

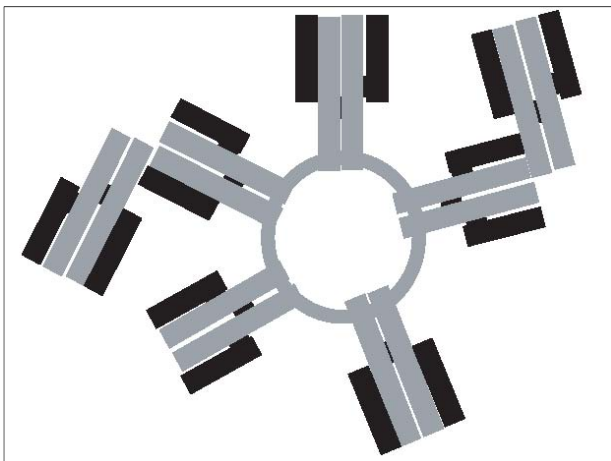
FACTEURS RHUMATOÏDES

DEFINITION

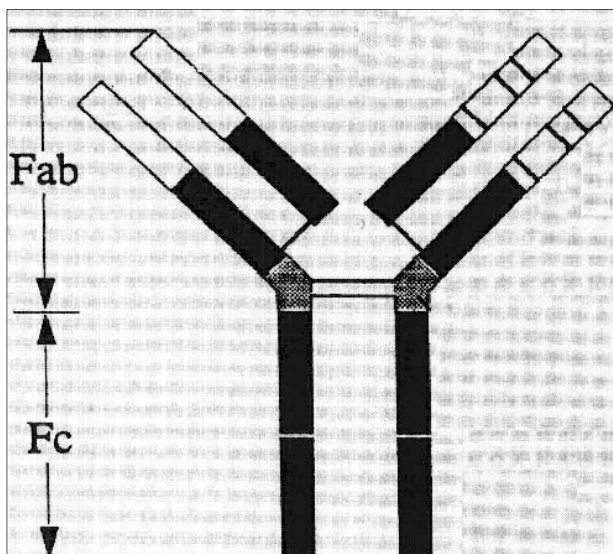
C'est une famille hétérogène d'auto-anticorps réagissant avec le fragment Fc des IgG humaines et animales.

Classiquement, ils sont d'isotype IgM, mais il en existe de classe IgA et IgG (en absence de précision sur la prescription ou le résultat, ce sont toujours les FR IgM qui sont concernés).

Les facteurs rhumatoïdes sont présents au cours de nombreuses pathologies rhumatologiques et infectieuses. Ils sont très utilisés pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et sont, avec les Ac anti-CCP, les seuls marqueurs biologiques retenus par l'*American Rheumatism Association* pour la classification de cette pathologie.



Facteurs rhumatoïdes de classe IgM



Structure schématique d'une immunoglobuline

En faible quantité, ils facilitent l'élimination des complexes immuns par le système réticulo-histiocytaire et participent à la première ligne de défense anti-infectieuse. Ils ont un rôle immunorégulateur en intervenant dans le réseau idiotypique.

Au cours des maladies auto-immunes, ils empêchent la capture des complexes immuns par les récepteurs glomérulaires, ce qui diminue le risque d'atteinte rénale. Dans la PR, ils favorisent l'inflammation en activant le complément au niveau synovial.

Il existe des **FR physiologiques** (anticorps naturels polyréactifs et de faible affinité) et des **FR pathologiques** (monoréactifs et de forte affinité). Ces derniers comprennent les FR monoclonaux présents dans la maladie de Waldenström et la leucémie lymphoïde chronique (ils sont associés à des cryoglobulinémies) et les FR polyclonaux présents dans les maladies inflammatoires et infectieuses.

INDICATIONS DU DOSAGE

Les FR (IgM) représentent (avec les marqueurs de l'inflammation et les anti-CCP) le marqueur biologique de choix pour le diagnostic de la PR. Malheureusement, ils sont peu sensibles (50 % des PR débutantes et 25 % des PR anciennes sont séronégatives) et peu spécifiques (cf. tableau ci-dessous).

Un résultat de FR s'interprétera donc toujours avec prudence.

Fréquence des facteurs rhumatoïdes (en %) :

Polyarthrite rhumatoïde	60 - 80
Gougerot-Sjögren	70 - 90
Lupus érythémateux disséminé	25 - 40
Sclérodémie	20 - 30
Périartérite noueuse	10 - 20
Syndrome lymphoprolifératif	10 - 20
Fibrose pulmonaire	10 - 30
Affection autoimmune du foie	10 - 50
Endocardite infectieuse	30 - 50
Leishmaniose	50 - 80
Hépatite C chronique	50 - 75
Syphilis	15 - 25
Infections virales (EBV...)	20 - 60
Sujets «normaux» <30ans	1
30-65ans	5
>65ans	15

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Sérum. Les sérums hémolysés ou hyperlipémiques doivent être rejetés. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Décanter le sérum dans la demi-journée suivant le prélèvement.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Conservation et transport à + 4 °C ou congelé à - 20 ° C. Éviter les congélations/décongelations répétées.

METHODES DE DOSAGE

Elles sont multiples :

Waalер Rose

C'est une technique d'hémagglutination passive utilisant des hématies de mouton recouvertes d'Ig de lapin anti-hématies de mouton. Elle nécessite la réalisation d'un témoin avec des hématies non sensibilisées pour éviter les faux positifs dus aux hétéroanticorps. Le titre obtenu par dilution sur lame ou mieux en microplaque est transformé en UI/ml grâce à un étalon OMS.

Latex

C'est une technique d'agglutination de particules recouvertes d'Ig humaines. De réalisation facile sur lame, elle devra être associée à une autre technique car sujette à des faux positifs.

Néphélémétrie

Elle mesure l'intensité de la lumière dispersée par le complexe formé de particules de polystyrène sensibilisées et de facteurs rhumatoïdes. Les immunoglobulines fixées sur le polystyrène peuvent être d'origine humaine, animale ou constituées d'un mélange. C'est une technique automatisable, reproductible, linéaire, sensible qui, grâce à la forte dilution du sérum, s'affranchit de certaines interférences.

Turbidimétrie

Elle s'appuie sur un principe proche de la néphélémétrie mais mesure la lumière transmise. Elle est un peu moins sensible mais a l'avantage d'être adaptable sur certains automates de biochimie.

ELISA

Des immunoglobulines G (humaines ou animales) sont fixées sur une microplaque. La présence de facteurs rhumatoïdes se traduira par une réaction colorée proportionnelle à leur taux. L'ELISA a les mêmes avantages que la néphélémétrie avec un petit plus en terme de sensibilité et de spécificité ; elle permet également la détermination des isotypes.

Les facteurs rhumatoïdes de classe IgM sont les mieux corrélés à la PR.

Les facteurs rhumatoïdes de classe IgA, détectés par technique ELISA, seraient un marqueur précoce de la PR, prédictif des érosions. En pratique, leur intérêt n'est pas démontré car leurs performances sont peu différentes des FR IgM. Ils seraient toutefois de possibles marqueurs pronostiques.

Les facteurs rhumatoïdes de classe IgG n'ont pas fait la

preuve de leur intérêt.

Dot blot

C'est une technique Elisa transposée sur une membrane, la lecture est qualitative et tout sérum positif devra être repris pour être titré.

Performance des tests :

	Sensibilité	Spécificité
Waalер Rose	65 %	90 %
Latex	75 %	75 %
Néphélémétrie	80 %	90 %
ELISA Ig humaines	85 %	80 %
ELISA Ig animales	75	90

VALEURS DE REFERENCE

Jusqu'à il y a peu, il était habituel d'associer une technique réputée « sensible » (Latex) à une technique réputée « spécifique » (Waalер-Rose). Depuis quelque temps, de nouvelles méthodes de détection des FR ont été développées : ELISA, néphélémétrie / turbidimétrie, Luminex®, dot blot. La nomenclature autorise la cotation de 2 x B40 au maximum correspondant à deux méthodes de groupe différents :

- groupe 1 : réaction de Waalер-Rose ou autre méthode utilisant des Ig animales ;
- groupe 2 : méthodes utilisant des Ig humaines.

Actuellement, les réactions d'agglutination ne sont plus recommandées car leurs performances sont insuffisantes et il s'agit de techniques manuelles peu fiables. Les recommandations HAS 2007 sont d'utiliser l'ELISA ou la néphélémétrie.

Les performances des technologies Luminex® (récemment développées ; c'est pourquoi elles ne figurent pas dans les recommandations) sont équivalentes à celles de l'ELISA.

Dans tous les cas, un résultat quantitatif doit être rendu. Quel que soit le test, le seuil de positivité est d'environ 20 UI/ml.

Dans 10 % des cas, on observe une dissociation avec FR anti Ig humaines positifs et FR anti Ig animales négatifs (à confronter au contexte clinique). Dans la PR, on attend une positivité des 2 tests.

INTERPRETATION

Le dosage du facteur rhumatoïde est un examen diagnostique largement utilisé en cas de suspicion de PR. Il fait partie au même titre que les Ac anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA), des critères de l'ACR/EULAR (cf infra).

Les critères diagnostiques de la PR avaient initialement été établis par l'ACR (*American College of Rheumatology*) en 1987 et ils ne prenaient en compte comme marqueurs biologiques, que la présence de FR. Ils ont

été révisés en 2010 par les Collèges américains (ACR) et européens (EULAR) et incluent cette fois les Ac anti-ACPA : ces critères s'adressent à des patients ayant au moins une synovite, qui ne serait pas expliquée par une autre pathologie.

Critères diagnostiques : ACR / EULAR 2010

Atteinte articulaire	Score
1 grosse articulation*	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
Marqueurs sérologiques	
FR et ACPA négatifs	0
FR ou ACPA faiblement** positifs	2
FR ou ACPA fortement*** positifs	3
Marqueurs de l'inflammation	
VS et CRP normales	0
VS ou CRP anormales	1
Durée des symptômes	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

* grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles

** faiblement positif : > seuil mais < 3 x le seuil

*** fortement positif : > 3 x le seuil

Une PR est diagnostiquée si le score est ≥ 6.

La recherche de FR n'est toutefois positive que dans 70 à 80 % des cas de PR (40 % des cas au début de la maladie). En revanche, les FR peuvent être élevés alors qu'aucun signe de PR n'est présent. En effet, les FR sont présents dans de nombreuses autres pathologies auto-immunes, inflammatoires et infectieuses : Gougerot-Sjögren (70-90 %), lupus érythémateux systémique (25-40 %), sclérodémie (20-30 %), périartérite noueuse ou syndrome lymphoprolifératif (10-20 %), maladie auto-immune du foie (10-50 %), cryoglobulinémie mixte (100 %), endocardite infectieuse (30-50 %), leishmaniose (50-80 %), hépatite chronique C (50-75 %), syphilis (15-25 %), infections virales (EBV... : 20-60 %). Ils sont aussi retrouvés chez des sujets « sains » : 1 % avant 30 ans, 5 % entre 30 et 65 ans et 15 % après 65 ans.

D'où l'intérêt de les coupler aux ACPA, plus spécifiques, pour le diagnostic de PR.

Il n'existe pas de recommandation quant à leur intérêt pour le suivi de la maladie.

En revanche, ils pourraient avoir un intérêt prédictif, comme le montre une étude récente (Nielsen SF *et al*, 2012) menée pendant 28 ans, chez 9 712 patients âgés de 20 à 100 ans et indemnes de toute PR au moment de

l'inclusion. Les auteurs ont montré que le risque de développer une PR était d'autant plus grand que le taux de facteur rhumatoïde était élevé à l'inclusion dans l'étude (Hazard Ratio : 3,6 pour un taux de 25-50 UI/ml, 6,0 pour un taux compris entre 50,1 et 100 UI/ml, et 26 pour un taux > 100 UI/ml). Les femmes entre 50 et 69 ans, fumeuses et dont la concentration initiale en FR était > 100 UI/ml devraient particulièrement être surveillées car elles ont 32 % de risque de développer la maladie dans un délai de 10 ans.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Meyer O., *Devant un rhumatisme inflammatoire, quels auto-anticorps demander et quand ?*, Revue du rhumatisme (2003), 70; 803-817.
- Les Auto-Anticorps 2003-2004, Cédérom réalisé par Monier J.C., Auger C., Fabien N.
- Humbel R.L., *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*, collection Option/Bio.
- Emile C., d'après une communication de Le Cam S. *Marqueurs biologiques de la polyarthrite rhumatoïde: quoi de neuf en 2011?* Carnet du biologiste Auto-immunité n°18, sept 2011 :7-10. Biomnis Ed.
- Nielsen S.F. et al., *Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study*, BMJ 2012;345:e5244.