

# Utilité clinique des tests biologiques dans les rhumatismes inflammatoires

## *Clinical utility of serum diagnostic tests for rheumatic diseases*

**A. Mindlin**

Service de Rhumatologie, H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles

### RESUME

*Le diagnostic des maladies rhumatismales inflammatoires repose sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques.*

*Le clinicien est souvent tenté de poser un diagnostic sur des mesures objectives comme la recherche d'un auto-anticorps.*

*Quelques tests sont très sensibles comme la recherche des anticorps anti-nucléaires dans le lupus érythémateux disséminé (LED) ou la vitesse de sédimentation dans la polymyalgia rheumatica.*

*Certains tests ont une spécificité élevée : anticorps anti-PR3 et anti-MPO (ANCA) pour la granulomatose de Wegener et certaines autres vasculites, anti-ds DNA pour le LED, anti-CCP pour la polyarthrite rhumatoïde.*

*La littérature médicale peut surestimer l'utilité clinique des tests couramment demandés dans les affections rhumatismales car ces tests sont évalués chez des patients aux symptômes avérés plutôt que chez des patients dont les symptômes sont d'origine indéterminée, comme c'est souvent le cas en pratique.*

*Ces tests sont surtout utiles pour confirmer un diagnostic évoqué cliniquement.*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 302-7*

### ABSTRACT

*Establishing a diagnosis of systemic rheumatic disease requires an integration of a patient's symptoms, radiological findings, and the result of biological tests.*

*Clinicians often try to rely heavily on objective measures such as the presence of an autoantibody.*

*Few tests are highly sensitive, though the antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE) and the erythrocyte sedimentation rate in polymyalgia rheumatica.*

*Some tests are highly specific : anti-PR3 and anti-MPO among patients with Wegener granulomatosis (and related vasculitides), anti-ds DNA among patients with SLE and anti-CCP in rheumatoid arthritis.*

*Medical literature may overestimate the diagnostic utility of many commonly ordered tests for rheumatic diseases.*

*Serum rheumatologic tests are generally most useful for confirming a clinically suspected diagnosis*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 302-7*

*Key words : diagnostic tests, predictive value, rheumatic diseases, sensitivity, specificity*

### INTRODUCTION

Le diagnostic d'une maladie rhumatismale systémique est basé sur l'association de critères cliniques, biologiques et radiologiques.

Devant un tableau clinique associant arthralgies, myalgies ou autres signes évoquant une affection inflammatoire, le clinicien est amené à s'interroger sur l'utilité de demander des tests biologiques, et sur leur interprétation. Le souhait est grand de pouvoir associer des symptômes à la présence ou à l'absence d'un auto-anticorps.

Le marqueur biologique idéal devrait être présent dès l'apparition des symptômes, avoir une sensibilité et une spécificité de 100 % et fluctuer en fonction de l'évolution de la maladie ou en réponse au traitement. La sensibilité correspond à la probabilité d'un test positif chez un patient qui présente la maladie, alors que la spécificité est la probabilité d'un résultat négatif chez un patient qui ne présente pas la maladie. Cependant, sur le plan clinique, les valeurs prédictives d'un test (positive ou négative) sont plus importantes. En effet ici se pose la question de savoir quelle est la probabilité

pour un patient de souffrir de la maladie si le test est positif et vice versa.

Il convient de rappeler que la valeur prédictive positive des sérologies auto-immunes dans le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire est très faible dans une population non sélectionnée et qu'elle sera directement en relation avec le niveau de probabilité du diagnostic établi avant de réaliser le test (probabilité pré-test).

Comme les symptômes musculo-squelettiques sont très fréquents dans la population et que la prévalence des maladies inflammatoires systémiques est basse, il convient de rechercher les bonnes indications de demander des sérologies auto-immunes : arthrite inflammatoire, lésions cutanées suggestives de vasculite, protéinurie, avortements répétés, etc. A l'inverse, ces tests ne sont pas indiqués chez des patients présentant des plaintes fonctionnelles, des tendinopathies multiples, un tableau de fatigue chronique, etc.

Les critères de diagnostic des principales affections rhumatismales inflammatoires incluent la recherche de certains tests. Ceux-ci présentent de nombreux inconvénients tels :

- défaut de spécificité (on les retrouve dans d'autres maladies auto-immunes, mais aussi dans des maladies infectieuses ou des néoplasies, voire encore dans des situations normales) ;
- défaut de sensibilité ;
- valeur prédictive positive basse dans des populations non sélectionnées.

Les auto-anticorps ne sont la plupart du temps pas absolument spécifiques de telle ou telle maladie rhumatologique et, s'ils sont négatifs, cela n'exclut pas une maladie rhumatismale inflammatoire<sup>1</sup>.

D'autres problèmes interviennent également dans l'interprétation de ces tests.

Il n'existe pas de méthodologie standardisée pour la réalisation de nombreux tests, par exemple les anticorps anti-nucléaires (AAN). Différents laboratoires pratiquent les tests selon des techniques différentes, n'ont pas la même présentation des résultats ou de la signification des titres.

Il existe enfin des biais dans les études sur l'utilité d'un test, car celles-ci sont souvent réalisées sur des patients présentant des critères bien établis pour leur inclusion dans l'étude (par exemple, l'inclusion de patients dans une étude sur la polyarthrite rhumatoïde nécessite un certain nombre d'articulations douloureuses). Les études sur ces patients montreront plus d'anomalies que celles réalisées sur des patients moins gravement atteints<sup>2,3</sup>.

Il est donc probable que la littérature médicale surestime l'utilité diagnostique de ces tests dans les affections rhumatismales.

Nous considérerons l'utilité de certains tests couramment demandés dans le cadre d'affections rhumatismales systémiques.

La question souvent posée par les patients n'exige, la plupart de temps, que des examens permettant de différencier une arthrose d'une arthrite, soit la détermination de la vitesse de sédimentation (VS) et le dosage de la CRP.

En l'absence de suspicion clinique, des résultats normaux donnent suffisamment de sécurité pour exclure une maladie rhumatismale inflammatoire.

Dans les maladies systémiques peu claires, il est indispensable d'avoir de bonnes connaissances de la maladie recherchée.

La présence d'auto-anticorps ne peut être interprétée que dans un contexte clinique<sup>4</sup>.

## VITESSE DE SEDIMENTATION

De nombreuses études ont évalué l'intérêt de la vitesse de sédimentation (VS) en pratique quotidienne<sup>5,6</sup>.

Ce test est d'une grande sensibilité mais d'une très faible spécificité dans l'inflammation systémique.

Peu de patients présentant une affection rhumatismale systémique (y compris LED et vasculites) ont une VS normale. En réalité, la sensibilité du test n'est reconnue comme suffisamment élevée que dans l'artérite temporale et, dans une moindre mesure, dans la *polymyalgia rheumatica* (PMR), approchant les 80 %<sup>7,8</sup>. Une VS normale constitue un argument contre un diagnostic d'artérite temporale mais ne permet pas d'exclure la possibilité d'une arthrite rhumatoïde (PR), d'un LED, d'une vasculite ou d'une maladie musculaire inflammatoire.

La mesure de la VS est également utile dans le suivi des patients, bien que des affections inflammatoires autres ou des infections puissent interférer avec la mesure. Elle peut également être modifiée par l'âge, la présence d'une paraprotéine ou l'anémie (majoration) ; ce qui peut rendre l'interprétation discutable.

La majoration de la VS est souvent corrélée à la poussée inflammatoire.

## CRP

La CRP est également un marqueur inflammatoire. Toutefois, elle reflète autant une infection qu'une poussée inflammatoire. Dans le cadre des affections rhumatismales, la CRP n'a pas montré d'avantage évident par rapport à la VS.

Il n'y a pas de consensus quant à l'utilisation de l'un ou de l'autre, et à l'interprétation des divergences

entre les résultats (par exemple VS élevée et CRP normale ou vice et versa). Dans une étude sur des patients atteints de PR, 28 % des résultats étaient discordants<sup>7</sup>. Dans le lupus érythémateux disséminé (LES), une élévation de la CRP évoque une infection plutôt qu'une augmentation de l'activité de la maladie<sup>8</sup>. Dans ce contexte, le dosage de ces deux marqueurs (VS, CRP) peut être utile.

## FACTEUR RHUMATOÏDE

Depuis sa découverte dans les années 1950, le facteur rhumatoïde est devenu un test de routine lorsque l'on suspecte une arthrite rhumatoïde ou une autre affection rhumatismale.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune dont le diagnostic est basé sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques, tels qu'ils sont définis par les critères de l'*American Rheumatism Association* (ARA 1987)<sup>9</sup>.

Parmi ces critères diagnostiques, la recherche du facteur rhumatoïde est le seul critère biologique retenu.

Les tests classiques (réaction de Waaler-Rose, test au latex) détectent la présence d'anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G.

La sensibilité est estimée à environ 80 % et la spécificité à 90 % dans une population ciblée, mais ces valeurs diminuent lorsque l'on considère les tests demandés en pratique courante<sup>10</sup>.

De plus, la valeur prédictive positive du test dans la PR (probabilité que le patient ait la maladie en cas de test positif) est basse dans une population où la prévalence de la maladie est basse. Elle sera élevée lorsque la probabilité de la maladie estimée avant le test est grande<sup>11</sup>.

Les FR sont souvent absents pendant la première année d'évolution.

Ils se retrouvent dans de nombreuses affections rhumatismales (lupus, Sjögren, cryoglobulinémies, etc.), et non rhumatismales (infectieuses, malignes, etc.), ainsi que chez les personnes normales âgées (Tableau 1).

La recherche de FR sera donc réellement utile lorsque la suspicion clinique est forte (par exemple : arthrite chronique symétrique) mais de peu d'intérêt pour évaluer des arthralgies<sup>12</sup>.

## ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CYCLIQUES CITRULINES

De nouveaux auto-anticorps ont récemment été mis en évidence en association avec la PR<sup>13</sup>.

Il s'agit d'anticorps qui reconnaissent des isoformes citrullinées de certains épitopes de la

**Tableau 1 : Incidence des FR et anticorps anti-CCP positifs (d'après la référence 13). PR = polyarthrite rhumatoïde ; FR = facteur rhumatoïde ; anti-CCP = anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.**

Maladie	FR (%)	Anti-CCP (%)
Sujets sains < 50 ans	< 5	1
Sujets sains < 70 ans	10-50	1
PR	70-90	70
Syndrome de Sjögren	75-95	1-8
Lupus érythémateux	15-35	1
Sclérodémie	20-30	3
Hépatite C		
- sans cryoglobulinémie	44	0
- avec cryoglobulinémie	76	7
Infections	5-90	2

filaggrine. L'identification de ces anticorps se fait actuellement à l'aide d'un peptide synthétique cyclique et citrulliné (anti-CCP).

La spécificité élevée (99 %) de ce test dans la PR confortera le diagnostic de PR face aux autres maladies auto-immunes et aux infections.

Ils sont présents de façon très précoce dans la maladie et peuvent même précéder l'installation de la PR de plusieurs années.

Les anticorps anti-CCP peuvent être utiles dans 3 situations :

- polyarthrite débutante. Ces anticorps peuvent être présents à un stade très précoce, même avant le début de la maladie<sup>14</sup> ;
- en cas de polyarthrite séro-négative, débutant à un âge avancé évoquant une éventuelle PMR ;
- ils permettent d'aider à différencier la polyarthrite rhumatoïde des autres maladies auto-immunes ou infectieuses comme l'hépatite C, au cours desquelles les tests classiques de détection du facteur rhumatoïde peuvent être positifs (Tableau 1).

Le titre des anticorps anti-CCP peut également être un élément pour diagnostiquer les patients à haut risque et suivre l'évolution de la réponse au traitement<sup>15</sup>. A noter que le FR est plus sensible que les anti-CCP pour refléter la réponse immuno-inflammatoire aux thérapies immuno-modulatrices.

## ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont un groupe d'AC hétérogène. Font partie de ce groupe les anticorps dirigés contre des éléments du noyau cellulaire, mais également contre des antigènes cytoplasmiques, importants pour le diagnostic (par exemple : AC contre les mitochondries, les synthétases d'ARN et autres).

La recherche des AAN s'effectue par immunofluorescence indirecte sur une lignée de cellules tumorales (Hep2).

La mise en évidence d'AAN s'accompagne de l'appréciation de deux facteurs complémentaires : l'aspect de la fluorescence et le titre des anticorps.

La distribution de la fluorescence peut être classée en plusieurs aspects principaux :

- homogène : traduit la présence d'anticorps antinucléoprotéines (DNA et histones) ;
- périphérique : révèle la présence d'anticorps anti-DNA natif ;
- mouchetée : correspondant à plusieurs anticorps, en particulier celui dirigé contre l'antigène non chromatinien Sm ;
- nucléolaire : présent dans certaines formes de sclérodémie systémique ;
- centromère : présent dans certaines formes de sclérodémie localisée ;
- cytoplasmique : peut révéler la présence d'anticorps anti-Jo-1.

Des titres de 1/160 sont généralement admis comme positifs.

S'il est important de détecter ces anticorps à titre de dépistage, c'est surtout l'étude de leur spécificité qui permet d'orienter le diagnostic et de suivre l'évolution.

Différentes techniques permettent de rechercher la présence d'anticorps contre les antigènes nucléaires extractibles (ENA) ou aussi contre la double hélice d'ADN (dsDNA). Ces anticorps vont généralement de pair avec des AAN positifs et peuvent donner des arguments pour des tableaux cliniques bien précis (Tableau 2).

En général, plus le taux de positivité du test est élevé, plus grande est la probabilité que la maladie soit présente, mais des exceptions existent.

**Tableau 2 : Auto-anticorps associés à certaines maladies systémiques. SAPL = syndrome des antiphospholipides ; FR = facteur rhumatoïde.**

Maladies	Ac associés
Lupus	<u>Spécifiques</u> : Ac anti-dsDNA, Ac anti-Sm <u>Moins spécifiques</u> : Ac anti-SSA, SSB, RNP Ac anti-phospholipides
Syndrome de Sjögren	Ac anti-SSA, SSB FR
Syndrome de Sharp	Ac anti-RNP
Sclérodémies	Ac anti-centromères, Ac anti-Scl70
Dermato/polymyosites	Ac anti-Jo1
SAPL	Ac anti-cardiolipines, Ac anti-β2GP1

Des patients atteints de connectivite peuvent avoir des taux bas et il est possible de trouver des taux élevés chez des patients sains.

S'il est important de détecter ces anticorps à titre de dépistage, c'est surtout l'étude de leur spécificité qui permet d'orienter le diagnostic et de suivre l'évolution.

La signification des AAN a été très discutée<sup>16,17</sup>. Les AAN sont surtout associés au LED.

Il existe toutefois de nombreuses autres affections associées à la présence de facteurs antinucléaires (Tableau 3).

L'interprétation d'un résultat d'auto-anticorps doit tenir compte des données cliniques et des examens complémentaires : âge, sexe, antécédents personnels, notion de prise de médicaments, etc.

**Tableau 3 : Maladies associées à la présence d'AC antinucléaires. LED = lupus érythémateux disséminé ; SS = Syndrome de Sjögren ; PR = polyarthrite rhumatoïde.**

**Affections rhumatologiques**

- LED
- Lupus induit
- SS
- Sclérodémie
- Connectivite mixte
- PR

**Maladies non rhumatologiques**

- Thyroïdite d'Hashimoto
- Maladie de Graves
- Hépatite auto-immune
- Cirrhose biliaire primitive
- Infections (HIV, hépatite B, hépatite C)

**ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) associe des thromboses artérielles ou veineuses, fausses couches et présence d'anticorps antiphospholipides.

Les anticorps antiphospholipides n'ont aucun rapport avec des AAN positifs. Ils doivent donc toujours être dosés spécifiquement en cas de suspicion de syndrome antiphospholipide, par exemple après thromboses ou fausses couches. Ces AC réagissent souvent spécifiquement avec la bêta-2-glycoprotéine1 liant les phospholipides.

La recherche d'un anticoagulant lupique par un test fonctionnel permet de détecter d'autres anticorps dirigés contre des cibles antigéniques impliquées dans la régulation de l'hémostase. Souvent, un seul de ces anticorps est décelable. En cas de suspicion de telle ou telle maladie, la confirmation ou l'exclusion ne pourra se faire que si les deux tests sont réalisés et se révèlent négatifs (exclusion), ou si au moins un d'entre eux est positif (confirmation).

## ANTICORPS ANTICYTOPLASME DE NEUTROPHILES (ANCA)

Les ANCA sont dirigés contre des composants situés dans le cytoplasme des neutrophiles<sup>18</sup>.

On distingue deux patterns en immunofluorescence indirecte : un pattern cytoplasmique (cANCA) et un pattern périnucléaire (pANCA) correspondant respectivement à la présence d'anticorps anti-PR3 (protéinase 3) et anti-MPO (myéloperoxydase).

Un pattern cytoplasmique (cANCA) ou un dosage ELISA des anticorps anti-PR3 évoquent un diagnostic de granulomatose de Wegener alors que le pattern périphérique (pANCA) ou un dosage des anti-MPO peuvent être associés à un syndrome de Churg-Strauss, à la polyartérite noueuse.

De nombreux travaux récents ont toutefois montré que de nombreuses associations vasculitiques et non vasculitiques pouvaient s'associer à des pANCA (lupus, PR, colite ulcéreuse, etc.).

Bien que ces tests soient très spécifiques, la rareté des vasculites associées aux ANCA et la présence de faux positifs occasionnels, en limitent l'utilité diagnostique même en cas de positivité<sup>19</sup>.

Ces tests sont donc de peu d'utilité lorsque la prévalence de ces affections est basse.

Notons enfin que le taux d'ANCA est corrélé à l'activité de la vasculite à laquelle il est associé.

### HLA B27

L'association de l'antigène HLA B27 aux spondylarthropathies, en particulier à la spondylarthrite ankylosante, suggère que ce test pourrait être d'une grande utilité clinique pour l'évaluation des patients présentant une lombalgie ou une oligo-arthrite<sup>20</sup>.

La sensibilité de ce test est de 95 % pour la spondylarthrite ankylosante, 80 % pour le syndrome de Reiter, 70 % pour l'atteinte rachidienne du rhumatisme psoriasique et de 50 % en cas de maladie inflammatoire intestinale.

La prévalence de ce test est approximativement de 6 à 10 % dans la population de type européen, ce qui limite l'intérêt du test. Celui-ci n'est recommandé que lorsqu'une spondylarthropathie est suspectée sur base clinique et radiologique.

### CONCLUSION

Les tests de laboratoire constituent donc un outil de travail indispensable pour le clinicien. Dans la recherche d'auto-anticorps, la détermination de telle ou telle spécificité antigénique est une information capitale qui lui permet de s'orienter vers tel type de

connectivité. Toutefois, la mise en évidence d'une spécificité antigénique doit toujours être interprétée en fonction de la clinique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Kavanaugh A, Tomar L, Reveille J *et al.* : Guidelines for clinical use of antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 71-81
2. Sokka T, Pincus T : Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1138-46
3. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM *et al.* : The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2324-30
4. Sturgess A, Edmonds J : Improving the effectiveness of auto-antibody testing in the clinic. *Autoimmun Rev* 2002 ; 1 : 273-8
5. Sox HC, Liang MH : The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 515-23
6. Brigden M : The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998 ; 103 : 257-62, 272-4
7. Wolfe F : Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1477-85
8. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC *et al.* : C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus : a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1642-8
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA *et al.* : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24
10. Shmerling RH, Delblanco TL : The rheumatoid factor : an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991 ; 91 : 528-34
11. Shmerling RH, Delblanco TL : How useful is the rheumatoid factor ? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 2417-20
12. Lichtenstein MJ, Pincus T : Rheumatoid arthritis identified in population based cross sectional studies : low prevalence of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 989-93
13. Tant L, Steinfeld S : Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) : Intérêt diagnostique et pronostique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 95-8
14. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW *et al.* : Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 380-6
15. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA : The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1691-5
16. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH : Antinuclear antibody (ANA) testing : a study of clinical utility. *Arch Int Med* 1996 ; 56 : 1421-5
17. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS *et al.* : Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1601-16

18. Bartunkova J, Tesar V, Sediva A : Diagnostic and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.  
Clin Immunol 2003 ; 106 : 73-82
19. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL *et al.* : Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis : can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy ?  
Arch Intern Med 2002 ; 162 : 1509-14
20. Bowness P : HLA B27 in health and disease : a double edge sword ? Rheumatology 2002 ; 41 : 847-68

**Correspondance et tirés à part :**

A. MINDLIN  
H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles  
Service de Rhumatologie  
Rue J. Paquot 63  
1050 Bruxelles

Travail reçu le 4 juin 2007 ; accepté dans sa version définitive le 21 juin 2007.