

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ANTICORPS ANTI-PROTÉINES ET PEPTIDES CITRULLINÉS : LA SAGA CONTINUE

Sylvain Dubucquoi ^a

Une publication récente montre que les habitudes des rhumatologues pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) changent. En 2003, plus de 85 % des spécialistes recherchent désormais cette pathologie en présence d'une monoarthrite évoluant depuis moins de 3 mois [1]. En effet si, une fois assemblés, les critères de l'ACR permettent de poser le diagnostic de PR avec quasi-certitude [3], il peut être trop tard pour espérer une efficacité thérapeutique optimale [12]. La prise en charge de la PR doit donc être considérée avec une relative urgence [13], dans laquelle la biologie a désormais sa place.

Certains éléments nous encouragent, nous aussi biologistes, à changer nos pratiques quotidiennes dans ce domaine. Vers 2002, ont été commercialisés de nouveaux tests performants pour le diagnostic de la PR : les coffrets ELISA dosant les anticorps (Ac) anti-peptides cycliques et citrullinés (anti-CCP). Ces trousse offrent, outre la simplicité d'emploi, d'excellentes performances de spécificité, et une sensibilité au moins comparable à celle des facteurs rhumatoïdes (FR). A l'heure actuelle, si les anti-CCP ne peuvent remplacer les dosages de FR, ils proposent en revanche une complémentarité intéressante, puisqu'il apparaît que la combinaison des anti-CCP et des FR offre des performances optimales pour le diagnostic de PR [7]. Nous présentons ici quelques éléments de réflexion qui pourraient être utiles pour choisir, en 2006, un coffret de dosage d'Ac anti-protéines citrullinées (ACPA).

L'année dernière, la gamme des coffrets commerciaux permettant de doser les Ac dirigés contre des antigènes citrullinés (protéiques ou peptidiques, cycliques ou non) s'est largement diversifiée. Quatre (bientôt cinq) nouveaux coffrets s'ajoutent dorénavant aux méthodes « conventionnelles » des microplaques ELISA dosant les Ac anti-CCP, déjà appelées « tests de seconde génération » (CCP2) et qui utilisent toutes la même source antigénique commercialisée par la société néerlandaise Eurodiagnostica. Certains nouveaux coffrets utilisent encore cette source antigénique, alors que d'autres proposent d'évaluer la réactivité sérique dirigée contre de nouvelles cibles antigéniques citrullinées [8].

Notre laboratoire a pu évaluer certaines des nouvelles trousse commercialisées. L'étude a été réalisée à partir de 279 sérums. Les populations étudiées étaient composées d'une cohorte de 134 patients

souffrant de PR : 107 patients ayant une PR depuis **plus de 2 ans** (PR « installée ») et 27 patients dont les sérums ont été recueillis alors que les symptômes évoluaient depuis **moins de 6 mois** (PR « précoces »), enfin d'une population témoin composée de donneurs de sang (n = 37), de lupus érythémateux systémiques (n = 40), de maladies primaires de Sjögren (n = 33), de connectivites mixtes et indifférenciées (n = 33). Nous avons mesuré les performances (en terme de sensibilité et spécificité) des trousse distribuées en France par Diasorin (Eurodiagnostica, anti-CCP2), Genesis (anti-CPA[®]), Menarini (Inova, anti-CCP2 et anti-CCP3), Orgentec (anti-MCV[®]), Pharmacia (anti-CCP2). Les comparaisons des trousse ont été réalisées aux seuils proposés par les fournisseurs, mais également à l'aide de courbes ROC qui permettent potentiellement de définir un seuil « optimal » correspondant au maximum de l'indice de Youden (I. Youden = sensibilité + spécificité - 1) [6].

Le détail des résultats de sensibilité et spécificité de chaque coffret est donné dans les *tableaux I et II*, en fonction des populations. Aux seuils définis par les fournisseurs de réactifs, on notera que les performances sont globalement équivalentes entre les coffrets utilisant les peptides cycliques et citrullinés de 2^e génération (CCP2) et les nouvelles générations de tests qui n'utilisent pas cet antigène. Dans une certaine mesure, certaines trousse de nouvelle génération offrent des performances supérieures, pour un diagnostic précoce de PR, notamment le coffret dosant les Ac anti-ventine mutée et citrullinée (anti-MCV[®], Orgentec). On voit en effet que ce coffret est aussi sensible pour le diagnostic de la PR au début de son évolution qu'une fois que la pathologie est installée depuis plusieurs années. La sensibilité (et l'indice de Youden) des autres coffrets est en général plus faible pour les PR récentes que pour les PR anciennes (*tableau II*).

Nous avons d'autre part observé, au vu de l'allure des courbes ROC et des « aires sous la courbe » qui en découlent pour chaque trousse (*figure 1 et tableau III*), que certains coffrets dosant les Ac anti-CCP2 (notamment celui d'Eurodiagnostica) semblent plus performants à condition de réévaluer leur seuil à la baisse (*tableau III*).

Il n'est jamais aisé pour un biologiste de prendre sur lui de modifier un seuil proposé par un fournisseur, seuil certainement défini après la prise en compte de nombreux paramètres qui peuvent échapper à l'utilisateur (manipulations manuelles ou automatisées, expérience du manipulateur...). Nous avons toutefois tenté d'appliquer cette démarche au coffret que nous utilisons dans la routine de notre laboratoire (anti-CCP de 2^e génération, Inova). Il apparaît que la division par 2 du seuil de cette trousse modifie significativement ses performances pour une population de patients du Service de rhumatologie de Lille (1 370 demandes de septembre 2002 à juillet 2005, dont plus de 650 statuts cliniques renseignés parmi lesquels 335 PR). Avec ce

^a Laboratoire d'immunologie
Centre hospitalier universitaire de Lille
59037 Lille cedex

Correspondance
s-dubucquoi@chru-lille.fr