26.000$/an

Réf	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
				suppression prescription groupée	
[39]	Non	Instauration d'un protocole J2 dans la prise en charge de la chirurgie des fractures	CBC BMP	-69%	Non mentionné
[62]	Non	Empêcher la prescription > J+2	Tous	-39,8% tests par patient	Coût moyen par patient admis (sécurité sociale): -32%
[63]	Non	Alerte en cas de re-prescription dans les 72h	Calcium, magnésium, phosphore	-48,6% magnésium prescrits + 55% calcium +2% phosphore	Non mentionné
[74]	Non	Test supprimé des formulaires de prescription Test supprimé des panels standards Feedback personnalisé par mail Formation par un néphrologue Rencontre personnalisée des généralistes	Urée	-28% à -73,6% selon le site	-267.220$
[75]	Non	Intervention phasée Education : séminaire et newsletter Supervision des assistants au niveau de la prescription (tours de salle, justification prescription) CPOE : modification CPOE pour limiter les redosages	AST/ALT, CRP, VS, urée, créatinine, amylase	Diminution globale : -11,4%	Non mentionné
[98]	Non	Reflex testing : panel respiratoire seulement si influenza négatif Modification de la place du test panel respiratoire dans la hiérarchie des tests de labo	Virus influenza Panel virus respiratoire	-71% tests prescrits	-1.259.000$/an
[90]	Oui	Suppression du panel "vitamines" regroupant folate, B12, ferritine au profit d'une prescription individuelle de chaque test	Folate Vitamine B12 Ferritine	-31% à -41% selon le test	Non mentionné
[89]	Oui	Amylase décochée des panels d'admission aux URG au profit de la lipase seule	Amylase	-87% prescription simultanée amylase/lipase	-135.000$/an

Réf	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[99]	Oui	Implémentation d'un système CPOE	Tous	-50% sur une période de 2 ans	Non mentionné

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Partant du constat que le choix approprié d'un test de laboratoire est essentiel pour établir un diagnostic exact et que les médecins généralistes sont incertains par rapport à cette prescription chez un patient sur sept, Meyer et al [77] ont évalué l'impact de l'utilisation d'une application, PTT (Purpura Thrombotique Thrombocytopénique) Advisor, par rapport à un outil de décision clinique classique. Pour ce faire, ils ont soumis aux médecins généralistes participants quatre cas cliniques et ont comparé les réponses en fonction de l'outil d'aide utilisé. Les résultats de cette étude comparative de deux outils d'aide à la décision (application versus CDSS) montrent une augmentation significative de l'exactitude du diagnostic en utilisant l'application (82,6 % vs 70,2 %) associée à un gain de temps au niveau de la prescription (3 :02 min vs 3 :53 min). Par ailleurs, les auteurs ont également évalué la perception des prescripteurs par rapport à l'utilité d'un tel outil sur la décision clinique et l'apprentissage en utilisant la hiérarchie modifiée de Kirkpatrick's [77] (réaction de l'apprenant, modification de son attitude et de sa perception, changement de comportement, changement des pratiques organisationnelles et bénéfices pour le patient). Meyer et al estiment que, sur base des résultats obtenus, une application peut contribuer à une prescription plus adaptée et à un meilleur diagnostic tout en servant d'outil de formation. Cependant, même si les cliniciens reconnaissent l'intérêt d'une telle approche à titre personnel, l'apport de cette application au niveau des pratiques collectives et sur le bénéfice global pour le patient, doit faire l'objet d'efforts complémentaires pour montrer son efficacité.

Sullivan et al [89] décrivent une réduction ciblée du nombre de dosages d'amylase sérique prescrits simultanément à la lipase sérique dans les pancréatites aigues. Cette association n'apporte aucune valeur diagnostique supplémentaire. Les auteurs ont donc supprimé par défaut la sélection du dosage de l'amylase dans le panel d'admission aux urgences tout en maintenant le test prescriptible si une motivation clinique le justifie. Une réduction de la prescription d'amylase de 87 % est observée passant de 71 % des amylases prescrites simultanément à une lipase en pré-intervention à seulement 9 % en post-intervention avec une économie annuelle de 719.000 $.

Kahan et al [90] ont travaillé sur les bilans d'anémie regroupant au sein d'un panel unique les dosages d'acide folique, de vitamine B12 et de ferritine. Suite à la suppression du panel « anémie » au profit d'une prescription test par test, ils ont enregistré une diminution des prescriptions pour les trois paramètres allant de 31 % à 41 % tout en observant, sur la même période, un changement négligeable des prescriptions d'hémoglobine et de fer, de l'ordre 2 à 3 %, analyses utilisées comme contrôle interne pour évaluer l'évolution de la prescription d'analyses de laboratoire non touchées par l'intervention.

Un autre exemple, ciblant des analyses de microbiologie, est celle de Escovedo et al [98]. Dans leur étude réalisée au sein de l'UCLA (University of California, Los Angeles) et du réseau de polycliniques et centres de soins associés, Escovedo et al ont ciblé le diagnostic d'infections respiratoires pour lesquelles le test PCR (Polymerase Chain Reaction) Influenza A/B est plus approprié que le test multiplex regroupant la recherche de 18 virus. En utilisant les fonctionnalités du CPOE, ils ont travaillé sur plusieurs points : d'une part, ils ont modifié l'ordre d'affichage de ces deux tests lors d'une recherche par mot-clé ; ensuite, ils ont supprimé la prescription du panel regroupant les deux tests réalisés simultanément et enfin, ils ont associé au test multiplex une notion de « uniquement pour les patients immunodéprimés ou sévèrement atteints ». Afin d'envisager des exceptions à ces règles selon la situation clinique, aucun blocage n'a été implémenté et le prescripteur avait toujours la possibilité de sélectionner ces tests isolément. Les résultats obtenus montrent une réduction significative de la prescription du test multiplex de 61,6 % en pré-intervention à 32,6 % au terme des différentes phases de l'étude.

L'approche de Mekhjian et al [99] allie l'intégration de panels de prescription et l'implémentation des fonctionnalités du CPOE dans un environnement hospitalier (Ohio State University Medical Center, Columbus, USA). Les résultats obtenus montrent une augmentation de 50 %, sur une période de deux ans, du nombre de tests de laboratoire prescrits par patient. Cette augmentation se marque uniquement pour les patients admis pour des prises en charge médicales alors que le nombre moyen de tests diminue chez les patients admis en chirurgie. L'explication avancée par les auteurs s'appuie sur l'existence d'une standardisation, préalable à l'étude, des protocoles chirurgicaux alors que les prises en charge en médecine interne sont davantage adaptées en fonction de la situation clinique particulière de chaque patient. Mekhjian [99] montre également que l'implémentation du CPOE a permis de réduire à 24 heures, le délai entre la mise en évidence d'une anomalie du taux de potassium sanguin et la correction de ce taux critique, améliorant ainsi l'évolution clinique des patients concernés.

INTERVENTIONS DE TYPE « CPOE/CDSS »

Si le CPOE, par lui-même, a de l'impact sur la sécurité du patient en garantissant par exemple la lisibilité des prescriptions, c'est l'ajout des CDSS qui renforce l'impact de cette fonctionnalité.
Les CDSS (Clinical Decision Support Systems) sont des fonctionnalités intégrées au dossier patient informatisé qui analysent les données électroniques structurées du dossier médical pour fournir des recommandations personnalisées basées sur des recommandations fondées sur des données probantes (EBM : Evidence Based-Medicine) (définition du CDC : Centers for Disease Control and Prevention).

La Figure 6 illustre la position du CDSS dans l'architecture générale d'un EMR. Elle montre le lien entre le CDSS et la structure appelée « repository ». Celui-ci est l'élément de stockage des données saisies lors des interactions patient/soignant mais également l'élément de stockage de données de référence de type recommandations sur lesquelles s'appuie le CDSS.

Cet élément complémentaire au CPOE fournit donc aux prescripteurs un support en temps réel basé sur la confrontation des informations de diagnostic ou de traitement spécifiques au patient concerné avec des données issues de recommandations : c'est l'illustration du concept « Evidence Based Medicine at the Point of Care ».

Les règles construites dans le cadre du CDSS sont de complexité variable mais dynamiques. Elles ne reposent pas sur l'utilisation de panels fixes comme le CPOE isolé. L'objectif est d'ajuster la prescription initiale sur base de règles complexes qui intègrent des éléments cliniques contextuels [23]. Ces règles sont établies de façon concertée par le biologiste et le prescripteur. Elles impliquent une notion de jugement et d'expérience clinique. La modification s'opère à n'importe quel moment du processus analytique. Il peut s'agir d'ajout ou de suppression de tests.

Les principaux exemples d'utilisation du CPOE/CDSS sont repris dans le Tableau 7.

En résumé, on retient que les fonctionnalités de type CPOE/CDSS permettent :
- Le contrôle du délai de redondance, c'est-à-dire la répétition d'analyses dans des délais trop rapprochés, non-pertinents par rapport à des modifications cliniquement significatives [69], [80], [67] ;
- La suppression de tests déjà prescrits [79] [93] [94] [30] ;
- Le contrôle dynamique de la prescription pour détecter le cumul d'analyses redondantes au point de vue de leur apport clinique [100] ;
- L'utilisation du « reflective testing » qui est une modulation dynamique de la prescription sur base de données structurées (durée de séjour, symptômes cliniques, âge, résultat antérieur...) [101] [46] [84] [89] [90] ;

- De proposer des prescriptions basées sur des recommandations accessibles au moment de la prescription [82], [83], [54], [34], [29].

RISQUES ET LIMITES DU CPOE/CDSS

Si, à l'échelle globale d'une institution hospitalière, l'impact économique positif des interventions CPOE/CDSS reste prometteur, l'implémentation du CDSS doit être associée à une formation très précise sur les limites des algorithmes utilisés. En effet, à côté des bénéfices décrits dans la littérature, il ne faut pas nier les risques potentiels liés au développement de nouveaux types d'erreurs inhérents à l'utilisation de fonctionnalités de type CPOE/CDSS, notamment dans des environnements médicaux plus complexes. Le CPOE/CDSS nécessite des adaptations continues de la paramétrisation, une surveillance étroite des exceptions générées par le système, la formation et l'accompagnement des utilisateurs. L'automatisation peut générer un faux sentiment de sécurité. Ce phénomène a été décrit par Han et al [102] au sein d'un hôpital académique pédiatrique du Michigan où une croissance de la mortalité a été observée de manière concomitante à l'implémentation d'un système de type CPOE/CDSS.
L'implémentation d'un système de type CPOE/CDSS est un projet continu qui évolue au cours des années. Son installation et sa configuration sont progressives ainsi que la stabilisation de l'outil avant de pouvoir en retirer les bénéfices escomptés. Plusieurs challenges sont à relever parmi lesquels, et non des moindres, celui de l'adoption du système par la communauté médicale. Parmi les facteurs déterminant une utilisation optimale de ce type de système, on peut citer :

- un encadrement permanent pour réduire la résistance au changement des cliniciens par rapport à leurs pratiques habituelles ;
- une paramétrisation optimale des outils du CPOE/CDSS afin d'éviter les alertes « fatigue » ;
- un investissement en développement et en formation ;
- l'interopérabilité à optimiser avec les systèmes connexes ;
- la compliance par rapport aux standards utilisés dans les CDSS.

L'amélioration de la qualité des soins et la réduction des évènements indésirables s'obtiennent au prix d'une gestion optimale de tous ces aspects et s'avèrent être un défi permanent. En 2013, Pelayo et al [103] ont analysé l'impact du CPOE sur la communication et la coopération entre médecins et infirmiers. Ils montrent l'importance des déterminants organisationnels sur la qualité de la coopération entre professionnels de santé, prédominante par rapport aux performances des systèmes d'information.

Tableau 7 - Interventions de type « CPOE/CDSS »

	Interven-tion isolée	**Détail des interventions**	**Tests ciblés**	**Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)**	**Impact financier**
[96]	Non	Suppression de tests déjà prescrits et ajout d'un commentaire Reflective test	AntiTPO et anti-TG	antiTPO : -45% antiTG : -61%	Non mentionné
[97]	Non	Alerte basée sur les délais de redondance	EUC (Electrolytes, urée, créatinine), CBC (hémogramme), LFT (fonction hépatique)	EUC : -0,2% (1h), -1,1% (12h), -1,8% (24h) CBC : -0,1% (1h), -1,2% (12h), -1,8% (24h) LFT : -0,2% (1h), +1,8% (24h), +4% (36h)	Non mentionné
[54]	Non	Reflective testing : culture urine si tigette positive	Sédiment urinaire et culture	-47% tests prescrits -54% cultures négatives	-75.000$/an
[38]	Non	Alerte basée sur un redosage prescrit endéans la semaine	Tous	Réduction globale : -38,5%	Non mentionné
[104]	Oui	Reflective testing	HCV PCR qualitatif et quantitatif	-59,4% de tests qualitatifs	Non mentionné
[105]	Oui	Liste d'indications de tests groupés par guidelines cliniques	Tous	Nb de prescriptions : NS Nb tests/prescription : -6,7%	-4% (break even investissement : 5 mois)
[43]	Oui	Alerte basée sur les délais de redondance	BNP	-21% BNP prescrits	Epargne : 92000$ par an
[106]	Oui	Propositions de prescription basées sur les guidelines spécifiques à la prise en charge des patients suspectés de thrombcytopénie induite par l'héparine	Anti-PF4, serotonin release assay	Réduction globale : -48,8%	Non mentionné
[107]	Oui	Suppression de tests jugés inappropriés dans le contexte clinique Ajout de tests sur base du contexte clinique (Calcium sérique)	Hard block : T4 libre, profil lipidique, bilirubine totale, HbA1C, ferritine, BNP, Acide folique, immunoglobulines, fer, PSA, facteur rhumatoïde, vitamine B12	-3544$ en ambulatoire -9825$ en hospitalier	Non mentionné

	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
			Adding test : calcium sérique		
[108]	Oui	Algorithmes basés sur les recommandations de la campagne "Choosing Wisely"	Panel routine	-45% tests inappropriés prescrits	Non mentionné
[109]	Oui	CPOE/CDSS pour guider prescripteur dans diagnostic infection C. Difficile	C. Difficile par PCR	PCR C. Difficile : -28% (surtout dans contexte prise laxatifs) Taux de résultats positifs : augmentation 1,2% vs 3,6%	Non mentionné
[110]	Oui	Alerte basée sur les délais de redondance	Calcium Magnésium NT-proBNP	Nb tests prescrits : -48% calcium, -39% magnésium, -28% NT-proBNP	54800$ épargnés
[111]	Oui	Suppression des analyses avec un délai de redondance de 24h	CBC, biochimie et coagulation routine	CBC : -33% Biochimie : -35% Coagulation : -48%	Non mentionné
[112]	Oui	Reflective testing : Suppression bilan thyroïdien en attente résultat TSH	Bilan thyroïdien	T4L : -81% T3L : -80% TG : -78% antiTPO : -73%	Non mentionné
[113]	Oui	Suppression de test (reflective testing), ajout seulement si test primaire pathologique	AST, bilirubine directe, PSA libre, T3libre, chlore	Réduction tests : -89%	Economie : -5,592 $/45 jours
[114]	Oui	Suppression de tests en se basant sur les délais de redondance (MRI : Minimum retesting Intervall) Possibilité d'override avec justification	Tous	-1,9% variable selon les tests	-2,3% charges annuelles labo
[115]	Oui	Suppression de tests basée sur les délais de redondance Algorithmes de rappels des indications cliniques	Antiépileptiques	-13% tests annulés -27% tests annulés pour redondance	Non mentionné
[116]	Oui	Alerte si analyse déjà prescrite et affichage de la date, heure et résultat antérieur	17 tests (HbA1C, VS, vitamine B12, fer, folate, lipides, panel respiratoire, TSH, vitamine D)	Réduction globale : -18% (9/17 : réduction significative)	Economie : 72.000$
[117]	Oui	Alerte si un des 18 tests déjà prescrit au cours du même séjour	Panel hépatite, anticardiolipin	Réduction de 54,5% tests prescrits (-39,6%	Non mentionné

	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
			es, facteur antinucléaire, résistance protéine C, ferritine, acide folique, Protéine S libre, G6PD, A1C, HIV, panel fer, lipides, lupus, APTT préop, protéine C, TSH, vitB12, VitD	à -77,8% selon test)	
[64]	Non	Guidelines introduites dans des algorithmes	CBC, BMP, Magnésium, Phosphore, fonction hépatique, coagulation, lactate, troponine	Réduction générale : -22% Réduction significative pour tests non routiniers : Magnésium et fonction hépatique Maintien diminution à 1 an malgré une légère augmentation p/r 2 mois	Non mentionné
[30]	Non	Suppression de tests sur base des délais de redondance	Electrolytes, urée, créatinine, glucose, calcium, magnésium, phosphore, ALT/AST, ALP, Tbil, DBil, CBC, tps thrombine, PTT, INR, sédiment urinaire, protéines totales, albumine, immunoglobulines	Diminution globale : -9% surtout BMP(Na, K, Cl, CO2, urée, créatinine, glucose) et CBC, pas significatif pour les autres paramètres	Non mentionné
[36]	Non	Algorithmes de prescription	C. Difficile	-16% nb échantillons reçus après algo	Non mentionné
[31]	Non	Algorithmes de prescription	Tests routine	Non mentionné	-39,9%

	Interven-tion isolée	Détail des interventions	Tests ciblés	Efficacité (mesurée sur le nombre de tests prescrits)	Impact financier
[32]	Non	Suppression de tests déjà prescrits	Tous (surtout CKMB, T4 et IT4L, T3L, T4L)	CKMB : -98% IT4L : -97% T3L : -41% T3Up : -52% RT3 : -14% T4L : +11%	Gain : 100.000 $
[65]	Non	Suppression de tests sur base des délais de redondance	HbA1c	-3,3% HbA1c prescrits	-145.422$
[98]	Non	Reflex testing : panel respiratoire seulement si influenza négatif Modification de la place du test panel respiratoire dans la hiérarchie des tests de labo	Virus influenza Panel virus respiratoire	-71% tests prescrits	-1.259.000 $/an
[45]	Oui	Délai de redondance Indications cliniques non respectées engendrent un pop-up	Albuminurie, BNP, CRP, Ferritine, folate, A1c, bilan lipidique, procalcitonine, PSA, électrophorèse protéines, TSH, vitamine B12	Tests prescrits : -17% Tests avec alerte : -77%	-12,8%
[118]	Oui	Alerte sur prescription PAP en-dehors des tranches âge généralement acceptées	PAP	-37% < 21ans -12,5% > 70 ans	Non mentionné
[100]	Oui	Alerte si prescription simultanée, encourage à choisir CRP	CRP VS	-50%	980.000 à 1.300.000 $ épargnés
[101]	Oui	Suppression des tests si hospitalisation > 3 jours Possibilité override par appel labo	Culture de selles Recherche de parasites	Culture de selles : -49,1% Parasites : -54,1%	8.108$
[60]	Oui	Alerte pour dissuader de prescrire la transferrine au profit de TIBC	Transferrine et saturation	Compliance avec alerte : 93,4% des cas	22.504.116$
[76]	Non	Education : séminaires, mails et posters sur les indications de prescription T4L et T3L CPOE/CDSS : dosage T4L réaslié uniquement si TSH pathologique T3L : dosage uniquement sur justification clinique	T4L T3L	Education : -13,3% CPOE/CDSS : -24,3% Global : -34,4%	16.057 $ canadiens

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Juskewitch et al [100] ont ciblé la prescription concomitante des dosages de vitesse de sédimentation et de CRP au sein d'une communauté de soins prenant en charge des patients hospitalisés et ambulants du réseau de soins de la Mayo Clinic (Rochester, USA). Ils ont ainsi utilisé une règle déclenchant une alerte lorsqu'un dosage de CRP et de vitesse de sédimentation étaient prescrits dans une même session. Cette règle générait un pop-up incitant le prescripteur à choisir un dosage de CRP isolé. Cet algorithme a prouvé son efficacité par une réduction de 42 % des prescriptions concomitantes CRP/vitesse de sédimentation (28,5 % versus 16,4 % respectivement en pré et post-intervention). Face à ces résultats encourageants et relativement simples à mettre en œuvre sans compromettre la qualité des soins, les auteurs ont appliqué leurs observations à des données issues de centres de santé tertiaires (Floride, Arizona et Minnesota) et d'une population couverte par des assurances complémentaires. L'économie potentielle s'élevait à près de 43.000 tests annuels de vitesse de sédimentation non réalisés dans les centres de santé tertiaires et à une épargne estimée à 1.000.000 $ dans la population couverte par des assurances commerciales.

Pour limiter l'impact des redosages jugés inappropriés, Lippi et al [45] ont utilisé les fonctionnalités du CPOE pour cibler les re-testings de 15 paramètres courants. Ainsi, lorsqu'un test était represcrit dans un délai inférieur à celui habituellement admis par les recommandations par rapport au résultat précédent, un pop-up d'alerte était émis laissant le choix d'annuler ou de maintenir la prescription. Cette étude menée en Italie dans un hôpital académique de 1200 lits ciblait principalement les prescriptions concernant des patients hospitalisés. De manière générale, 22 % des prescriptions ont généré une alerte, parmi lesquels 77 % ont conduit à une annulation de la prescription par le clinicien. Parmi les tests ciblés, la CRP, les immunoglobulines, le cholestérol, la TSH, le PSA, la vitamine B12, l'acide folique et la ferritine étaient les plus concernés avec plus de 75 % des alertes. Cette étude montre le potentiel d'économie (estimé à 12,8 % dans cet exemple) mais souligne également le besoin, pour en assurer l'efficacité et la pérennité, d'indiquer clairement la raison pour laquelle l'alerte se déclenche, et de permettre le maintien de la prescription en dépit des règles si le prescripteur le juge nécessaire (maintien de la liberté de prescription).

Les microbiologistes ont été les premiers défenseurs d'une rationalisation de l'utilisation des tests de laboratoire. Parmi les exemples les plus évidents, on peut citer le peu d'intérêt des cultures pour la recherche de germes entéropathogènes et la recherche de parasites chez des patients présentant des diarrhées et hospitalisés

depuis plus de trois jours, à l'exception des patients de plus de 65 ans, neutropéniques ou infectés par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humain). Ainsi, Nikolic et al [101] ont implémenté, en utilisant le système informatique Epic, une règle supprimant les prescriptions de recherche de parasites ou de cultures de selles chez des patients présentant des diarrhées et hospitalisés depuis plus de 3 jours, hors recherche de *Clostridium Difficile*. La suppression des tests était notifiée au prescripteur qui avait toutefois la possibilité de contacter le laboratoire pour outrepasser cette règle en justifiant l'intérêt médical de la prescription. Les auteurs ont observé une réduction significative de 54,1 % des prescriptions réalisées chez les patients hospitalisés de plus de trois jours pour la recherche de parasites et de 49,1 % pour les cultures de selles. Par ailleurs, les auteurs ont enregistré une diminution du nombre d'échantillons de selles positifs prescrits chez les patients hospitalisés de plus de trois jours (4,4 % à 0,0 %). Ils avancent un possible comportement d'anticipation de la part des prescripteurs pour expliquer cette réduction.

L'approche de Pleotis Howell et al [118] consistait à utiliser une alerte, basée sur les recommandations de l'American College of Obstetrics and Gynecology's, décourageant la prescription du Pap test chez les femmes de moins de 21 ans ou de plus de 71 ans. Les auteurs ont appliqué cette règle dans des cliniques de soins de santé primaires de Californie. Les résultats obtenus montrent une réduction de la prescription du Pap test plus importante pour la population des jeunes filles (moins de 21 ans) avec une prescription de 2,7 à 1,4 Pap tests dans cette population pour 100 Pap tests dans la population des 21-71 ans en comparaison à une diminution moindre de 2,4 à 2,0 Pap tests pour la population des femmes de plus de 71 ans. Cette différence est attribuée au fait que, lorsqu'un Pap test est positif entre 21 et 71 ans, il faut poursuivre le dépistage au-delà de 71 ans. Ces résultats encourageants montrent que l'application d'une alerte permet une meilleure compliance aux recommandations des sociétés savantes. Elles évitent ainsi des tests de suivi non nécessaires qui créent un stress potentiel pour les patientes et des frais inutiles pour la collectivité.

Une étude ciblant le bilan martial a été menée par Huang et al [60] au sein du Massachussets General Hospital à Boston en utilisant Epic. Les auteurs ont implémenté une règle déclenchée, sans exception, lors de toute prescription de transferrine concomitante à celle du fer et de la TIBC (Total Iron Binding Capacity) sur base de leur conviction qu'une confusion entre des tests au nom analogue ou aux indications similaires était à l'origine d'une sur-prescription importante. Cette règle déclenche un pop-up encourageant le prescripteur à, soit modifier la prescription de transferrine au profit d'un dosage de fer et de TIBC, ou de maintenir la prescription moyennant une justification. Les résultats obtenus montrent une compliance à la règle de 93,4 %. Parmi les raisons invoquées pour le maintien des

6,6 % de prescriptions de transferrine, on retrouve des indications (anémie, hémochromatose) qui ne justifient pas cette prescription concomitante.

EFFICACITÉ DES INTERVENTIONS : QUE PEUT-ON EN DÉDUIRE ?

Face à la grande diversité des approches utilisées par les auteurs sélectionnés dans la « scoping review », il est apparu nécessaire de pouvoir déterminer les interventions les plus efficaces en termes de rationalisation de la prescription. La Figure 7 représente l'efficacité des interventions en fonction du type d'approche utilisée par les auteurs. A chaque point correspondant à un article est associé un code couleur permettant de rendre compte de l'efficacité (rouge : < 25 % d'efficacité, orange : 25-50 %, vert pâle : 50-75 %, vert foncé : 75-90 % et violet : > 90 %). Les cercles qui se chevauchent représentent la combinaison de plusieurs types d'intervention appliqués simultanément ou de façon phasée.

La combinaison de plusieurs interventions est-elle liée à une plus grande efficacité?

Pour répondre à cette question, l'évaluation de l'efficacité en se basant seulement sur la variation du nombre de tests prescrits avant et après l'intervention ne suffit pas. En effet, dans l'étude d'Escovedo et al [98] ciblant la prescription des panels de virus respiratoires et du virus de l'Influenza, les auteurs ont implémenté des mesures de deux types, CPOE en modifiant l'ordre d'apparition des tests lors de la prescription et CPOE/CDSS en introduisant du « reflective testing » et la prescription du panel de virus respiratoires uniquement lorsque la recherche du virus de l'Influenza est négative. Dans cette approche globale, l'efficacité mesurée correspond à une diminution de 71% de la prescription du panel de virus respiratoires. Cependant, on ne peut pas déterminer quelle part est liée aux interventions de type CPOE ou de type CPOE/CDSS et dès lors, en conclure que certains types de mesures sont plus efficaces que d'autres. Par contre, dans l'étude de Gilmour et al [76] ciblée sur le bilan thyroïdien (efficacité globale de 34%), les interventions de type éducation démontrent une efficacité de 13% alors que le « reflective testing » implémenté par la suite permet une réduction de 24% du nombre de tests T4L prescrits. Cette approche par phase permet de mieux isoler l'impact de chaque intervention.

Cependant, en adoptant une approche multi-interventions, on vise à augmenter l'efficacité globale des mesures, la Figure 7 montre que ce n'est pas toujours le cas.

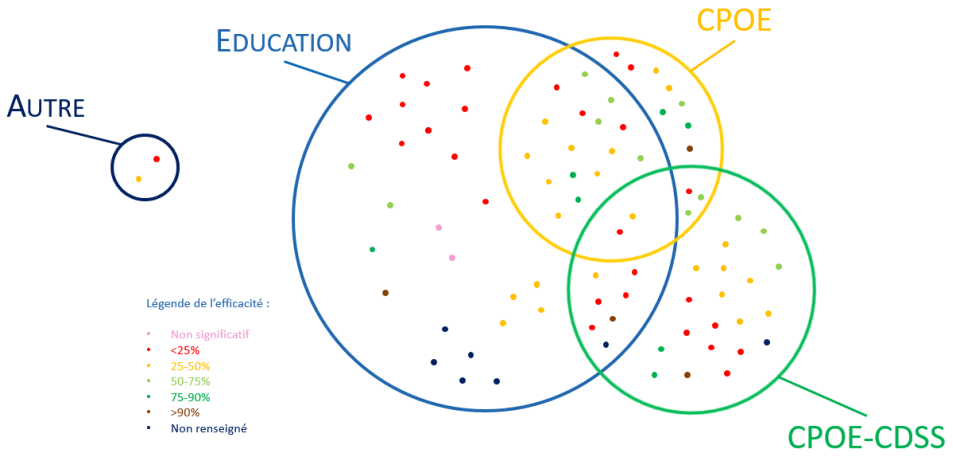


Figure 7 - Représentation de l'efficacité des interventions selon le type d'intervention. L'efficacité est déterminée par une comparaison du nombre de tests prescrits avant et après l'intervention.

CHOIX DES INDICATEURS

Afin d'évaluer l'efficacité des interventions, le choix d'un indicateur commun aux études sélectionnées a été porté sur le nombre de tests prescrits. Cependant, en analysant plus finement la pertinence de cet indicateur, il s'avère qu'il présente des limites liées au contexte auquel il s'applique. En effet, dans le, trois études réalisées dans des contextes très différents sont comparées. L'étude de Thakkar et al [80] cible un grand volume de tests et est réalisée dans un contexte très large. Cependant, elle ne démontre qu'une efficacité inférieure à 10 % en termes de nombre de tests prescrits mais une efficacité financière non négligeable à l'échelle d'une institution hospitalière (-6,33 $/patient/jour, évalué en coût de production). Goetz et al [29] ont une approche ciblée uniquement sur le dosage des folates sériques. L'efficacité des interventions dans les services de médecine interne est très importante (-87 % de folates prescrits) mais a nettement moins d'impact en termes financiers (-26000 $/an).

Tableau 8 - Impact du protocole des interventions et du contexte dans lequel elles se déroulent sur l'efficacité estimée en nombre de tests prescrits ou en termes financiers.

	Thakkar, 2015, US	Goetz, 2019 US	Brady, 2017, Irlande
Intervention	Education : flyers, mails	Education : séminaires, feedback personnalisé CPOE : suppression prescriptions couplées	Education : flyer, séminaire CPOE : pop-up résultat antérieur
Tests concernés	Biologies quotidiennes (CBC, BMP)	Folates sériques	CBC, biochimie, coagulation
Population	Tous y compris le nursing	Médecine interne, contexte hospitalier	Gériatres – Patients transférés entre institutions hospitalières
Efficacité (nb tests)	< 10 % (I)	- 87 % (IV)	> 90 % (IV)
Efficacité (financière)	-6,33 $/patient/jour (coût production)	-26000 $/an (remboursement)	-13500 € (coût production) 700.000 – 2 900 000 € (extrapolation)

Dès lors, il est important de choisir, lors de l'élaboration des interventions, des indicateurs pertinents permettant de rendre compte de l'efficacité des mesures. Le Tableau 9 présente quelques exemples d'items utilisés comme indicateurs secondaires dans les études incluses dans la « scoping review ». Certains indicateurs permettent d'évaluer l'efficacité des mesures en termes plus cliniques et leur impact pour le patient (nombre de nouveaux diagnostics, taux de positivité, etc.). D'autres sont davantage liés aux processus du laboratoire (délai de réponse (TAT : Turn Around Time), nombre de tests ajoutés, etc.)

Tableau 9 - Exemples d'indicateurs utilisés pour mesurer l'impact d'interventions de "Prescrire juste"

Types d'indicateurs		Référence
Financier	Nombre de tests	Janssens, 2015
	Valeur « B »	Fillée, 2018
	Coût de production	Erard, 2018
Qualité des soins	Anémie iatrogène	Erard, 2018 (volume de sang/patient/mois)
	Durée de séjour	Yilmaz, 2016
	Réadmission à x jours	Corson, 2015
	Transfert en soins intensifs	McDonald, 2017
	Mortalité	Silvestri, 2016
	Nombre de nouveaux diagnostics	Salinas, 2016
	TAT labo, Temps d'attente en salle d'urgences	Nazerian, 2017
Qualité	Compliance vis-à-vis de l'intervention	Amin, 2019
	Satisfaction du prescripteur	Gilmour, 2016
	Taux de positivité	Scott, 2020
	Nombre d'ajouts de tests (add-on)	Nazerian, 2017
	Taux d'alerte contourné	Moyer, 2016

NOTRE EXPÉRIENCE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Tout au long de ce travail de thèse, plusieurs expériences ont été réalisées au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc. Le Tableau 10 reprend les expériences réalisées en y mentionnant les différents éléments à prendre en considération pour comprendre l'intervention mais surtout le contexte dans lequel elle est appliquée.

Tableau 10 - Expérience du "Prescrire juste" au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc

	Elément déclencheur du projet	Intervention	Cible	Contexte	Prescripteurs	Indicateurs
Cholectystectomie (Fillée, 2018)	Dépassement des montants de référence	Education (staff, benchmarking) CPOE (panel d'analyses)	Procédure	Hospitalier incluant salle d'urgences	Chirurgiens digestifs	Montants de référence Compliance au panel de tests défini
Vitamine B12/Macro-B12 (Soleimani, 2020)	Taux d'anomalie des résultats de vitamine B12	CPOE/CDSS (reflective testing) Autre (laboratoire)	Test	Hospitalier et ambulatoire	Tous	Nb ajouts de macro-B12 Taux de positivité de macro-V12
Screening toxicologique en salle d'urgences	Réorganisation des activités du laboratoire de toxicologie	Education (formation, staff) CPOE (bon de prescription)	Procédure/ groupe de tests	Urgences	Urgentistes	Nb de screenings toxicologiques complets prescrits Nb de prescriptions de toxicologie Nb de tests qualitatifs Taux de mortalité
Accouchement par voie basse	Dépassement des montants de référence	Education (benchmarking)	Procédure	Hospitalier	Obstétriciens	Nb de tests prescrits Montants de référence
Bilirubine totale/bilirubine directe	Nombre de dosages de bilirubine directe sans valeur ajoutée	CPOE (reflex testing) CPOE/CDSS (reflective testing)	Test	Hospitalier et ambulatoire	Tous	Nb de dosages de bilirubine directe
Maladie cœliaque	Staff	Education (staff, indications) CPOE (création panel de tests : alignement des pratiques) CPOE/CDSS : reflective testing (critères de remboursement)	Pathologie	Ambulatoire	Gastroentérologues pédiatriques	Nb tests prescrits Valeurs « B » de la prescription Compliance au panel de tests

Pour justifier les motivations qui poussent à implémenter des outils de « Prescrire juste » afin de rationaliser la prescription de tests de laboratoire, plusieurs éléments déclencheurs peuvent être à l'origine de la réflexion parmi lesquels on peut citer :

- Une raison financière telle que le dépassement des montants de référence ;
  Exemple : l'implémentation d'un panel de tests pour la prise en charge de la cholécystectomie par voie laparoscopique [119]

- L'observation d'un taux anormalement élevé de résultats anormaux pour un test donné amenant à prescrire d'autres analyses ou examens pour comprendre ces résultats anormaux ;
  Exemple : le dosage de la vitamine B12 et l'impact de la macro-vitamine B12 [120]

- Une réorganisation au sein des activités de laboratoire et l'intégration de nouvelles techniques de dosages ;
  E*xemple : réorganisation des activités du laboratoire de toxicologie clinique et impact sur les activités de la salle d'urgence*

- Des tests réalisés sans valeur ajoutée et l'utilisation de règles de « reflex testing » pour y remédier ;

Exemple : dosage de la bilirubine directe uniquement lorsque le taux de bilirubine totale est anormal et qu'une prescription spécifique de bilirubine directe est réalisée

- Des séminaires ayant pour thème le « Prescrire juste » qui aboutissent à une harmonisation des pratiques entre médecins d'un même service.
  Exemple : le suivi des patients souffrant de maladie cœliaque au sein du service de gastroentérologie pédiatrique.

DISCUSSION

L'utilisation inappropriée des ressources des soins de santé, le non-respect des recommandations cliniques ou encore l'insuffisance de personnalisation des soins sont des défis majeurs impactant la qualité des prises en charge et les coûts liés aux soins. Cette observation s'applique à tous les systèmes de santé dans le monde.

L'utilisation inappropriée des ressources concerne tous les domaines des activités de soins. Le monde des laboratoires cliniques en est un exemple, celui des pharmacies ou des examens médicotechniques en sont d'autres. Il importe de souligner que le caractère inapproprié n'est pas synonyme de sur-prescription uniquement mais s'applique également à la sous-prescription, plus difficile à identifier, à corriger.

IMPACT DE LA PRESCRIPTION INAPPROPRIÉE DES TESTS DE LABORATOIRE

Les principaux impacts du phénomène « prescription inappropriée » ont été résumés dans l'introduction. Il est très important de souligner qu'ils touchent tous les intervenants du processus « analyses de laboratoire » du prescripteur au patient. Ses impacts sont des gaspillages de toute nature qui jalonnent le circuit des échantillons et des résultats.
D'une façon générale, la prescription inappropriée peut conduire à une forme du syndrome d'Ulysse décrit par Naugler [84]. En effet elle augmente la probabilité de générer des résultats faussement anormaux avec des répercussions psychologiques pour le patient et financières pour lui et la sécurité sociale. Il importe donc de tenir compte, au moment de la prescription, de la probabilité que le résultat ait une valeur ajoutée réelle dans la prise en charge du patient en fonction du contexte clinique spécifique.
Des recommandations visant à réduire la fréquence des prescriptions de tests de laboratoire dans les unités de soins intensifs ont été émises par des sociétés savantes aux Etats-Unis dans le cadre d'une campagne Choosing Wisely [121].
Les propositions de ce groupe de travail se déclinent en cinq recommandations, applicables à d'autres contextes d'hospitalisation :

1. Au moment de la prescription, **s'interroger** : « ces tests de laboratoire sont-ils réellement nécessaires ? » ;
2. **Ne pas prescrire** sur une **base systématique** mais plutôt en réponse à des questions cliniques spécifiques ;
3. Prescrire lorsque la situation clinique du patient se **stabilise**, après une transfusion ou une supplémentation en électrolytes par exemple ;

4. **Réévaluer** régulièrement le contenu des **panels** utilisés au quotidien et supprimer les tests pour lesquels le **délai de redondance** est inapproprié (aPTT journalier, lactate, peptides natriurétiques, enzymes hépatiques) ;
5. **Former** tous les intervenants aux spécificités des tests de laboratoire.

RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE « PRESCRIRE JUSTE »

Le laboratoire doit prendre l'initiative de promouvoir les stratégies d'optimisation de la prescription. Ces stratégies peuvent associer un axe global (catalogue des analyses disponibles en hospitalisation) et des axes ciblés. La cible d'une intervention « Prescrire juste » est très variable. Il peut s'agir d'une analyse isolée [79] [74], d'un groupe d'analyses [51] mais aussi d'une procédure [119], d'un contexte d'hospitalisation [122], d'un type de patient [79]. Ces éléments peuvent être combinés.

Le laboratoire doit prendre en charge la mise en application du « Prescrire juste »: phases d'audit, participation directe à l'implémentation des algorithmes dans les systèmes CPOE/CDSS disponibles (délai de redondance), validation des panels de prescriptions avant leur mise en application, monitoring des modifications décidées, formation aux recommandations internationales ou nationales, etc. [46].

Le laboratoire doit sélectionner des analyses mises à la disposition des prescripteurs. Il est de sa responsabilité de retirer du catalogue les analyses obsolètes, de limiter la prescription de certains nouveaux biomarqueurs à des prescripteurs avertis.

En hospitalisation, le laboratoire doit proposer un catalogue limité de paramètres tout en permettant un accès à une liste globale si nécessaire. Ce modèle de type « formulaire hospitalier » existe déjà pour les médicaments. C'est le seul moyen de contrôler, autant que possible, la forfaitarisation progressive de la biologie clinique en hospitalisation. Ceci est particulièrement important dans les hôpitaux ayant une responsabilité d'enseignement. Willis [51] rapporte d'ailleurs des variations saisonnières des profils de prescription liées au changement des équipes de résidents dans une institution hospitalière. La prescription via un catalogue restreint est rendue possible au travers des fonctionnalités de CPOE. Cet outil facilite la sensibilisation et la pérennité des actions.

RÔLE DES PRESCRIPTEURS

L'implication des utilisateurs avant toute implémentation de règles de type CPOE/CDSS est un prérequis. Szymanski [117] montre que les médecins du cadre sont généralement plus compliants aux alertes que les médecins en formation, le

personnel infirmier y étant le plus résistant. Sur base de ces observations, la compliance varie en fonction du moment où l'alerte se manifeste. Un pic de compliance est atteint quatre jours après l'admission puis diminue. Leung et al [78] ne partagent pas cette observation. Pour eux, l'impact observé par la mise en place d'un séminaire hebdomadaire ciblé sur les recommandations de prescription, (thyroïde, vitamine D, hépatite B, HIV…) destiné aux assistants en formation, risque de ne pas être atteint avec des cliniciens plus expérimentés.

Certains auteurs ont évalué la perception des médecins face à la mise en place de systèmes CPOE/CDSS en utilisant des échelles (hiérarchie modifiée de Kirkpatrick's [77] ou l'échelle de Likert [76]). Dans l'étude de Meyer et al [77], les médecins reconnaissent l'intérêt de ces outils à titre personnel. Dans l'étude de Gilmour [76], dont l'objectif est de réduire la prescription de T3L et T4L, 80 % des médecins expriment une satisfaction supérieure ou égale à sept sur l'échelle de Likert dont le maximum est dix.

RECOMMANDATIONS D'IMPLÉMENTATION D'UNE STRATÉGIE DU « PRESCRIRE JUSTE »

Sur base de notre expérience et des données de la littérature, nous proposons 9 recommandations :

1. Développer une stratégie du « Prescrire juste » doit être un axe stratégique pour le laboratoire voire l'institution hospitalière. Les actions isolées, menées en dehors d'une stratégie départementale ou institutionnelle sont peu rentables ;
2. Identifier les interventions à prioriser sur base de données statistiques (Evidence Based) ;
3. Mettre en place des tandems clinicien/biologiste dont chaque membre a la légitimité nécessaire pour être l'ambassadeur des projets décidés auprès de ses pairs ;
4. Ne pas entamer une intervention s'il n'y pas de répondant clinique même si l'intervention semble prometteuse en termes de bénéfices qualitatifs et/ou quantitatifs sur base des données de reporting disponibles ;
5. Maîtriser les outils informatiques utilisés. Le CPOE et le CDSS sont des outils puissants qui doivent être étroitement monitorés. Des dérives tant quantitatives [105], [99] que qualitatives [102] sont décrites ;
6. Développer d'emblée des outils de monitoring de type volumétrie, alerte fatigue, respect des limites d'accès aux analyses, profil des prescripteurs (médecins en formation versus médecin du cadre, infirmiers) ;
7. Partager les indicateurs de résultats lors de réunions de feedback intégrées à des réunions de staff, de préférence en inter-métiers. Le « Prescrire juste » peut inciter à une modifier les processus organisationnels locaux ;

8. Former, enseigner et développer des outils de support aux formations adaptés aux contextes ciblés ;
9. Participer à des cours, des travaux pratiques durant le cursus universitaire de médecins pour que cette notion de « Prescrire juste » soit progressivement comprise et intégrée aux démarches de prises en charge.

CONCLUSIONS

Depuis plus de 40 ans, la fréquence des publications décrivant des interventions ciblant la prescription des analyses de laboratoire est en croissance.

Nous avons analysé en détail 83 publications au terme d'un processus de sélection en trois étapes. Ces publications décrivent des interventions ayant pour but de réduire le volume de prescriptions d'un paramètre ou d'un groupe de paramètres de biologie clinique dans des contextes variables (hospitalisation classique, soins intensifs, pédiatrie, ambulatoire, urgences, etc.). Toutes les interventions aboutissent, au moins temporairement, à une réduction du volume de prescription. Les organisations antérieures à la mise en place des interventions ne sont pas décrites ce qui peut impacter l'amplitude de l'effet mesuré.

En résumé, la formation joue un rôle central. Les populations ciblées par ces formations sont principalement les médecins hospitaliers. Les interventions ciblant un nombre réduit de tests (moins de cinq) et associant plusieurs stratégies (éducation, CPOE, CPOE/CDSS) ont le plus d'impact en termes de volume.
Les impacts financiers directs sont régulièrement évalués mais les coûts cachés liés à l'implémentation d'une stratégie de « Prescrire juste » ne sont pas décrits.
L'hétérogénéité entre les interventions est importante et les périodes de suivi sont courtes. Ceci pose donc la question de la transférabilité des interventions décrites et de leurs résultats dans un autre contexte mais aussi de leur pérennité.
La mise en place d'une politique du « Prescrire juste » repose essentiellement sur une volonté institutionnelle et une collaboration structurée, étroite entre les biologistes et les cliniciens. Les difficultés inhérentes à la gestion du changement ne doivent être sous estimées.

Dans la mise en place du « Prescrire juste », le laboratoire a une responsabilité d'initiative, de formation et de contrôle.

RÉFÉRENCES

[1] J. Cadamuro, M. Ibarz, M. Cornes, M. Nybo, E. Haschker-Becher, A. von Meyer, G. Lippi et A.-M. Simundic, «Managing inappropriate utilization of laboratory resources,» *Diagnosis,* vol. 6, n° %11, pp. 5-13, 2019.

[2] R. Forsman, «The value of the laboratory professional in the continuum of care,» *Clinical leadership & Management review,* vol. 16, n° %16, pp. 370-373, 2002.

[3] A. Ngo, P. Gandhi et W. G. Miller, «Frequency that Laboratory Tests Influence Medical Decisions,» *The journal of Applied Laboratory Medicine,* vol. 1, n° %14, pp. 410-414, 2017.

[4] D. A. Armbruster, D. R. Overcash et J. Reyes, «Clinical Chemistry Laboratory Automation in the 21st Century Amat Victoria curam (Victory loves careful preparation),» *The clinical biochemist reviews,* vol. 35, n° %13, pp. 143-153, 2014.

[5] A. J. Kone Pefoyo, S. E. Bronskill, A. Gruneir, A. Calzavara, K. Thavom, Y. Petrosyan, C. J. Maxwell, Y. Bai et W. P. Wodchis, «The increasing burden and complexity of multimorbidity,» *BMC Public Health,* vol. 415, pp. 1-11, 2015.

[6] M. E. Green, W. Hogg, C. Savage, S. Johnston, G. Russell, R. L. Jaakimainen, R. H. Glazier, J. Barnsley et R. Birtwhistle, «Assessing methods for measurement of clinical outcomes and quality of care in primary care practices,» *BMC Health Services Research,* vol. 12, n° %1214, pp. 1-12, 2012.

[7] M. Plebani, «Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories,» *Clinical chimica acta,* vol. 333, n° %12, pp. 131-139, 2003.

[8] T. A. Gray, A. J. McLeod et A. H. Bignell, «Future of the pathologists in an era of technological change and cost containment,» *British Medical Journal,* vol. 294, p. 902, 1987.

[9] A. A. Fryer et W. S. Smellie, «Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit,» *Journal of Clinical Pathology,* vol. 66, n° %11, pp. 62-72, 2013.

[10] G. Lippi, C. Bovo et M. Ciaccio, «Inappropriateness in laboratory medicine: an elephant in the room?,» *Annals of translational medicine,* vol. 5, p. 82, 2017.

[11] J. Perez-Jauregui, A. M. Gonzalez-Cardel, G. Olay-Fuentes, A. Reza-Albarran, R. Mehta et C. Aguilar-Salinas, «Inclusion of educational messages in laboratory reports aids to complete diagnostic workup of hyperglycemia,» *Diabetes Care,* vol. 31, n° %15, pp. 882-883, 2008.

[12] M. Salinas, M. Lopez-Garrigos, E. Flores et C. Leiva-Salinas, «Glycated hemoglobin: A powerful tool not used enough in primary care,» *Journal of Clinical Laboratory Analysis,* vol. 32, n° %13, p. e22310, 2018.

[13] M. Salinas, E. Flores, M. Lopez-Garrigos et C. Leiva-Salinas, «Laboratory test inappropriateness: lessons revisited and clarified in seven questions,» *Journal of Laboratory and Precision Medicine,* vol. 3, n° %134, pp. 1-14, 2018.

[14] P. Whiting, M. Toerien, I. de Salis, J. A. Sterne, P. Dieppe, M. Egger et T. Fahey, «A review identifies and classifies reasons for ordering diagnostic tests,» *Journal of clinical epidemiology,* vol. 60, pp. 981-989, 2007.

[15] J. Reiling, «100 years ago: the laboratory in diagnosis,» *JAMA,* vol. 297, p. 538, 2007.

[16] T. O. Lofstgard et R. Kashyap, «Clinicians role in reducing laborder frequency in ICU settings,» *Journal of perioperative and critical intensive care nursing,* vol. 2, n° %11, pp. 1-2, 2016.

[17] Y. Erard, R. Del Giorno, A. Zasa, S. De Gottardi, R. Della Bruna, F. Keller, L. Clivio, A. Greco, O. Giannini et L. Gabutti, «A multi-level strategy for a long lasting reduction in unnecessary laboratory testing: A multicenter before

and after study in a teaching hospital network,» *International Journal of Clinical Practice,* vol. 73, pp. 1-8, 2019.

[18] J. W. O'Sullivan, S. Stevens, R. Hobbs, C. Salisbury, P. Little, B. Goldacre, C. Bankhead, J. K. Aronson, R. Perera et C. Heneghan, «Temporal trands in use of tests in UK primary care, 2000-15: retrospective analysis of 250 million tests,» *The British Medical Journal,* vol. 363, p. k4666, 2018.

[19] R. B. Fetter, Y. Shin, J. L. Freeman, R. F. Averill et J. D. Thompson, «Case mix definition by diagnosis-related groups,» *Medical Care,* vol. 18, n° %12 Suppl, pp. 1-53, 1980.

[20] P. Rumrill, S. Fitzgerald et W. Merchant, «Using scoping literature reviews as a means,» *Work,* vol. 35, pp. 399-404, 2010.

[21] H. Arksey et L. O'Malley, «Scoping review : Towards a methodological framework,» *International Journal of Social Research Methodology,* vol. 8, n° %11, pp. 19-32, February 2005.

[22] M. D. Peters, C. M. R. Godfrey, H. B. Khalil, P. McInerney, D. Parker et C. B. Soares, «Guidance for conducting systematic scoping reviews,» *International Journal of Evidence-Based Healthcare,* vol. 13, n° %13, pp. 141-146, 2015.

[23] R. Srivastava, W. A. Bartlett, I. M. Kennedy, A. Hiney, C. Fletcher et M. J. Murphy, «Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests,» *Annals of Clinical Biochemistry,* vol. 47, pp. 223-227, 2010.

[24] I. Abdullah, A. Jafta et Z. Chapanduka, «The impact of physician education regarding the importance of providing complete clinical information on the request forms of thrombophilia-screen tests at Tygerberg hospital in South Africa,» *Plos One,* pp. 1-11, 2020.

[25] J. Y. Carter, O. E. Lema, M. W. Wangai, C. G. Munafu, P. H. Rees et J. A. Nyamongo, «Laboratory testing improves diagnosis and treatment outcomes in primary health care facilities,» *African Journal of Laboratory Medicine,* vol. 1, n° %11, p. 8, 2012.

[26] D. M. Kobewka, P. E. Ronksley, J. A. McKay, A. J. Forster et C. van Walraven, «Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review.,» *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* vol. 53, n° %12, pp. 157-183, 2015.

[27] J. Dhanani, A. Barnett, J. Lipman et M. Reade, «Strategies to reduce inappropriate laboratory blood test orders in intensive care are effective and safe: a before-and-after quality improvment study,» *Anaesthesia and Intensive Care,* vol. 46, n° %13, pp. 313-320, 2018.

[28] R. Strauss, A. Cressman, M. Cheung, A. Weinerman, S. Waldman, E. Etchells, A. Zahirieh, P. Tartaro, J. Rezmovitz et J. Callum, «Major reductions in unnecessary aspartate aminotransferase and blood urea nitrogen tests with a quality improvement initiative,» *BMJ Quality Safety,* vol. 28, n° %110, pp. 809-816, 2019.

[29] C. Goetz, J. Di Capua, I. Lee, S. Narula, S. Zarrin, J. Poeran et H. Cho, «A student-led, multifaceted intervention to decrease unnecessary folate ordering in the inpatient setting,» *Journal of Healthcare Quality,* vol. 41, n° %15, pp. e54-e60, 2019.

[30] B. M. Wertheim, A. J. Aguirre, R. P. Bhattacharyya, J. Chorba, A. P. Jadhav, V. B. Kerry, E. A. Macklin, G. Motyckova, S. Raju, K. Lewandrowski, D. P. Hunt et D. E. Wright, «An educational and administrative intervention to promote rational laboratory test ordering on an academic general medicine service,» *The American Journal of Medicine,* vol. 130, n° %11, pp. 47-53, 2017.

[31] X. Thompson, M. B. Sullivan, P. Mathura, A. Wong, J. Crawford et W. Sia, «Implmentation of a clinical decision laboratory ordering algorithm for preeclampsia: A quality impromvment initiative,» *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada,* vol. 42, n° %110, pp. 1223-1229, 2020.

[32] R. Harb, D. Hajdasz, M. Landry et S. Sussman, «Improving laboratory test utilisation at the multihospital Yale New Haven Health System,» *British Medical Journal Open Quality,* vol. 8, pp. 1-9, 2019.

[33] S. Miyakis, G. Karamanof, M. Liontos et T. Mountokalakis, «Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy,» *Postgraduate Medical Journal,* vol. 82, pp. 823-829, 2006.

[34] G. Prat, M. Lefevre, E. Nowak, J.-M. Tonnelier, A. Renault, E. L'Her et J.-M. Boles, «Impact of clinical guidelines to improve appropriatyeness of laboratory tests and chest radiographs,» *Intensive Care Medicine,* vol. 35, n° %16, pp. 1047-1053, 2009.

[35] C. Minerowicz, N. Abel, K. Hunter, K. C. Behling, E. Cerceo et C. Bierl, «Impact of weekly feedback on test ordering patterns,» *The American Journal of Managed Care,* vol. 21, n° %111, pp. 763-768, 2015.

[36] I. Thompson, C. Lavelle et L. Leonard, «An evaluation of the effectiveness of an algorithm intervention in reducing inappropriate faecal samples sent for Clostridum difficile testing,» *Journal of Infection Prevention,* vol. 17, n° %16, pp. 278-286, 2016.

[37] B. Clouzeau, M. Caujolle, A. San-Miguel, J. Pillot, N. Gazeau, C. Tacaille, V. Dousset, F. Bazin, F. Vargas, G. Hilbert, M. Molimard, D. Gruson et A. Boyer, «The sustainable impact of an educational approach to improve the appropriatness of laboratory test orders in the ICU,» *Plos One,* pp. 1-12, 2019.

[38] F. M. Yilmaz, R. Kahveci, A. Aksoy, E. Ozer Kucuk, T. Akin, J. L. Mathew, C. Meads et N. Zengin, «Impact of laboratory test use strategies in a Turkish hospital,» *PlosOne,* vol. 11, n° %14, p. e0153693, 2016.

[39] R. M. Amin, A. E. Loeb, E. A. Hasenboehler, A. S. Levin, G. M. Osgood, R. S. Sterling, P. F. Stahel et B. Shafiq, «Reducing routine laboratory tests in patients with isolated extremity fractures: a prospective safety and feasibility study in 246 patients,» *Patient safety in surgery,* vol. 13, n° %122, pp. 1-9, 2019.

[40] R. Thomas, B. Lewis Croal, C. Ramsay, M. Eccles et J. Grinmshaw, «Effect of enhanced feedback and brief educational reminder messages on laboratory test requesting in primary care: a cluster randomised trial,» *The Lancet,* vol. 367, pp. 1990-1996, 2006.

[41] H. Brady, L. Piggott, S. Dunne, N. O'Connell et C. Dunne, «Clustered interventions to reduce inappropriate duplicate laboratory tests in an Irish tertiary hospital,» *Clinical Biochemistry,* vol. 52, pp. 26-32, 2018.

[42] B. W. Sadowski, A. B. Lane, S. M. Wood, S. L. Robinson et C. Hee Kim, «High-value, cost-conscious care: Iterative systems-based interventions to reduce unnecessary laboratory testing,» *The American Journal of Medicine,* vol. 130, n° %19, pp. 1112e1-e7, 2017.

[43] D. L. Levick, G. Stern, C. D. Meyerhoefer, A. Levick et D. Pucklavage, «Reducing unnecessary testing in a CPOE system through implementation of a targeted CDS intervention,» *BMC Medical Informatics and Decision Making,* vol. 13, p. 43, 2013.

[44] A. Mora, B. S. Krug, A. M. Grigonis, A. Dawson, Y. Jing et S. I. Hammarman, «Optimizing laboratory test utilization in long-term acute care hospitals,» *Proceedings,* vol. 30, n° %11, pp. 26-29, 2017.

[45] G. Lippi, M. Brambilla, P. Bonelli, R. Aloe, A. Balestrino, A. Nardelli, G. P. Ceda et M. Fabi, «Effectiveness of a computerized alert system based on re-testing intervals for limiting the inappropriateness of laboratory test requests,» *Clinical biochemistry,* vol. 48, pp. 1174-1176, 2015.

[46] S. Ferraro et M. Panteghini, «The role of laboratory in ensuring appropriate test requests,» *Clinical biochemistry,* vol. 50, pp. 555-561, 2017.

[47] S. Gottheil, E. Khemani, K. Copley, M. Keeney, J. Kinney, I. Chin-Yee et A. Gob, «Reducing inappropriate ESR testing with computerized clinical decision support,» *BMJ Quality Improvement Reports,* pp. 1-4, 2016.

[48] P. Gill, M. Guo, C. Lau et C. Naugler, «Implementation of an educational province-wide intervention to reduce redundant vitamin B12 testing: A cross-sectional study,» *Clinical Biochemistry,* vol. 27, pp. 1-4, 2019.

[49] A. H. Corson, V. S. Fan, T. White, S. D. Sullivan, K. Asakura, M. Myint et C. R. Dale, «A multifaceted hospitalist quality improvement intervention: Decreased frequency of common labs,» *Journal of Hospital Medicine,* vol. 10, n° %16, pp. 390-395, 2015.

[50] M. B. Greenblatt, J. A. Nowak, C. C. Quade, M. Tanasijevic, N. Lindeman et P. Jarolim, «Impact of a prospective review program for reference laboratory testing requests,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 143, pp. 627-634, 2015.

[51] E. A. Willis et B. N. Datta, «Effect of an educational intervention on requesting behaviour by a medical admission unit,» *Annals of Clinical Biochemistry,* vol. 50, pp. 166-168, 2013.

[52] M. Shinwa, A. Bossert, I. Chen, A. Cushing, A. Dunn, J. Poeran, S. Weinstein et H. Cho, «"THINK" before you order : Multidisciplinary intiative to reduce unnecessary lab testing,» *Journal of Healthcare Quality,* vol. 41, n° %13, pp. 165-171, 2019.

[53] H. Huang, A. M. Cunningham et A. M. Harrington, «Simple laboratory test utilization interventions to reduce inappropriate specialty coagulation testing,» *American journal of clinical pathology,* vol. 153, pp. 181-189, 2020.

[54] C. Jaeger, J. Waymack, P. Sullivan, S. Lankala, L. Petersen, C. Coultas et D. Griffen, «Refining reflex urine culture testing in the ED,» *The American Journal of Emergency Medicine,* vol. 37, n° %17, pp. 1380-1382, 2019.

[55] C. A. McNulty, M. Thomas, J. Bowen, C. Buckley, A. Charlett, D. Gelb, C. Foy, J. Sloss et S. Smellie, «Improving the appropriatness of laboratory submissions for urinalysis from general practice,» *Family Practice,* vol. 25, pp. 272-278, 2008.

[56] D. Giordano, M. Zasa, C. Iaccarino, V. Vincenti, I. Dascola, B. C. Brevi, T. Gherli, M. G. Raso, G. Campaniello, P. Bonelli et A. Vezzani, «Improving laboratory test ordering can reduce costs in surgical wards,» *Acta Biomedica,* vol. 86, n° %11, pp. 32-37, 2015.

[57] M. Pelloso, D. Basso, A. Padoan, P. Fogar et M. Plebani, «Computer-based-limited and personalised education management maximise appropriateness of vitamin D, vitamin B12 and folate testing,» *Journal of Clinical Pathology,* vol. 69, pp. 777-783, 2016.

[58] P. Nazerian, S. Vanni, A. Fanelli, L. Fallai, C. Duranti, A. Ognibene, S. Rapi, L. Betti, M. Tomaiuolo, M. Calamai et S. Grifoni, «Appropriate use of laboratory test requests in the emergency department: a multilevel intervention,» *European Journal of Emergency Medicine,* vol. 26, n° %13, pp. 205-211, 2017.

[59] N. Lesuis, N. Den Broeder, N. Boers, E. Piek, S. Teerenstra, M. Hulscher, R. Van Vollenhoven et A. Den Broeder, «The effects of an educational meeting and subsequent computer reminders on the ordering of laboratory tests by rheumatologists: an interrupted time series analysis,» *Clinical and experimental rheumatology,* vol. 35, n° %13, pp. 379-383, 2017.

[60] R. Huang, D. S. McEvoy, J. M. Baron et A. S. Dighe, «Iron studies and transferrin, a source of test ordering confusion highly amenable to clinical decision support,» *Clinica Chimica Acta,* vol. 510, pp. 337-343, 2020.

[61] H. Brady, L. Piggott, S. S. Dunne, N. H. O'Connell et C. P. Dunne, «Clustered interventions to reduce inappropriate duplicate laboratory tests in an Irish tertiary hospital,» *Clinical Biochemistry,* vol. 52, pp. 26-32, 2017.

[62] E. G. McDonald, R. R. Saleh et T. C. Lee, «Mindfulness-based laboratory reduction : reducing utilization through tranee-led daily 'Time Outs',» *The American Journal of Medicine,* vol. 130, n° %16, pp. e241-e244, 2017.

[63] T. Rosenbloom, K.-W. Chiu, D. Byrne, D. Talbert, E. Neilson et R. Miller, «Interventions to regulate ordering of serum magnesium levels: Report of an unintended consequence of decision support,» *Journal of the American Medical Informatics Association,* vol. 12, n° %15, pp. 546-553, 2005.

[64] N. Kotecha, J. M. Shapiro, J. Cardasis et G. Narayanswami, «Reducing unnecessary laboratory testing in the medical ICU,» *The Amercian Journal of Medicine,* vol. 130, n° %16, pp. 648-651, 2017.

[65] I. Ma, M. Guo, J. Viczko et C. Naugler, «Evaluation of a provincial intervention to reduce redundant hemoglobin A1c testing,» *Clinical Biochemistry,* vol. 50, n° %118, pp. 1253-1255, 2017.

[66] M. T. Silvestri, X. Xu, T. Long, T. Bongiovanni, S. L. Bernstein, S. I. Chaudhry, J. I. Silvestri, M. Stolar, E. J. Greene, J. D. Dziura, C. P. Gross et H. M. Krumholz, «Impact of cost display on ordering patterns for hospital laboratory and imaging services,» *Journal of General Internal Medicine,* vol. 33, n° %18, pp. 1268-1275, 2018.

[67] S. Ferraro, R. Mozzi et M. Panthegini, «Tumor marker ordering: Do not lose control,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 144, pp. 649-658, 2015.

[68] A. N. Adhikari, M. D. Beck, J. J. Wykes et B. G. Ashford, «Targeted ordering of investigations reduces costs of treatment for surgical inpatients,» *International Journal for Quality in Health Care,* vol. 33, n° %12, p. mzab083, 2021.

[69] B. Sommers, N. Desai, J. Fiskio, A. Licurse, M. Thorndike, J. Katz et D. Bates, «An educational intervention to improve cost-effective care among medicine housestaff: A randomized controlled trial,» *Academic Medicine,* vol. 87, n° %16, pp. 719-728, 2012.

[70] W. Iams, J. Heck, M. Kapp, D. Leverenz, M. Vella, E. Szentirmai, I. Valerio-Navarrete, C. Theobald, K. Goggins, K. Flemmons, K. Sponsler, C. Penrod, P. Kleinholz, D. Brady et S. Kripalani, «A multidisciplinary housestaff-led initiative to safely reduce daily laboratory testing,» *Academic medicine,* vol. 91, n° %16, pp. 813-820, 2016.

[71] O. Ismail, I. Chin-Yee, A. Gob, V. Bhayana et A. Rutledge, «Reducing red blood cell folate testing: a case study in utilisation management,» *British Medical Journal Open Quality,* vol. 8, p. e000531, 2019.

[72] L. Y. Sue, J. E. Kim, H. Oza, T. Chong, H. E. Woo, E. M. Cheng et A. M. Leung, «Reducing inappropriate serum T3 laboratory test ordering in patients with treated hypothyroidism,» *Endocrinology Practice,* vol. 25, n° %112, pp. 1312-1316, 2019.

[73] K. P. Eaton, N. Chida, A. Apfel, L. Feldman, A. Greenbaum, S. Tuddenham, E. A. Kendall et A. Pahwa, «Impact of non intrusive clinical decision support systems on laboratory test utilization in a large academic centre,» *Journal of Evaluation in Clinical Practice,* vol. 24, n° %13, pp. 474-479, 2018.

[74] B. Barrett, E. Randell, H. Mariathas, A. Mohammadi, S. Darcy, R. Wilson, B. Johnston et P. Parfrey, «The effect of laboratory requisition modification, audit and feedback with academic detailing or both on utilization of blood urea testing in family practice in Newfoundland, Canada,» *Clinical Biochemistry,* vol. 83, pp. 21-27, 202.

[75] R. Bindraban, M. van Beneden, M. Kramer, W. van Solinge, P. van de Ven, C. Naaktgeboren, M. Al-Dulaimy, L. van der Wekken, Y. Bandt, F. Stam, S. Neppelenbroek, A. Griffioen-Keijzer, D. Castelijn, B. Wevers, A. Boerman, M. van Wijnen, M. ten Berg et P. Nanayakkara, «Association of a multifaceted intervention with ordering of unnecessary laboratory tests among caregivers in internal medicine departments,» *JAMA Network Open,* vol. 2, n° %17, pp. 1-11, 2019.

[76] J. Gilmour, A. Weisman, S. Orlov, R. Goldberg, A. Goldberg, H. Baranek et G. Mukerji, «Promoting resource stewardship: Reducing inappropriate free thyroid hormone testing,» *Journal of Evaluation in Clinical Practice,* vol. 23, pp. 670-675, 2017.

[77] A. Meyer, P. Thompson, A. Khanna, S. Desai, B. Mathews, E. Yousef, A. Kusnoor et H. Singh, «Evaluating a mobile application for improving clinical laboratory test ordering and diagnosis,» *Journal of the American Medical Informatics Association,* vol. 25, n° %17, pp. 841-847, 2018.

[78] E. Leung, S. Song, O. Al-Abboud, S. Shams, J. English, W. Naji, Y. Huang, L. Robison, F. Balis et H. Kawsar, «An educational intervention to increase awareness reduces unnecessary laboratory testing in an internal medicine resident-run clinic,» *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives,* vol. 7, n° %13, pp. 168-172, 2017.

[79] L. Kociolek, M. Bovee, D. Carter, J. Ciolino, R. Patel, A. O'Donnell, A. Rupp, X. Zheng, S. Shulman et S. Patel, «Impact of a healthcare provider educational intervention on frequency of Clostridium difficile Polymerase Chain Reaction testing in children : A segmented regression analysis,» *Journal of pediatric infectious diseases society,* vol. 6, n° %12, pp. 142-148, 2017.

[80] R. Thakkar, D. Kim, A. Knight, S. Riedel, D. Vaidya et S. Wright, «Impact of an educational intervention on the frequency of daily blood test orders for

hospitalized patients,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 143, pp. 393-397, 2015.

[81] A. Faisal, K. Andres, J. A. Khan Rind, A. Das, D. Alter, J. Subramanian, T. Koehler et N. Bernicchi, «Reducing the number of unnecessary routine laboratory tests through education of internal medicine residents,» *Postgraduated Medicine Journal,* vol. 94, n° %11118, pp. 716-719, 2018.

[82] K. Ekblom et A. Petersson, «Introduction of cost display reduces laboratory test utilization,» *The American Journal of Managed Care,* vol. 24, n° %15, pp. e164-e169, 2018.

[83] E. Willis et B. Datta, «Effect of an educational intervention on requesting behaviour by a medical admission unit,» *Annals of Clinical Biochemistry,* vol. 50, pp. 166-168, 2013.

[84] C. Naugler et I. Ma, «More than half of abnormal results from laboratory tests ordered by family physicians could be false-positive,» *Canadian Family Physician,* vol. 24, pp. 202-203, 2018.

[85] D. Dillman, «The design and administration of mail surveys,» *Annual Review of Sociology,* vol. 17, pp. 225-249, 1991.

[86] D. Lewkowicz, A. Wohlbrandt et E. Boettinger, «Economic impact of clinical decision support interventions based on electronic health records,» *BMC Health Services Research,* vol. 20, n° %1871, pp. 1-12, 2020.

[87] R. Kaushal, K. G. Shojania et D. W. Bates, «Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on medication safety,» *Archives of Internal Medicine,* vol. 163, pp. 1409-1416, 2003.

[88] M. F. Collen, «General requirements for a Medical Information System (MIS),» *Computers and Biomedical Research,* vol. 3, n° %15, pp. 393-406, 1970.

[89] P. Sullivan, J. Waymack, C. Jaeger et D. Griffen, «Effectively reducing amylase testing using computer order entry in the emergency department : quality improvement without eliminating physician choice.,» *Journal of Innovation in Health Informatics,* vol. 24, n° %13, pp. 257-261, 2017.

[90] N. R. Kahan, D.-A. Waitman et D. A. Vardy, «Curtailing laboratory test ordering in a managed care setting through redesign of a computerized order form,» *The American Journal of Managed Care,* vol. 15, n° %13, pp. 173-176, 2009.

[91] P. Froom et M. Barak, «Cessatio of dipstick urinalysis reflex testing and physician ordering behavior,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 137, n° %13, pp. 486-489, 2012.

[92] P. M. Janssens, W. Staring, K. Winkelman et G. Krist, «Active intervention in hospital test request panels pays,» *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* vol. 53, n° %15, pp. 731-742, 2015.

[93] K. Seppanen, T. Kauppila, K. Pitkala, H. Kautiainen, R. Puustinen, A. Iivanainen et T. Maki, «Altering a computerized laboratory test order form rationalizes ordering of laboratory tests in primary care physicians,» *International Journal of Medical Informatics,* vol. 86, pp. 49-53, 2016.

[94] G. D. Scott, T. F. Osborne, S. P. Gross et D. Fong, «Value-based intervention with hospital and pathology laboratory informatics: A case of analytics and outreach at the Veterans Affairs,» *Journal of Pathology Informatics,* vol. 11, p. 8, 2020.

[95] D. A. Vardy, T. Simon, Y. Limoni, O. Kuperman, I. Rabzon, A. Cohen, L. Cohen et P. Shvartzman, «The impact of structured laboratory routines in computerized medical records in a primary care service setting,» *Journal of Medical Systems,* vol. 29, n° %16, pp. 619-626, 2005.

[96] P. Sanchez Pellicer, R. Gonzalez Tamayo et V. Navarro Lopez, «Reducing test request for anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase antibodies: trends before and after intervention based on rejection rules and profile management,» *Biochemia Medica,* vol. 28, n° %13, pp. 1-7, 2018.

[97] A. Georgiou, E. Vecellio, L. Li et J. I. Westbrook, «The impact of electronic medical record on repeat laboratory test ordering across four australian hospitals,» *Studies in health technology and informatics,* vol. 216, p. 917, 2015.

[98] C. Escovedo, D. Bell, E. Cheng, O. Garner, A. Ziman, S. Vangala, P. Gounder et C. Lerner, «Noninterruptive clinical decision support decreases ordering of respiratory viral panels during influenza season,» *Applied clinical informatics,* vol. 11, pp. 315-322, 2020.

[99] H. Mekhjian, J. Saltz, P. Rogers et J. Kamal, «Impact of CPOE order sets on lab orders,» *American Medical Informatics Association Annual Symposium Proceedings,* p. 931, 2003.

[100] J. E. Juskewitch, A. P. Norgan, R. D. Johnson, V. A. Trivedi, C. A. Hanson et D. R. Block, «Impact of an electronic descision suport rule on ESR/CRP co-ordering rates in a community health system and projected impact in the tertiary care setting and a commercially insured population,» *Clinical Biochemistry,* vol. 66, pp. 13-20, 2019.

[101] D. Nikolic, S. S. Richter, K. Asamoto, R. Wyllie, R. Tuttle et G. W. Procop, «Implementation of a clinical decision support tool for stool cultures and parasitological studies in hospitalized patients,» *Journal of Clinical Microbiology,* vol. 55, n° %112, pp. 3350-3354, 2017.

[102] Y. Y. Han, J. A. Carcillo, S. T. Venkataraman, R. S. Clark, S. R. Watson, T. C. Nguyen, H. Bayir et R. A. Orr, «Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system,» *Pediatrics,* vol. 116, n° %16, pp. 1506-1512, 2005.

[103] S. Pelayo, F. Anceaux, J. Rogalski, P. Elkin et M.-C. Beuscart-Zephir, «A comparison of the impact of CPOE implementation and organizational determinants on doctor-nurse communications and cooperation,» *International Journal of Medical Informatics,* vol. 82, pp. e321-e330, 2013.

[104] S. Kukuczka et L. E. Grosso, «Effective management of hepatitis C molecular testing improves test use without compromising patient management,» *Archives of pathology and laboratory medicine,* vol. 126, pp. 100-102, 2002.

[105] M. J. Poley, K. I. Edelenbos, M. Mosseveld, M. A. van Wijk, D. H. de Bakker, J. van der Lei et M. P. Rutten-van Mölken, «Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering laboratory tests in primary care: evidence from a controlled prospective

study in the Netherlands,» *Clinical Chemistry,* vol. 53, n° %12, pp. 213-219, 2007.

[106] B. T. Samuelson, E. Glynn, M. Holmes, A. A. White, D. B. Martin et D. Garcia, «Use of a computer-based provider order entry (CPOE) intervention to optimize laboratory testing in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia,» *Thrombosis Research,* vol. 136, n° %15, pp. 928-931, 2015.

[107] M. Salinas, M. Lopez-Garrigos, E. Flores, M. Leiva-Salinas, A. Asencio, J. Lugo et C. Leiva-Salinas, «Managing inappropriate requests of laboratory tests : From detection to Monitoring,» *The American Journal of Managed Care,* vol. 22, n° %19, pp. e311-e316, 2016.

[108] J. W. Anderson, M. R. Greenwood, G. G. Borsato et K. G. Kuttler, «Alerting Wisely: Reducing inappropriate blood chemistry panel orders using a clinical decision support tool,» *Journal for Healthcare Quality,* vol. 42, n° %11, pp. 12-18, 2020.

[109] C. Liu, K. Lan, E. M. Krantz, N. Kim, J. Zier, C. Bryson-Cahn, J. D. Chan, R. Jain, J. B. Lynck, S. A. Pergam, P. S. Pottinger, E. Whimbey et A. Bryan, «Improving appropriate diagnosis of Clostridioides Difficile infection through an enteric pathogen order set with computerized clinical decision support/ An interrupted time series analysis,» *Open Forum Infectious Diseases,* vol. 7, n° %110, pp. 1-7, 2020.

[110] A. M. Moyer, A. K. Saenger, M. Willrich, L. J. Donato, N. A. Baumann, D. R. Block, C. M. Botz, M. A. Khan, A. S. Jaffe, C. A. Hanson et B. S. Karon, «Implementation of Clinical Decision support rules to reduce repeat measurement of serum ionized calcium, serum magnesium and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in intensive care unit inpatients,» *Clinical Chemistry,* vol. 62, n° %16, pp. 824-830, 2016.

[111] N. M. Pageler, D. Franzon, C. A. Longhurst, M. Wood, A. Y. Shin, E. S. Adams, E. Widen et D. N. Cornfield, «Embadding time-limited laboratory orders within computerized provider order entry reduces laboratory utilization,» *Pediatric Critical Care Medicine,* vol. 14, n° %14, pp. 413-419, 2013.

[112] G. Notas, M. Kampa, N. Malliaraki, M. Petrodaskalaki, S. Papavasileiou et E. Castanas, «Implementation of thyroid function tests algorithms by clinical laboratories: A four-year experience of good clinical and diagnostic practice in a tertiary hospital in Greece,» *European Journal of Internal Medicine,* vol. 54, pp. 81-86, 2018.

[113] A. Gönel, «Clinical biochemistry test eliminator providing cost-effectiveness with five algorithms,» *Acta Clinica Belgica,* vol. 75, n° %12, pp. 123-127, 2020.

[114] I. Lapic, D. Rogic, M. Fucek et R. Galovic, «Effectiveness of minimum retesting intervals in managing repetitive laboratory testing: experience from Croatian university hospital,» *Biochemia Medica,* vol. 29, n° %13, p. 030705, 2019.

[115] P. Chen, M. J. Tanasijevic, R. A. Schoenenberger, J. Fiskio, G. J. Kuperman et D. W. Bates, «A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 119, n° %13, pp. 432-438, 2003.

[116] H. Bejjanki, L. K. Mramba, S. G. Beal, N. Radhakrishnan, R. Bishnoi, C. Shah, N. Agrawal, N. Harris, R. Leverence et K. Rand, «The role of a best practice alert in the electronic medical record in reducing repetitive lab tests,» *ClinicoEconomics and outcomes research,* vol. 10, pp. 611-618, 2018.

[117] J. J. Szymanski, A. J. Qavi, K. Laux et R. Jockups, «Once per visit alerts : A means to study alert compliance and reduce repeat laboratory testing,» *Clinical Chemistry,* vol. 65, n° %19, pp. 1125-1131, 2019.

[118] L. Pleotis Howell, S. MacDonald, J. Jones, D. J. Tancredi et J. Melnikow, «Can automated alerts within computerized physician order entry improve compliance with laboratory practice guidelines for ordering Pap tests?,» *Journal of Pathology Informatics,* vol. 5, n° %137, 2014.

[119] C. Fillée, C. Beguin, M. Philippe, C. Hubert et M. Philippe, «How to optimize the prescription of laboratory tests? Success and failures in an academic hospital,» *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* vol. 78, n° %13, pp. 197-203, 2018.

[120] R. Soleimani, J. Favresse, T. Roy, D. Gruson et C. Fillée, «Macro vitamin B12 : an underestimated threat,» *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* vol. 58, n° %13, pp. 408-415, 2020.

[121] S. Halpern, D. Becker, J. Curtis, R. Fowler, R. Hyzy, L. Kaplan, N. Rawat, C. Sessler, H. Wunsch et J. Kahn, «An official American Thoracic Society/American Association of Critical-Care Nurses/American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine policy statement: the Choosing Wisely® Top 5 list in Critical Care Medicine,» *American journal of respiratory and critical care medicine,* vol. 190, n° %17, pp. 818-826, 2014.

[122] C. Chant, G. Wilson et J. O. Friedrich, «Anemia, transfusion and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study,» *Crticial Care,* vol. 10, n° %15, p. R140, 2006.

[123] M. Lilley, S. Christian, P. Blumenschein, S. Chan et M. Somerville, «A centralized approach to out-of-province genetic testing leads to cost savings: the Alberta experience,» *Clinical Genetics,* vol. 84, n° %14, pp. 373-377, 2013.

[124] D. P. Johnson, C. Lind, S. E. Parker, C. Beuschel, S. VanVliet, J. Nichols, C. A. Rauch, B. Lee et S. E. Muething, «Toward high-value care: A quality improvement initiative to reduce unnecessary repeat complete blood counts and basic metabolic on a pediatric hospitalist service,» *Hospital Pediatrics,* vol. 6, n° %11, pp. 1-8, 2016.

[125] M. Ourani, N. S. Honda, W. MacDonald et J. Roberts, «Evaluation of evidence-based urinalysis reflex to culture criteria: Impact on reducing antimicrobial usage,» *International Journal of Infectious Disease,* vol. 102, pp. 40-44, 2021.

[126] I. Ma, C. K. Lau, Z. Ramdas, R. Jackson et C. Naugler, «Estimated costs of 51 commonly ordered laboratory tests in Canada,» *Clinical Biochemistry,* vol. 65, pp. 58-60, 2019.

[127] T. M. Reynolds et A. S. Wierzbicki, «Demand management of weekend haematology and clinical biochemistry requests,» *International Journal of Clinical Practice,* p. e13297, 2018.

[128] B. R. Roman, A. Yang, J. Masciale et D. Korenstein, «Association of Attitudes Regarding Overuse of Inpatient Laboratory Testing With Health Care Provider Type,» *JAMA Internal Medicine,* vol. 177, n° %18, pp. 1205-1207, 2017.

[129] N. Chami, J. E. Simons, A. Sweetman et A. C. Don-Wauchope, «Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario,» *Clinical Biochemistry,* vol. 50, n° %115, pp. 822-827, 2017.

[130] M. Salinas, M. Lopez-Garrigos, E. Flores et C. Leiva-Salinas, «Uncritical Request of Thyroid Laboratory Tests May Result in a Major Societal Economic Burden: Results from a Large Population Study in Spain».

[131] D. C. Lin, J. A. Straseski, R. L. Schmidt et T. T. B. Group, «Multi-Center Benchmark Study Reveals Significant Variation in Thyroid Testing in United States,» *Thyroid,* vol. 27, n° %110, 2017.

[132] D. M. Lofthus, J. Y. Gadgil et J. A. de Lemos, «Overriding concerns: the role of electronic medical record-based best practice alerts in reducing unnecessary laboratory testing,» *Clinical Chemistry,* vol. 61, n° %13, pp. 456-458, 2015.

[133] J. L. Boice, «Potential Methods to Reduce Unnecessary Use of Laboratory Testing,» *JAMA Internal Medicine,* vol. 178, n° %15, p. 729, 2018.

[134] C. Mrazek, A.-M. Simundic, M. Salinas, A. von Meyer, M. Cornes, J. M. Bauça, M. Nybo, G. Lippi, E. Haschke-Becher, M. H. Keppel, H. Oberkofler, T. K. Kelder et J. Cadamuro, «Inappropriate use of laboratory tests: How availability triggers deman. Examples across Europe.,» *Clinica Chimica Acta,* vol. 505, pp. 100-107, 2020.

[135] D. MacMillan, «Calculating cost savings in utilization management,» *Clinical Chimica Acta,* vol. 427, pp. 123-126, 2014.

[136] M. L. Wilson, «Appropriate use of clinical microbiology tests,» *Clinics in Laboratory Medicine,* vol. 22, n° %12, pp. 491-503, 2002.

[137] J. G. Rogg, T. Rubin, P. Hansen et S. W. Liu, «The frequency and cost of redundant laboratory testing for transferred ED patients,» *The American Journal of Emergency Medicine,* vol. 31, n° %17, pp. 1121-1123, 2013.

[138] J. Bertrand, C. Fehlmann, O. Grosgurin, F. Sarasin et O. Kherad, «Inappropriateness of Repeated Laboratory and Radiological Tests for Transferred Emergency Department Patients,» *Journal of Clinical Medicine,* vol. 8, n° %19, p. 1342, 2019.

[139] F. Cismondi, L. A. Celi, A. S. Fialho, S. M. Vieira, S. R. Reti, J. M. Sousa et S. N. Finkelstein, «Reducing unnecessary lab testing in the ICU with artificial intelligence,» *International Journal of Medical Informatics,* vol. 82, n° %15, pp. 345-358, 2013.

[140] A. Man, K. Shojania, C. Phoon, J. Pal, M. Hudoba de Badyn, D. Pi et D. Lacaille, «An evaluation of autoimmune antibody testing patterns in a Canadian health region and an evaluation of a laboratory algorithm aimed at reducing unnecessary testing,» *Clinical Rheumatology,* vol. 32, n° %15, pp. 601-608, 2013.

[141] M. Salinas, M. Lopez-Garrigos, E. Flores, M. Leiva-Salinas, M. Ahumada et C. Leiva-Salinas, «Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting,» *Biochemia Medica,* vol. 25, n° %12, pp. 237-241, 2015.

[142] M.-S. Ong, F. Magrabi et E. Coiera, «Delay in reviewing test results prolongs hospital length of stay: a retrospective cohort study,» *BMC Health Services Research,* vol. 18, n° %11, p. 369, 2018.

[143] K. Bolles, L. Woc-Colburn, R. J. Hamill et V. Hemmige, «Ordering Patterns and Costs of Specialized Laboratory Testing by Hospitalists and House Staff in Hospitalized Patients With HIV at a County Hospital: An Opportunity for Diagnostic Stewardship,» *Open Forum Infectious Diseases,* vol. 6, n° %16, p. ofz158, 2019.

[144] K. M. Tartaglia, N. Kman et C. Ledford, «Medical Student Perceptions of Cost-Conscious Care in an Internal Medicine Clerkship: A Thematic Analysis,» *Journal of General Internal Medicine,* vol. 30, n° %110, pp. 1491-1496, 2015.

[145] A. Georgiou, G. Sezgin, L. Li, R. Wilson, E. J. McCaughey, R. Lindeman, E. Vecellio et J. I. Westbrook, «Who gets a laboratory test in hospital, why and how often? A retrospective observational study of 4 australian hospitals,» *The Journal of Appplied Laboratory Medicine,* vol. 4, n° %13, pp. 343-354, 2019.

[146] A. O'Toole et G. Harewood, «Appropriateness of laboratory testing in inflammatory bowel disease inpatients: an opportunity to reduce unnecessary healthcare costs,» *Digestive Diseases and Sciences,* vol. 59, n° %12, pp. 295-296, 2014.

[147] M. G. Kilinçarslan, E. M. Sahin et B. Korkmazer, «Prevalence and associated factors of inappropriate repeat test,» *Postgraduate Medical Journal,* vol. 95, n° %11129, pp. 596-600, 2019.

[148] K. Kamolratnapiboon et C. Tantanate, «Inappropriate use of D-dimer and impact on the test characteristics for deep vein thrombosis exclusion,» *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* vol. 79, n° %16, pp. 431-436, 2019.

[149] S. A. Bridges, L. Papa, A. E. Norris et S. K. Chase , «Duplicated laboratory tests: evaluation of a computerized alert intervention abstract,» *Journal for Healthcare Quality,* vol. 36, n° %13, pp. 46-53, 2014.

[150] R. E. Thomas, M. Vaska, C. Naugler et T. T. Chowdhury, «Interventions to educate family physicians to change test ordering : Systematic review of randomized controlled trials,» *Academic Pathology,* vol. 3, pp. 1-23, 2016.

[151] N. Delvaux, K. Van Thienen, A. Heselmans, S. Van de Velde, D. Ramaekers et B. Aertgeerts, «The Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Laboratory Test Ordering: A Systematic Review,» *Archives of Pathology & Laboratory Medicine,* vol. 141, n° %14, pp. 585-595, 2017.

[152] M. Rubinstein, R. Hirsch, K. Bandyopadhyay, B. Madison, T. Taylor, A. Ranne, M. Linville, K. Donaldson, F. Lacbawan et N. Cornish, «Effectiveness of Practices to Support Appropriate Laboratory Test Utilization: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-Analysis,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 149, n° %13, pp. 197-221, 2018.

[153] R. S. Bindraban, M. J. ten Berg, C. A. Naaktgeboren, M. H. Kramer, W. W. van Solinge et P. W. Nanayakkara, «Reducing test utilization in hospital settings: A narrative review,» *Annals of laboratory medicine,* vol. 38, pp. 402-412, 2018.

[154] E. Maillet, G. Paré, L. Currie, L. Raymond, A. Ortiz de Guinea, M. Trudel et J. Marsan, «Laboratory testing in primary care: A systematic review of health IT impacts,» *International Journal of Medical Informatics,* vol. 116, pp. 52-69, 2018.

[155] W. S. Smellie, «Demande management and test request rationalization,» *Annals of Clinical Biochemistry,* vol. 49, pp. 323-336, 2012.

[156] S. L. Cadogan, S. M. McHugh, C. P. Bradley, J. P. Browne et M. R. Cahill, «General practitioner views on the determinants of test ordering: a theory-based qualitative approach to the development of an intervention to improve immunoglobulin requests in primary care,» *Implementation Science,* vol. 11, n° %11, p. 102, 2016.

[157] M. Salinas, M. Lopez-Garrigos, E. Flores, J. Uris et C. Leiva-Salinas, «Requests of laboratory tests for the diagnosis and management of calcium-phosphate disorders in Spain,» *Revista Medica de Chile,* vol. 144, n° %18, pp. 990-997, 2016.

[158] S. Madhusanka, A. Walisadeera, G. Dantanarayana, J. Goonetillake et A. Ginige, «An ontological clinical decision support system based on clinical guidelines for diabetes patients in Sri Lanka,» *Healthcare,* vol. 8, n° %1573, pp. 1-19, 2020.

[159] R. Muhiyaddin, A. A. Abd-Alrazaq, M. Househ et Z. Shah, «The Impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on Physicians: A Scoping Review,» *Studies in Health Technology and Informatics,* vol. 272, pp. 470-473, 202.

[160] M. Zhi, E. L. Ding, J. Theisen-Toupal, J. Whelan et R. Arnaout, «The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis,» *PLoS One,* vol. 8, n° %111, p. e78962, 2013.

[161] P. M. Yarbrough, P. V. Kukhareva, D. Horton, K. Edholm et K. Kawamoto, «Multifaceted intervention including education, rounding checklist

implementation, cost feedback, and financial incentives reduces inpatient laboratory costs,» *Journal of Hospital Medicine,* vol. 11, n° %15, pp. 348-354, 2016.

[162] Z. Meidani, M. Farzandipour, A. Farrokian et M. Haghighat, «A review on laboratory tests' utilization: A trigger for cutting costs and quality improvement in health care settings,» *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran,* vol. 30, p. 365, 2016.

[163] D. Freedman, «Towards Better Test Utilization - Strategies to Improve Physician Ordering and Their Impact on Patient Outcomes,» *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* vol. 26, n° %11, pp. 15-30, 2015.

[164] S. Ferraro, A. Panzeri et M. Panteghi, «Tackling serum folate test in European countries within the health technology assessment paradigm: request appropriateness, assays and health outcomes,» *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* vol. 55, n° %19, pp. 1262-1275, 2017.

[165] K. P. Eaton, K. Levy, C. Soong, A. K. Pahwa, C. Petrilli, J. B. Ziemba, H. J. Cho, R. Alban, J. F. Blanck et A. S. Parsons, «Evidence-based guidelines to eliminate repetitive laboratory testing,» *JAMA Internal Medicine,* vol. 177, n° %112, pp. 1833-1839, 2017.

[166] K. Hueth, B. Jackson et R. Schmidt, «An Audit of Repeat Testing at an Academic Medical Center: Consistency of Order Patterns With Recommendations and Potential Cost Savings,» *American Journal of Clinical Pathology,* vol. 150, n° %11, pp. 27-33, 2018.

[167] A. Malmartel, M. Dutron et C. Ghasarossian, «Tracking unnecessary negative urinalyses to reduce healthcare costs: a transversal study,» *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,* vol. 36, n° %19, pp. 1559-1563, 2017.

[168] D. Korenstein, S. Husain, R. Gennarelli, C. White, J. Masciale et B. Roman, «Impact of Clinical Specialty on Attitudes Regarding Overuse of Inpatient Laboratory Testing,» *Journal of Hospital Medicine,* vol. 13, n° %112, pp. 844-847, 2018.

[169] V. Zayat et D. Davis Davey, «Team-based learning is effective in teaching appropriate utilization of hemostasis laboratory tests using storyline case-authoring software,» *The Journal of Teaching and Learning Resources,* pp. 1-6, 2018.

[170] R. Jalbert, A. Gob et I. Chin-Yee, «Decreasing daily blood work in hospitals: What works and what doesn't,» *International Journal of Laboratory Hematology,* vol. 41, n° %1Suppl., pp. 151-161, 2019.

[171] F. Yilmaz, T. Karsli, D. Kiper, F. Gediz et B. Payzin, «Is it rational to study coagulations test routinely before operations andiInvasive procedure: Single center retrospective study,» *International Journal of Hematology-Oncology and stem cell research,* vol. 13, n° %13, pp. 140-145, 2019.

[172] V. Iliadi, C. Kastanioti, G. Maropoulos et D. Niakas, «Inappropriately repeated lipid tests in a tertiary hospital in Greece: the magnitude and cost of the phenomenon.,» *Hipporkratia,* vol. 16, n° %13, pp. 261-266, 2012.

[173] G. McBride, «Accounting for the costs of tests.,» *Canadian Family Physician,* vol. 59, p. 25, 2013.

[174] D. K. McInnes, D. C. Saltman et M. R. Kidd, «General practitioners' use of computers for prescribing and electronic health records: results from a national survey,» *The Medical Journal of Australia,* vol. 185, n° %12, pp. 88-91, 2006.

[175] J. Rothschild, «Computerized physician order entry in the critical care and general inpatient setting: A narrative review,» *Journal of Critical Care,* vol. 19, n° %14, pp. 271-278, 2004.

[176] J. Horsky, D. R. Kaufman, M. I. Oppenheim et V. L. Patel, «A framework for analyzing the cognitive complexity of computer-assisted clinical ordering,» *Journal of Biomedicals Informatics,* vol. 36, pp. 4-22, 2003.

[177] J. Melendez-Rosado, K. Thompson, J. Cowdell, C. Sanchez Alvarez, R. Ung, A. Villanueva, K. Jeffers, J. Imam, M. Mitkov, T. Kaleem, L. Jacob et N. Dawson, «Reducing unnecessary testing: an intervention to improve resident ordering practices.,» *Postgraduate Medical Journal,* vol. 93, pp. 476-479, 2017.

[178] K. Lewandrowski, «Integrating decision support into a laboratory utilization management program,» *Clinics in Laboratory Medicine,* vol. 39, n° %12, pp. 245-257, 2019.

[179] E. Espey, G. Baty, J. Rask, M. Chungtuyco, B. Pereda et L. Leeman, «Emergency in the clinic: a simulation curriculum to improve outpatient safety,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* vol. 217, pp. 699.e1-13, 2017.

[180] R. Muhiyaddin, A. A. Abd-Alrazaq, M. Househ, T. Alam et Z. Shah, «The impact of Clinical Decision Suppport Systems (CDSS) on physicians : A scoping review,» *Studies in health technology and informatics,* vol. 272, pp. 470-473, 2020.

[181] J. W. Beasley, T. B. Wetterneck, J. Temte, J. A. Lapin, P. Smith, A. J. Rivera-Rodriguez et B.-T. Karsh, «Information Chaos in Primary Care: Implications for Physician Performance and Patient Safety,» *Journal of the American Board of Family Medicine,* vol. 24, n° %16, pp. 745-751, 2011.

[182] S. Lillo, T. Rennebod Larsen, L. Pennerup et S. Antonsen, «The impact of interventions applied in primary care to optimize the use of laboratory tests: a systematic review,» *Clinical chemistry and laboratory medicine,* vol. 59, n° %18, pp. 1336-1352, 2021.

[183] J. Chang, S. Kim, T. Hyun Um, C. Rae Cho, D. Wun Shin et S. Jin Yoo, «Real-time display of laboratory testing status improves satisfaction levels in an emergency department: A pilot study,» *Journal of clinical laboratory analysis,* vol. 34, pp. 1-6, 2020.

[184] A. A. White, C. M. McKinney, N. G. Hoffman et P. R. Sutton, «Optimizing vitamin D naming conventions in computerized order entry to support high-value care,» *Journa of the American Medical Informatics Association,* vol. 24, n° %11, pp. 172-175, 2017.

[185] S.-C. Chien, Y.-P. H. Chin, C. Ho Yoon, M. Islam, W.-S. Jian, C.-K. Hsu, P.-H. Chien et Y.-C. J. Li, «A novel method to retrieve alerts from a homegrown Computerized Physician Order Entry (CPOE) system of an academic medical center: Comprehensive alert characteristic analysis,» *Plos One,* vol. 16, n° %12, p. e0246597, 2021.

[186] S. L. Jaensch, M. T. Baysari, R. O. Day et J. I. Westbrook, «Junior doctors' prescribing work after-hours and the impact of computerized decision support,» *International Journal of Medical Informatics,* vol. 82, pp. 980-986, 2013.

[187] M. Regan et R. Forsman, «The impact of the laboratory on disease management,» *Disease Management,* vol. 9, n° %12, pp. 122-130, 2006.

[188] A. Ko, J. S. Murry, D. M. Hoang, M. Y. Harada, L. Aquino, C. Coffey, H. C. Sax et R. F. Alban, «High-value care in the surgical intensive care unit: effect on ancillary resources,» *The journal of surgical research,* vol. 202, n° %12, pp. 455-460, 2016.

[189] C. Martins, M. Godycki-Cwirko, B. Heleno et J. Brodersen, «Quaternary prevention : an evidence-based conceptaiming to protect patients from medical harm,» *British Journal of General Practice,* pp. 614-615, 2019.

[190] M. Jamoulle, «Information et informatisation en médecine générale.,» chez *Les Informagiciens*, Namur, Presses Universitaires de Namur, 1986, pp. 193-209.

[191] A. H. Norman et C. D. Tesser, «Quaternay prevention: a balanced approach to demedicalisation,» *British Journal of General Practice,* pp. 28-29, 2019.

[192] T. Lang et B. Croal, «National minimum retesting intervals in pathology,» The Royal College of Pathologists, London, 2021.

[193] D. H. MacMillan, B. L. Soderberg et M. Laposata, «Regarding reflexive testing and narrative interpretations in laboratory medicine,» *Pathology Patterns Reviews,* vol. 116, pp. S129-S132, 2001.

[194] N. Chami, J. Simons, A. Sweetman et A. Don-Wauchope, «Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario.,» *Clinical Biochemistry,* vol. 50, n° %115, pp. 822-827, 2017.

[195] R. E. Thomas, M. Vaska, C. Naugler et T. C. Turin, «Interventions at the laboratory level to reduce laboratory test ordering by family physicians: Systematic review,» *Clinical Biochemistry,* vol. 48, n° %118, pp. 1358-1365, 2015.

Références

ANNEXE 1 : ARTICLES SÉLECTIONNÉS SUR BASE DES CRITÈRES D'INCLUSION

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[104]	Kukuczka et al, 2002, US	BA	CPOE/CDSS	Reflective testing	3,5 mois	HCV PCR qualitatif et quantitatif	Non mentionné	-59,4% de tests qualitatifs	GP	Ambulatoire	Pas d'augmentation du TAT
[95]	Vardy et al, 2005, Israel	BA	CPOE	Administratif : panel standard (compendium)	3 ans	Biochimie routine, fonction hépatique	Non mentionné	Nb tests : -2% Nb tests normalisés par âge : -4%	GP	Ambulatoire	Non mentionné
[91]	Froom et Barak, 2012, Israël	BA	CPOE	Administratif : suppression reflex testing	10 ans	Tigette urinaire et reflex testing sédiment (microscope ou automatisé)	-105.000$/an	Sédiment : 17,9% avant à 0,2% après	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[92]	Janssens et al, 2015, Pays-Bas	BA	CPOE	Administratif (changement panels de tests)	9 mois avant 3 mois après	Panels biochimie - hématologie	-4,5% coûts globaux des tests	-3,9% tests prescrits	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[93]	Seppanen, 2016, Finlande	BA	CPOE	administratif (CPOE : modification lay-out prescription)	4 ans avant 4 ans après	vitesse sédimentation AST	Non mentionné	AST : -72% VS : -56%	GP	Ambulatoire	Non mentionné
[94]	Scott et al, 2020, US	BA	CPOE	Administratif : retrait de tests à faible valeur ajoutée de panel de prescription	1 an avant 6 mois après	Dextrometorhpan Cannabinoïdes de synthèse dans la mise au point des addictions	Epargne : 229.000$/an	Tests prescrits : -92,3%	Cliniciens prenant en charge les addictions	Hospitalier	Taux de positivité : multiplié par 3
[105]	Poley et al, 2007, Pays-Bas	BA	CPOE/CDSS	CPOE+CDSS (liste d'indications de tests groupés	6 mois avant	Tous	-4% (break even investissem	Nb de prescriptions : NS Nb	GP	Ambulatoire	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				par guidelines cliniques)	6 mois après		ent : 5 mois)	tests/prescription : -6,7%			
[55]	McNulty et al, 2008, UK	RCT	CPOE Education	Education (workshop) + administratif (formulaire prescription modifié)	15 mois	Sédiment urinaire et culture	Non mentionné	-12% prescriptions (16-65 ans), NS chez enfants et >65 ans Modification formulaire prescription : NS	GP	Ambulatoire	Non mentionné
[43]	Levick et al, 2013, US	BA	CPOE/CDSS	CDSs (redondance) + CPOE (soft alert)	3 mois avant 3 mois après	BNP	Epargne : 92000$ par an	-21% BNP prescrits	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[56]	Giordano et al, 2015, Italie	BA	CPOE Education	Education (feedback, guidelines) + administratif (suppression prescription panel au profit test/test)	1 mois avant 12 mois après	Panel biochimie	Chirurgie légère : -32% Chirurgie lourde : -47%	Chirurgie légère : -29% Chirurgie lourde : -41%	Chirurgie	Hospitalier	Pas d'effets indésirables rapportés p/r évaluation préopératoire
[106]	Samuelson, 2015, US	ITS	CPOE/CDSS	Administratif (CDSS + CPOE)	8 mois avant 8 mois après	Anti-PF4, serotonin release assay	Non mentionné	Réduction globale : -48,8%	Tous	Hospitalier	Nb et proportions de tests positifs : pas significatif avant-après
[50]	Greenblatt et al, 2015, US	BA	CPOE Education	Administratif (catalogue analyses, classification) éducation (révision prescription et vérification si	5 ans	Génétique, neurochimie	Non mentionné	12% tests annulés 26% résultats dont on ne prend pas connaissance	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				consultation résultats)							
[57]	Pelloso et al, 2015, Italie	BA	CPOE Education	Education (pop-up, call) for outpatient Administratif (pop-up MRI+affichage résultat antérieur) for inpatient	1 an avant 2 ans après	Vitamine D Vitamine B12 Acide folique	Epargne estimée à 21% (+/- 94000€)	Education : Vitd -16%, VitB12 -72%, ac.fol. -72% Administratif : VitD -36%, vitB12 & ac. Fol : non significatif	Tous y compris GP	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[58]	Nazerian et al, 2017, Italie	BA	CPOE Education	Administratif (diminution du nombre de profils disponibles), reflex testing, Education (coût, indication)	8 mois avant 8 mois après	Tous	-29,6% coûts total labo	Nb prescriptions : -36,3%	Urgences	Hospitalier	Temps attente ED, mortalité, réadmission, TAT, add-on : non significatif
[64]	Kotecha et al, 2017, US	BA	CPOE/CDSS Education	Administratif CPOE/CDSS (guidelines) + education	3 semaines avant 2 mois après 1 an après	CBC, BMP, Magnésium, Phosphore, fonction hépatique, coagulation, lactate, troponine	Non mentionné	Réduction générale : -22% Réduction significative pour tests non routiniers : Magnésium et fonction hépatique Maintien diminution à 1 an malgré une légère augmentation p/r 2 mois	Soins intensifs (assistants compris)	Hospitalier	Pas d'augmentation du délai de diagnostic ou de complications
[59]	Lesuis et al, 2017, Pays-Bas	ITS	CPOE Education	Education (meeting) + CPOE (indication + justification)	12 mois avant, 10 mois après educati	Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), C3, C4, cryoglobulines, protéine M	Non mentionné	Education : non significatif CPOE : - 84,9 %	Rhumatologie	Hospitalier	Taux de résultats anormaux : non

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
					on meeting, 14 mois après CPOE						significatif Justification jugées valides : 34%
[27]	Dhanani et al, 2018, Australie	NRCT	CPOE Education	Administratif : document prescription modifié, redéfinition indication et fréquence redosage Education : séminaire, prescription lendemain revue par senior, monitoring	6 mois avant 6 mois après (1 an post & 2 ans post)	CBC, chimie, coagulation	-175.217$	Réduction globale : -26%	Soins intensifs	Hospitalier	Produits sanguins : -18% (NS)
[54]	Jaeger et al, 2019, US	BA	CPOE CPOE/CDSS Education	Education (indication) Administratif (update order sets) Reflective testing : culture urine si tigette positive	5 mois avant 5 mois après	Sédiment urinaire et culture	-75.000$/an	-47% tests prescrits -54% cultures négatives	Urgences	Hospitalier	Retour urgences < 72 heures : NS Diagnostic infections urinaires à 30 jours : NS
[53]	Huang et al, 2020, US	BA	CPOE Education	Administratif (changement nom test) + revue prescription au labo	1 an avant 1 an après	Facteur V Facteur X	-82493 $ (Facteur V) -51862$ (Facteur X)	Facteur V : -37,8% tests prescrits & -53,8% tests répondus Facteur X : -39,7% tests	Tous	Hospitalier	Taux résultats anormaux : +31% (Facteur V) & + 28% (Facteur X)

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
								prescrits & -47,8% tests répondus			
[61]	Brady et al, 2017, Irlande	BA	CPOE Education	Education (poster, training, staff, sondage et feedback) Administratif : info test, info patient Soft block : pop-up	4 mois avant 5 mois après	CBC Biochimie : thyroïde, anémie, électrophorèse protéines et dosages Ig Coagulation	Projection : -700.000 € à 2,9 millions €	Tests supprimés suite transfert patients CBC : -89% Biochimie : -89% Coagulation : 100%	Gériatrie	Hospitalier	Non mentionné
[28]	Strauss et al, 2018, Canada	BA	CPOE Education	Administratif : suppression AST et urée des panels Education : séminaires, indication, feed-back		AST Urée	Environ 220.000 $	Nb AST/100 jours hospitalisation : -65% Nb urée/100 jours hospitalisation : -76%	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[29]	Goetz, 2019, US	BA	CPOE Education	3 phases : éducation (séminaire, feedback personnalisé) Administratif : suppression prescription groupée VitB12 et folate dans CPOE	1 an avant 1 an après	Folate	-26.000$/an	Folate : -87% prescription surtout impact CPOE et suppression prescription groupée	Médecine interne	Hospitalier	Durée de séjour : NS
[30]	Wertheim et al, 2017, US	RCT	CPOE/CDSS Education	Education + guidelines + hard stop (récurrence) admin (panels modifiés, notes	1 mois	Electrolytes, urée, créatinine, glucose, calcium, magnésium, phosphore, ALT/AST, ALP,	Non mentionné	Diminution globale : -9% surtout BMP(Na, K, Cl, CO2, urée, créatinine, glucose) et CBC,	Tous (assistants)	Hospitalier	Sondage sur l'intérêt de l'intervention : 64% favorable à la

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				incluant labo lendemain)		Tbil, DBil, CBC, tps thrombine, PTT, INR, sédiment urinaire, protéines totales, albumine, immunoglobulines		pas significatif pour les autres paramètres			formalisation de la procédure évaluée 11 rapports d'effets indésirables évités de justesse et 3 rapports de préjudice pour le patient
[38]	Yilmaz, 2016, Turquie	BA	CPOE CPOE/CDSS Education	Education (EBM) + Administratif (coûts, réarrangement CPOE, suppression panels) + soft stop (redondance 1 semaine)	1 an avant 1 an après	Tous	Non mentionné	Réduction globale : -38,5%	Tous	Hospitalier	Pas de changement significatif du taux de mortalité et de la durée de séjour
[49]	Corson et al, 2015, US	BA	Education	Administratif (audit, feed-back, benchmarking)	10 mois avant 7 mois après	Tests communs	-16,19$/admission 152000$/an	-10,7% tests/patients/jour	Tous	Hospitalier	Durée de séjour : NS Mortalité : NS Réadmission à 30 jours : NS Transfusion : NS Qté sang transfusé : NS Coût

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
											labo/patient : -16,19 *$/patient
[39]	Amin et al, 2019, US	BA	CPOE Education	Administratif : protocole prise en charge (BMP+CBC à J2 chirurgie fractures) Education : feed-back mensuel	1 an	CBC BMP	Non mentionné	-69%	Orthopédistes	Hospitalier	Compliance des prescripteurs : 95% respect protocole Effets indésirables patients : non significatif (pas de réadmission à 30 jours ni complications rapportées)
[107]	Salinas et al, 2016, Espagne	BA	CPOE/CDSS	Hard block (suppression test) Administratif (adding test)	5 ans	Hard block : T4 libre, profil lipidique, bilirubine totale, HbA1C, ferritine, BNP, Acide folique, immunoglobulines, fer, PSA, facteur rhumatoïde, vitamine B12 Adding test : calcium sérique	Non mentionné	-3544$ en ambulatoire -9825$ en hospitalier	Tous y compris GP	Hospitalier et ambulatoire	Diagnostic hyperparathyroïdie : + 62 nouveaux cas
[96]	Sanchez Pellicer et	BA	CPOE CPOE/CDSS	Administratif (modification panel)	6 mois avant	AntiTPO et anti-TG	Non mentionné	antiTPO : -45% antiTG : -61%	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
	al, 2018, Espagne			HardStop si déjà prescrit + commentaire Reflective test	6 mois après						
[97]	Georgiou et al., 2015, Australie	BA	CPOE CPOE/CDSS	CPOE + soft alerte (re-test interval)	2 ans avant 1 an après	EUC (Electrolytes, urée, créatinine), CBC (hémogramme), LFT (fonction hépatique)	Non mentionné	EUC : -0,2% (1h), -1,1% (12h), -1,8% (24h) CBC : -0,1% (1h), -1,2% (12h), -1,8% (24h) LFT : -0,2% (1h), +1,8% (24h), +4% (36h)	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[123]	Lilley et al, 2012, Canada	RCT	Autre	Autre (centralisation tests génétiques dans un labo au niveau province)	1 an	Génétique	-15% (112.000$)	32% de tests où le nouveau process permet un gain financier (duplicate, inapproprié, testing séquentiel)	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[66]	Silvestri et al, 2016, Italie	BA	Education	Education (affichage coût analyse à la prescription)	1 an avant 1 an après	Tous	-9,5% coûts labo/ patient/jour	-1,8% séjours avec tests labo '-2,2% tests /patient/jour	Tous	Hospitalier	Mortalité : NS
[51]	Willis et Data, 2013, UK	BA	Education	Education (formation nursing)	1 an avant 1 an après	Profil thyroïdien, lipidique et coagulation	Epargne : 12000$ par an	Tests par patient : -75% thyroïde, -92% lipides, -78% coagulation	Urgences (personnel infirmier)	Hospitalier	Non mentionné
[67]	Ferraro et al, 2015, Italie	BA	Education	Education (contact clinicien pour justifier prescriptionTM)	21 mois	Marqueurs tumoraux	-50% coûts marqueurs tumoraux annulés	-43,3% marqueurs annulés aprs discussion	Tous	Hospitalier	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[36]	Thompson et al, 2016, UK	BA	CPOE/CDSS Education	Education (memorandum puis algorithme)	3 mois avant 3 mois après	C. Difficile	Non mentionné	NS après memorandum, -16% nb échantillons reçus après algo	Tous	Hospitalier	Nb positifs : NS
[17]	Erard et al, 2018, Suisse	BA	Education	Education : document, benchmarking	36 mois	Tous	-17%	Nb tests/patient : -11% Nb tests/jour hospi : -6%	Médecine interne	Hospitalier	Volume sang mensuel/patient : -7% Volume sang/jour hôpital : -3% Coûts labos : -17%
[48]	Gill et al, 2019, Canada	BA	Education	Education : commentaire associé au résultat	1 an avant 1 an après	Vitamine B12	+126000 $	Vitamine B12 : +18000 tests	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[52]	Shinwa et al, 2019, US	ITS	Education	Education : plusieurs approches (document, jeux, nouveau protocole)	14 mois	CBC, BMP, CMP	-94.269$	-3,7% tests prescrits	Tous	Hospitalier	Durée de séjour : NS
[37]	Clouzeau et al, 2019, France	ITS	Education	Phasée : education (discussion des prescriptions durant tour de salle avec superviseur puis sans)	1 an par phase	Tous	Réduction coût/patient/jour : -56%	Nbre tests/patient/jour : -59%	Soins intensifs	Hospitalier	Morbidité associée : NS
[108]	Anderson et al, 2020, US	ITS	CPOE/CDSS	CDS basé sur Choosing Wisely		Panel routine	Non mentionné	-45% tests inappropriés prescrits	Tous	Hospitalier	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[31]	Thompson et al, 2020, UK	BA	CPOE/CDSS Education	Education (information, staffs) CDS (algorithme)	1 an avant 2 ans après	Tests routine	-39,9%		Obstétrique	Hospitalier	Non mentionné
[109]	Liu et al, 2020, US	ITS	CPOE/CDSS	CPOE/CDSS pour guider prescripteur dans diagnostic infection C. Difficile	20 mois avant 12 mois après	C. Difficile par PCR	Non mentionné	PCR C. Difficile : -28% (surtout dans contexte prise laxatifs) Taux de résultats positifs : augmentation 1,2% vs 3,6%	Tous	Hospitalier	Transfert ICU, mortalité, durée de séjour, mégacolon toxique : NS
[68]	Adhikari et al, 2021, Australie	BA	Education	Education (révision prescriptions veille)	10 semaines avant 10 semaines après	Biologie de routine	-6%	-16%	Chirurgie	Hospitalier	Mortalité et réadmission : NS Coût révision prescriptions par un clinicien
[33]	Miyakis et al, 2006, Australie	BA	Education	Education (dossiers revus pour détemriner pertinence prescription, coût test, staff)	6 mois avant 6 mois après	CBC, Temps prothrombine, TCA, glucose, urée, créatinine, sodium, potassium, calcium, ALT/AST, ALP, bilirubine, protéines totales, albumine, CK, LDH, bilan lipidique, acide urique, amylase, gaz du sang	Non mentionné	Tests inappropriés : -9,1% Tests/patient/jour : -13,5%	Tous (seniors et juniors)	Hospitalier	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[69]	Sommers et al, 2012, US	RCT	Education	Education : session teaching, coût	2 semaines	Tous	Réduction coûts labo : -17%	Non mentionné	Médecine interne	Hospitalier	Réadmission 30 jours : augmentation significative Durée de séjour, admission ICU, mortalité : NS
[40]	Thomas et al, 2006, UK	RCT	Education	Education : feedback, messages information, commentaires associés au résultat	2 ans avant, 1 an après	9 tests : screening autoAc, CA125, CEA, ferritine, FSH, IgE, TSH, Vitamine B12, sérologie H. Pylori	Non mentionné	Réduction globale : -22%	GP	Ambulatoire	Non mentionné
[34]	Prat et al, 2008, France	BA	Education	Education (documents, meeting, feedback)	1 an avant 1 an après	Tous	-52% coûts labo	Variable selon les tests : -38% à -71,5%	Soins intensifs	Hospitalier	Non mentionné
[35]	Minerowicz, 2015, US	BA	Education	Education (feedback + meeting (effets indésirables et coûts))	6 mois avant 6 mois après	Tous	-1,3 million $ (global)	Réduction globale : -21%	Médecine interne (assistants)	Hospitalier académique	Non mentionné
[70]	Iams, 2016, US	ITS	Education	Education (session didactique) + feedback hebdomadaire (objectif + peer group)	1 an avant 1 an après	BMP CBC	Non mentionné	Nb tests moyen/patient/24h : CBC -0,08 (MI) & -0,12 chirurgie; BMP -0,15 (MI)& -0,05 (chir); % patients avec jour sans labo :	Médecine interne et chirurgie	Hospitalier	Durée de séjour : non significatif Transfer SI : NS Mortalité : NS

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
								+9,7% (MI), +2,4% (chir)			Réadmission 30 jours : NS
[32]	Harb et al, 2019, US	BA	CPOE/CDSS Education	CPOE, education (staff ciblé), hardstop (duplicate order), call center (ajout si hardstop), dashboard, feedback ciblé	6 mois avant 6 mois après	Tous (surtout CKMB, T4 et IT4L, T3L, T4L)	Gain : 100.000 $	CKMB : -98% IT4L : -97% T3L : -41% T3Up : -52% RT3 : -14% T4L : +11%	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Diminution quantité sang prélevée, duplicate tests, prise sang quotidienne : diminution significative post intervention mais difficulté pérennité
[65]	Ma et al, 2017, Canada	BA	CPOE/CDSS Education	Education : info HardStop : suppression test en fonction délai redondance	3 ans avant 2 mois après	HbA1c	-145.422$	-3,3% HbA1c prescrits	GP	Ambulatoire	Non mentionné
[62]	McDonald et al, 2017, Canada	ITS	CPOE Education	Education (meeting + discussion prescription lendemain) + hard stop (pas prescrire à plus de 2 jours)	2 ans avant 1 an après	Tous	Coût moyen par patient admis (sécurité sociale): -32%	-39,8% tests par patient	Médecine interne	Hospitalier académique	Taux de mortalité : -31,4% Durée de séjour : -28,6% Transferts en soins intensifs : Non significatif

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[63]	Rosenbloom et al, 2005, US	ITS	CPOE Education	3 phases SoftStop : si represcrit < 72h Education : indications dosage HardStop : obligation de justifier maintien prescription Mg	5 ans	Calcium, magnésium, phosphore	Non mentionné	-48,6% magnésium prescrits + 55% calcium +2% phosphore	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[110]	Moyer et al, 2016, US	BA	CPOE/CDSS	Soft STOP CDSS	3 mois avant 3 mois après	Calcium Magnésium NT-proBNP	54800$ épargnés	Nb tests prescrits : -48% calcium, -39% magnésium, -28% NT-proBNP	Soins intensifs	Hospitalier	Taux override alert : 88% Mg, 5% Ca, 7% NT-proBNP
[71]	Ismail et al, 2018, Canada	BA	Education	2 étapes : éducation (mail informatif) softstop (popup informatif expliquant validation de la prescription par le labo)	18 mois avant 18 mois après	Acide folique érythrocytaire	-95% coûts liés à cette analyse	Réduction général : -98% Phase 1 : -24% Phase 2 : -74%	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[72]	Sue et al, 2019, US	BA	Education	Education/Soft block : BPA pop-up justification	6 semaines avant 15 semaine après	T3	Non mentionné	-44%	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[111]	Pageler et al, 2013, US	BA	CPOE/CDSS	HardStop si redondance dans les 24h	1 an avant 1 an après	CBC, biochimie et coagulation routine	Non mentionné	CBC : -33% Biochimie : -35% Coagulation : -48%	Pédiatres (soins	Hospitalier	Durée de séjour et mortalité : NS

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
									intensifs)		
[112]	Notas et al, 2018, Grèce	BA	CPOE/CDSS	HardStop : suppression bilan thyroïdien en attente résultat TSH	4 ans avant 4 ans après	Bilan thyroïdien	Non mentionné	T4L : -81% T3L : -80% TG : -78% antiTPO : -73%	Tous	Hospitalier	Effet aussi en ambulatoire Effet sur prise en charge diagnostique et thérapeutique : NS
[113]	Gönel, 2018, Turquie	BA	CPOE/CDSS	HardStop : Suppression de test (reflective testing), ajout seulement si test primaire pathologique	45 jours avant 45 jours après	AST, bilirubine directe, PSA libre, T3libre, chlore	Economie : -5,592 $/45 jours	Réduction tests : -89%	Tous	Hospitalier	Feedback négatif : NS
[114]	Lapic et al, 2019, Croatie	BA	CPOE/CDSS	HardStop (MRI : Minimum retesting Intervall; override avec justification)	1 an	Tous	-2,3% charges annuelles labo	-1,9% variable selon les tests	Tous sauf URG et pédiatrie	Hospitalier	-14,8% alertes générées dont 85% sont ignorées
[115]	Chen et al, 2003, US	BA	CPOE/CDSS	HardStop (redondance dosage) SoftStop : indication dosage	3 mois avant 3 mois après 4 ans après	Antiépileptiques	Non mentionné	-13% tests annulés -27% tests annulés pour redondance	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[124]	Johnson et al, 2016, US	BA	Autre	Multiple (peu détails)	18 mois	CBC,BMP	Réduction du coût labo médian de	CBC : -13,5% BMP : -4,5%	Pédiatres	Hospitalier	Répétition des tests sur des jours consécutifs :

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
							42$ (842$ vs 800$)				CBC -20,9%, BMP -8,5% Coput total, taux réadmission (7j), durée séjour : non significatif
[73]	Eaton et al, 2018, US	ITS	Education	Education (message non-intrusif prescription)	2,5 ans	Folate intraérythrocytaire, anticorps HCV et charge virale, RAI	Non mentionné	Folate : NS Hépatite C : -43% RAI : NS	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[116]	Bejjanki et al, 2018, US	BA	CPOE/CDSS	SoftStop: pop-up si duplicate avec affichage D/H et résultat	1 mois avant 17 mois après	17 tests (HbA1C, VS, vitamine B12, fer, folate, lipides, panel respiratoire, TSH, vitamine D)	Economie : 72.000$	Réduction globale : -18% (9/17 : réduction significative)	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[117]	Szymanski et al, 2019, US	BA	CPOE/CDSS	Administratif : soft-alert 18 tests represcrits durant même séjour	1 an avant 5 ans après	Panel hépatite, anticardiolipines, facteur antinucléaire, résistance protéine C, ferritine, acide folique, Protéine S libre, G6PD, A1C, HIV, panel fer, lipides, lupus, APTT préop, protéine C, TSH, vitB12, VitD	Non mentionné	Réduction de 54,5% tests prescrits (-39,6% à -77,8% selon test)	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[74]	Barrett et al, 2020, Canada	BA	CPOE Education	Test supprimé des formulaires de prescription Test supprimé	3 ans	Urée	-267.220$	-28% à -73,6% selon le site	GP	Ambulatoire	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				des panels standards Feedback personnalisé par mail Formation par un nephrologue Rencontre personnalisée des généralistes							
[77]	Meyer et al, 2018; US	RCT	Education	Evaluation d'une application sur la prescription et le diagnostic en utilisant des cas cliniques	One shot	Coagulation	Non mentionné	Non mentionné	Médecine Interne	Hospitalier et ambulatoire	Evaluation de l'efficacité sur l'échelle de Kirkpatrick
[76]	Gilmour et al, 2016, Canada	BA	CPOE/CDSS Education	Education : séminaires, mails et posters sur les indications de prescription T4L et T3L CPOE/CDSS : dosage T4L réalisé uniquement si TSH pathologique T3L : dosage uniquement sur justification clinique	3 mois avant 3 mois après chaque intervention	T4L T3L	16.057 $ canadiens	Education : -13,3% CPOE/CDSS : -24,3% Global : -34,4%	Tous	Ambulatoire	Evaluation du taux de satisfaction des cliniciens : Echelle de Likert : >7/10 Modification des habitudes de prescription chez 44% des cliniciens
[78]	Leung et al, 2017, US	BA	Education	Programme éducatif ciblant les assistants,	5 semaines	Tous	Réduction de 30,2% du coût	Non mentionné	Assistants médeci	Ambulatoire	Impact plus important sur les tests

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				élaboré sur 5 semaines avec un séminaire/semaine Information du coût des analyses			médian du labo par visite		ne interne		dont la valeur ajoutée n'est pas prouvée que pour les test à forte valeur ajoutée
[11]	Perez-Jauregui et al, 2008, Mexique	BA	Education	Commentaire associé à un résultat pathologique suggérant la réalisation d'un test diagnostic complémentaire	6 mois	Glucose	Non mentionné	Augmentation de 70,8% des OGTT prescrits	GP	Ambulatoire	Augmentation du nombre d'OGTT pathologiques Augmentation de la probabilité de dépister un diabète dans une population à risque
[79]	Kociolek et al, 2017, US	BA	Education	Séminaires récurrents Formation initiale Commentaires à la prescription de rappel des indications du test	18 mois	Recherche de C. Difficile	250.000$	574 tests évités	Pédiatres	Hospitalier et ambulatoire	113 traitement antibiotiques évités
[80]	Thakkar et al, 2015 US	BA	Education	Flyers mis à disposition dans les bureaux Email rappelant que la prescription	2 mois	Tests de routine	-6,33$/patient/jour	CBC : -6,2% BMP : -8,8%	Médecine interne	Hospitalier	Réadmission : NS

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
				quotidienne de tests n'est utile que si cela change les soins au patient							
[81]	Faisal et al, 2018, US	BA	Education	Séminaire Posters Justification des prescriptions dans les notes journalières	8 semaines	CBC, BMP, CMP	Non mentionné	Diminution globale de 50% des tests/patients/jour	Médecine interne	Hospitalier	Durée de séjour : -21% Transfusion : -52,4%
[75]	Bindraban et an, 2019, Pays-Bas	BA	CPOE Education	Intervention phasée Education : séminaire et newsletter Supervision des assistants au niveau de la prescription (tours de salle, justification prescription) CPOE : modification CPOE pour limiter les redosages	18 mois	AST/ALT, CRP, VS, urée, créatinine, amylase	Non mentionné	Diminution globale : -11,4%	Médecine interne	Hospitalier	Durée de séjour: NS Réadmission : NS
[45]	Lippi et al, 2015, Italie	BA	CPOE/CDSS	Délai de redondance Indications cliniques non respectées engendrent un pop-up	6 mois	Albuminurie, BNP, CRP, Ferritine, folate, A1c, bilan lipidique, procalcitonine, PSA, électrophorèse	-12,8%	Tests prescrits : -17% Tests avec alerte : -77%	Gériatrie	Hospitalier	Non mentionné

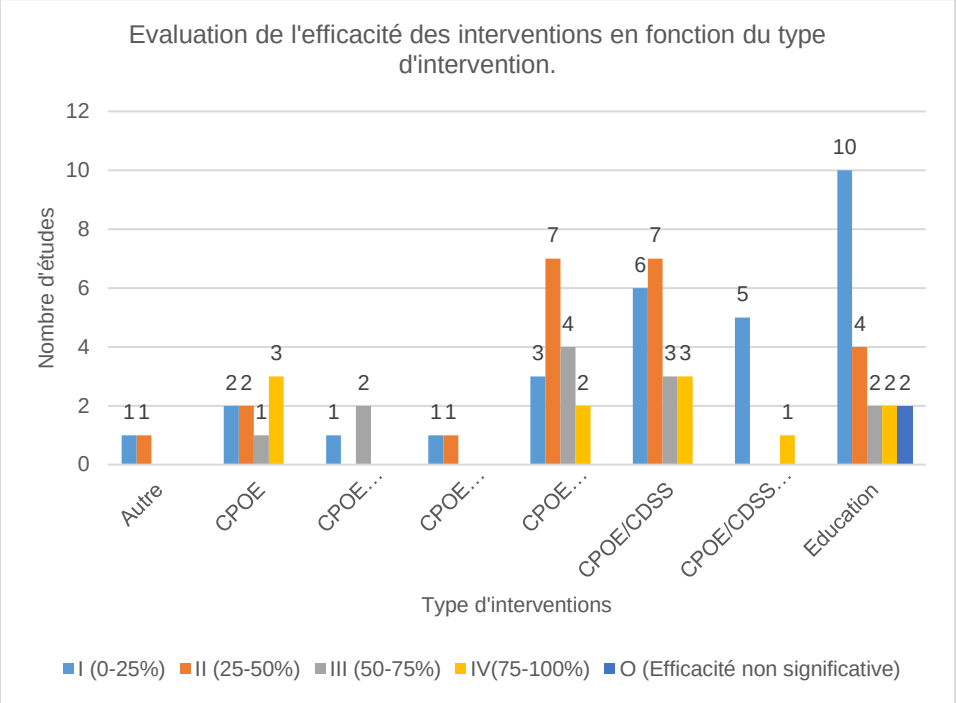
Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
						protéines, TSH, vitamine B12					
[82]	Ekblom & Petersson, 2018, Suède	BA	Education	Coûts des analyses affiché à la prescription et avec le résultat	3 mois	Tous	Non mentionné	NS en ambulatoire privé	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[118]	Howell et al, 2014, US	ITS	CPOE/CDSS	Alerte sur prescription PAP en-dehors des tranches âge généralement acceptées	3 ans	PAP test	Non mentionné	-37% < 21ans -12,5% > 70 ans	Gynécologues	Ambulatoire	Non mentionné
[98]	Escovedo et al, 2020, US	BA	CPOE CPOE/CDSS	Reflex testing : panel respiratoire seulement si influenza négatif Modification de la place du test panel respiratoire dans la hiérarchie des tests de labo	6 ans	Virus influenza Panel virus respiratoire	-1.259.000$/an	-71% tests prescrits	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[100]	Juskewitch et al, 2019, US	BA	CPOE/CDSS	Alerte si prescription simultanée, encourage à choisir CRP	5 ans	CRP VS	980.000 à 1.300.000$ épargnés	-50%	Tous	Hospitalier et ambulatoire	Non mentionné
[90]	Kahan et al, 2009, Israël	BA	CPOE	Suppression du panel "vitamines" regroupant folate, B12, ferritine au profit d'une prescription individuelle de chaque test	9 mois	Folate Vitamine B12 Ferritine	Non mentionné	-31% à -41% selon le test	Tous	Hospitalier	Non mentionné

Annexe 1 : Articles sélectionnés sur base des critères d'inclusion

Réf.	Auteur, année, lieu	Design	Type d'intervention	Intervention	Durée	Tests	Evaluation coûts	Réduction relative des tests ciblés	Public cible	Contexte d'intervention	Outcomes
[89]	Sullivan et al, 2017, US	BA	CPOE	Amylase décochée des panels d'admission aux URG au profit de la lipase seule	1 an	Amylase	-135.000$/an	-87% prescription simultanée amylase/lipase	Urgences	Hospitalier	Non mentionné
[101]	Nikolic et al, 2017, US	BA	CPOE/CDSS	Suppression des tests si hospitalisation > 3 jours Possibilité override par appel labo	1 an	Culture de selles Recherche de parasites	8.108$	Culture de selles : -49,1% Parasites : -54,1%	Tous	Hospitalier	Non mentionné
[60]	Huang et al, 2020, US	BA	CPOE/CDSS	Alerte pour dissuader de prescrire la transferrine au profit de TIBC	15 mois	Transferrine et saturation	22.504.116 $	Compliance avec alerte : 93,4% des cas	Tous	Hospitalier	Compliance vis-à-vis de l'alerte
[99]	Mekhjian et al, 2003, US	BA	CPOE	Implémentation d'un système CPOE	2 ans	Tous	Non mentionné	-50%	Tous	Hospitalier	Non mentionné

ADDENDUM ANNEXE 1 - ARTICLES SÉLECTIONNÉS SUR BASE DES CRITÈRES D'INCLUSION



Le graphique ci-dessus montre l'efficacité des interventions décrites dans les différentes études de l'annexe 1 en fonction des différentes catégories d'intervention. L'efficacité est exprimée en terme de réduction du nombre d'analyses prescrites. Il s'agit d'une efficacité relative déterminée en prenant le pourcentage de variation par rapport à la situation de départ. Certaines études mentionnent l'efficacité relative ; pour d'autres, celle-ci a été calculée en utilisant la formule décrite dans le chapitre « Matériel et méthodes ». L'efficacité relative a été classée en différentes catégories (I : <25% d'efficacité, II : 25–50%, III : 50-75% ; IV : >75% et O : efficacité non significative). Cette classification en catégories permet de rendre compte d'une efficacité globale de l'intervention notamment pour les articles pour lesquels des réductions de prescriptions propres à chaque test sont mentionnées. Seuls les articles (76/83) pour lesquels les auteurs exprimaient une efficacité sous forme de données quantitatives sont repris dans ce graphique.

ANNEXE 2 : ARTICLES EXCLUS DE LA SÉLECTION FINALE

Réf	Titre	Auteur, année, lieu	Design
[125]	Evaluation of evidence-based urinalysis reflex to culture criteria: Impact on reducing antimicrobial usage	Ourani et al, 2020, US	Audit
[126]	Estimated costs of 51 commonly ordered laboratory tests in Canada	Ma et al, 2018, Canada	Audit
[127]	Demand management of weekend haematology and clinical biochemistry requests	Reynolds & Wierzbicki, 2018, UK	Audit
[128]	Association of Attitudes Regarding Overuse of Inpatient Laboratory Testing With Health Care Provider Type	Roman et al, 2017, US	Audit
[129]	Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario	Chami et al, 2017, Canada	Audit
[130]	Uncritical Request of Thyroid Laboratory Tests May Result in a Major Societal Economic Burden: Results from a Large Population Study in Spain	Salinas et al, 2017, Espagne	Audit
[131]	Multi-Center Benchmark Study Reveals Significant Variation in Thyroid Testing in United States	Lin et al, 2017, US	Audit
[132]	Overriding concerns: the role of electronic medical record-based best practice alerts in reducing unnecessary laboratory testing	Lofthus et al, 2015, US	Descriptif
[133]	Potential Methods to Reduce Unnecessary Use of Laboratory Testing	Boice, 2018, US	Descriptif
[134]	Inappropriate use of laboratory tests: How availability triggers demand - Examples across Europe	Mrazek et al, 2020, Europe	Descriptif
[135]	Calculating cost savings in utilization management	MacMillan, 2014, US	Descriptif
[136]	Appropriate use of clinical microbiology tests	Wilson, 2015, US	Descriptif
[137]	The frequency and cost of redundant laboratory testing for transferred ED patients	Rogg et al, 2013, US	Descriptif
[138]	Inappropriateness of Repeated Laboratory and Radiological Tests for Transferred Emergency Department Patients	Bertrand et al, 2019, Suisse	Rétrospectif
[139]	Reducing unnecessary lab testing in the ICU with artificial intelligence	Cismondi et al, 2012, US	Rétrospectif
[140]	An evaluation of autoimmune antibody testing patterns in a Canadian health region and an evaluation of a laboratory algorithm aimed at reducing unnecessary testing	Man et al, 2013, Canada	Rétrospectif
[141]	Education and communication is the key for the successful management of vitamin D test requesting	Salinas et al, 2015, Espagne	Rétrospectif
[142]	Delay in reviewing test results prolongs hospital length of stay: a retrospective cohort study	Ong et al, 2018, US	Rétrospectif
[143]	Ordering Patterns and Costs of Specialized Laboratory Testing by Hospitalists and House Staff in Hospitalized Patients With HIV at a County Hospital: An Opportunity for Diagnostic Stewardship	Bolles et al, 2018, US	Rétrospectif
[144]	Medical Student Perceptions of Cost-Conscious Care in an Internal Medicine Clerkship: A Thematic Analysis	Tartaglia et al, 2015, US	Rétrospectif
[145]	Who Gets a Laboratory Test in Hospital, Why, and How Often? A Retrospective Observational Study of 4 Australian Hospitals	Georgiou et al, 2019, Australie	Rétrospectif
[146]	Appropriateness of laboratory testing in inflammatory bowel disease inpatients: an opportunity to reduce unnecessary healthcare costs	O'Toole et Harewood, 2013, Irlande	Rétrospectif
[147]	Prevalence and associated factors of inappropriate repeat test	Kilinçarslan et al, 2019, Turquie	Rétrospectif
[148]	Inappropriate use of D-dimer and impact on the test characteristics for deep vein thrombosis exclusion	Kamolratanapiboon et Tantanate, 2019, Thailande	Rétrospectif
[149]	Duplicated laboratory tests: evaluation of a computerized alert intervention abstract	Bridges et al, 2012, US	Rétrospectif
[150]	Interventions at the laboratory level to reduce laboratory test ordering by family physicians: Systematic review	Thomas, 2015, Canada	Review
[151]	The Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Laboratory Test Ordering: A Systematic Review	Delvaux et al, 2017, Belgique	Review

Annexe 2 : Articles exclus de la sélection finale

Réf	Titre	Auteur, année, lieu	Design
[150]	Interventions to Educate Family Physicians to Change Test Ordering: Systematic Review of Randomized Controlled Trials	Thomas et al, 2016,Canada	Review
[152]	Effectiveness of Practices to Support Appropriate Laboratory Test Utilization: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-Analysis	Rubinstein et al, 2018, US	Review
[153]	Reducing Test Utilization in Hospital Settings: A Narrative Review	Bindraban et al, 2018, Pays-Bas	Review
[154]	Laboratory testing in primary care: A systematic review of health IT impacts	Maillet et al, 2018, Canada	Review
[155]	Demand management and test request rationalization	Smellie, 2012, UK	Review
[156]	General practitioner views on the determinants of test ordering: a theory-based qualitative approach to the development of an intervention to improve immunoglobulin requests in primary care	Cadogan et al, 2016, Irlande	Sondage
[157]	Requests of laboratory tests for the diagnosis and management of calcium-phosphate disorders in Spain	Salinas et al, 2016, Espagne	Sondage
[158]	An Ontological Clinical Decision Support System Based on Clinical Guidelines for Diabetes Patients in Sri Lanka	Madhusanka, 2020, Sri Lanka	Descriptif
[86]	Economic impact of clinical decision support interventions based on electronic health records	Lewkowicz et al, 2020, Allemagne	Review
[24]	The impact of physician education regarding the importance of providing complete clinical information on the request forms of thrombophilia-screen tests at Tygerberg hospital in South Africa	Abdullah et al, 2020, Afrique du Sud	Intervention
[159]	The Impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on Physicians: A Scoping Review	Muhitaddin et al, 2020, Qatar	Review
[160]	The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis	Zhi et al, 2013, US	Review
[26]	Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review	Kobewka et al, 2015, Canada	Review
[66]	Impact of price display on provider ordering: A systematic review	Silvestri, 2016, Italie	Review
[161]	Multifaceted intervention including education, rounding checklist implementation, cost feedback, and financial incentives reduces inpatient laboratory costs	Yarbrough et al, 2016, US	Rétrospectif
[162]	A review on laboratory tests' utilization: A trigger for cutting costs and quality improvement in health care settings	Meidani, 2015, Iran	Review
[163]	Towards Better Test Utilization - Strategies to Improve Physician Ordering and Their Impact on Patient Outcomes	Freedman, 2015, UK	Descriptif
[164]	Tackling serum folate test in European countries within the health technology assessment paradigm: request appropriateness, assays and health outcomes	Ferraro et al, 2017, Italie	Descriptif
[46]	The role of laboratory in ensuring appropriate test requests	Ferraro & Panteghini, 2017, Italie	Review
[165]	Evidence-Based Guidelines to Eliminate Repetitive Laboratory Testing	Eaton et al, 2017, US	Review
[166]	An Audit of Repeat Testing at an Academic Medical Center: Consistency of Order Patterns With Recommendations and Potential Cost Savings	Hueth et al, 2018, US	Audit
[167]	Tracking unnecessary negative urinalyses to reduce healthcare costs: a transversal study	Malmartel et al, 2017, France	Sondage
[168]	Impact of Clinical Specialty on Attitudes Regarding Overuse of Inpatient Laboratory Testing	Korenstein et al, 2018, US	Descriptif
[169]	Team-Based Learning Is Effective in Teaching Appropriate Utilization of Hemostasis Laboratory Tests Using Storyline Case-Authoring Software	Zayat & Davey, 2018, US	Descriptif
[170]	Decreasing daily blood work in hospitals: What works and what doesn't	Jalbert et al, 2018, Canada	Review

Annexe 2 : Articles exclus de la sélection finale

Réf	Titre	Auteur, année, lieu	Design
[171]	Is It Rational to Study Coagulations Test Routinely before Operations and Invasive Procedure: Single Center Retrospective Study	Yilmaz, 2019, Turquie	Descriptif
[172]	Inappropriately repeated lipid tests in a tertiary hospital in Greece: the magnitude and cost of the phenomenon	Iliadi et al,2012, Grèce	Rétrospectif
[173]	Accounting for the costs of tests	McBride, 2013, Canada	Descriptif
[174]	General practitioners' use of computers for prescribing and electronic health records: results from a national survey	McInnes et al, 2006, US	Sondage
[175]	Computerized physician order entry in the critical care and general inpatient setting: a narrative review	Rothschild, 2004, US	Review
[176]	A framework for analyzing the cognitive complexity of computer-assisted clinical ordering	Horsky et al, 2003, US	Descriptif
[177]	Reducing unnecessary testing: an intervention to improve resident ordering practices	Melendez-Rosado, 2017, US	Audit
[178]	Integrating Decision Support into a Laboratory Utilization Management Program	Lewandrowski, 2019, US	Descriptif

ANNEXE 3 : NOTRE EXPÉRIENCE

SCANDINAVIAN JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION, 2018
https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1432071

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

How to optimize the prescription of laboratory tests? Success and failures in an academic hospital

Catherine Fillée[a], Claire Beguin[b], Laurence Habimana[b], Catherine Hubert[c] and Marianne Philippe[d]

[a]Department of Clinical Biology, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [b]Department of Information and Medical Statistics, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [c]Department of Surgery, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [d]Department of Strategy and Development, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium

ABSTRACT

In the context of the flat-rate reimbursements in healthcare, we reviewed physicians' behavior towards laboratory test ordering. We demonstrated how it could be improved when a specific stage of the patient management is considered. We took a multi-step approach to analyze the laboratory test orders in the context of planned laparoscopic cholecystectomy in a general teaching hospital. A reference order set was defined through a collaborative analysis between clinicians and laboratory physicians. The clinical and financial impacts were then evaluated over a period of 24 months. After the introduction of the reference order set, the number of laboratory tests per order decreased significantly for patients with cholecystitis of low severity. Above the monitoring of repeated orderings during a single stay, the major impacts were achieved by a drastic reduction of inappropriate orders, particularly in the field of bacteriology. The main effects of the order set were maintained throughout a follow-up period of 24 months. Our study demonstrated that, when considering laboratory test ordering optimization, reference order sets could achieve high levels of efficiency. To ensure high compliance to reference order sets, extensive collaboration between clinicians and laboratory physician is mandatory even if very sophisticated information systems are available.

ARTICLE HISTORY
Received 12 May 2017
Revised 18 December 2017
Accepted 21 January 2018

KEYWORDS
Healthcare financing; laboratory test management; laboratory test ordering optimization

Introduction

For many years now, healthcare-related costs have raised in several western countries [1]. As a result, the appropriateness of ordering laboratory tests has been the focus of numerous studies [2–5]. A systematic review of the literature [6] reported that, ~20.6% of the ordered laboratory tests, are unnecessary, 43.9% of which are related to the first medical contact and 7.4% to follow-up. Moreover this analysis also demonstrated that medical practice typically involves 44.8% under-utilization of available laboratory tests deemed to be consistent with evidence base medicine [6]. However, among the multiple publications reporting measures taken to optimize ordering processes and move towards strict-minimum ordering, only one (out of 109 included references) [2] provided follow-up data exceeding 1-year period. This raises several questions about the validity of the methods used and about the reliability of the reported conclusions, as expressed by Kobewka [2].

Different approaches have been reported in order to optimize the ordering process such as education based on teaching, training, and guidelines [7], or direct feedback to clinicians including the cost of ordered laboratory tests [8], and new prescription processes relying on computerized physician order (CPOE) associated with clinical decision support system [CDSS] [9].

In Belgium, the increased healthcare costs in the 80s led to the implementation of a fixed annual budget for the country's laboratories distinguishing ambulatory care from inpatient care [10]. In addition, the financing system pertaining the activities of the clinical laboratories has evolved from an across-the-board fee-for-service model to flat rates for certain services [10,11].

Furthermore, a new penalty-based system entitled '*montants de référence*' (MRef) has been introduced since 2009 as a result of the variations of care resources used for inpatients admitted for common and low-severity pathologies, [12,13]. This system provides national mean costs, based on social security reimbursement, for 32 pathologies corresponding to defined APR-DRG (All-Patient Refined Diagnosis Related Group). Twenty pathologies are surgical and twelve of medical type. Based on a severity level of the disease, it compares hospitals ordering profiles with the aim of detecting and correcting any differences judged to be unfounded, notably concerning laboratory test orders. In the general billing system, four severity levels are defined. Only severity levels one and two are affected by MRef. Where the total cost of reimbursement for ordered tests exceeds the national average, the hospital is asked to reimburse the overspend. In this purely financial system, the appropriateness of tests ordered is not assessed. It is the responsibility of each

CONTACT Catherine Fillée catherine.fillee@uclouvain.be Department of Clinical Biology, Cliniques Universitaires St-Luc, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgium

© 2018 Medisinsk Fysiologisk Forenings Forlag (MFFF)

ANNEXE 3 : Notre expérience

hospital to implement support systems in order to optimize appropriateness of ordering processes.

In this context of budget restriction associated with concomitant goals to improve quality of healthcare, it is becoming mandatory to analyze and review behaviors towards laboratory test ordering. In order to validate a methodology suitable for a teaching hospital not yet supported by an EMR (Electronic Medical Records), we set up a pilot study, targeting the management of a common clinical condition, the laparoscopic cholecystectomy. We analyzed physicians' natural ordering behaviors and demonstrated through the results we obtained how habits could be changed. Finally, strategies for improving laboratory test ordering processes are discussed.

Materials and methods

Method

We took a multi-step approach to define the medical efficacy and financial efficiency of laboratory test orders in the context of laparoscopic cholecystectomy in a general teaching hospital, holding 1,000 beds. Based on 2008 data, orders were analyzed in detail, the objective being the drawing up of list of the current laboratory test orders in the context of the chosen pathology. The cost of these orders was compared with the reimbursements granted by the Belgian social security (INAMI, *Institut National d'Assurance Maladie Invalidité*, [12,13]). The appropriateness of the ordered tests with regard to the underlying clinical conditions was evaluated in multidisciplinary meetings involving the concerned surgeons and the physicians in charge of the laboratory department. A reference order set was defined and proposed to the medical staff. Its use and its impact on the daily practice, as well as on financial perspectives, were all evaluated over two periods of 12 months.

Databases

Data used to characterize the tests orders and related costs were taken from several databases, available in the hospital: (1) *administrative databases* containing information as diagnoses, procedures, sociodemographic data, length of stay, allowing the classification of inpatient stays into a specific APR-DRG associated with a severity level ranging from 1 (minor) to 4 (extreme); (2) *billing databases*, (3) *laboratory databases*, providing access to the ordered laboratory tests and their results.

Targeted group

Laparoscopic cholecystectomy is classified as the APR-DRG 263. Since the introduction of MRef in 2009, our expenses related to laboratory testing tend to increase, above national average [12,13], the APR-DRG 263 being one of the APR-DRG contributing to the overruns. To analyze the causes of these exceedances, all adult patient stays classified as APR-DRG 263 were divided into subgroups according to their severity level, minor (severity level 1, $n = 75$ patients) or moderate (severity level 2, $n = 66$ patients). Adulthood begins at age 18. Patients admitted in emergency were excluded; only elective stays were included in this pilot study. Therefore, in all cases, the diagnosis was made at admission.

Ordering process

Throughout the study, the ordering process was identical. It was based on paper forms, with each single ordered test being ticked by the ordering physician. There was no global ordering process either for grouped tests or for the defined order set.

Prescription costs

By adding together the unit cost of each of the tests included in an order, we determine the order's total cost and evaluate the extent to which it deviates from the corresponding MRef. The laboratory orders of each stay classified as APR-DRG 263 were analyzed. The deviation from the MRef value was evaluated for each single stay and for each severity level. The sampling sequence during each stay was also assessed and the frequency of ordering's repetition was established.

Reference order set

The detailed analysis of previous orders enabled us to establish the type, the frequency and the repetition of each single test's ordered during a given hospitalization. Based on these data, an 'observed' order set was drawn up (Table 1). It corresponded to the tests usually ordered during a stay for cholecystectomy, namely tests ordered in over 60% of the included stays. In this observed order set, cell blood count covered the following tests: hemoglobin, hematocrit, red blood cells, white blood cells, platelets, and the associated calculated parameters. Reticulocytes were not included. The corresponding official financial value of each test or group of tests was established. These standard values are fixed by INAMI, as are the mandatory test combinations within grouped tests.

After this first analysis, the laboratory physicians provided the surgeons with the results of their ordering behaviors. After several meetings, a reference order set, was established. It relies on both the available guidelines [14–16] and the local ordering profiles. This reference order set was then priced. It reached a lower overall cost than that of the corresponding MRefs. The reference order set was implemented in surgical wards in July 2012. Twenty-four months after implementation, we evaluated the impact of this reference order set in the daily medical practice. The twenty-four months follow up period was divided in two phases of twelve months in order to evaluate compliance to the order set at short and longer term. This assessment included the pricing of each order made during each stay as well as the frequency rate of repetition for each single test during each

ANNEXE 3 : Notre expérience

stay. The results of this assessment were compared to those of the observed orders (2008). The three different periods considered were defined as 'PRE', 'POST1' and 'POST2' according to whether they preceded or followed the implementation of the reference order set.

Clinical outcomes

In order to evaluate the potential impact of order regulation on care's quality, two clinical outcomes were chosen: the number of patients receiving antibiotics treatment in the post-operative period and the readmission rate. These two clinical outcomes were compared between the PRE, POST1 and POST2 groups.

Statistics

All statistical tests (Student's *t*-test) used to compare the results of the different groups were performed by means of the JMP Pro 12.0.1 software (2015 SAS Institute Inc.). A logarithmic transformation of the data (numbers of tests and costs, expressed in €, per order) was performed to normalize the distributions.

Results

Throughout the pilot study, the MRef for laparoscopic cholecystectomy of severity level 1 amounted to €13.49, for severity level 2 it reached €28.10 (Table 2). During the PRE period, 141 inpatient stays were classified as APR-DRG 263, among which 75 as severity level 1 and 66 as severity level 2.

During the POST1 period, 171 stays, 104 of severity level 1 and 67 of severity level 2 were included in the study. For the POST 2 period, the distribution was as follows: 171 stays, 96 of severity level 1 and 75 of severity level 2.

The detailed analysis of the PRE period orders demonstrated that the MRef corresponding to severity level 1 was largely exceeded, in terms of both mean (€19.62) and median (€16.44). Conversely, the ordering performances for the severity level 2 were better, with a mean of €22.95 and a median of €16.91 which are below the MRef (€28.10).

In fact, the eleven most prescribed laboratory tests were the same for the two severity levels of ordered tests observed (Table 1, only results for severity level 1 are shown). From this moment, we considered that the order set to be defined would be identical for the two severity levels.

Our analysis of these observed orders revealed several findings of interest. On the one hand, cumulating some tests has no real added value either in terms of diagnosis or in terms of follow-up since their clinical specificity in the context of cholecystectomy is redundant. Unnecessary associations as transaminases (AST and ALT), amylase and lipase activities, as well as total and direct bilirubin determination should be avoided. On the other hand, some tests were systematically ordered, although they are dedicated to more complex clinical settings. This is the case for intraoperative microbiological cultures, performed in approximately two-thirds of patients, 47 out of 75 severity level 1 patients and 43 out of 66 severity level 2 patients. Moreover, the results of the smear culture were negative in the large majority of cases (92%).

By comparing the observed orders to guidelines for cholecystitis management, we established a reference order set to be used for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. It was discussed and validated by surgeon and laboratory physicians. The tests included in this reference order set reach a total cost of €7.95 (Table 3). When comparing the observed order set with the reference order set, we can see that the following parameters were excluded from the latter: chloride, direct bilirubin, amylase, AST, lactate dehydrogenase (LDH), and intraoperative microbiological culture. As defined, this reference order set enables other parameters to be added to the orders without exceed-

Table 2. Mean and median costs of laboratory test orders during the PRE period for planned stays.

	Severity level 1	Severity level 2
MRef	€13.49	€28.10
Number of stays	75	66
Mean	€19.62	€22.95
Median	€16.44	€16.91
Minimum	€9.28	€9.28
Maximum	€62.08	€75.77

Table 1. Observed orders done in laparoscopic cholecystectomy context for patients with severity level 1 during the PRE period.

Laboratory test	Frequency (% of hospitalization)	Number of repetitions	Cost of test or group of tests according to INAMI (€)
GGT	100	1 to 4	0.58
ALT, AST	100	1 to 4	1.09
Cell blood count	99	1 to 4	1.79
Urea, creatinine	99	1 to 4	0.88
Electrolytes (Na, K, Cl)	99	1 to 4	1.53
LDH	99	1 to 4	0.58
Total and direct bilirubin	98	1 to 4	0.73
C-reactive protein	98	1 to 4	0.91
Amylase, lipase	96	1 to 4	1.82
Alkaline phosphatase	94	1 to 3	0.58
Intraoperative smear	63	1	5.74
Total			16.23

The laboratory tests are sorted by the global frequency of ordering. The number of repetitions during a single stay, and INAMI fixed rate are also presented. The results are similar for severity level 2 (not shown).

ANNEXE 3 : Notre expérience

ing the MRef limit, should this be necessary depending on other associated diagnoses.

The impact of using this reference order set on the management of patients hospitalized for cholecystectomy was evaluated over two consecutive 12-month periods (from July 2012 to June 2013 (POST1) and from July 2013 to June 2014 (POST2)). These periods were compared to the reference period of 12 months (PRE). The demographic data of the patients included into these three periods were collected and found to be comparable in terms of age and ratio of men to women (18 to 92 years old and 37% male in PRE, versus 19 to 85 years old and 32% male when all patients POST are considered). The results were discussed with the surgeons involved in the study (Table 4). The impact of the reference order set was evaluated in terms of cost per order and in terms of number of tests included in each order. The severity levels were distinguished.

For all stays classed as severity level 1, the mean cost per stay, in both POST1 and POST2 periods, was below the MRef value (€9.36 and €9.92 respectively). Moreover, in the severity level 1 stays the mean number of ordered tests was reduced: 20.9 for stays in the PRE period (number of stays =75) versus 14.0 for POST1 (number of stays =66) and 15.0 for POST2 (number of stays =96).

The detailed analysis of the orders performed during both POST periods revealed some information about the qualitative impact of a reference order set. First, the compliance in applying a reference order set was studied. The results were categorized in three groups: 'A': the tests order contains all or a part of the tests included in the reference order set, 'C': the tests order contains more tests than the reference order set and 'D': the tests order contains all or a part of the tests included in the reference order set and in all cases, AST is the added test. The analysis of the compliance to the reference order set is described in Table 5.

For both severity level 1 and level 2, we observed a diminution of the number of stays classified in Group 'C' between PRE and POST1 periods (100% versus 72% for severity level 1 and 68% for severity level 2). Only 8% of severity level 1 and 12% of severity level 2 are fully compliant with the reference order set in POST1 period (Group A) and 20% (severity levels 1 & 2) of the order sets contain also AST (Group D). The compliance decreases in POST2 period with no stay fully compliant to the reference order set and only 4% and 11% in Group D for severity levels 1 and 2 respectively. The detailed analysis of the orders in the POST2 period showed that the five most frequently added tests are: LDH (59 to 77% depending on severity level and period), creatine kinase (13 to 23%), glucose (6 to 31%) and coagulation tests (6 to 10%). In some cases, the addition of specific tests may be justified by the association of comorbidity such as diabetes, but, most often, non-compliance with the reference order set is not justified by the clinical context and deviates from the guidelines.

The other observation is the significant reduction of the ordering rate of microbiological smear between PRE, POST1 and POST2 periods in both severity levels (respectively 63%, 19% and 16% for severity level 1 and 65%, 34% and 27% for severity level 2) (Table 5). We also observed a difference in the accuracy of the tests orders. In fact, during the PRE period, when a microbiological smear was ordered, the search of aerobic and anaerobic germs was systematically undertaken. It was not the case in the POST1 and POST2 periods, where only the medium for aerobic germs was tested. Thus, two combined effects are observed: first a decrease in the number of test orders which are limited to the case with a high suspicion of infection and secondly a more specific treatment of the samples by the lab. These two effects have a huge impact on the global cost of the test order.

Finally, we evaluated the impact of the study on the frequency of repetition of ordered tests during a single stay. In the PRE period, the rate of repeated order was high (23% and 32% of stays of level 1 and severity level 2 respectively). Some ordered tests were repeated up to four times for severity level 1 and 5 times for severity level 2 during the same stay. This rate decreased drastically in the two POST periods

Table 3. Reference order set defined for management of patients with both severity levels.

Laboratory test	Fixed rate of test or group of tests according to INAMI (€)
Cell blood count	1.79
Urea, creatinine	0.88
Na, K	1.09
Total bilirubin	0.55
C-reactive protein	0.91
Lipase	0.92
GGT	0.58
ALT	0.63
Alkaline phosphatase	0.58
Total	7.95

Table 4. Number of tests per order and costs related (mean, median and range) for the three periods considered for both severity levels.

			Mean		Median		Range (min–max)		
Severity level	Period		Tests	Cost (€)	Tests	Cost (€)	Tests	Cost (€)	MRef (€)
1	PRE	75	26.4*,**	19.62*,**	20.9*,**	16.44*,**	15–85	9.28–62.08	13.49
	POST1	104	14.1*	9.36*	14.0*	8.57*	5–48	3.49–3.49	
	POST2	96	15.1**	9.92**	15.0**	9.19**	6–48	3.57–38.67	
2	PRE	66	32.2*,**	22.95*,**	22.0*,**	16.91*,**	7–130	9.28–75.77	28.10
	POST1	67	14.9*	12.01*	14.7*	9.83*	1–50	0.40–43.80	
	POST2	75	14.8**	10.59**	15.0**	9.39**	6–26	3.57–26.02	

The table also shows the number of planned stays included in the study. The results are presented in number of tests ordered during the stays and in € (total cost for all ordered tests during the stays). Finally, the MRef are indicated for each severity level. The statistical comparison between periods is indicated by the *p* value between PRE and POST1 (*) and PRE and POST2 (**) periods, respectively.
*p value <.01,
**p value <.01.

ANNEXE 3 : Notre expérience

(5% and 3% in severity level 1 and 1% and 0% in severity level 2).

In terms of clinical outcomes, the data analysis did not point any significant variation between the PRE and POST periods whatever the severity level. We didn't observe any readmission for both severity levels during the three periods considered PRE, POST1 and POST2. Moreover, the antibiotic consumption did not increase in the periods 'POST', showing that reducing bacteriological controls had no impact on the post-operative care. Thus, regarding the two clinical outcomes chosen, that would have been impacted by the introduction of a reference order set, there was no alteration of the quality of care for the two groups of patients considered (severity level 1 and 2).

Discussion

In our pilot study, the proposed reference order to be used for the management of patients treated with a laparoscopic cholecystectomy is, not only, in line with the literature [14–16] but, above all, it relies on a consensus between both clinicians and laboratory physicians. The drawn up reference order set took into account the local ordering behaviors and is the result of a detailed analysis of the previous orders. It should also be emphasized that during all the discussions, the main concern of the project team was the quality of care that, if necessary, has always prevailed over the economic impact. This was particularly important when bacteriological issues were evaluated. Reaching this consensus took time but finally has further facilitated the implementation of the order set into the clinical practices.

Fryer et al. [17] noted that developing any order strategy requires close collaboration between laboratory physicians and clinicians. Their recent literature review demonstrated the need to optimize the laboratory ordering procedures, yet there is currently very little data about the real improvements such strategies could achieve, mainly when considering the overall patients management and the quality of cares. In our study, interdisciplinary collaboration enabled us to modify ordering behaviors over a period of 24 months. It should be mentioned that the same methodology has been applied, without being able to achieve comparable results, for patients treated with laparoscopic cholecystectomy but admitted through the emergency department showing the limits of predefined order sets when in a differential diagnosis situation (data not shown).

The detailed analysis of ordering behaviors in the context of planned laparoscopic cholecystectomy revealed several issues. As expected, the observed overuse of laboratory tests has several origins [6,12]. The systematic repetition of orders during a single stay is an aspect of the problem which should be monitored but it is not the main element of Government set price overruns. In our study, the lack of clinical appropriateness that results in an almost random addition of laboratory tests to the reference order contribute, in an essential way, to the overruns. For example, our study showed that cultures of intraoperative site should be limited to patients strongly suspected of infection. The importance of clinical accuracy is also underlined by Zhi [6] who notes in his paper, that we should not focus solely on repetition of tests, but principally on the clinical appropriateness of tests on first evaluation.

In addition, establishing an order set for a specific pathology, requires the analysis to be extended to the laboratory processes. Indeed, at this level, systematic and non-optimized analytical processes can exist and contribute to the lack of added value related to the laboratory orders. This situation was observed in our study for the samples treated by the bacteriology department.

The two KPIs (Key performance indocators) followed as clinical outcomes (readmission rate and number of patients treated with antibiotics during the post-operative period)

Table 5. Analysis of the compliance to the reference order set for each of the three periods and for both severity levels.

Severity level	Period	Category	Percentage of all stays	Percentage of stays (order set without microbiological smear)	Percentage of stays (order set with microbiological smear)
1	PRE	A	0	0	0
		C	100	37	63
		D	0	0	0
	POST1	A	8	5	3
		C	72	53	19
		D	20	13	7
	POST2	A	0	0	0
		C	96	80	16
		D	4	4	0
2	PRE	A	0	0	0
		C	100	35	65
		D	0	0	0
	POST1	A	12	9	3
		C	68	34	34
		D	20	13	7
	POST2	A	0	0	0
		C	89	62	27
		D	11	8	3

The results were sorted into three groups: Group 'A': orders containing all or a subset of the tests included in the reference order set without other added tests. Group 'C': orders containing more tests than those included in the reference order set. Group 'D': orders containing all or a subset of the tests included in the reference order set and in all cases, a single added test, AST. The table also shows the evolution of the ordering profiles for microbiological samples for both severity and the three periods considered. The percentages of stays in each group with or without microbiological smear are presented.

did not exhibit any variation between the PRE and POST periods, showing that there has been no alteration of the care's quality after the introduction of the reference order set. However, since the number of patients included in our study is low and the side effects of laparoscopic cholecystectomy are considered as rare, a comparison with national data should be conducted in order to reinforce this conclusion.

Given the trend towards the flat-rate reimbursement of healthcare faced by the providers [18] while consistently maintaining quality of care and accessibility to it, the laboratory order processes should be optimized whenever possible. This challenge requires a thorough analysis of the ordering process, such as the one presented in this work.

Our pilot study demonstrated that, among the available strategies for ordering optimization, the consensual implementation of reference order sets provides a good approach for the management of uncomplicated, relatively standardized pathologies with available guidelines. As stated, no impairment of quality of care was observed but, in our context, the effectiveness of the reference order is clearly limited to the planned hospitalizations.

In fact, we showed that an order set is an efficient way to increase the clinical added value of each single ordered test, especially for planned simple clinical settings (severity level 1) for which the overuse of laboratory tests is the rule. This lack of clinical appropriateness for the less severe clinical cases has been particularly well illustrated in our initial analysis where the orders for elective hospitalizations classified, as severity level 2 did not overtake the MRef limits, while the orders associated with the severity level 1 did significantly exceed them ($p < .001$). This observation suggests that the Mref are realistic since they cover laboratory costs for severity level 2.

Implementing an order set is one thing, maintaining its use over time is another particularly in a teaching hospital where the turnover of medical students is particularly high [6,17]. The timelessness of the reference order set requires mechanisms of updating and regular exchanges of data about the global and individual performances of the clinical providers. A process of continuous improvement must be put in place in order to consolidate the change of ordering behaviors.

Specific software applications able to guide the ordering process are needed, especially in the context of a teaching hospital. The emergence and more frequent implementations of EMR systems (Electronic Medical Record systems) giving access to these CPOE functionalities (CPOE - Computerized Provider Order Entry), have already proven their effectiveness both in quantitative and qualitative terms [19].

Conclusions

Our study could be considered as a pilot study and showed that the introduction of a reference order set may be associated with a significant reduction in the number of ordered laboratory tests as far as a given clinical setting is considered. It should be emphasized that this order set must correspond to a precise stage of the patient management to be efficient. In our study the reference order set covered the perioperative and post-operative follow-up of patients admitted for a planned laparoscopic cholecystectomy. It means that, at the admission of the patient, the diagnosis was made. This point shows that MRefs are probably adapted to this strict context of elective hospitalization and that other strategies must be used for emergencies or diagnostic procedures.

We cannot therefore expect, from a reference order set, an identical efficiency in the context of a differential diagnosis. The literature shows that optimizing laboratory ordering appropriateness in the course of a diagnosis requires more complex algorithms such as reflex testing and or reflective testing [20]. These approaches are now available with the advanced laboratory information systems and should be assessed more broadly for emergency admissions. Nevertheless, all these potentially efficient strategies designed to optimize laboratory ordering, require extensive consultations between clinicians and laboratory physicians to be effective.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Catherine Fillée http://orcid.org/0000-0002-8849-3289

References

[1] Hood V, Weinberger S. High value, cost-conscious care: an international imperative. Eur J Intern Med. 2012;23:495–498.
[2] Kobewka D, Ronksley P, McKay J, et al. Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2015;53:157–183.
[3] Feldman L, Shihab H, Thiemann D, et al. Impact of providing fee data on laboratory test ordering: a controlled clinical trial. JAMA Intern Med. 2013;173:903–908.
[4] Calderon-Margalit R, Mor-Yosef S, Mayer M, et al. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory tests within a university hospital. Int J Qual Health Care. 2005;17:243–248.
[5] Boughrassa F, Framarin A. Portrait des stratégies mises en place pour optimiser la eprtinence de la prescription des analyses de laboratoire: expérience canadiennes et étrangères. Québec: Institut national d'excellence en sante et an services sociaux; 2013.
[6] Zhi M, Ding E, Theisen-Toupal J, et al. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e78962.
[7] Amukele TK, Baird GS, Chandler WL. Reducing the use of coagulation test panels. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22:688–695.
[8] Bunting PS, Van Walraven C. Effect of a controlled feedback intervention on laboratory test ordering by community physicians. Clin Chem. 2004;50:321–326.
[9] Archambault AJ, Arkin CF, Skelton T, et al. Abstracts of the American Society of Hematology 53rd Annual Meeting, December 10–13, 2011, San Diego, California, USA. Blood. 2011;118:3–1820.

ANNEXE 3 : Notre expérience

[10] Gerkens S, Farfan MI, Desomer A, et al. Le système de santé belge en 2010. KCE Reports. 2010:138B.
[11] Boeynaems JM. Financement de la biologie clinique et bonne prescription des analyses. Rev Med Brux. 2009;30:446–449.
[12] Montants de référence. Loi Santé 2009. Moniteur Belge. 31.12.2008. Ed. 3. Section 14 Art 50-55:69332-5.
[13] De Cock J. Le système des montants de référence. Nouvelles modalités d'application. INAMI. 2008.
[14] Demehri FR, Alam HB. Evidence-based management of common gallstone-related emergencies. J Intensive Care Med. 2016;31:3–13.
[15] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:578–585.
[16] Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? JAMA. 2003;289:80–86.
[17] Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. J Clin Pathol. 2013;66:62–72.
[18] Van De Sande S, De Ryck D, Étude de faisabilité de l'introduction en Belgique d'un système de financement hospitalier «all-in» par pathologie. KCE Reports. 2012;121B.
[19] Murray-Weir M, Magid S, Robbins L, et al. A computerized order entry system was adopted with high user satisfaction at en orthopedic teaching hospital. Hss Jrnl. 2014;10:52–58.
[20] Verboeket-van de Venne W, Aakre K, Watine J, et al. Reflective testing: adding value to laboratory testing. Clin Chem Lab Med. 2012;50:1249–1252.

View publication stats

ANNEXE 3 : Notre expérience

Reza Soleimani[a], Julien Favresse[a], Tatiana Roy, Damien Gruson* and Catherine Fillée

Macro vitamin B12: an underestimated threat

https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0999
Received September 25, 2019; accepted October 6, 2019

Abstract

Background: The correct identification of the macro-B12 interference (macroforms) is paramount to avoid potential erroneous clinical decisions. Our objectives were to determine whether immunoassays are affected by the presence of macro-B12 and to validate a polyethylene glycol (PEG) precipitation procedure to detect it.
Methods: Sixty-two serum samples obtained from healthy volunteers were analyzed to determine recovery and reference intervals (RIs) following PEG precipitation. Thereafter, 50 serum samples with very high levels of B12 (>1476 pmol/L) were randomly selected to search for macro-B12 interferences. Serum samples obtained from healthy volunteers and related PEG aliquots were analyzed on a Cobas® immunoassay. Patients' samples were analyzed on both Cobas® and Architect® immunoassays. Finally, samples suspected to contain macro-B12 were analyzed by size-exclusion chromatography (SEC) to confirm the presence of macro-B12.
Results: Recovery and post-PEG RIs determined on a Cobas 8000® in healthy volunteers ranged from 68.3% to 108.4% and from 122.1 to 514.4 pmol/L, respectively. Fifteen samples (30%) were found to show macro-B12 while using the recovery criteria, and nine samples (18%) while using the post-PEG RI. The other immunoassay ran on the Architect i2000® was also affected by the presence of macro-B12. Size-exclusion chromatography studies confirmed the presence of macro-B12 (immunoglobulin-B12 complexes).
Conclusions: The prevalence of macro-B12 in elevated B12 samples is high. We suggest to systematically screen for the presence of macro-B12 with PEG precipitation procedure in samples with elevated B12 levels to avoid potential misdiagnosis or harmful clinical consequences.

Keywords: chromatography; immunoassay; interference; macro-B12; polyethylene glycol; vitamin B12.

[a]Reza Soleimani and Julien Favresse contributed equally to this work.
***Corresponding author: Prof. Damien Gruson,** Clinical Chemistry Service, Cliniques Universitaires Saint Luc, Rosalind Franklin Building, 49 Avenue Mounier, 1200 Brussels, Belgium; Department of Laboratory Medicine, Cliniques Universitaires St-Luc and Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium; and Research Pole of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Institute of Experimental and Clinical Research, Cliniques Universitaires St-Luc and Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium, Phone: +32-(0)2-7646747, Fax: +32-(0)2-7646932, E-mail: damien.gruson@uclouvain.be
Reza Soleimani, Julien Favresse and Catherine Fillée: Department of Laboratory Medicine, Cliniques Universitaires St-Luc and Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium. https://orcid.org/0000-0003-3618-668X (R. Soleimani)
Tatiana Roy: Department of Laboratory Medicine, Cliniques Saint-Pierre, Ottignies, Belgium

Introduction

Vitamin B12 (or cyanocobalamin) (B12) is a small water-soluble vitamin that plays a vital role as a coenzyme (methionine synthase and L-methylmalonyl-coenzyme A mutase), in erythropoiesis, and in methylation necessary for cell metabolism and deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis [1–3].

In the blood stream, B12 is bound to two binding proteins, namely holo-haptocorrin (80%–95%) and holo-transcobalamin (5%–20%). Only the B12 bound to holo-transcobalamin is bioactive. Free B12 is excreted in the urine. Therefore, B12 remains in circulation only if bound to its binding proteins [1–5].

The measurement of B12 is classically requested to identify B12 deficiencies classified in different categories such as severe malabsorption (i.e. pernicious anemia, total or partial gastrectomy), mild malabsorption (i.e. acid blocking drugs, mild atrophic gastritis), dietary deficiency, and abuse of nitrous oxide [1, 2]. B12 deficiency is classically associated with megaloblastic anemia, hemolysis, demyelinating neurological disease, abnormalities in infants and children (i.e. developmental delay) and infertility [1, 2].

On the other hand, elevated B12 levels have been observed in hematologic disorders (i.e. promyelocytic leukemia, polycythemia vera or hypereosinophilic syndrome), liver disease and in subjects taking supplementation or due to certain types of interference [3, 4, 6–8]. It also appears that Black people (African, Afro-American) and Latin-American people tend to have physiologically higher B12 levels than White people but there are no gender differences [9].

Interferences in clinical laboratory analyses still remain a challenging daily issue [10–12]. Given that we

ANNEXE 3 : Notre expérience

received several requests from clinicians who were not able to explain high levels of B12, we aimed at investigating the possible presence of macroforms in elevated B12 samples.

This is of particular importance because the presence of such interferences could lead to a misdiagnosis and harmful clinical consequences.

Materials and methods

Healthy volunteers

Serum samples from 62 healthy volunteers (HVs; 40 females and 22 males aged 20–60 years (mean age = 33 years; 95% confidence interval [CI] = 30–35 years) were collected. Blood was taken by venipuncture in the antecubital vein and collected into serum-gel tubes (S Monovette® 7.5 mL tubes, Sarstedt, Nümbrecht, Germany). None of these HVs were taking any dietary supplementation nor did their laboratory results show any abnormality. Samples were directly stored at −20 °C and analyzed on the same batch.

Polyethylene glycol (PEG) precipitation procedure and macro-B12 definitions

All samples were then treated with the PEG precipitation procedure. For that purpose, 500 µL of PEG solution was added to 500 µL of serum samples, briefly vortexed-mixed, and centrifuged for 2 min at 19,744 × *g* (Eppendorf® 5424 benchtop centrifuge, Eppendorf AG) [13]. The PEG reagent consisted of 25% (weight/weight) PEG 6000 (Sigma product 4463). Two different macro-B12 definitions were considered. Firstly, the classic recovery (in %) was calculated using: ([B12 concentration after PEG treatment × 2/B12 concentration before PEG treatment] × 100), and the reference interval (RI) in HVs was then determined. The lower reference limit of the RI (including 90% CI) was used as the recovery cut-off to determine the presence of macro-B12 (first definition). Secondly, the post-PEG RI in HVs (in absolute values; pmol/L) was also determined. A post-PEG absolute value lower than the upper reference limit of the post-PEG RI (including 90% CI) was used to define the presence of macro-B12 (second definition).

Patient samples

Serum samples from 50 patients with elevated B12 (above the upper limit of measuring range >1476 pmol/L) were selected between November 2018 and January 2019 and subsequently treated with the PEG precipitation procedure described above. The study population displayed the following characteristics: 28 females and 22 males aged between 18 and 93 years (mean age = 59 years). According to their medical records, none of these patients were taking any dietary supplementation. The presence of macro-B12 was evaluated based on the two different definitions presented above.

Vitamin B12 measurement

In our laboratory, B12 was measured on the Cobas 8000® immunoassay automated platform (Elecsys® B12 assay, Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany) before and after the PEG precipitation procedure. The method principle is based on the competition of serum B12 with exogenous biotinylated B12 for ruthenium-labeled intrinsic factor (IF) binding sites. The binding of the biotinylated complexes with streptavidin beads allows the generation of a signal inversely proportional to the B12 concentration. The limit of quantification (LOQ) was 111.0 pmol/L and the RI given by the manufacturer ranges from 145.0 to 569.0 pmol/L. Within-run precisions were 8.6% and 4.0% at concentrations of 331.0 and 677.0 pmol/L, respectively. Within-run precisions (patient pools; 10 replicates) were 4.3% and 4.2% at B12 concentrations of 133.0 and 992.7 pmol/L, respectively. Post-PEG within-run precisions (patient pools treated with PEG; 10 replicates) were 4.8% and 2.7% at B12 concentrations of 120.0 and 678.4 pmol/L, respectively.

In a second laboratory (Clinique St-Pierre, Ottignies, Belgium), 40 patients' serum samples and related PEG aliquots (for which we had enough volume) were also measured using the Architect i2000® analyzer (Abbott®, IL, USA) to assess if the latter is also affected by the presence of macro-B12. The LOQ was 92.0 pmol/L and the RI given by the manufacturer ranges from 138.0 to 652.0 pmol/L. According to the manufacturer's package insert (reference B7K610, revised November 2015), within-run precisions were 5.6% and 4.0% at B12 concentrations of 182.0 and 657.0 pmol/L. For the sake of simplicity, all B12 concentrations upper than 1476 pmol/L (upper limit of linearity on both analyzers) were rounded to this latter.

Size exclusion chromatography (SEC)

The samples that we suspected to contain macro-B12 and that had enough volume (n = 12) as well as three controls (no response after the PEG precipitation procedure) were also sent to the Regional Customer Support Center of Roche Diagnostics® (Penzberg, Germany) to analyze them by SEC in order to determine the clear nature of the interference. Roche was blind about the identification of these samples.

Questionnaires sent to clinicians

Lastly, we decided to evaluate the clinical impact of the macro-B12 cases that we observed in our study. For that purpose, we sent a questionnaire to the physicians that were in charge of the patients. We asked them four questions: (1) Is it a new discovery? (2) Was the patient taking dietary supplementation? (3) What did you do with the results? (bone marrow aspiration, confirmation with another blood sampling, referral to a specialist, drug prescription, …) and (4) Did you think about a possible interference?

Statistical analysis

Mean, percentiles, minimum and maximum B12 concentrations were determined in HVs and patients, before and after the PEG

ANNEXE 3 : Notre expérience

precipitation procedure. Coefficients of variation (%) on 10 replicates ([standard deviation/mean] × 100) were calculated to determine the within-run precisions before and after the PEG precipitation procedure on patient pools. For the determination of RIs in HVs (95% CI; 2.5th and 97.5th percentiles), the robust method as proposed by the CLSI EP28A3 document was used [14]. The Box-Cox transformation was used to transform data to normality [14, 15] and the normality of distribution was assessed by the Anderson-Darling's test [16]. Dixon-Reed and Tukey tests were used to detect potential outliers [16, 17]. 90% CI of the RIs obtained with the robust method were derived using a Bootstrap resampling method [14, 15]. Lastly, the degree of agreement between the two methods for the search of macro-B12 were determined by the weighed kappa index. Data analysis was performed using GraphPad Prism® software (Version 6.0e, San Diego, CA, USA). The Reference Value Advisor integrated on Microsoft Excel® 2010 (Version 2.1) was specifically used for the calculation of RIs [15].

Ethical considerations

Our study fulfilled the Ethical principles provided by the Declaration of Helsinki and was approved by the local Medical Ethics Committee. All participants gave their informed consent.

Results

In HVs, the mean of B12 levels was 308.2 pmol/L (95% CI = 280.2–336.2 pmol/L). The recovery was determined to range from 68.3% (90% CI = 65.5–71.6%) to 108.4% (90% CI = 103.3–113.1%), with a mean of 86.5% (95% CI = 84.0–89.1%). The post-PEG RI was determined to range from 122.1 pmol/L (90% CI = 106.2–142.0 pmol/L) to 514.4 pmol/L (90% CI = 454.9–578.6 pmol/L), with a mean of 262.3 pmol/L (95% CI = 240.6–283.9 pmol/L) (Figures 1 and 2). Two B12 results were excluded because considered as outliers.

Amongst the serum of the 50 patients, and if considering the recovery calculation, 15 (30.0%) were classified as having macro-B12 (mean recovery = 37.5%, ranging from 5.6% to 64.2%) (Figure 1). However, if considering the post-PEG RI, nine patients (18%) were classified as having macro-B12 (Figure 2). Considering the patient S26, it turned out that the post-PEG B12 concentration was below the lowest cut-off found in healthy volunteers (Figure 2).

Among the 15 macro-B12 patients identified by recovery criteria, 40% suffered from autoimmune diseases (rheumatoid arthritis [RA], juvenile rheumatoid arthritis [JRA] and Hashimoto's thyroiditis [HT]), 20% suffered from hematologic disorders (hemochromatosis and aplastic anemia), 13.3% had steatosis, 13.3% suffered from kidney and heart failure, and 13.3% were classified as having unknown etiology (Table 1).

Among the 40 serum samples analyzed on the Architect i2000® analyzer, 11 samples (27.5%) were classified with macro-B12 as compared to 12 (30.0%) on the Cobas 8000® analyzer based on the recovery calculation. The weighed kappa was equal to 0.96. Considering the post-PEG RI, seven patients out of 40 were classified as having macro-B12 on the Architect i2000® analyzer, which correspond to the same number on the Cobas 8000® (Table 1). The weighed kappa was therefore equal to 1.00.

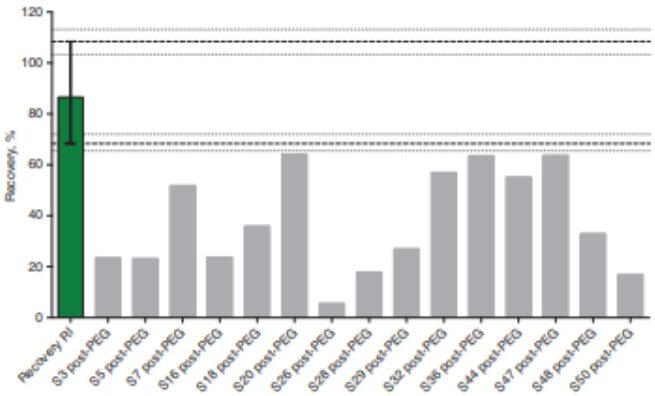


Figure 1: Results obtained following the PEG precipitation procedure in highly elevated B12 samples, using recoveries (%). Reference intervals (95% CI) and their related CIs (90%) are presented with black and grey dotted lines, respectively.

ANNEXE 3 : Notre expérience

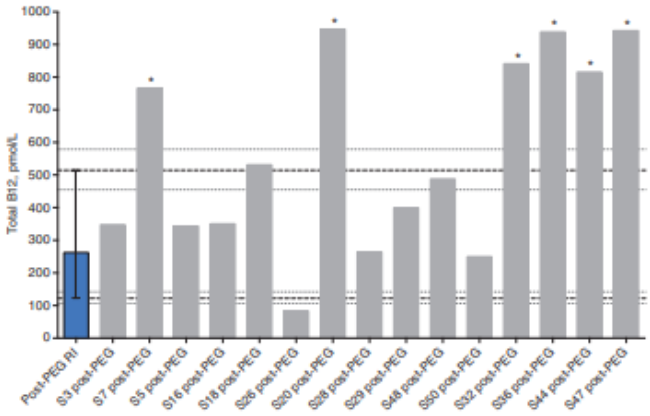


Figure 2: Results obtained following the PEG precipitation procedure in highly elevated B12 samples, using post-PEG reference interval (pmol/L). RIs (95% CI) and their related CIs (90%) are presented with black and gray dotted lines, respectively. *Samples containing macro-B12 based on the recovery calculation, but not according to the post-PEG reference interval definition.

Based on the report we received from Roche Diagnostics®, it appeared that seven samples out of 12 contained immunoglobulin-B12 complexes. Among the three control samples sent, two did not contain interfering factors and one contained immunoglobulin-B12 complexes (Table 1).

Based on the questionnaire filled out by clinicians for the 15 patients suspected to have macro-B12, it appeared that three patients (20.0%) already had elevated B12 values in the past (two since 2011 and one since 2013). Because physicians could not explain such elevations, three patients (20.0%) were referred to hematologists. Two physicians asked internists for advice (13.3%). Six physicians programmed another blood sampling for their patients (40.0%) to confirm the first results. Patients were asked about possible B12 supplementation in 60% of cases, and none of them were taking any supplementations. Medical records did not show any supplementation for the remaining patients (n = 6). Five physicians (33.3%) included the possible presence of an interference in their differential diagnosis. Neither drugs nor invasive procedures such as bone marrow aspiration or biopsy were prescribed (Table 1) although two physicians had thought about it.

Discussion

In the present study, we have clearly shown that the presence of macro-B12 in elevated B12 samples may be important and conduce to unnecessary additional actions. This issue will be important to address by clinical laboratories and *in vitro* diagnostic industries for the accuracy of the clinical decision and for patient safety.

Such macroforms are classically considered to be inactive and composed of immunoglobulin complexes. The real biological impact of macro-B12 still remains to be defined. Chromatography studies are the gold standard to identify the presence of such interferences. Nevertheless, these methods are costly, not widely available, and require a certain level of expertise [10, 13, 18, 19].

Hereby, we report the benefits of the PEG precipitation procedure to search for macro-B12. It is well known that the PEG precipitation procedure could be useful in the search for macroforms of prolactin (PRL) [13], thyroid-stimulating hormone (TSH) [10], parathyroid hormone, luteinizing hormone or follicle-stimulating hormone. Even though the PEG precipitation procedure is not specific and has to be interpreted with caution, it appeared to be cheap, fast and user-friendly to indirectly identify macroforms [10, 13, 18].

We decided to use two different macro-B12 definitions. The first one being based on the recovery calculation and the second on the post-PEG RI. As it has been shown for macro-PRL, the recovery calculation may be misleading given that the concomitant presence of inactive macro-PRL and of active monomeric PRL should be interpreted as a true increase in PRL and has to be treated as such [13, 20]. This situation also applied to B12. Indeed, in one control sample sent to Roche Diagnostics®, macro-B12 was

ANNEXE 3 : Notre expérience

Table 1: Associations and discrepancies according to the macro-B12 definition used (recovery, post-PEG values and chromatography) and clinical information.

Patient	Recovery (Cobas®), %	Post-PEG (Cobas®), pmol/L	Post-PEG (Architect®), pmol/L	SEC	Clinical information	Clinical impact
S3	23.5	347.3	Insufficient volume	Insufficient volume	Hemochromatosis	Another blood testing and other appointments were planned
S5	23.2	343.0	Insufficient volume	Insufficient volume	RA, COPD, CKD	None
S7	51.9	765.6	Insufficient volume	Insufficient volume	JRA	Another blood testing was planned
S16	23.7	350.0	307.0	Immune complexes	Steatosis, temporal arteritis, HT, RA, T2DM	Patient known since 2013. Several other blood testings and appointments were planned. The patient was also referred to a hematologist
S18	36.0	530.8	522.5	Immune complexes	Aplastic anemia, COPD	Another blood testing and other appointments were planned. The patient was also referred to a hematologist
S20	64.2	946.9	909.2	No immune complexes	T-cell acute lymphoblastic leukemia	None
S26	5.6	83.1	187.5	Immune complexes	Steatosis, telangiectasia, epistaxis	Another blood testing and other appointments were planned. The patient was referred to our hospital to confirm the result
S28	17.9	263.9	277.5	Immune complexes	Hepatic steatosis, diverticulosis, asthma, allergies	None (patient known since 2011)
S29	27.1	399.3	405.9	Immune complexes	Ankylosing spondylitis, HT, gastritis, AD, depression, osteoporosis, T2DM, history of breast cancer	None
S32	57.0	840.6	764.6	No immune complexes	CKD, CHF, T2DM, polyneuropathy, inflammation of unknown origin	None
S36	63.6	938.1	888.6	No immune complexes	CHF, Parkinson's disease	None
S44	55.2	815.2	606.6	No immune complexes	Alcoholic patient, without any particular pathology	The physician asked an internist for advice
S47	63.8	942.0	903.3	No immune complexes	Autoimmune hepatitis, cirrhosis and acute anemia (intestinal bleeding)	None
S48	33.1	487.8	433.9	Immune complexes	Without any particular pathology	The physician asked an internist for advice
S50	16.9	249.6	252.4	Immune complexes	CD, allergies	Patient known since 2011. Several other blood testings and appointments were planned

Samples classified as containing macro-B12 based on the three different definitions are indicated in blue. AD, Alzheimer's disease; CD, Crohn's disease; CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HT, Hashimoto's thyroiditis; JRA, juvenile rheumatoid arthritis; PEG, polyethylene glycol; RA, rheumatoid arthritis; T2DM, type 2 diabetes mellitus; SEC, size-exclusion chromatography.

ANNEXE 3 : Notre expérience

identified but the post-PEG value was 1051 pmol/L. A true increase in B12 should therefore be considered. Moreover, every samples suspected to contain macro-B12 based on the post-PEG RI were confirmed by the SEC. Thus, we showed that the identification of macro-B12 based on the post-PEG RI definition was highly correlated to the SEC in our study.

However, in five serum samples suspected to contain macro-B12 based on the recovery calculation definition, immunoglobulin complexes were not found by the SEC. All things considered, we suggest to renounce the classic recovery calculation and to use the post-PEG RI to search for macro-B12 instead, as it has already been endorsed for the search of macro-PRL.

The presence of such macro-B12 in highly elevated B12 samples has been rarely published in the literature and the overall awareness in the medical community is insufficient [6, 7, 19, 21]. Bowen et al. reported a case of macro-B12 on the Advia Centaur® system (Siemens®, Erlangen, Germany) [21]. Yang and Cook reported two macro-B12 cases in patients suffering from pernicious anemia on the Siemens Dimension Vista® system [7].

We also found that the Architect® analyzer (Abbott®, IL, USA) was sensitive to the presence of macro-B12. However, like macro-PRL [22] and macro-TSH [10], the intensity of the interference might be different across the different immunoassays. The interference is therefore not analyzer dependent, concerns most of the clinical laboratories and *in vitro* diagnostic suppliers and might represent a global issue.

Jeffery et al. have reported that macro-B12 are mostly formed by immune complexes (IgG) and that the prevalence in elevated B12 samples was at least 8%, as evaluated on the Roche E170® analyzer [19]. In our study, we confirm that the presence of macro-B12 in highly elevated B12 samples is important (18%). However, Jeffery et al. only used the recovery calculation criteria and the cut-off (50%) was arbitrary defined [19].

One strength of our study was that we determined cut-offs using 60 HVs after the PEG precipitation procedure, which is much more closely related to the SEC study. It is recommended to determine a specific post-PEG RI given that a fraction of the monomeric molecule may be coprecipitated, due to the matrix effect [20]. We also chose to perform a faster PEG precipitation method (faster centrifugation and no incubation) which is more compatible with the requirements and processes of core laboratories. In our study, we arbitrary decided to treat samples with the PEG precipitation procedure if B12 concentrations were >1476 pmol/L (upper limit of linearity). However, macro-B12 could also be present at lower concentrations (i.e. from 569 to 1476 pmol/L).

Physicians classically prescribed B12 tests to identify deficiencies. However, raised levels of B12 concentrations are more common in clinical practices (>8%) [5, 19, 23]. It has been shown that hematological malignancies (i.e. leukemias and myeloproliferative neoplasms), renal diseases, liver diseases, heart failure, autoimmune disorders (i.e. RA), infection diseases or some solid cancers may be associated to elevated B12 levels [4, 5, 9, 23, 24].

A proposal diagnostic strategy for interpreting unexpected high B12 concentrations did not take into account interferences such as macro-B12 [5]. However, the prevalence of macro-B12 is important (18% in our study). Further studies are necessary to harmonize clinical decisions in regard to highly elevated B12 samples [5]. It is also important to notice that we observed a patient with a very low post-PEG B12 concentration (83.1 pmol/L) that may correspond to a B12 deficiency as compared to the pre-PEG concentration (>1476 pmol/L), corresponding to a major increase in B12 concentration.

Fortunately, none of these patients underwent an aggressive procedure (i.e. bone marrow aspiration or biopsy) because of the wrong B12 results that physicians received. It appeared challenging for physicians to identify the cause of such B12 increases. The major consequences of the macro-B12 presence was the referral to hematologists and the realization of additional blood samplings to confirm the first results. If the interferences were promptly identified, such unneeded actions would have been immediately ceased. The magnitude of the problem may therefore be important.

In our laboratory, we analyzed 20,158 B12 samples in 2017 and 20,568 samples in 2018. In 2017, 427 samples showed B12 levels >1476 pmol/L and 443 samples did too in 2018. Given that we evaluated the prevalence of macro-B12 as being 18%, approximately 78 cases may be observed every year.

In our routine, and based on our results, we decided to perform the PEG precipitation procedure for each sample with B12 level ≥1476 pmol/L. If B12 levels are falsely increased (the presence of macro-B12 after the PEG treatment), a comment will be transferred to the laboratory information system to explain the false B12 elevation in order to avoid any potential erroneous clinical decisions.

It still remains unclear why some patients developed such immune complexes. These complexes are however not correlated to the presence of IF autoantibodies [19] and the Elecsys B12® assay prevents this interference from occurring [25].

Our study has some limitations. First, CLSI C28-A3 guidelines recommend using 120 HVs to establish RIs [14]. However, we were only able to include 60 HVs in our

ANNEXE 3 : Notre expérience

study. Hence, our data could be considered as preliminary and further studies should be carried out on a larger dataset to confirm our data. Second, we did not determine the post-PEG RI on the Architect analyzer as we did on our Cobas analyzer, and therefore decided to use the same RIs for the search of macro-B12. This might introduce a bias. However, a high correlation between both analyzers has been reported (r = 0.99) with only a slight elevation for higher values (slope of 1.140; 1.095–1.184; n = 69) [26]. If post-PEG RIs become the standard method to evaluate the presence of macro-B12, specific post-PEG RIs for other analyzers (including the Architect) should be determined.

Conclusions

Our results have clearly shown that the prevalence of macro vitaminB12 in elevated vitamin B12 samples (>1476 pmol/L) may be high (i.e. 18%). As confirmed by the SEC, these interferences are most likely caused by immunoglobulin-B12 complexes. It is important to notice that the problem is not analyzer dependent, could be observed in platforms from different *in vitro* diagnostic manufacturers and will therefore concern most of the clinical laboratories testing vitamin B12. Based on our results, we suggest to systematically screen for the presence of macro-B12 with PEG precipitation procedure in samples with elevated B12 to avoid potential erroneous clinical decisions.

Acknowledgments: The authors would like to thank the laboratory technicians, Mrs. Corinne Martin, Mr. Jürgen Lohmann, Mr. Mehdi Mancini, Mr. Matteo Murer, Mrs. Hajar Latrache, Mr. Helder Dos Santos and Mr. Jacques Vanham as well as the laboratories residents, Mrs. Anke Stoefs, Mr. Samy Mzougui and Antoine Mairesse, without whom this work would not have been possible. The authors also acknowledge Roche Diagnostics for performing the size-exclusion chromatography.
Author contributions: All the authors have approved the entire content of the submitted manuscript (and any subsequent revised version) and have accepted responsibility for the entire work.
Research funding: None declared.
Employment or leadership: None declared.
Honorarium: None declared.
Competing interests: The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

References

1. Rifai N. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6th ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2018.
2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149–60.
3. Bain BJ, Bates I, Laffan M. Dacie and Lewis practical haematology, 11th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
4. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. Clin Biochem 2003;36:585–90.
5. Arendt JF, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. Clin Chem Lab Med 2013;51:489–96.
6. Chaabouni K, Elleuch A, Turki M, Messedi M, Lahyani A, Jamoussi K, et al. Markedly increased vitamin B12 concentration due to immunological interference. Ann Biol Clin (Paris) 2014;72:129–30.
7. Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. N Engl J Med 2012;366:1742–3.
8. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385–6.
9. Saxena S, Carmel R. Racial differences in vitamin B12 levels in the United States. Am J Clin Pathol 1987;88:95–7.
10. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Endocr Rev 2018;39:830–50.
11. Clerico A, Belloni L, Carrozza C, Correale M, Dittadi R, Dotti C, et al. A black swan in clinical laboratory practice: the analytical error due to interferences in immunoassay methods. Clin Chem Lab Med 2018;56:397–402.
12. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. J Am Med Assoc 2017;318:1150–60.
13. Favresse J, Bastin P, Fillée C, Luyckx F, Maiter D, Gruson D. Tracking macroprolactin: use of an optimized polyethylene glycol precipitation method more compatible with the requirements and processes of automated core laboratories. J Appl Lab Med 2017;1:661–7.
14. CLSI Document C28-A3c:2008. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory, approved guideline, 3rd ed. Wayne, PA: CLSI, 2008;28:61.
15. Geffre A, Concordet D, Braun JP, Trumel C. Reference value advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. Vet Clin Pathol 2011;40:107–12.
16. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337–42.
17. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. Biochem Med (Zagreb) 2016;26:5–16.

ANNEXE 3 : Notre expérience

18. Fahie-Wilson M, Halsall D. Polyethylene glycol precipitation: proceed with care. Ann Clin Biochem 2008;45:233–5.
19. Jeffery J, Millar H, Mackenzie P, Fahie-Wilson M, Hamilton M, Ayling RM. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem 2010;43:82–8.
20. Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. Clin Chem 2008;54:1673–81.
21. Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, Huey ED, Grafman J, Horne 3rd MK. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. Clin Chem 2006;52:2107–14.
22. Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:725–42.
23. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting – clinical associations and holotranscobalamin changes. Clin Lab Haematol 2001;23:365–71.
24. Langabeer SE. Reflective molecular testing for myeloproliferative neoplasms in patients with elevated serum vitamin B12. Ann Clin Biochem 2018;55:717–8.
25. Schilling KA, Wiesgigl M. The Elecsys(R) vitamin B12 assay is not affected by anti-intrinsic factor antibodies. Clin Chem Lab Med 2013;51:e251–2.
26. Ispir E, Serdar MA, Ozgurtas T, Gulbahar O, Akin KO, Yesildal F, et al. Comparison of four automated serum vitamin B12 assays. Clin Chem Lab Med 2015;53:1205–13.