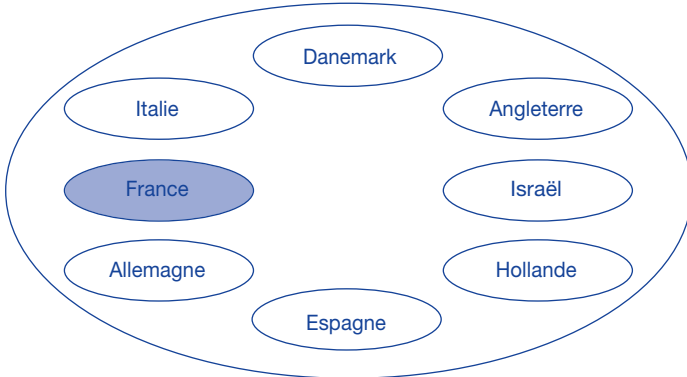


Polyarthrite rhumatoïde : la place des autoanticorps

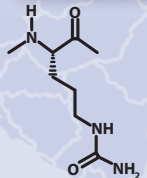
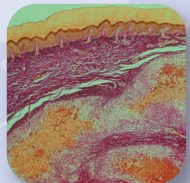
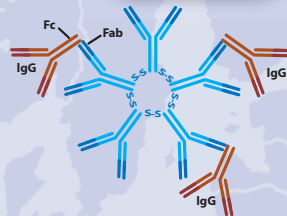
EASI Core Group



EASI (European Autoimmunity Standardization Initiative)

Ce groupe de travail est constitué de cliniciens et biologistes européens. Son rôle principal est :

- d'intensifier la communication entre le clinicien et le biologiste afin d'aider au diagnostic des maladies auto-immunes ;
- de proposer des initiatives de standardisation, tant sur le plan clinique que biologique.



Sommaire

• 1. Présentation clinique et épidémiologie	4
• 2. Apport de la biologie	7
2.1. Facteurs rhumatoïdes	
2.2. Anticorps anti-peptides ou protéines citrullinés	
2.3. Autoanticorps antinucléaires	
2.4. Autres marqueurs	
• 3. Traitement	11
• Références	13

EASI Groupe France remercie :

Le Dr C. DIEMERT⁽¹⁾ et le Dr J.P LARBRE⁽²⁾ pour leur participation à l'analyse critique de ce document.

(1) Médecine Générale, PARIS

(2) Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, LYON

1. Présentation clinique et épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des pathologies rhumatismales inflammatoires chroniques. Elle fait partie des maladies auto-immunes de l'adulte. Son étiologie reste inconnue. Il s'agit d'une maladie articulaire s'accompagnant d'une inflammation de la synoviale qui peut entraîner progressivement des déformations articulaires par une destruction de l'os et du cartilage. Plusieurs articulations étant touchées, on parle de polyarthrite. La polyarthrite rhumatoïde est également une maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires (cardiaques, pulmonaires, vasculaires, cutanées, nerveuses, oculaires...) peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La polyarthrite rhumatoïde est présente dans tous les pays et toutes les ethnies. Cette maladie touche environ 0,5 % de la population. 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 quant à elle été évaluée à 8 cas pour 100 000 habitants par an. La polyarthrite rhumatoïde touche surtout les femmes entre 40 et 60 ans, le sexe ratio étant de quatre femmes atteintes pour un homme. Elle peut également atteindre des patients de plus de 70 ans. Le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint.

Les formes cliniques sont multiples. Des critères diagnostiques ont été définis par l'ACR (American College of Rheumatology) en 1987 et revus en 2010 (tableau 1). Il existe des formes bénignes qui n'entraînent que peu de conséquences pour les patients. A l'inverse, certaines formes sont sévères avec des complications plus ou moins importantes sur le plan articulaire. L'évolution habituelle se fait par poussées inflammatoires, de durée variable. Au cours de ces poussées se produit habituellement une aggravation des lésions, avec atteinte d'autres articulations jusque là indemnes. Les formes sévères se manifestent par une évolution rapide.

Tableau 1 : Critères de l'ACR (American College of Rheumatology) pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (PR) (2010)

	Score
Population cible : Patients qui ont au moins une articulation avec synovite non expliquée par une autre maladie	
Critères de classification de la PR (algorithme basé sur un score : additionner le score des catégories A-D ; un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour classer un patient comme ayant une PR certaine)	
• A. - Atteinte articulaire	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (avec ou sans grosses articulations comptées)	2
4-10 petites articulations (avec ou sans grosses articulations comptées)	3
> 10 articulations (dont au moins une petite articulation)	5
• B. - Sérologie	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 5 x normale) ou ACPA fortement positif (> 5 x normale)	3
• C. - Biologie de l'inflammation	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1
• D. - Durée des symptômes	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anti-peptides ou protéines citrullinés ; CRP : protéine C réactive ; VS : vitesse de sédimentation

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde repose en partie sur l'imagerie pour le diagnostic positif et le diagnostic de gravité. L'observation d'anomalies radiologiques et de lésions structurales est retardée de plusieurs mois par rapport aux données cliniques; ces anomalies représentent un facteur de gravité. Leur sévérité est variable d'un patient à l'autre. Les images les plus habituelles sont des signes d'arthrite avec un pincement de l'interligne articulaire, des érosions osseuses et des géodes, une ostéoporose localisée, et, tardivement, des luxations secondaires aux lésions destructrices. L'échographie et l'IRM occupent une place grandissante pour dépister des lésions structurales avant leur apparition radiographique.

Il importe de réaliser un diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde, compte tenu de l'efficacité des traitements en particulier les biothérapies, afin d'éviter l'évolution de la maladie vers la destruction irréversible des articulations pouvant entraîner un handicap fonctionnel majeur et pour améliorer la qualité de vie des patients en visant de réelles rémissions.

2. Apport de la biologie

Des examens de biologie générale (hémogramme, VS, CRP), sont réalisés à la recherche en particulier de marqueurs de l'inflammation. Des examens spécialisés sont nécessaires, notamment la recherche d'autoanticorps (facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-peptides citrullinés) pour le diagnostic et pronostic de la maladie; d'autres marqueurs comme les anticorps antinucléaires et les sérologies virales (hépatite virale par exemple) aident au diagnostic différentiel.

2.1 Facteurs rhumatoïdes

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des autoanticorps, principalement de classe IgM, dirigés contre le fragment Fc (partie constante) d'IgG humaines et/ou animales.

Historiquement, ces IgM à activité anti-IgG ont été appelées FR car elles semblaient caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde. Cette notion a depuis évolué. Les FR ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, et ils peuvent également être de classe IgG ou IgA.

Détection des facteurs rhumatoïdes

La nomenclature des actes de biologie médicale permet la recherche d'IgM anti-IgG humaines et/ou d'IgM anti-IgG animales (souvent IgG de lapin). Jusqu'à présent, deux techniques étaient couramment utilisées : agglutination de particules de latex recouvertes d'IgG humaines (test au latex) ; et l'hémagglutination passive utilisant des IgG animales fixées à la surface de globules rouges de mouton (test de Waaler-Rose).

Actuellement, la détection des FR devrait être effectuée par d'autres techniques : néphélométrie ou turbidimétrie (test au latex), technique immuno-enzymatique (de type ELISA) ou multiplex.

Pour la prescription, les termes de "test au latex" et de "test de Waaler-Rose" sont obsolètes et doivent être remplacés par le terme générique : "recherche de facteurs rhumatoïdes".

Les codes et cotations de la nomenclature NABM en 2010 sont :

1451 : méthodes utilisant des immunoglobulines animales;
B 40 soit 11,2 euros

1452 : méthodes utilisant des immunoglobulines humaines;
B 40 soit 11,2 euros

Interprétation et valeur diagnostique

Les résultats sont exprimés en UI/mL à partir d'un étalonnage basé sur le standard de l'OMS. Le seuil de positivité varie en fonction de la technique utilisée. Des taux élevés de FR (valeur supérieure à cinq fois la valeur du seuil de positivité) ont une plus grande valeur diagnostique que des taux faibles.

La nomenclature des actes de biologie médicale spécifie "recherche quantitative" des FR, ce qui indique que les tests semi-quantitatifs (agglutination sur lame ou immunodot) ne sont donc pas recommandés.

2.2 Anticorps anti-peptides ou protéines citrullinés

Ces autoanticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : anti-périnucléaires, anti-kératine, anti-stratum corneum, anti-filagrine, **anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), ou anti-peptides ou protéines citrullinés (APPC ou ACPA)**. Les épitopes citrullinés sont en fait les cibles de ces anticorps. Ils sont générés par la modification post-traductionnelle de différentes protéines par une peptidylarginine désiminase au sein de la membrane synoviale. Ce mécanisme fréquent au cours de l'inflammation est dénommé désimination ou citrullination.

La recherche des anticorps anti-CCP fait partie des recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde débutante, et a été récemment intégrée dans les critères diagnostiques de l'ACR (tableau 1). Ces nouveaux critères soulignent l'importance de la recherche simultanée des anticorps anti-CCP et des FR.

Détection des anticorps anti-CCP et autres ACPA

Les anticorps anti-CCP sont recherchés par **des techniques immunoenzymatiques de type ELISA** utilisant le plus souvent plusieurs peptides cycliques citrullinés.

D'autres sources antigéniques ont été développées pour détecter les APPC ou ACPA : filagrine de rat recombinante citrullinée, fibrinogène citrulliné, vimentine citrullinée "Mutated Citrullinated Vimentin" (MCV) et collagène humain de type 1 citrulliné. L'ensemble des résultats utilisant ces différents tests doit être validé sur de plus larges séries de polyarthrites rhumatoïdes et d'autres pathologies pour évaluer sensibilité et spécificité, et ainsi déterminer leur intérêt par rapport aux anticorps anti-CCP.

Le code et cotation de la nomenclature NABM en 2010 est :

1827 : recherche ou titrage d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés : B 60 soit 16,8 euros

Interprétation et valeur diagnostique

La valeur diagnostique des anticorps anti-CCP varie en fonction du stade et/ou de la durée d'évolution de la maladie, de leur taux, et des méthodes de détection utilisées.

Tableau 2 : Sensibilité et spécificité des anticorps anti-CCP :

	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

* Les anticorps anti-CCP ont été détectés dans d'autres maladies notamment *lupus érythémateux systémique, sclérodémie systémique, spondylarthropathie, rhumatisme psoriasique*, mais le plus souvent, à des taux inférieurs à trois fois le seuil de positivité.

En pédiatrie, la Haute Autorité de Santé recommande la recherche des anticorps anti-CCP dans le bilan initial des formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique.

Les anticorps anti-CCP sont associés le plus souvent aux formes sévères et actives de la polyarthrite rhumatoïde. Leur présence chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récemment découverte est

un **marqueur prédictif** du développement d'une polyarthrite rhumatoïde érosive. Ils sont corrélés à certains paramètres de sévérité (force de prise, raideur matinale des articulations, index fonctionnel, érosions articulaires, déformations des mains, présence de nodules sous-cutanés) et aux paramètres de l'inflammation (VS, CRP).

La valeur diagnostique des anticorps anti-CCP comparée aux facteurs rhumatoïdes est la suivante.

Les anticorps anti-CCP peuvent apparaître plus précocement que les FR au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Deux tiers des sérums de polyarthrite rhumatoïde sans FR présentent des anticorps anti-CCP. La valeur prédictive positive des deux anticorps associés se situe dans un intervalle de 91 à 100 %.

La présence simultanée de FR et d'anticorps anti-CCP est particulièrement prédictive d'une progression rapide de la polyarthrite rhumatoïde et de l'apparition d'érosions.

La corrélation entre l'évolution clinique et l'évolution du taux des FR et des anticorps anti-CCP n'est pas établie à ce jour. Leur normalisation n'est donc pas un objectif thérapeutique et la répétition de leurs dosages n'est pas actuellement recommandée.

2.3 Anticorps antinucléaires (ANA)

Ils sont présents dans 40 à 50 % des cas mais ils ne constituent pas un critère diagnostique. En effet, il n'existe pas d'ANA spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Leur recherche est utile pour le diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes systémiques comme le lupus. La recherche des anticorps anti-ADN double brin est négative. Enfin, les ANA et/ou les anticorps anti-ADN double brin peuvent être induits par des traitements par anti-TNF α .

2.4 Autres autoanticorps

Des autoanticorps associés à la polyarthrite rhumatoïde ont été décrits : anti-alpha-énolase, anti-calpastatine, anti-RA33, anti-peptidyl arginine désiminase (PAD). A ce jour, leurs performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) sont moins bonnes que celles des anticorps anti-CCP.

D'autres autoanticorps sont parfois observés : anti-Ro/SS-A, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont souvent associés à la présence de certaines manifestations cliniques ou d'authentiques syndromes de chevauchement avec une autre affection auto-immune.

En résumé, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de rechercher en parallèle les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP et les anticorps antinucléaires.

3. Traitement

Les modalités thérapeutiques sont centrées sur le méthotrexate (MTX) et les biothérapies.

Il est recommandé d'instaurer, le plus précocement possible, un traitement de fond chez un patient ayant une polyarthrite érosive ou persistante depuis plus de six semaines, car elle est susceptible d'être identifiée comme une polyarthrite rhumatoïde après avis spécialisé.

Le but de ce traitement est d'obtenir une rémission (ou à défaut un contrôle de l'activité de la maladie), de prévenir les lésions structurales et le handicap fonctionnel, de limiter les conséquences psychosociales, et d'améliorer ou de préserver la qualité de vie du patient.

En première intention, lorsque le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé et en l'absence de contre-indication (néphropathie, hépatopathie, leucopénie, désir de grossesse, infection...), il est recommandé de débiter le traitement de fond par le MTX.

D'autres traitements de fond peuvent être proposés en alternative : le léflunomide ou la sulfasalazine.

L'existence initiale de signes de sévérité (lésions structurales par exemple) doit faire envisager en première intention un traitement plus intensif : soit une biothérapie par anti-TNF α , de préférence en association avec le MTX, soit l'association de plusieurs traitements de fond (par exemple MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine et corticoïdes).

Une corticothérapie générale peut être indiquée en attendant la pleine efficacité du premier traitement de fond instauré (de 3 à 6 semaines pour le MTX).

Le traitement symptomatique de la douleur (par antalgiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) doit être instauré et adapté en fonction de son intensité.

Les patients dont la polyarthrite rhumatoïde évolue depuis plus d'un an, et ceux chez qui la polyarthrite rhumatoïde évolue depuis moins d'un an mais chez qui un premier traitement de fond est inefficace ou non supporté et arrêté, tirent bénéfice d'une association MTX-biothérapie ou d'un changement de biothérapies.

L'efficacité clinique doit être jugée sur des critères d'activité :

- **Critères cliniques** : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, durée de la raideur matinale, niveau global d'activité évalué par le patient, niveau global d'activité jugé par le médecin ;
- **Critères biologiques** : VS et CRP ;
- **Calcul du DAS28** (Cf. Référence HAS).

Pour modifier un premier traitement de fond jugé inefficace, la Haute Autorité de Santé propose différents algorithmes en fonction de l'activité et de l'évolutivité de la polyarthrite rhumatoïde, notamment les traitements avec les anticorps anti-TNF α .

Références

- 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;62:2569-81
- Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr
 - Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
Septembre 2006.
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
Diagnostic et prise en charge initiale.
Septembre 2007.
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
Prise en charge en phase d'état.
Septembre 2007.
 - Arthrite juvénile idiopathique
Juillet 2009.

