

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

APPORT DE LA BIOLOGIE AU DIAGNOSTIC

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune la plus fréquente et se caractérise par une inflammation chronique des articulations pouvant conduire à leur destruction. Elle touche environ 0.5% de la population mondiale. En France, sa prévalence serait de 0.3%, soit environ 200 000 personnes atteintes, avec une marge d'incertitude liée à l'hétérogénéité des signes cliniques. Son incidence a été évaluée à 8 cas pour 100 000 habitants par an ^[1].

Il existe des formes bénignes qui n'entraînent que peu de conséquences pour les patients. À l'inverse, il existe des formes sévères avec des complications plus ou moins importantes sur le plan articulaire. Les formes sévères se manifestent par une évolution rapide, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et la mise en route d'un traitement adapté dans le but d'éviter des complications irréversibles. Pour traiter tôt, il faut diagnostiquer tôt. Les progrès réalisés en imagerie (IRM), en biologie médicale (auto anticorps anti-peptides citrullinés ACPA), et en thérapeutique (biothérapie) ont considérablement changé l'approche diagnostique et la prise en charge des patients ^[1].

Des critères diagnostiques ont été définis par l'ACR (American College of Rheumatology) en 1987. Ces critères reposaient essentiellement sur des arguments cliniques et radiologiques, et la présence de facteur rhumatoïde (FR). Ces critères de classification devaient évoluer. En effet, les anomalies radiologiques peuvent être retardées de plusieurs mois par rapport à l'évolution clinique d'une part, et d'autre part, il est admis que le facteur rhumatoïde (FR) peut être décelé dans de nombreuses pathologies (Connectivites : LED, syndrome de Sjögren ; mais aussi infections virales, bactériennes...) et son dosage manque à la fois de sensibilité et de spécificité ^[1].

DEPUIS 2010, DE NOUVEAUX CRITÈRES DE CLASSIFICATION ONT ÉTÉ PROPOSÉS PAR L'ACR



Polyarthrite rhumatoïde : critères de classification de l'ACR/EULAR 2010. Algorithme basé sur un score total supérieur ou égal à 6/10 est nécessaire pour classer un patient comme ayant une PR définie.

Critères

Population cible : patients ayant au moins une articulation avec synovite non expliquée par une maladie

A. Atteinte articulaire

1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
Plus de 10 articulations (avec au moins une petite articulation)	5

B. Sérologie

(au moins une mesure est requise pour la classification)

FR et ACPA négatifs	0
FR ou anti-ACPA faiblement positifs (<3N)	2
FR ou anti-ACPA fortement positifs (>3N)	3

C. Marqueur d'inflammation aiguë

(au moins une mesure est requise pour la classification)

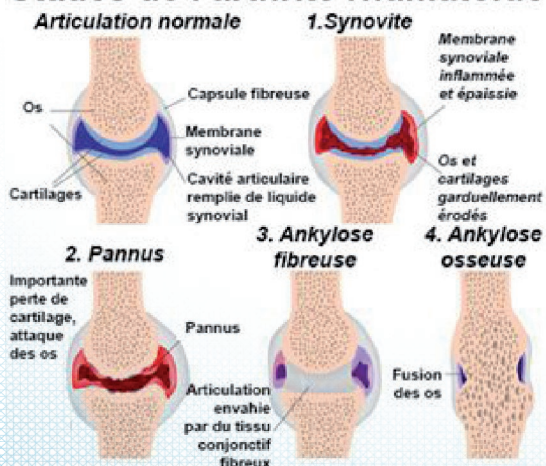
CRP et VS normales	0
CRP et VS anormales	1

D. Durée des symptômes

< 6 semaines	0
> 6 semaines	1

ACR : American College of Rheumatology ; ACPA : anti-citrullinated protein antibody ; CRP : C-réactive protéine ; EULAR : European League Against Rheumatism ; FR : facteur rhumatoïde ; VS : vitesse de sédimentation ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

Stades de l'arthrite rhumatoïde



En biologie, sont introduits 2 critères distincts :

- Des marqueurs sérologiques à visée diagnostic : facteur rhumatoïde et anticorps anti protéines citrullinées (anti-ACPA) CCP.
- Des marqueurs sériques d'inflammation aiguë : Vitesse de Sédimentation (VS) et protéine C Réactive et NF.

FACTEURS RHUMATOÏDES (FR)

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des auto-anticorps principalement d'isotype IgM, dirigés contre le fragment Fc d'IgG humaines ou animales. Historiquement, deux techniques étaient proposées : agglutination de particules de latex (Test au Latex) et hémagglutination passive utilisant des IgG de lapin fixés à la surface du globule rouge de mouton (Waalser Rose).

Selon les critères définis par l'ACR, la recherche de facteur rhumatoïde doit être **quantitative**, et les résultats exprimés en UI/l à partir d'un étalonnage basé sur les standards de l'OMS. Des taux élevés de Facteurs Rhumatoïdes, environ 5 fois la valeur du seuil de positivité, ont une plus grande valeur diagnostique que des taux faibles. La technique de WRose doit être abandonnée. Ainsi pour la prescription, les termes de « latex » et de « Waalser Rose » sont devenus obsolètes et doivent être remplacés par le terme générique « **recherche quantitative de facteurs rhumatoïdes** » [1][3].

ANTICORPS ANTI PROTÉINES CITRULLINÉES (ACPA, APPC, ANTI-CCP)

La recherche des anticorps anti-peptides cyclique citrullinés (ACPA) ou anti-CCP, fait partie des recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la prise en charge de la Polyarthrite débutante et a été intégrée dans les critères diagnostiques de l'ACR (2010) [2].

Les anti-CCP sont recherchés par technique immunoenzymatique type ELISA. La valeur diagnostique des anticorps anti-CCP varie en fonction du stade et/ou de la durée d'évolution de la maladie et de leur taux.

Sensibilité et spécificité des anticorps anti-CCP, en fonction du stade de la maladie

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Phase initiale pré-polyarthrite rhumatoïde	34	98
Phase d'état - de 6 mois	58	94
Phase d'état + de 12 mois	88	93

Il a été montré que les anti-CCP apparaissent **précocément**, voir précédent de plusieurs années le début de la maladie, et avant l'apparition des Facteurs Rhumatoïdes (FR). Deux tiers des sérums de PR sans FR contiennent des ACPA (anti-CCP).

En pédiatrie, les ACPA (anti-CCP) sont également utiles, car ils sont présents dans les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique souvent associé aux Facteurs Rhumatoïdes [1].

MARQUEURS DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans un contexte de rhumatisme inflammatoire, notamment débutant, il faut discuter la possibilité d'une connectivite (exemple LED, Sjögren), d'une vascularite ou plus rarement d'une maladie auto-immune spécifique d'organe (Hépatite, maladie coeliaque...) [3].

La recherche d'anticorps antinucléaire, positive dans 50% des cas de PR, ne constitue pas un critère diagnostique de PR néanmoins leur mise en évidence peut orienter vers un diagnostic de maladies auto-immunes et dans ce cas la recherche d'anticorps anti-ADN natif est en générale négative [3].

RECHERCHE DE FACTEURS RHUMATOÏDES ET D'ANTICORPS ANTI-CCP (ACPA) = MARQUEURS BIOLOGIQUES COMBINÉS PERFORMANT DE LA PR

La valeur prédictive positive des deux anticorps associés est estimée entre **91 et 100%**, il est recommandé de rechercher en parallèle les facteurs rhumatoïdes et les ACPA ou anticorps anti-CCP (ACR 2010). La présence simultanée de FR et d'ACPA (anti-CCP) est particulièrement prédictive d'une progression rapide de la Polyarthrite Rhumatoïde [1].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lucile MUSSET, Pascale GHILLANI-DALBIN. Laboratoire d'immunochimie et auto-immunité, département d'immunologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13. Revues générales et analyses prospectives. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. Mai 2013.
- [2] Haute autorité de santé. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : diagnostic et prise en charge initiale. Septembre 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoïde-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale
- [3] Joëlle GOETZ, Nicole FABIEN, Jean SIBILIA, pour le GEAI (Groupe d'étude de l'auto-immunité). Exploration biologique de la Polyarthrite Rhumatoïde. Décembre 2008.
- [4] René Louis Humbel pour le GEAI (Groupe d'étude de l'auto-immunité). Histoire des Facteurs Rhumatoïdes. Avril 2000.