

**RECHERCHE DES AUTO-ANTICORPS :  
FACTEUR RHUMATOÏDE ET ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CITRULLINÉS**

Les recherches de facteur rhumatoïde IgM et d'ACPA sont actuellement 2 tests sérologiques cruciaux pour le diagnostic et le pronostic des arthrites inflammatoires. Ces 2 types d'auto anticorps ont été retenus comme des critères importants par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et par la ligue européenne de rhumatologie (EULAR) t1l.

Il faut retenir que la technique de détection et le taux de ces anticorps sont des données importantes pour la pratique clinique. Pour le facteur rhumatoïde, il est recommandé d'utiliser soit un test ELISA, soit la technique d'agglutination par néphélemétrie. Les anciens tests par le Waaler-rose et le test au latex ne devraient plus être utilisés car ces tests manquent de sensibilité et de spécificité.

Concernant les ACPA, il est convenu d'utiliser les techniques de détection des anticorps anti-CCP par les tests ELISA les plus récents. Il faut rappeler qu'il est nécessaire d'avoir non seulement la positivité de ces tests mais également, le taux de positivité car ce taux a lui-même une importance dans les critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde définis par l'ACR et l'EUI-AR (1).

Les taux élevés, définis par des valeurs supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ont une pondération supérieure dans ces critères.

**Critères 2010 ACR/EULAR de classification de la PR**

➤ **Patients éligibles pour la classification :**

- 1) Au moins une articulation avec synovite clinique certaine (gonflement)
- 2) Synovite(s) non expliquée(s) par une autre pathologie

➤ **> Critères de classification de la PR :**

Calculer les scores des items A à D : Un score  $\geq 6/10$  est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR certaine

**A. Articulations atteintes**

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

**B. Sérologie (au moins une évaluation est nécessaire pour la classification)**

FR négatif et ACPA négatif	0
FR positif à taux faibles ou ACPA positif à taux faibles	2
FR positif à taux élevés ou ACPA positif à taux élevés	3

**C. Marqueurs d'inflammation (au moins une évaluation est nécessaire pour la classification)**

CRP normale et VS normale	0
CRP anormale et VS anormale	1

**D. Durée des symptômes**

<6 semaines	0
>6 semaines	1

## Définition des différents domaines inclus dans la classification

Objectif	Méthode	Résultats
Patients éligibles	Définit à quelle population les critères s'appliqueront	A partir d'une évaluation d'expert, un patient avec signes cliniques d'une synovite dans au moins une articulation (à l'exclusion 1ère MTP ou IPD, mais y compris le pouce IP), non expliquée par une autre pathologie
Articulations "atteintes"	Définition des éléments du domaine "articulation atteinte"	Toute articulation gonflée ou articulation douloureuse à la pression (constatée cliniquement ou par échographie/IRM) chez un patient issu de la population ciblée
Petites articulations des mains/pieds	Partie du domaine "articulation atteinte"	Se réfère aux articulations des poignets, MCP, IPB MTP 2-5 et IP des pouces
Moyennes à grosses articulations	Partie du domaine "articulation atteinte"	Se réfère aux épaules, hanches, genoux, chevilles et les coudes
Nombre et type d'articulations «atteintes»	Partie du domaine "articulation atteinte"	Les patients sont classés en fonction du nombre et de la localisation des articulations atteintes et placés dans la catégorie la plus élevée possible
Durée des symptômes		Le patient apprécie lui-même la durée maximale depuis la première synovite persistante (gonflement, douleur, raideur) au niveau des articulations toujours atteintes lors de l'évaluation
Erosion typique d'une PR	Partie de l'évaluation initiale obligatoire avant que les critères soient appliqués	Une érosion radiographique évaluée par un expert comme caractéristique d'une érosion de PR (évaluation sur une articulation atteinte)
Domaine " Sérologies"	Auto anticorps: ACPA et Facteur rhumatoïde	<p>Recommandation concernant l'ACPA :</p> <p>Sérologie négative: &lt; limites supérieures à la normale (LSN propres au laboratoire et au test utilisé); positive à taux faibles: &gt; LSN mais &lt;3X LSN; positive à taux élevés: &gt;3X LSN.</p> <p>Dans l'avenir, il est probable que les dosages APAC seront rapportés en UI standard lorsqu'elles seront disponibles, des révisions seront apportées à cette définition de la catégorie.</p> <p>Recommandation concernant les IgM FR (rapportées en UI): Sérologie négative: &lt; limites supérieures de la normale (LSN propres au laboratoire et au test utilisé); positive à taux faibles: &gt; LSN mais &lt;3X LSN positive à taux élevés: &gt;3X LSN.</p> <p>Lorsque le FR est disponible positif ou négatif, sans titrage, les patients avec un titre positif doivent être classés dans la catégorie " FR positif à taux faible "</p>
Domaine « marqueurs d'inflammation » de la classification	Vitesse de sédimentation globulaire (VS) et C-réactive protéine (CRP)	<p>CRP Normale/anormale* selon les valeurs normales du laboratoire.</p> <p>VS Normale/anormale* selon les valeurs normales du laboratoire</p> <p>Si les résultats d'au moins un de ces deux tests sont anormaux, le patient doit être classé comme ayant une réponse anormale aux marqueurs</p> <p>* <i>excluant d'autres causes possibles de marqueurs élevés</i></p>

## **Annexe :**

### **The new criteria of rheumatoid arthritis and their impact on therapeutic options**

#### **Références**

I -Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69:1580-8 and *Arthritis Rheum.* 2010 ; 62:2582-91.

## ANNEXE

### **The new criteria of rheumatoid arthritis and their impact on therapeutic options.**

#### Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Implications pour la pratique

Bernard Combe

Departement de Rhumatologie -CHU Lapeyronie -Université Montpellier I  
F34295 Montpellier cx 5

Mots clés : arthrite indifférenciée, arthrite débutante, polyarthrite rhumatoïde, diagnostic, critères de classification

undifferentiated arthritis, early arthritis, rheumatoid arthritis, diagnosis, classification criteria

Les précédents critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont été publiés en 1987 (1). Ces critères qui avaient été développés dans une cohorte de PR établies étaient de plus en plus controversés, notamment pour le diagnostic et la classification des PR récentes. Différents travaux sur les arthrites indifférenciées débutantes avait montré clairement que la capacité discriminante de ces critères était devenue insuffisante pour distinguer les patients qui développaient une PR authentique, de ceux ayant une arthrite bénigne pouvant guérir spontanément ou encore des patients ayant d'autres formes d'arthrites inflammatoires (2,3). De plus, ces critères ne comportaient pas d'éléments de diagnostic différentiel et n'incluaient pas des tests utilisés couramment par les rhumatologues pour le diagnostic de la maladie, tels que les marqueurs biologiques de l'inflammation ou les anticorps anti-protéines citrulinés (ACPA) qui sont considérées comme les marqueurs les plus spécifiques de la PR (4). Cette difficulté à correctement classer et diagnostiquer les PR débutantes rendait en plus ces critères comme obsolètes puisque de nombreux travaux scientifiques et les recommandations les plus récentes insistaient sur l'importance de diagnostiquer et de traiter le plus tôt possible les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive, ce qui était devenu la définition de la PR (5-8).

Il était donc devenu nécessaire de réviser ces critères et d'une manière extrêmement positive pour notre spécialité, les 2 sociétés professionnelles internationales majeures, que sont le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et la Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EUI-AR) ont décidé de collaborer pour mettre à la disposition de la communauté scientifique de nouveaux critères de classification de la PR pouvant être utilisés pour un diagnostic précoce (9). Cette collaboration entre l'ACR et l'EUIAR est une initiative tout à fait récente et qui a été débutée par une première collaboration, proposant des recommandations pour le rapport des critères d'activité clinique et de réponse thérapeutique dans les essais cliniques chez des patients atteints de PR (10). De plus, la publication des nouveaux critères 2010 ACR/EULAR de classification de la PR (11) qui est certainement l'élément le plus marquant de la coopération entre les 2 sociétés a été immédiatement suivi de la publication de critères ACR/EULAR de rémission de la PR pour les études cliniques (12). Cette étroite collaboration entre les rhumatologues européens et nord-américains est un élément majeur pour la rhumatologie et marquera à n'en pas douter les années à venir.

La méthodologie utilisée pour développer ces nouveaux critères de classification de la PR ont été marqués par le souci permanent de reconnaître la maladie, le plus précocement possible et d'autre part d'utiliser des outils à la disposition des rhumatologues en pratique courante. Cette méthodologie a été effectuée en 3 phases successives (11). La première phase a été mise en place sous l'égide de l'EULAR à partir de cohortes observationnelles d'arthrites débutantes, essentiellement européennes et canadiennes (13). L'objectif de cette phase a été d'identifier les principaux marqueurs cliniques ou biologiques ayant déterminé dans ces cohortes, l'instauration par les rhumatologues d'un traitement par méthotrexate considéré comme le " Gold Standard " du traitement initial de la PR (5,7). A noter que dès cette phase, la radiographie standard n'avait pas été prise en compte car les auteurs ont considéré qu'il ne pouvait pas s'agir dans la majorité des cas, d'un marqueur d'une

arthrite débutante. Les auteurs ont donc proposé de considérer que tout patient ayant une érosion " typique " de PR devait être classé automatiquement comme ayant la maladie. Les critères qui ont été développés s'adaptent donc aux patients sans érosions osseuses initiales.

La phase II (14) est une approche basée sur un consensus d'experts informés des résultats de la phase I et d'une littérature supplémentaire sur les auto-anticorps (4), pour redéfinir les facteurs d'intérêts et leurs poids en utilisant une série de cas scenarii réels de patients atteints d'arthrites débutantes. Douze rhumatologues européens et douze rhumatologues nord-américains ont participé à cette phase. Ils ont donc dû classer 50 cas scenarii d'arthrites indifférenciées récentes ayant une probabilité faible à élevée de développer une PR. Les données recueillies ont ensuite été utilisées par un logiciel spécifique (" 1000 miind ") qui a permis de proposer aux experts des simulations multiples deux à deux, afin de déterminer d'après leurs réponses, l'importance relative et le poids des différents domaines d'intérêt. Après de très nombreuses simulations, le logiciel a proposé une pondération pour chaque item retenu.

La phase III est une dérivation des phases I et II afin de développer un système scoré pouvant être applicable pour de nouveaux patients atteints d'arthrites indifférenciées et permettant d'identifier ceux avec une forte probabilité de développer des arthrites persistantes et/ou érosives (PR). Dans cette phase, il a été déterminé le seuil optimal pour retenir une PR définie, d'une part à partir de l'avis des experts sur le classement des cas scenarii et d'autre part à partir de l'application du système scoré sur les données des 3 cohortes ayant le plus d'item explicatifs (ESPOIR, REACH, et une cohorte norvégienne). Ceci a permis de déterminer un seuil à 66 sur 100 au-delà duquel le patient pourra être classé comme ayant une PR. Les critères ont ensuite été simplifiés pour être utilisés facilement et le système a été scoré de 0 à 10. Finalement, le groupe de critères a été validé sur de nouveaux cas scenarii de patients et sur 3 nouvelles cohortes d'arthrites débutantes. Un seuil de 6/10 a été retenu pour classer le patient comme ayant une PR.

Les critères 2010 ACR/EUI-AR de classification de la PR sont présentés sur la figure 1 et l'on peut retenir que les patients éligibles pour tester la classification doivent :

- avoir au moins une articulation avec une synovite certaine déterminée cliniquement (gonflement)
- ET que cette synovite ne soit pas mieux expliquée par une autre pathologie.

Les critères de classification comportent 4 types de domaines différents : le type (petite ou grosse articulation) et le nombre d'articulations atteintes, les auto-anticorps, facteur rhumatoïde et ACPA, en fonction de leur présence, de leur taux faible ou élevé, les marqueurs biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation(VS) ou C-Réactive Protéine (CRP)) et la durée des symptômes (+/-6 semaines). Un score d'au moins 6 points sur 10 permet de classer le patient comme ayant une PR. On retient également 3 notions supplémentaires : 1/ les patients ayant des érosions " typiques " de PR doivent être considérés comme ayant de facto une PR et doivent être classés comme tels ; néanmoins, la notion d'érosion typique reste encore à définir et ceci est un travail en cours par l'EUI-AR et l'ACR.2/ les patients avec une maladie d'évolution prolongée qui sur les données rétrospectives disponibles peuvent être déjà considérés comme ayant satisfaits les critères peuvent également être classés comme PR. 3/ les patients peuvent ne pas répondre aux nouveaux critères lors de la consultation initiale mais peuvent le faire plus tard, au cours de l'évolution. Enfin, chaque domaine a été défini précisément (tableau I).

Les nouveaux critères ACR/EUIAR de classification de la PR (11) présentent des différences importantes par rapport aux critères de 1987 (1). La raideur matinale, variable peu sensible au changement et les nodules rhumatoïdes rarement présents au début de la maladie ont disparu. La radiographie également, mais elle est prise en compte de manière différente. La notion de symétrie des atteintes articulaires n'a pas été retenue non plus et pourrait avoir un impact mais qui semble cependant modeste (14,15). Enfin, sont apparus dans les nouveaux critères, des éléments très importants comme la présence de critères d'exclusion dont l'absence était une grande critique des critères 1987 et la prise en compte maintenant de nouveaux facteurs utilisés quotidiennement par les rhumatologues comme les d'ACPA (eg anti-CCP), les nouvelles techniques d'imagerie articulaire (échographie, IRM) pour l'évaluation du compte articulaire (tableau I) et également les protéines de la phase aigüe de l'inflammation (CRP, VS).

Il est encore trop tôt pour dire quel sera l'impact réel de ces nouveaux critères, conçus comme des critères de classification, sur le diagnostic et les options thérapeutiques en pratique courante. Il faut d'abord que ces critères soient validés et les premiers travaux réalisés récemment indiquent une meilleure sensibilité de ces critères dans la PR débutante par rapport aux critères de 1987 (15,16). Leur spécificité devrait aussi être bonne même si elle n'est pas encore déterminée, puisqu'au minimum, ils comportent des critères d'exclusion. Il nous semble que ces critères 2010 devraient être un nouvel outil pour la pratique du rhumatologue puisque d'une part, ils sont très faciles à utiliser et que d'autre part, ils ne comportent que des paramètres habituellement pris en compte par le rhumatologue dans sa pratique courante, pour le diagnostic et la mise en place d'un premier traitement chez des patients atteints d'arthrites inflammatoires débutantes. Même s'ils ne doivent pas être considérés à proprement parlé comme des critères diagnostiques, le rhumatologue pourra s'y référer, notamment dans les cas difficiles et si le patient remplit les critères, le rhumatologue retiendra certainement l'indication d'un traitement de fond efficace sur les arthrites potentiellement persistantes et /ou érosives, tel que le méthotrexate. In fine cependant, c'est la finesse du jugement du rhumatologue et sa conviction, qui sera plus forte que les critères pour décider d'une solution diagnostique et thérapeutique.

## Références

- 1-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
- 2-Van der Helm-van Mil AH, Detert J, Cessre S et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2241 -7
- 3-Saraux A, Berthelot JM, Chalès G et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2485-91
- 4-Aggarwal R, Liao K, Nair R et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61: 1472-83
- 5-Combe B, Landewe R, Lukas C. et al. Eular recommendations for the management of Early Arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2007; 66:34-45 [ on line first 5 jan 2006]
- 6- Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21 :27-42.
- 7-Smolens JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75
- 8-Lukas C, Combe B, Ravaud Ph, et al. Very early DMARD initiation in inflammatory arthritis is effective in inhibition of radiographic progression. *Arthritis Rheumatism* 2011(In press)
- 9-Cohen S, Emery P. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of rheumatoid arthritis: a game changer. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2592-94
- 10-Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1360-64 & *Arthritis Rheum.* 2008;59:1371-7
- 11-Aletaha D, Neogi T, Sitman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8 and *Arthritis Rheum.* 2010;62:2582-9

12-Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13 and *Arthritis Rheum*. 2011 Mar; 63 (3) : 573-86. doi : 10.1002/art.30129

13-Funovits J, Aletaha D, Bykerk V et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589-95

14-Neogi T, Aletaha D, Silman AJ et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2582-91.

15-Fautrel B, Rincheval N, Combe B et al. Level of Agreement of 1987 ACR and 2010 ACR/ EULAR Classification Criteria: An Analysis Based on the ESPOIR Cohort Data. *ACR 2010 abstract*

16-Van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TW et al. Classification of rheumatoid arthritis : comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 37-42