



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-PROTÉINES CITRULLINÉES

LES ANTICORPS ANTI-KÉRATINE (AKA)

Classement NABM : chapitre 8 Immunologie – code : 1464

LES ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CYCLIQUES CITRULLINÉS (PCC)

Classement NABM : non classé – code : non codé

SEPTEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Fabienne Quentin, docteur ès sciences, chef de projet au service évaluation des actes professionnels, en collaboration le Dr Milka Maravic, chargée de projet.

La recherche documentaire a été effectuée par Gaëlle Fanelli, documentaliste avec l'aide de Eléa Jolibois, documentaliste, Valérie Serrière Lanneau et Julie Mokhbi, assistantes-documentalistes, sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Colette Perreve, avec l'aide d'Isabelle Le PUIL.

.....
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune chronique et progressive qui affecte tout l'organisme. Elle se caractérise par une inflammation symétrique des membranes synoviales des articulations, provoquant une rigidité des articulations accompagnée de chaleur et de rougeur.

L'évolution de la PR est variable selon les patients. Une faible proportion de patients présentent un faible niveau d'inflammation non progressive. Pour la majorité des patients, la PR évolue vers des épisodes de poussées et de rémissions. Ces épisodes, s'ils ne sont pas traités, conduisent à une destruction progressive de l'articulation. Le démarrage d'un traitement à un stade précoce de la PR permet de limiter l'évolution radiologique des patients.

En France, sa prévalence est estimée à 0,3 %. Dans les 10 ans qui suivent l'apparition de la PR, au moins 50 % des malades des pays développés se retrouvent dans l'incapacité d'occuper un emploi à plein temps.

Les patients atteints de PR produisent des auto-anticorps dirigés contre des protéines citrullinées. Deux techniques permettent de détecter ces auto-anticorps : la titration des anticorps anti-kératine (AKA) et la titration des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (PCC).

Les AKA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de rat Wistar. La titration des AKA est déjà réalisée dans l'indication du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Cet acte est inscrit à la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) sous la désignation « titration d'auto-anticorps anti-kératine » (code n° 1464). Le libellé exact n'a été retrouvé dans aucune des 4 nomenclatures étudiées (belge, américaine, québécoise et australienne).

La titration des anti-PCC est une technique plus récente que celle des AKA. Elle est réalisée par une méthode ELISA. Les indications proposées à l'évaluation sont le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, en remplacement de la titration des AKA. À l'heure actuelle, ce sont les kits de deuxième génération (PCC2) qui sont utilisés en pratique professionnelle.

Cet acte n'est pas inscrit à la NABM. Le libellé exact a été retrouvé dans une des 4 nomenclatures étudiées : la nomenclature américaine.

L'évaluation des actes de titration des AKA et de titration d'anticorps anti-PCC a été demandée par la Société française d'immunologie.

La Haute Autorité de santé (HAS) a évalué le service attendu de ces actes pour rendre un avis sur son inscription à la NABM.

MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire sur la période de janvier 2000 à avril 2006 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline*, *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse* et *HTA Database*). Cent quatre-vingt-quinze (195) publications ont été obtenues dont 35 retenues.

RÉSULTATS

Littérature analysée

Critères de sélection de la littérature analysée

Seuls les articles répondant aux critères suivants ont été sélectionnés :

- séries de cas (SC) prospectives et rétrospectives évaluant la performance des AKA ou des anti-PCC dans le diagnostic de la PR ;

- SC prospectives évaluant la performance des AKA ou des anti-PCC dans le pronostic d'évolution de la PR.

Indications

Les actes de titration des AKA et des anti-PCC ont été évalués dans les indications du diagnostic et du pronostic d'évolution de la PR.

Efficacité

Diagnostic de la PR

AKA

Dans les 5 séries de cas (SC) analysées totalisant 1 094 patients, la sensibilité varie de 9 à 61 % et la spécificité de 92 à 96 %.

La grande variation de sensibilité peut s'expliquer par la différence de durée de présence des symptômes des patients inclus. Dans les 2 SC prospectives analysées, une sensibilité de 22 % est retrouvée lorsque les symptômes sont présents depuis moins de 6 mois alors qu'elle s'élève à 47 % lorsque les symptômes sont présents depuis moins d'1 an.

PCC

Dans les 7 SC analysées totalisant 2 139 patients, la sensibilité des anti-PCC varie de 41 à 77 % et la spécificité de 94 à 98 %.

La grande variation de sensibilité peut s'expliquer par la différence de durée de présence des symptômes des patients inclus. Trois SC rapportent une sensibilité variant de 41 à 43 % chez des patients présentant des symptômes de PR depuis moins de 6 mois. Lorsque la PR est diagnostiquée ou lorsque les symptômes sont présents depuis plus de 2 ans, deux SC rapportent une sensibilité variant de 58 à 77 %.

Comparaison AKA/PCC

Trois SC totalisant 695 patients ont comparé la performance des actes de titration des AKA et anti-PCC réalisés en même temps et sur la même population.

Dans ces 3 SC analysées, la sensibilité des AKA varie de 9 à 61 % et celle des anti-PCC de 41 à 77 %. Dans 2 des SC, la sensibilité des anti-PCC est statistiquement supérieure à celle des anti-AKA. Dans une des SC, chez les patients atteints de PR de moins de 2 ans, la sensibilité des AKA et des anti-PCC n'est pas statistiquement différente.

La spécificité des AKA (93 à 96 %) et des PCC (95 à 96 %) n'est pas statistiquement différente.

Ces 3 SC ne présentant pas le tableau de contingence des tests AKA et anti-PCC, une autre SC indiquant le nombre de patients négatifs pour la recherche d'anticorps anti-PCC et positifs pour la recherche d'AKA a été analysée. Cette SC n'a pas été retenue pour comparer la performance diagnostique des AKA et des anti-PCC car elle ne précise pas les valeurs de sensibilité et de spécificité des AKA. Les auteurs de cette SC n'ont pas observé de patients négatifs pour la recherche de PCC et positifs pour la recherche d'AKA.

Pronostic d'évolution de la PR

AKA

Les 2 SC analysées totalisant 262 patients ne rapportent pas de lien entre la présence des AKA au départ et la survenue de la progression radiologique observée après 2 et 5 ans de suivi.

PCC

Quatre SC totalisant 880 patients démontrent que la présence des anti-PCC au départ est un facteur prédictif de la progression radiologique observée après 2 et 5 ans de suivi.

Sécurité, complications des actes

Ces actes de biologie médicale ne posent pas de problème de sécurité particulier car ils sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin.

Population cible

Elle est estimée entre 21 000 (nombre d'actes de recherche anti-kératine réalisés en 2004) et 180 000 (prévalence de la PR en France).

Conditions d'exécution

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA). L'analyse de la littérature n'a pas permis de recueillir des informations spécifiques aux titrations des AKA et des anti-PCC.

Impact en santé publique

Il n'a pas été identifié d'étude évaluant les impacts des tests AKA et anti-PCC sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le système de soins et les programmes de santé publique.

Position du groupe de travail

Indications

Le groupe de travail est en accord avec les indications proposées à l'évaluation. Il a été précisé qu'il n'existe pas d'autres indications pour l'acte de titration des AKA.

Efficacité

La position du groupe de travail quant à la performance diagnostique et pronostique de la titration des AKA et des anti-PCC est en accord avec l'analyse de la littérature présentée dans le dossier.

Sécurité

Les actes de recherche d'AKA et d'anti-PCC ne posent pas de problème de sécurité particulier.

Conditions d'exécution

La réalisation des actes de recherche d'AKA et d'anti-PCC ne nécessite pas de formation complémentaire à l'internat qualifiant.

Place dans la stratégie diagnostique/pronostique

AKA

La performance diagnostique des AKA étant inférieure à celle des anti-PCC (sensibilité AKA < sensibilité anti-PCC), il est apparu d'emblée que cet acte n'a pas d'intérêt pour les patients positifs pour les anti-PCC. Le groupe a estimé que cet acte n'a pas de place dans la stratégie diagnostique chez les patients positifs pour les anti-PCC. La discussion a porté sur l'intérêt de la recherche d'AKA chez les patients pour lesquels la recherche des auto-anticorps anti-PCC est négative. Le groupe s'est demandé si cette situation existe. Les professionnels interrogés rapportent seulement 0 à 4,5 % de patients positifs pour la recherche d'AKA chez les patients négatifs pour la recherche d'anti-PCC2.

PCC

Ce test s'intègre dans le faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie qui permet de poser le diagnostic et le pronostic de la PR.

Impact sur la prise en charge thérapeutique

La présence des anti-PCC intégrée dans un faisceau d'arguments peut permettre une prise en charge thérapeutique plus précoce et/ou plus agressive et ainsi limiter l'évolution de la maladie.

CONCLUSIONS

AKA

Intérêt diagnostique/pronostique

La recherche d'anticorps AKA est un acte moins efficace que la recherche d'anti-PCC pour poser le diagnostic de la PR. Cet acte ne permet pas d'établir le pronostic d'évolution de la PR. Il n'existe pas d'autres indications que le diagnostic de la PR pour cet acte.

Intérêt de santé publique

Aucune donnée spécifique n'a été identifiée.

Conclusion

Le service attendu (SA) est considéré comme insuffisant car :

- pour la PR précoce la performance diagnostique est médiocre (diminution de la sensibilité) ;
- performance pronostique non documentée.

L'amélioration de service attendu (ASA) est sans objet. De plus, cet acte est progressivement abandonné au profit de la titration des anti-PCC qui représente une alternative plus efficace.

PCC

Intérêt diagnostique/pronostique

La recherche d'anticorps anti-PCC est un acte efficace pour poser le diagnostic et le pronostic de la PR. Ce test s'intègre dans le faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie.

Le groupe a estimé que la présence d'anti-PCC est un argument qui permet, dans certains cas, de raccourcir le délai diagnostique et donc d'initier plus précocement un traitement de fond et, bien qu'il n'existe pas de données de la littérature sur ce dernier point, de limiter l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, le groupe a estimé que la présence d'anti-PCC, de par leur valeur pronostique, est un argument qui permet d'initier un traitement plus agressif, bien qu'il n'existe pas de données de la littérature sur ce dernier point.

Intérêt de santé publique

Aucune donnée spécifique n'a été identifiée.

Conclusion

Le SA est considéré comme suffisant. L'ASA est modérée (III) par rapport au faisceau d'arguments utilisé pour le diagnostic et le pronostic de la PR car :

- les professionnels s'accordent pour dire que la présence des anti-PCC intégrée dans un faisceau d'arguments peut permettre une prise en charge thérapeutique plus précoce et/ou plus agressive et ainsi limiter l'évolution de la maladie ;
- cependant, il n'existe pas d'étude démontrant que la présence des anticorps anti-PCC au départ, en modifiant la prise en charge thérapeutique des patients, permet de limiter l'évolution de la PR.