

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Immunopathologie

14AT11

Juin 2014

**Facteurs rhumatoïdes
Anticorps anti-CCP**

Octobre 2015

Anne GUYARD (ANSM)
Bach-Nga PHAM (CHU – Reims)

Expédition : 4 juin 2014

Clôture : 30 juin 2014

Edition des comptes-rendus individuels : 23 mars 2015

Paramètres contrôlés : **14G6 – 14G7 – 14G8 : Facteurs rhumatoïdes**

Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)

Nombre de laboratoires concernés* : 951

Nombre de laboratoires participants** : 878

* Laboratoires ayant déclaré à l'Ansm pratiquer les analyses concernées par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi un formulaire de réponse sur le site internet de l'Ansm

Résumé de l'opération

Les trois échantillons envoyés lors de l'opération 14AT11 permettaient la recherche de facteurs rhumatoïdes et, pour la première fois au CNQ, la recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP). La recherche de facteurs rhumatoïdes et d'anti-CCP a été effectuée par respectivement 689 et 384 laboratoires. L'échantillon 14G6 était négatif pour ces deux paramètres, l'échantillon 14G7 positif pour ces deux paramètres et l'échantillon 14G8 négatif en anti-CCP a montré des réponses discordantes en facteur rhumatoïde en relation avec un titre proche du seuil.

Méthode statistique et expression des résultats

Les paramètres statistiques : effectif, médiane, moyenne et écart-type sont calculés à partir des données fournies par les laboratoires.

L'élimination des valeurs extrêmes est réalisée par la méthode de Tukey, puis les paramètres statistiques sont déterminés après une troncature à 3 écarts-types. Cette procédure a été appliquée au groupe toutes techniques et à chaque groupe technique. Le nombre de groupes techniques (réactifs) étant élevé et les effectifs faibles pour certains groupes, les paramètres statistiques ont été rendus pour des effectifs ≥ 5 . En raison de la dispersion des moyennes par réactif (groupe technique), la moyenne générale tous réactifs confondus est rendue à titre d'information.

Dans les tableaux de résultats des méthodes **quantitatives** figurent :

- les effectifs non tronqués (n) après élimination des valeurs aberrantes (méthode de Tukey)
- la moyenne tronquée (Moyenne), l'écart-type tronqué (ET) et le coefficient de variation tronqué (CV) calculé par la formule $100 \times ET / Moyenne$.

Dans les tableaux de résultats des méthodes **semi-quantitatives** figurent :

- les effectifs non tronqués (n) après élimination des valeurs aberrantes (méthode de Tukey)
- la médiane (Médiane) et les percentiles 25 et 75 (P25 ; P75).

Echantillons 14G6, 14G7 et 14G8

Recherche de facteurs rhumatoïdes

Recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)

L'opération 14AT11 a permis le contrôle des deux types de marqueurs du bilan biologique du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde : facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-CCP.

Le nombre de laboratoires ayant effectué au moins une des analyses Recherche de facteurs rhumatoïdes ou Recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés sur les échantillons 14G6, 14G7 ou 14G8 est de 710.

La répartition selon les analyses est la suivante :

- 689 laboratoires ont effectué la recherche de facteurs rhumatoïdes
- 364 laboratoires ont effectué la recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés,
- 343 laboratoires ont effectué les deux analyses.

Définition des échantillons

Les échantillons 14G6, 14G7 et 14G8 étaient des sérums liquides d'origine humaine.

Ces échantillons ont été testés par des biologistes référents avant envoi : Pr B. N. Pham (CHU Reims), Dr N. Fabien (CH Lyon Sud) et Dr S. Dubucquoi (CHU Lille).

Les résultats des experts et des participants ont permis de définir pour les trois échantillons la réponse attendue (consensus) présentée dans le tableau I.

tableau I – réponse attendue (consensus) Facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-CCP

	Echantillons		
	14G6	14G7	14G8
Facteurs rhumatoïdes	Négatif	Positif	Résultats discordants selon les réactifs utilisés
Anticorps anti-CCP	Négatif	Positif	Négatif

Résultats des participants

1 – Recherche de facteurs rhumatoïdes

Le formulaire de réponse sur internet permettait de rendre les résultats qualitatifs et, dans le cas de méthodes quantitatives ou semi-quantitatives, les résultats quantitatifs en UI/mL. Il était possible de rendre les résultats obtenus avec un deuxième réactif. La spécificité (immunoglobulines humaines ou immunoglobulines animales) et le seuil de positivité du réactif devaient être renseignés.

689 laboratoires ont participé à cette analyse ; plus précisément, 689 ont rendu au moins une réponse qualitative ou quantitative sur au moins un des 3 échantillons avec un réactif et 377 d'entre eux ont rendu une réponse avec un deuxième réactif.

1 – 1 – Techniques et réactifs

Les réactifs utilisés (réactif 1 et réactif 2 compilés) sont détaillés dans le tableau II. Par commodité, les réactifs de dépistage uniquement ou donnant un résultat semi-quantitatif ou quantitatif ont été répertoriés dans le même tableau.

tableau II – réactifs utilisés pour la recherche des facteurs rhumatoïdes (résultats qualitatifs ou résultats quantitatifs – un ou deux réactifs utilisés)

Réactif	Effectif
Agglutination (Latex)	220
BIOKIT Rheumajet RF	8
BIOLYS Futura FR latex	7
BIOMERIEUX Arthri slidex	49
ELITECH Elitex Bicolor RF	13
FUMOUCHE RhumalateX	111
INSTRUMENTATION LABORATORY Rheumajet	12
SERVIBIO Servitex RF	8
SIEMENS Rheumatoid rapitex RF	8
SPINREACT RF-LATEX	4
Hémagglutination (Waalser-Rose)	282
BIOKIT Celarkit AR	8
BIOLYS Futura FR Waaler Rose	7
BIOMERIEUX Waaler Rose Slide test (<i>dépistage</i>)	26
BIOMERIEUX Waaler Rose kit (<i>semi-quantitatif</i>)	35
ELITECH Waaler Rose Bicolor	12
FUMOUCHE Polyartest (<i>dépistage</i>)	78
FUMOUCHE Polyartite (<i>semi-quantitatif</i>)	84
INSTRUMENTATION LABORATORY Celarkit	13
SERVIBIO Servitex Waaler Rose	11
SIEMENS Cellognost	3
SPINREACT RF-Waaler Rose	5
ImmunoDot	38
ALL.DIAG Rhumatop Animal	20
ALL.DIAG Rhumatop Human	13
THERADIAG FR DOT IgM	5
Immunoenzymologie	140
BIO ADVANCE ELISA anti-facteurs rhumatoïdes (IgM)	6
DIASORIN/CAMBRIDGE LIFE SCIENCES Autozyme RF	1
INGEN ImmuLisa RF-IgM	4
INOVA QUANTA Lite RF IgM	5
ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	28
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgA	1
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	71
THERADIAG FR LISA IgM	24
Turbidimétrie/Néphélométrie	360
ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	53
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Image	4
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Synchron	4
BECKMAN COULTER RF Latex AU	31
BINDING SITE Facteur rhumatoïde SPA plus	3
BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)	15
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF	20
PHADIA/ THERMOFISCHER Rheumatoid factors 2 (RF2) Konelab	4
ROCHE Intégra / Cobas 6000 Facteur rhumatoïde (20764574)	130
ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhumatoïde (03004902)	8
SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension	12
SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor	18
SIEMENS Dimension Vista RF (K7068)	18
SIEMENS N latex FR	40
Cytométrie en flux	6
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR	6
Autres	20
total	1066

Schématiquement, la moitié des résultats (540) a été rendue avec des réactifs d'agglutination, d'hémagglutination ou d'immunodot, et l'autre moitié (506) avec des réactifs d'immunoenzymologie, de turbidimétrie/néphélométrie ou de cytométrie de flux.

Les techniques utilisées par les 377 laboratoires qui ont utilisé deux réactifs (généralement réactif de dépistage puis réactif semi-quantitatif ou quantitatif) se répartissent selon les couples présentés dans le tableau III.

tableau III – principaux couples de techniques utilisés par les laboratoires qui ont utilisé deux réactifs (couples >5) pour les facteurs rhumatoïdes

Techniques	Nombre de laboratoires
Agglutination (Latex) et Hémagglutination (Waalser-Rose)	194
Turbidimétrie/Néphélométrie et Hémagglutination (Waalser-Rose)	73
Turbidimétrie/Néphélométrie et Immunoenzymologie	34
Immunoenzymologie et Immunoenzymologie	19
ImmunoDot et ImmunoDot	14
Agglutination (Latex) et Immunoenzymologie	9
ImmunoDot et Turbidimétrie/Néphélométrie	6

Des résultats qualitatifs ont été rendus par 628 laboratoires qui ont utilisé un ou deux réactifs.

Des résultats quantitatifs ont été rendus par 667 laboratoires.

L'ensemble résultats qualitatifs et quantitatifs a été rendu par 689 laboratoires sur au moins un des 3 échantillons avec un ou deux réactifs. Par conséquent, une partie des laboratoires ayant rendu un résultat quantitatif a omis de rendre le résultat qualitatif (négatif ou positif) correspondant.

Les résultats sont présentés successivement pour chaque échantillon.

1- 2 – Echantillon 14G6 - Résultats qualitatifs

Pour l'échantillon 14G6 rendu très majoritairement « négatif » (tableau IV), les résultats quantitatifs rendus étaient inférieurs au seuil ou notés « < » (pas de tableau de statistiques).

tableau IV – facteurs rhumatoïdes - Echantillon 14G6 - résultats qualitatifs rendus par les participants

	14G6	
	Négatif	Positif
Agglutination (Latex)	218	
BIOKIT Rheumajet RF	8	
BIOLYS Futura FR latex	7	
BIOMERIEUX Arthri slidex	48	
ELITECH Elitex Bicolor RF	13	
FUMOUE RhumalateX	111	
INSTRUMENTATION LABORATORY Rheumajet	12	
SERVIBIO Servitex RF	8	
SIEMENS Rheumatoid rapitex RF	7	
SPINREACT RF-LATEX	4	
Hémagglutination (Waalser-Rose)	273	1
BIOKIT Celarkit AR	8	
BIOLYS Futura FR Waaler Rose	7	
BIOMERIEUX Waaler Rose Slide test (<i>dépistage</i>)	25	
BIOMERIEUX Waaler Rose kit (<i>semi-quantitatif</i>)	33	
ELITECH Waaler Rose Bicolor	12	
FUMOUE Polyartest (<i>dépistage</i>)	77	1
FUMOUE Polyartitre (<i>semi-quantitatif</i>)	79	
INSTRUMENTATION LABORATORY Celarkit	13	

SERVIBIO Servitex Waaler Rose	11	
SIEMENS Cellognost	3	
SPINREACT RF-Waaler Rose	5	
ImmunoDot	37	1
ALL.DIAG Rhumatop Animal	20	
ALL.DIAG Rhumatop Human	12	1
THERADIAG FR DOT IgM	5	
Immunoenzymologie	125	4
BIO ADVANCE ELISA anti-facteurs rhumatoïdes (IgM)	6	
DIASORIN/CAMBRIDGE LIFE SC. Autozyme RF	1	
INGEN ImmuLisa RF-IgM	3	
INOVA QUANTA Lite RF IgM	5	
ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	26	
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgA	1	
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	66	1
THERADIAG FR LISA IgM (spécificité animale)	9	1
THERADIAG FR LISA IgM (spécificité humaine)	8	2
Turbidimétrie/Néphéléométrie	303	4
ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	49	
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Immage	3	
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Synchron	4	
BECKMAN COULTER RF Latex AU	26	
BINDING SITE Facteur rhumatoïde SPA plus	3	
BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)	9	1
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF	17	
PHADIA/ THERMOFISCHER Rheum. fact. 2 (RF2) Konelab	3	1
ROCHE Intégra / Cobas 6000 Fact. rhum.(20764574)	113	
ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhum. (03004902)	5	
SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension	7	
SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor	13	1
SIEMENS Dimension Vista RF (K7068)	15	1
SIEMENS N latex FR	36	
Cytométrie en flux	6	
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécificité animale)	2	
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécificité humaine)	4	
Autres	18	1
Total	980 (98,9%)	11

Avec 98,9 % de réponses qualitatives « négatif », les résultats de l'échantillon 14G6 sont satisfaisants. Le détail des résultats des 10 laboratoires ayant rendu un résultat qualitatif positif est présenté dans le tableau V. Cinq laboratoires ont rendu un seul résultat qui est « positif », quatre ont une discordance entre leurs deux réactifs et un a rendu deux résultats positifs avec les spécificités humaine et animale de son réactif. Pour trois laboratoires, une inversion de résultat avec un autre échantillon est probable.

tableau V – facteurs rhumatoïdes - Echantillon 14G6 – résultats des laboratoires ayant rendu un résultat qualitatif positif

	Réactif 1	Résultat qualitatif	Résultat quantitatif (UI/mL)	Seuil (UI/mL)	Réactif 2	Résultat qualitatif	Résultat quantitatif	Seuil
1	FUMOUCHE Polyartest (dépistage)	Positif		8	FUMOUCHE Rhumatolax	Négatif	10	20
2	ALL.DIAG Rhumatop Animal	Négatif			ALL.DIAG Rhumatop Humain	Positif		
3	THERADIAG FR LISA IgM (spécificité animale)	Négatif	6	25	THERADIAG FR LISA IgM (spécificité humaine)	Positif	30	15
4	THERADIAG FR LISA IgM (spécificité animale)	Positif	46	30	THERADIAG FR LISA IgM (spécificité humaine)	Positif	61	20

5	PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	Positif	15	5			
6	BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)	Positif	20	14			
7	SIEMENS Dimension Vista RF	Positif	0	20			
8	PHADIA/THERMOFISCHER Rheumat. factors2(RF2) Konelab	Positif	21	15			
9	SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor	Positif	16	14	FUMOUCHE Polyartest (dépistage)	Négatif	8
10	Autres	Positif	10	6			

1- 3 – Echantillon 14G7 - Résultats qualitatifs et quantitatifs

Pour l'échantillon 14G7 rendu majoritairement « positif », les résultats qualitatifs et quantitatifs figurent dans un même tableau (tableau VI) en fonction des réactifs utilisés ; pour les méthodes semi-quantitatives : médiane et percentiles 25 et 75, pour les méthodes quantitatives : moyenne, écart-type et CV.

Les figures 1 et 2 présentent la répartition des résultats des méthodes semi-quantitatives et quantitatives.

tableau VI – facteurs rhumatoïdes - Echantillon 14G7 - résultats qualitatifs et quantitatifs rendus par les participants*

	Résultats qualitatifs		Résultats des méthodes semi-quantitatives			
	Négatif	Positif	n	Médiane (UI/mL)	P25	P75
Agglutination (Latex)		215				
BIOKIT Rheumajet RF		7	8	120	80	160
BIOLYS Futura FR latex		7	7	128	40	128
BIOMERIEUX Arthri slidex		48	40	50	48	96
ELITECH Elitex Bicolor RF		13	10	128	64	192
FUMOUCHE RhumalateX		109	101	84	84	160
INSTRUMENTATION LABORATORY Rheumajet		12	12	90	80	160
SERVIBIO Servitex RF		8	7	96	48	144
SIEMENS Rheumatoid rapitex RF		7	6	128	108	151
SPINREACT RF-LATEX		4	3			
Hémagglutination (Waalser-Rose)	21	249				
BIOKIT Celarkit AR		7	8	65	45	100
BIOLYS Futura FR Waalser Rose		7	6	64	64	96
BIOMERIEUX Waalser Rose Slide test (dépistage)	13	12	**			
BIOMERIEUX Waalser Rose kit (semi-quantitatif)		32	34	144	144	288
ELITECH Waalser Rose Bicolor	1	11	11	128	128	200
FUMOUCHE Polyartest (dépistage)	5	73	**			
FUMOUCHE Polyartitex (semi-quantitatif)	2	75	84	64	64	128
INSTRUMENTATION LABORATORY Celarkit		13	12	80	40	100
SERVIBIO Servitex Waalser Rose		11	9	48	24	96
SIEMENS Cellognost		3	2			
SPINREACT RF-Waalser Rose		5	5	32	32	128
ImmunoDot	3	35				
ALL.DIAG Rhumatop Animal	2	18	7	96	64	96
ALL.DIAG Rhumatop Human		13	4			
THERADIAG FR DOT IgM	1	4	**			
			Résultats des méthodes quantitatives			
			n	Moyenne (UI/mL)	ET (UI/mL)	CV (%)
Immunoenzymologie	3	125				
BIO ADVANCE ELISA anti-facteurs rhumatoïdes (IgM)	1	5	5	396,6	279,9	70,6
DIASORIN/CAMBRIDGE LIFE SC. Autozyme RF		1	1			
INGEN ImmuLisa RF-IgM		3	4			
INOVA QUANTA Lite RF IgM		5	5	100,0	0,0	0,0
ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM		26	27	83,9	12,3	14,6
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgA		1	1			

PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM		66	71	87,4	8,5	9,7
THERADIAG FR LISA IgM (spécif. animale)	1	9	12	74,3	34,7	46,7
THERADIAG FR LISA IgM (spécif. humaine)	1	9	11	159,4	21,2	13,3
Turbidimétrie/Néphélémétrie		296				
ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde		45	53	94,7	3,1	3,3
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Immage		3	4			
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Synchron		4	4			
BECKMAN COULTER RF Latex AU		26	31	95,8	3,3	3,5
BINDING SITE Facteur rhumatoïde SPA plus		3	3			
BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)		10	15	92,5	3,5	3,8
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF		17	20	89,4	2,2	2,5
PHADIA/ THERMOFISCHER Rheum. fact. 2 (RF2) Konelab		4	4			
ROCHE Intégra / Cobas 6000 Fact. rhum.(20764574)		110	127	96,6	2,4	2,5
ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhum. (03004902)		5	7	97,3	2,6	2,6
SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension		7	12	119,6	17,5	14,6
SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor		14	18	119,6	17,2	14,3
SIEMENS Dimension Vista RF (K7068)		14	18	100,6	7,8	7,8
SIEMENS N latex FR		34	40	102,0	13,0	12,8
Cytométrie en flux		6				
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécif. animale)		2	2	***		
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécif. humaine)		4	4	***		
Autres		19				
Total	27	945 (97,2%)				

* Pour les 961 résultats de l'échantillon 14G7, à titre d'information : moyenne générale = 91,5 UI/mL ; médiane = 95 UI/mL

** réactif de dépistage

*** cytométrie en flux : un seul réactif – résultats individuels rendus à titre d'information (effectif < 5) :

Theradiag FIDIS Rheuma-FR (spécif. animale) : 177 ; 260 UI/mL

Theradiag FIDIS Rheuma-FR (spécif. humaine) : 353 ; 425 ; 448 ; 451 UI/mL

Avec 97,2 % de réponses qualitatives « positif », les résultats de l'échantillon 14G7 sont assez satisfaisants. Les réactifs des techniques d'agglutination au latex et de turbidimétrie/néphélémétrie montrent tous des résultats « positif ». Excepté trois résultats, les réactifs d'immunoenzymologie montrent également des résultats « positif ». En revanche, certains réactifs d'hémagglutination (Waalser-Rose), notamment le réactif BioMérieux Waaler Rose Slide test, présentent un nombre de résultats « négatif » important.

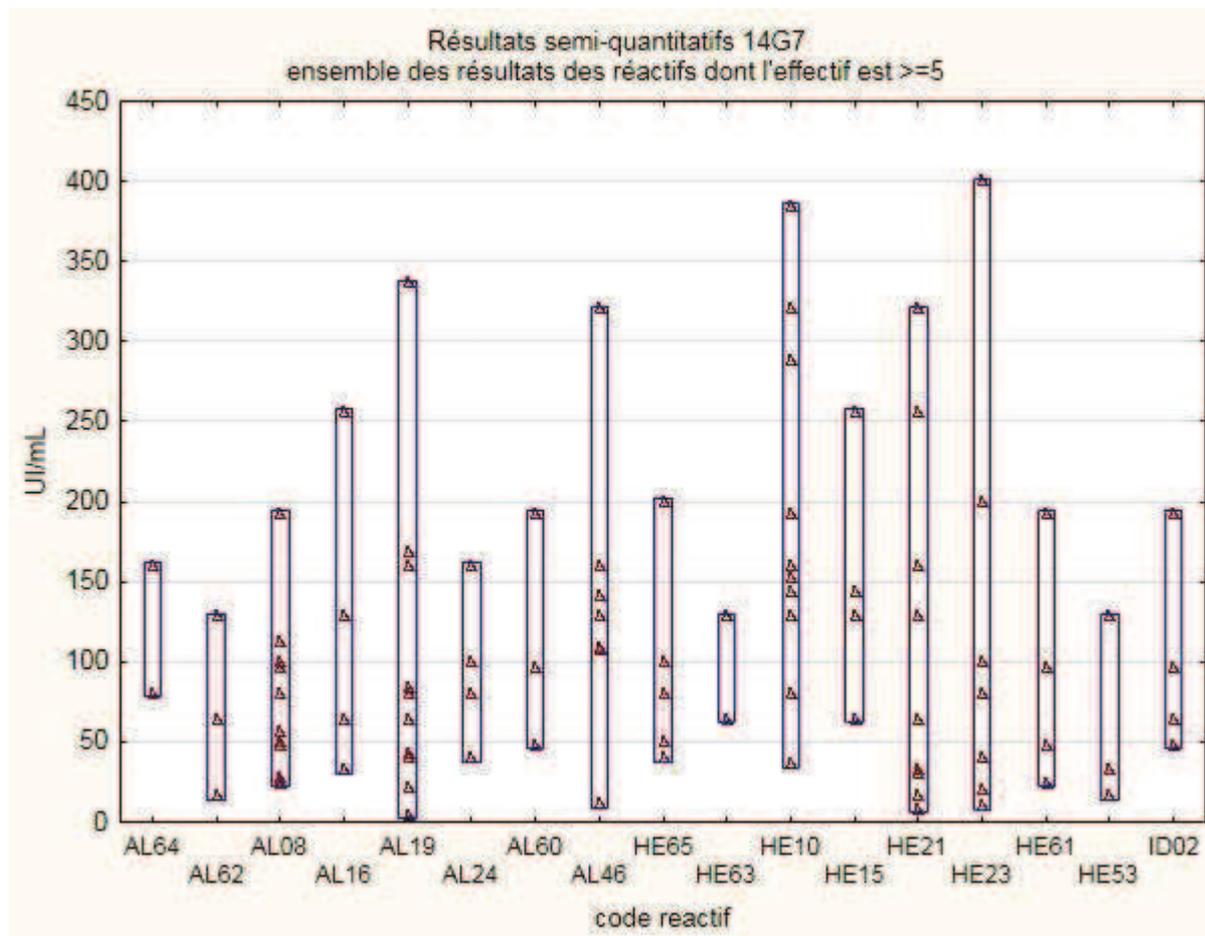
L'échantillon 14G7 est un sérum nettement positif (médiane = 95 UI/mL). L'ensemble des réactifs d'immunoenzymologie et de turbidimétrie/néphélémétrie montre des moyennes proches de cette valeur (entre 74,3 et 159,4 UI/mL), hormis Bioadvance Elisa anti-facteurs rhumatoïdes (IgM) avec une moyenne élevée (396,6) et un CV très élevé. Il est indiqué sur la notice de ce réactif qu'il rend des résultats en unités relatives (UR/mL) et non en unités internationales.

Les réactifs de turbidimétrie/néphélémétrie présentent une dispersion intra-réactif modérée (CV de 2,5 à 14,6 %) alors que les réactifs d'immunoenzymologie ont des résultats intra-réactif plus dispersés.

Les résultats des techniques semi-quantitatives avec l'agglutination au latex, l'hémagglutination et l'immunodot sont dispersés (médianes de 32 à 144 UI/mL). Bien que les résultats de ces techniques puissent être exprimés en UI/mL, le résultat en UI/mL est fonction du résultat en inverse de dilution et les résultats des différents laboratoires ne constituent pas une suite de valeurs continues.

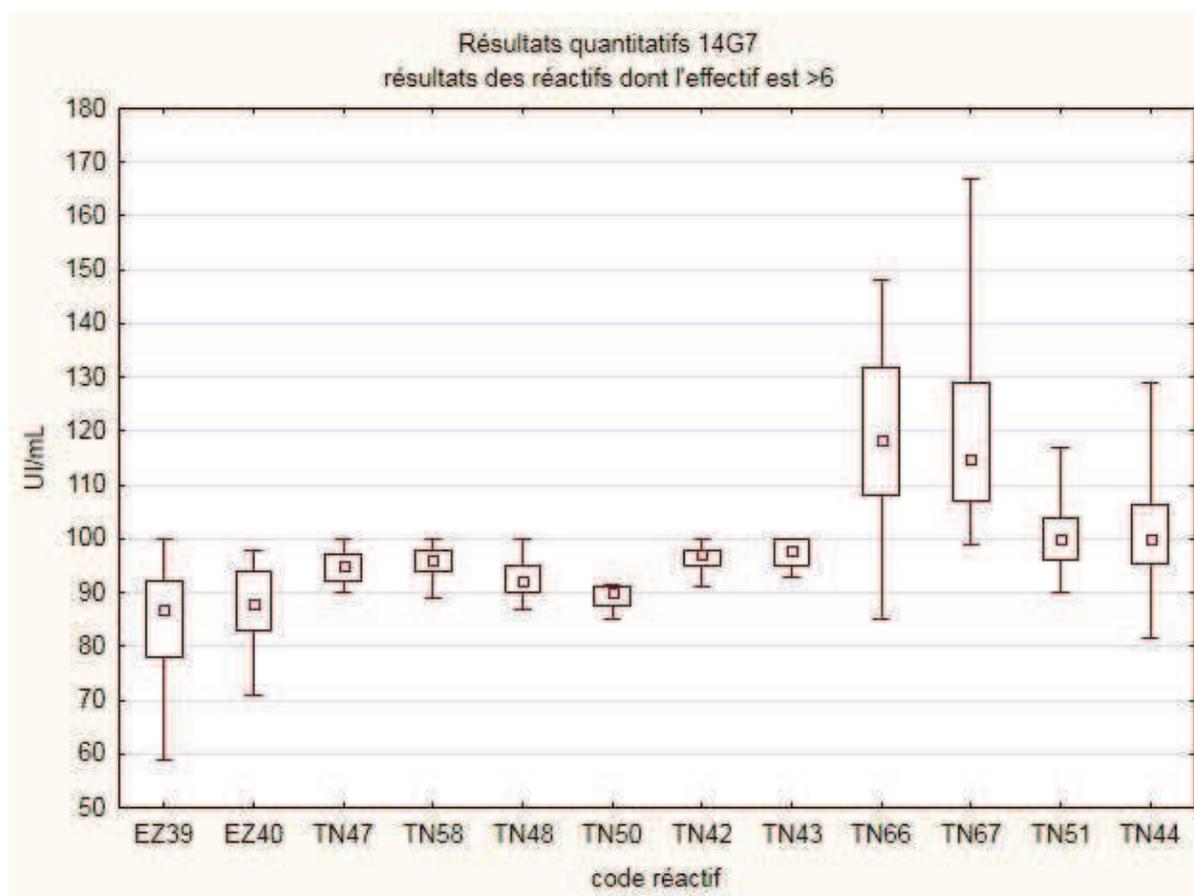
On note que les 27 résultats qualitatifs rendus « négatif » correspondent à 26 laboratoires : 25 d'entre eux ont rendu également un résultat avec un autre réactif dont le résultat est correct (positif), le 26^{ème} a rendu deux résultats « négatif » avec les spécificités humaine et animale de son réactif.

figure 1 : résultats individuels des méthodes semi-quantitatives - Facteurs rhumatoïdes. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



code	Réactif	code	Réactif
AL64	BIOKIT Rheumajet RF	HE65	BIOKIT Celarkit AR
AL62	BIOLYS Futura FR latex	HE63	BIOLYS Futura FR Waaler Rose
AL08	BIOMERIEUX Arthri slidex	HE10	BIOMERIEUX Waaler Rose kit
AL16	ELITECH Elitex Bicolor RF	HE15	ELITECH Waaler Rose Bicolor
AL19	FUMOUCHE Rhumatex	HE21	FUMOUCHE Polyartitre
AL24	INSTRUMENTATION LABORATORY Rheumajet	HE23	INSTRUMENTATION LABORATORY Celarkit
AL60	SERVIBIO Servitex RF	HE61	SERVIBIO Servitex Waaler Rose
AL46	SIEMENS Rheumatoïd rapitex RF	HE53	SPINREACT RF-Waaler Rose
		ID02	ALL.DIAG Rhumatop Animal

figure 2 : graphique « boîte et moustaches » des résultats des méthodes quantitatives Facteurs rhumatoïdes
 Les boîtes représentent l'espace interquartile (percentile 25 – percentile 75) ainsi que la position de la médiane (carré), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



Ne figure pas sur le graphique, le réactif EZ13 Theradiag FR Lisa IgM (résultats séparés pour spécificité animale et spécificité humaine).

code	Réactif	code	Réactif
EZ39	ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	TN42	ROCHE Intégra/Cobas 6000 Facteur rhumatoïde
EZ40	PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	TN43	ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhumatoïde
TN47	ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	TN66	SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension
TN58	BECKMAN COULTER RF Latex AU	TN67	SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor
TN48	BIOKIT Quantex RF II	TN51	SIEMENS Dimension Vista RF
TN50	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF	TN44	SIEMENS N latex FR

1- 4 – Echantillon 14G8 - Résultats qualitatifs et quantitatifs

Pour l'échantillon 14G8 rendu majoritairement « positif », les résultats qualitatifs et quantitatifs figurent dans un même tableau (tableau VII) en fonction des réactifs utilisés ; pour les méthodes semi-quantitatives : médiane et percentiles 25 et 75, pour les méthodes quantitatives : moyenne, écart-type et CV.

La figure 3 présente la répartition des résultats des méthodes quantitatives.

tableau VII – facteurs rhumatoïdes - Echantillon 14G8 - résultats qualitatifs et quantitatifs rendus par les participants*

	Résultats qualitatifs		Résultats des méthodes semi-quantitatives			
	Négatif	Positif	n	Médiane (UI/mL)	P25	P75
Agglutination (Latex)	59	156				
BIOKIT Rheumajet RF		7	8	40	40	60
BIOLYS Futura FR latex	3	4	5	32	16	32
BIOMERIEUX Arthri slidex	43	5	10	17	0	24
ELITECH Elitex Bicolor RF	1	12	10	32	32	96
FUMOUCHE Rhumatex	8	101	96	42	21	42

INSTRUMENTATION LABORATORY Rheumajet		12	8	40	40	40
SERVIBIO Servitex RF	3	5	6	12	12	24
SIEMENS Rheumatoid rapitex RF	1	6	6	22	20,5	51
SPINREACT RF-LATEX		4	3			
Hémagglutination (Waalser-Rose)	154	112				
BIOKIT Celarkit AR	1	6	8	35	20	50
BIOLYS Futura FR Waaler Rose	2	4	4			
BIOMERIEUX Waaler Rose Slide test (<i>dépistage</i>)	15	6	**			
BIOMERIEUX Waaler Rose kit (<i>semi-quantitatif</i>)	28	5	17	9	0	11
ELITECH Waaler Rose Bicolor		12	12	64	32	64
FUMOUCHE Polyartest (<i>dépistage</i>)	45	32	**			
FUMOUCHE Polyartitre (<i>semi-quantitatif</i>)	59	19	35	8	8	8
INSTRUMENTATION LABORATORY Celarkit		13	13	20	20	50
SERVIBIO Servitex Waaler Rose	3	8	8	18	12	48
SIEMENS Cellognost	1	2	1			
SPINREACT RF-Waaler Rose		5	5	16	8	16
ImmunoDot	27	11				
ALL.DIAG Rhumatop Animal	17	3	3			
ALL.DIAG Rhumatop Human	6	7	3			
THERADIAG FR DOT IgM	4	1	**			
				Résultats des méthodes quantitatives		
			n	Moyenne (UI/mL)***	ETtr (UI/mL)	CV (%)
Immunoenzymologie	8	120				
BIO ADVANCE ELISA anti-facteurs rhumatoïdes (IgM)		6	6	[20] 163,7	20,3	12,4
DIASORIN/CAMBRIDGE LIFE SC. Autozyme RF		1	1			
INGEN Immulisa RF-IgM		3	4			
INOVA QUANTA Lite RF IgM		5	5	[6] 19,2	5,2	26,9
ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	2	24	27	[20] 35,7	5,3	14,8
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgA	1		1			
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	1	65	69	[3,5-5] 15,7	2,1	13,1
THERADIAG FR LISA IgM (spécif. animale)	3	7	12	[25-30] 32,8	12,4	37,8
THERADIAG FR LISA IgM (spécif. humaine)	1	9	12	[15-20] 67,6	20,3	30,0
Turbidimétrie/Néphélométrie	81	216				
ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	35	10	50	[30] 27,4	2,2	8,1
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Immage		3	4			
BECKMAN COULTER facteur rhumatoïde Synchron	1	3	4			
BECKMAN COULTER RF Latex AU	1	25	31	[14] 18,3	1,3	7,1
BINDING SITE Facteur rhumatoïde SPA plus		3	3			
BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)	1	9	14	[14] 32,9	2,7	8,2
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF		17	20	[12] 17,0	0,9	5,4
PHADIA/ THERMOFISCHER Rheum. fact. 2 (RF2) Konelab	1	3	3			
ROCHE Intégra / Cobas 6000 Fact. rhum.(20764574)	4	106	126	[14] 19,4	1,0	5,0
ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhum. (03004902)		5	6	[14] 20,2	0,4	2,0
SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension		7	11	[18] 20,6	1,9	9,3
SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor	1	13	17	[14] 21,2	1,1	5,4
SIEMENS Dimension Vista RF (K7068)	10	4	15	[15] 12,7	1,7	13,6
SIEMENS N latex FR	27	8	36	[16] 14,6	4,8	33,2
Cytométrie en flux		6				
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécif. animale)		2	2	[25-30] ****		
THERADIAG FIDIS RHEUMA-FR (spécif. humaine)		4	4	[25-30] ****		
Autres	2	15				
Total	331	636 (65,8%)				

* Pour les 844 résultats de l'échantillon 14G8, à titre d'information : moyenne générale = 22,4 UI/mL ; médiane = 20 UI/mL

** réactif de dépistage

*** [] : seuils de positivité figurant dans les notices des réactifs

**** cytométrie en flux : un seul réactif – résultats individuels rendus à titre d'information (effectif < 5) :

Theradiag FIDIS Rheuma-FR (spécif. animale) : 59 ; 66 UI/mL

Theradiag FIDIS Rheuma-FR (spécif. humaine) : 120 ; 139 ; 151 ; 151 UI/mL

Avec deux tiers de résultats qualitatifs « positif » et un tiers « négatif », la réponse attendue n'a pas pu être définie et la mention « Résultats discordants selon les réactifs utilisés » figure sur les compte-rendus individuels.

La médiane de l'ensemble des résultats étant de 20 UI/mL, l'échantillon 14G8 peut être considéré comme un sérum faiblement positif.

Le pourcentage de résultats qualitatifs « négatif » et « positif » par technique est présenté sur le tableau VIII.

tableau VIII – facteurs rhumatoïdes - Echantillon 14G8 – pourcentage de résultats qualitatifs « négatif » et « positif » par technique

	Résultats qualitatifs		
	Total	Négatif (%)	Positif (%)
Agglutination (Latex)	215	59 (27,4 %)	156 (72,6 %)
Hémagglutination (Waalser-Rose)	266	154 (57,9 %)	112 (42,1 %)
ImmunoDot	38	27 (71,1 %)	11 (28,9 %)
Immunoenzymologie	128	8 (6,3 %)	120 (93,7 %)
Turbidimétrie/Néphélémétrie	297	81 (27,3 %)	216 (72,7 %)
Cytométrie en flux	6	0 (0 %)	6 (100 %)
Réactifs « autres »	17	2 (11,8 %)	15 (88,2 %)

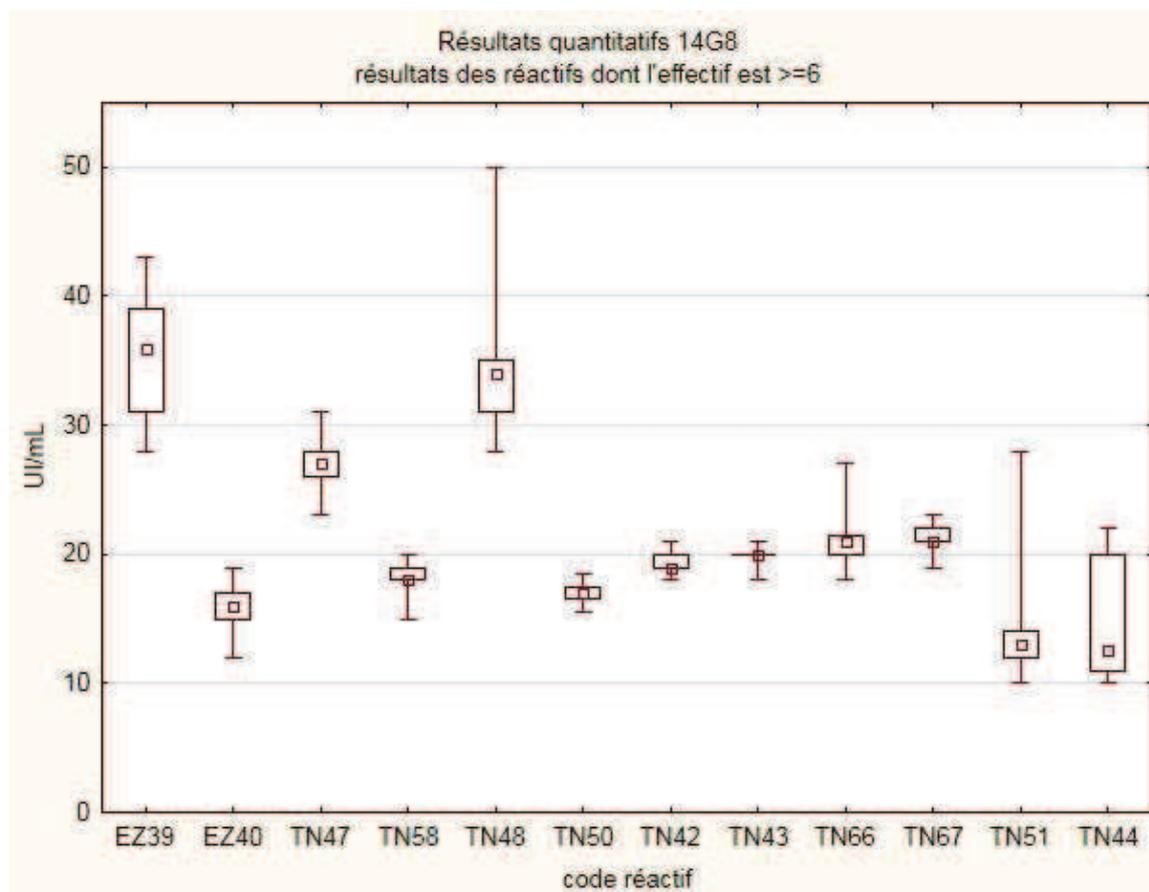
Les pourcentages les plus élevés de résultats qualitatifs « négatif » proviennent de l'immunodot (71,1 %) et de l'hémagglutination (57,9 %) ; l'agglutination en latex et la turbidimétrie/néphélémétrie montrent un pourcentage de 27 %. La comparaison des moyennes des résultats quantitatifs aux seuils figurant dans les notices des réactifs d'immunoenzymologie et de turbidimétrie/néphélémétrie (tableau VII) permet d'expliquer la discordance des résultats qualitatifs. Les réactifs d'immunoenzymologie présentent des moyennes supérieures à leurs seuils et les résultats qualitatifs sont en grande majorité « positif » avec seulement 6,3 % « négatif ».

Les moyennes des résultats de turbidimétrie/néphélémétrie sont pour la plupart supérieures aux seuils et correspondent à des résultats qualitatifs presque tous « positif », excepté les réactifs Abbott Architect, Siemens Dimension Vista et Siemens N latex FR pour lesquels la moyenne est inférieure au seuil, concordant avec la forte proportion de l'ordre de 75 % de résultats qualitatifs « négatif » avec ces trois réactifs.

La médiane de l'échantillon 14G8 est de 20 UI/mL. L'ensemble des réactifs d'immunoenzymologie et de turbidimétrie/néphélémétrie montre des moyennes proches de cette valeur (entre 12,7 et 67,6 UI/mL), hormis Bioadvance Elisa anti-facteurs rhumatoïdes (IgM) avec une moyenne élevée (163,7 UR/mL). Les réactifs de turbidimétrie/néphélémétrie présentent une dispersion intra-réactif très modérée (8 CV sur 10 < 10 %) alors que les réactifs d'immunoenzymologie ont des résultats intra-réactif plus dispersés.

Les résultats des techniques semi-quantitatives avec l'agglutination au latex et l'hémagglutination sont dispersés (médianes de 8 à 64 UI/mL). Comme dit précédemment (page 7), bien que les résultats de ces techniques puissent être exprimés en UI/mL, le résultat en UI/mL est fonction du résultat en inverse de dilution et les résultats des différents laboratoires ne constituent pas une suite de valeurs continues.

figure 3 : graphique « boîte et moustaches » des résultats des méthodes quantitatives Facteurs rhumatoïdes
 Les boîtes représentent l'espace interquartile (percentile 25 – percentile 75) ainsi que la position de la médiane (carré), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



Ne figurent pas sur le graphique, le réactif EZ07 Bioadvance Elisa anti-facteurs rhumatoïdes (IgM) : n=6, médiane = 166 UR/ml, ni le réactif EZ13 Theradiag FR Lisa IgM (résultats séparés pour spécificité animale et spécificité humaine).

code	Réactif	code	Réactif
EZ39	ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	TN42	ROCHE Intégra/Cobas 6000 Facteur rhumatoïde
EZ40	PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	TN43	ROCHE Modular/Hitachi Facteur rhumatoïde
TN47	ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	TN66	SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension
TN58	BECKMAN COULTER RF Latex AU	TN67	SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor
TN48	BIOKIT Quantex RF II	TN51	SIEMENS Dimension Vista RF
TN50	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF	TN44	SIEMENS N latex FR

1- 5 – Commentaires

La Nomenclature des Actes de Biologie médicale (NABM) prescrit de réaliser la *recherche quantitative des facteurs rhumatoïdes par les méthodes du groupe 1 : réaction de Waaler-Rose ou autre méthode utilisant des immunoglobulines animales et du groupe 2 : méthodes utilisant des immunoglobulines humaines.*

La répartition du type de réactifs utilisés par laboratoire pour la recherche de facteur rhumatoïdes figure dans le tableau IX. Sont regroupés dans les réactifs semi-quantitatifs, les réactifs utilisant des techniques d'agglutination en latex sur lame, d'hémagglutination ou Waaler-Rose et d'immunodot, et dans les réactifs quantitatifs, les réactifs utilisant des techniques d'immunoenzymologie, de turbidimétrie ou néphélémétrie et en cytométrie en flux.

tableau IX – facteurs rhumatoïdes - répartition du type de réactifs utilisés par laboratoire

Type de réactifs utilisés	Effectif	%
1 quantitatif	294	42,7
2 semi-quantitatifs	214	31,1
1 quantitatif et 1 semi-quantitatif	96	13,9

2 quantitatifs	56	8,1
1 semi-quantitatif	13	1,9
au moins 1 réactif "autre" (non répertorié)	16	2,3
Total	689	

En prenant en compte la spécificité (immunoglobulines humaines ou immunoglobulines animale) des réactifs, on dénombre

- 225 laboratoires utilisant comme unique réactif un réactif quantitatif de spécificité humaine,
- 208 laboratoires réalisant une technique d'hémagglutination (Waalser-Rose – spécificité animale) et une technique d'agglutination en latex (spécificité humaine),
- 67 laboratoires utilisant un réactif d'hémagglutination (Waalser-Rose – spécificité animale) et un réactif quantitatif de spécificité humaine,
- 37 laboratoires utilisant comme unique réactif un réactif quantitatif de spécificité humaine et animale (immunoglobulines humaines et anticorps anti-humain de mouton),
- ainsi que 28 laboratoires utilisant un réactif donnant un résultat pour la spécificité animale et un résultat pour la spécificité humaine (14 avec des réactifs d'immunodot et 14 avec des réactifs d'immunoenzymologie ou de cytométrie en flux).

On relève que pour l'échantillon 14G8, le nombre de résultats « négatif » en turbidimétrie/néphélométrie est de 81 sur 293 (27,3 %) attribuable en majorité à 3 réactifs (Abbott Architect Facteur rhumatoïde, Siemens Dimension Vista RF et Siemens N latex FR) qui montrent des pourcentages de résultats « négatif » compris entre 71 et 78 %. Le réactif Abbott présente une spécificité humaine alors que les deux réactifs Siemens ont une spécificité humaine et animale associée.

En ce qui concerne les seuils de positivité rendus par les laboratoires, ils sont, pour les réactifs d'immunoenzymologie et de turbidimétrie ou néphélométrie, en majorité identiques à ceux indiqués sur les notices des réactifs (tableau X). Cependant, quelques laboratoires citent un seuil différent de celui présent dans la notice et ce, en accord avec les notices qui précisent que chaque laboratoire doit vérifier ses propres plages de référence sur sa population de recrutement (ou pour quelques-uns, erreur de transcription ?).

tableau X – facteurs rhumatoïdes – seuils de positivité des réactifs d'immunoenzymologie et de turbidimétrie/néphélométrie

Réactif	Effectif	Seuil de positivité – notice UI/mL	Nombre de seuils rendus identiques à la notice	Seuil minimum rendu UI/mL	Seuil maximum rendu UI/mL
Immunoenzymologie					
BIO ADVANCE ELISA anti-facteurs rhumatoïdes (IgM)	6	20	6		
INOVA QUANTA Lite RF IgM	5	6	5		
ORGENTEC Rheumatoid Factor IgM	28	20	26		25
PHADIA/ THERMOFISCHER ELIA RF IgM	71	5	55	3	6
Turbidimétrie/néphélométrie					
ABBOTT Architect Facteur rhumatoïde	53	30	42	7	50
BECKMAN COULTER RF Latex AU	31	14	23	2	20
BIOKIT Quantex RF II (3000-2333)	15	14	7	10	50
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros RF	20	12	16	9	13
ROCHE Intégra/Cobas 6000 Facteur rhumatoïde	130	14	106	2	40
SENTINEL RF latex Autom NG / SIEMENS Dimension	12	18	11	18	20
SIEMENS Advia Chemistry Rheumatoid Factor	18	14	16	14	20
SIEMENS Dimension Vista RF (K7068)	18	15	13	10	20
SIEMENS N latex FR	40	16	8	3	40

2 – Recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)

Le formulaire de réponse sur internet permettait de rendre les résultats qualitatifs et quantitatifs (en U/mL). Le réactif et son seuil de positivité devaient être renseignés.

2 – 1 – Techniques et réactifs

L'ensemble des réactifs utilisés est détaillé dans le tableau XI.

tableau XI – réactifs utilisés pour la recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (résultats qualitatifs ou quantitatifs)

Réactif	Nb laboratoires
Immunodot	24
ALL.DIAG CCPpoint	18
EURO DIAGNOSTICA CCPpoint	6
Immunoenzymologie	201
ABBOTT AxSYM Anti-CCP	2
BIO ADVANCE ELISA anti-CCP (IgG) 2ème génération	14
BIORAD Kallestad anti CCP II	5
DIASORIN Etimax Anti-CCP	1
EURO DIAGNOSTICA CCPlus Immunoscan	6
INGEN/IMMCO Diagnostics ImmuLisa CCP	3
INOVA QUANTA Lite CCP 3 IgG	11
INOVA QUANTA Lite CCP 3.1 IgG/IgA	1
ORGENTEC Anti-CCP hs	16
ORGENTEC Anti-MCV (Alegria)	11
PHADIA/ THERMOFISCHER CCP ELIA	127
THERADIAG Chorus Anti-CCP	4
Chimiluminescence	125
ABBOTT Architect Anti-CCP	56
IDS iSYS ZENIT RA CCP	5
MENARINI Zenit RA CCP	3
ROCHE Elecsys/Cobas Anti-CCP	51
SIEMENS Immulite Anti-CCP	10
Cytométrie en flux	11
BIORAD BioPlex 2200 anti-CCP	10
THERADIAG FIDIS Anti-CCP	1
non précisé	1
Autres	2
Total	364

L'ensemble des laboratoires participants est de 364.

Des résultats qualitatifs ont été rendus par 333 laboratoires et des résultats quantitatifs par 337 laboratoires. L'ensemble résultats qualitatifs et quantitatifs a été rendu par 301 laboratoires sur au moins un des 3 échantillons. Par conséquent, une partie des laboratoires ayant rendu un résultat quantitatif a omis de rendre le résultat qualitatif (négatif ou positif) correspondant.

Les résultats sont présentés successivement pour chaque échantillon.

2- 2 – Echantillon 14G6 - Résultats qualitatifs

L'échantillon 14G6 a été rendu unanimement « négatif » par les 332 laboratoires ayant rendu un résultat qualitatif (tableau XII).

tableau XII - anticorps anti-CCP - Echantillon 14G6 - résultats qualitatifs rendus par les participants

Réactif	14G6
	Négatif
Immunodot	24
ALL.DIAG CCPoint	18
EURO DIAGNOSTICA CCPoint	6
Immunoenzymologie	186
ABBOTT AxSYM Anti-CCP	2
BIO ADVANCE ELISA anti-CCP (IgG) 2ème génération	14
BIORAD Kallestad anti CCP II	5
DIASORIN Etimax Anti-CCP	1
EURO DIAGNOSTICA CCPlus Immunoscan	5
INGEN/IMMCO Diagnostics ImmuLisa CCP	3
INOVA QUANTA Lite CCP 3 IgG	11
INOVA QUANTA Lite CCP 3.1 IgG/IgA	1
ORGENTEC Anti-MCV (Alegria)	10
ORGENTEC Anti-CCP hs	16
PHADIA/ THERMOFISCHER CCP ELIA	114
THERADIAG Chorus Anti-CCP	4
Chimiluminescence	108
ABBOTT Architect Anti-CCP	49
IDS iSYS ZENIT RA CCP	3
MENARINI Zenit RA CCP	3
ROCHE Elecsys/Cobas Anti-CCP	44
SIEMENS Immulite Anti-CCP	9
Cytométrie en flux	11
BIORAD BioPlex 2200 anti-CCP	10
THERADIAG FIDIS Anti-CCP	1
non précisé	1
Autres	2
Total	332

2- 3 – Echantillon 14G7 - Résultats qualitatifs et quantitatifs

Pour l'échantillon 14G7 rendu majoritairement positif, les résultats figurent dans le tableau XIII en fonction des réactifs utilisés.

tableau XIII – anticorps anti-CCP - Echantillon 14G7 - résultats qualitatifs et quantitatifs rendus par les participants*

Réactif	Résultats qualitatifs		Résultats quantitatifs			
	14G7		14G7			
	Négatif	Positif	n	Moyenne (U/mL)	ET (U/mL)	CV (%)
Immunodot		24 (100 %)				
ALL.DIAG CCPoint		18	**			
EURO DIAGNOSTICA CCPoint		6	**			

Immunoenzymologie	25	159 (86,4 %)				
ABBOTT AxSYM Anti-CCP		2	2			
BIO ADVANCE ELISA anti-CCP (IgG) 2ème génération		14	13	57,4	21,1	36,8
BIORAD Kallestad anti CCP II	1	4	3			
DIASORIN Etimax Anti-CCP		1	1			
EURO DIAGNOSTICA CCPlus Immunoscan		5	6	289,2	92,8	32,1
INGEN/IMMCO Diagnostics ImmuLisa CCP		3	3			
INOVA QUANTA Lite CCP 3 IgG		11	11	218,7	31,0	14,2
INOVA QUANTA Lite CCP 3.1 IgG/IgA		1	1			
ORGENTEC Anti-MCV (Alegria)	9		9	11,4	1,8	15,5
ORGENTEC Anti-CCP hs	15	1	16	10,3	1,6	15,7
PHADIA/ THERMOFISCHER CCP ELIA		113	127	124,1	20,5	16,5
THERADIAG Chorus Anti-CCP		4	4			
Chimiluminescence	3	102 (97,1 %)				
ABBOTT Architect Anti-CCP	2	46	54	59,9	4,0	6,6
IDS iSYS ZENIT RA CCP		3	5	71,2	11,2	15,7
MENARINI Zenit RA CCP		3	3			
ROCHE Elecsys/Cobas Anti-CCP	1	41	50	249,0	14,9	6,0
SIEMENS Immulite Anti-CCP		9	10	35,5	0,9	2,4
Cytométrie en flux		11 (100 %)				
BIORAD BioPlex 2200 anti-CCP		10	10	255,5	25,2	9,8
THERADIAG FIDIS Anti-CCP		1				
non précisé		1				
Autres		2				
Total	28	299 (91,4 %)				

* Pour les 334 résultats de l'échantillon 14G7, à titre d'information : moyenne générale = 127,0 U/mL ; médiane = 118 U/mL

** réactif de dépistage

Pour l'échantillon 14G7, la majorité des résultats (91,4 %) est « positif ». Les deux réactifs Orgentec (Anti-MCV (Alegria) et Anti-CCP hs) rendent des résultats tous « négatif » sauf pour un laboratoire. L'antigène utilisé dans ces réactifs est la vimentine citrullinée mutée (mutated citrullinated vimentin : MCV), présent exclusivement dans les réactifs Orgentec.

Si l'on exclut les réactifs Orgentec de l'ensemble des résultats, avec 4 résultats « négatif » restants, le pourcentage de résultats « positif » s'élève à 98,7 %.

L'échantillon 14G7 est un sérum positif (médiane = 118 U/mL). Les différents réactifs d'immunoenzymologie, de chimiluminescence et de cytométrie en flux, hormis les réactifs Orgentec, montrent des moyennes dispersées allant de 35,5 à 289,2 U/mL. Cependant la dispersion intra-réactif est modérée avec des CV de 2,4 à 16,5 % pour l'ensemble des réactifs, excepté les 2 réactifs donnant les moyennes minimum et maximum, avec des CV supérieurs à 30 %.

Les 4 résultats rendus « négatif » correspondent pour deux d'entre eux à des laboratoires qui ont rendu « négatif » sur les 3 échantillons. Les deux autres sont vraisemblablement dus à une inversion d'échantillon, les résultats quantitatifs de l'échantillon 14G8 étant cohérents avec les moyennes de l'échantillon 14G7.

2- 4 – Echantillon 14G8 - Résultats qualitatifs

Pour l'échantillon 14G8 rendu majoritairement négatif, les résultats figurent dans le tableau XIV en fonction des réactifs utilisés.

tableau XIV - anticorps anti-CCP - Echantillon 14G8 - résultats qualitatifs rendus par les participants

Réactif	14G8	
	Négatif	Positif
Immunodot	24 (100 %)	
ALL_DIAG CCPPoint	18	
EURO DIAGNOSTICA CCPPoint	6	

Immunoenzymologie	177 (93,2 %)	7
ABBOTT AxSYM Anti-CCP	2	
BIO ADVANCE ELISA anti-CCP (IgG) 2ème génération	13	
BIORAD Kallestad anti CCP II	5	
DIASORIN Etimax Anti-CCP	1	
EURO DIAGNOSTICA CCPlus Immunoscan	6	
INGEN/IMMCO Diagnostics ImmuLisa CCP	3	
INOVA QUANTA Lite CCP 3 IgG	11	
INOVA QUANTA Lite CCP 3.1 IgG/IgA	1	
ORGENTEC Anti-MCV (Alegria)	2	7
ORGENTEC Anti-CCP hs	16	
PHADIA/ THERMOFISCHER CCP ELIA	113	
THERADIAG Chorus Anti-CCP	4	
Chimiluminescence	105 (97,2 %)	3
ABBOTT Architect Anti-CCP	48	1
IDS iSYS ZENIT RA CCP	3	
MENARINI Zenit RA CCP	3	
ROCHE Elecsys/Cobas Anti-CCP	42	2
SIEMENS Immulite Anti-CCP	9	
Cytométrie en flux	2	9 (81,8 %)
BIORAD BioPlex 2200 anti-CCP	2	8
THERADIAG FIDIS Anti-CCP		1
non précisé	1	
Autres	2	
Total	311 (94,2 %)	19

Pour l'échantillon 14G8 majoritairement « négatif », deux réactifs rendent cependant des résultats très majoritairement « positif », à savoir un réactif de cytométrie en flux (Biorad BioPlex 2200 anti-CCP) (8 résultats « positif » sur 10) et un réactif d'immunoenzymologie (Orgentec Anti-MCV - Alegria) (7 résultats « positif » sur 9). La moyenne des résultats quantitatifs pour le réactif Biorad BioPlex 2200 anti-CCP est de 3,0 UI/mL (seuil de positivité = 3 U/mL), correspondant à des résultats à la limite du seuil, rendus « positif ».

Quant au réactif Orgentec Anti-MCV (Alegria), la moyenne des résultats quantitatifs est de 36,5 U/mL (seuil de positivité = 20 U/mL). Les valeurs étant très dispersées (CV = 68,1 %), les deux valeurs inférieures au seuil correspondent aux résultats qualitatifs « négatif » et les autres aux résultats qualitatifs « positif ».

2- 5 – Commentaires

La première opération du CNQ sur les anticorps anti-CCP (inscription des anti-CCP à la NABM en 2008) montre des résultats très satisfaisants, unanimement « négatif » pour l'échantillon 14G6.

Avec l'échantillon 14G7, les résultats qualitatifs sont majoritairement « positif » en anti-CCP, à l'exception de ceux obtenus avec les deux réactifs Orgentec Anti-MCV (Alegria) et Anti-CCP hs qui rendent des résultats « négatif ». Ces 2 réactifs recherchent des auto-anticorps dirigés contre la vimentine citrullinée mutée (mutated citrullinated vimentin : MCV) alors que les autres réactifs utilisent comme antigène des peptides cycliques citrullinés dont la provenance n'est pas explicitement donnée dans les notices.

Les résultats quantitatifs, exprimés en U/mL et non en UI/mL, diffèrent, selon les réactifs utilisés, au maximum d'un facteur 8, allant de 35 à 289 U/mL.

Quant aux résultats sur l'échantillon 14G8, ils sont également satisfaisants, très majoritairement « négatif ». Cependant, le nombre élevé de résultats « positif » rendus avec le réactif Orgentec Anti-MCV (Alegria) n'a pas trouvé d'explication malgré les échanges avec la société Orgentec qui a testé l'échantillon 14G8 et l'a trouvé « négatif » tel qu'attendu sur cette opération du CNQ.

Bibliographie

(1) Nomenclature des Actes de Biologie médicale - chapitre 7 Immunologie - sous-chapitre 7-03 Auto-immunité - Recherche quantitative des facteurs rhumatoïdes codes 1451 et 1452 et Recherche ou titrage d'anticorps antipeptides cycliques citrullinés code 1827.

Conclusion

L'opération 14AT11 avait pour objectif de faire le point sur deux examens biologiques couramment prescrits dans le cadre de rhumatisme inflammatoire débutant, à savoir la recherche de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP.

Les données recueillies pour la recherche de facteurs rhumatoïdes prouvent que les techniques utilisées pour ce dosage restent très hétérogènes, allant de l'hémagglutination à la cytométrie en flux. La dispersion inter-réactifs des résultats obtenus sur un même échantillon est importante. A cette hétérogénéité de techniques utilisées, vient s'ajouter un rendu en unités internationales par millilitre (UI/mL) dont le risque est de laisser penser aux prescripteurs qu'il existerait une standardisation des techniques, ce qui est totalement utopique dans l'état actuel des choses.

Pour la recherche d'anticorps anti-CCP, l'analyse des données souligne, à nouveau, l'importance du choix d'un réactif dans le domaine de l'auto-immunité en fonction de la source antigénique utilisée. Les discordances de résultats obtenus sur un même échantillon (positif / négatif) sont imputables, en fonction des cas, au laboratoire et/ou au réactif utilisé. Il importe que les biologistes connaissent parfaitement ces écueils afin d'aider au mieux les cliniciens dans l'interprétation des examens d'auto-immunité, en fonction des données cliniques.

L'opération 14AT11 a montré certains résultats discordants ou particulièrement dispersés avec certains réactifs. Ces données seront réexaminées lors d'une prochaine opération.