

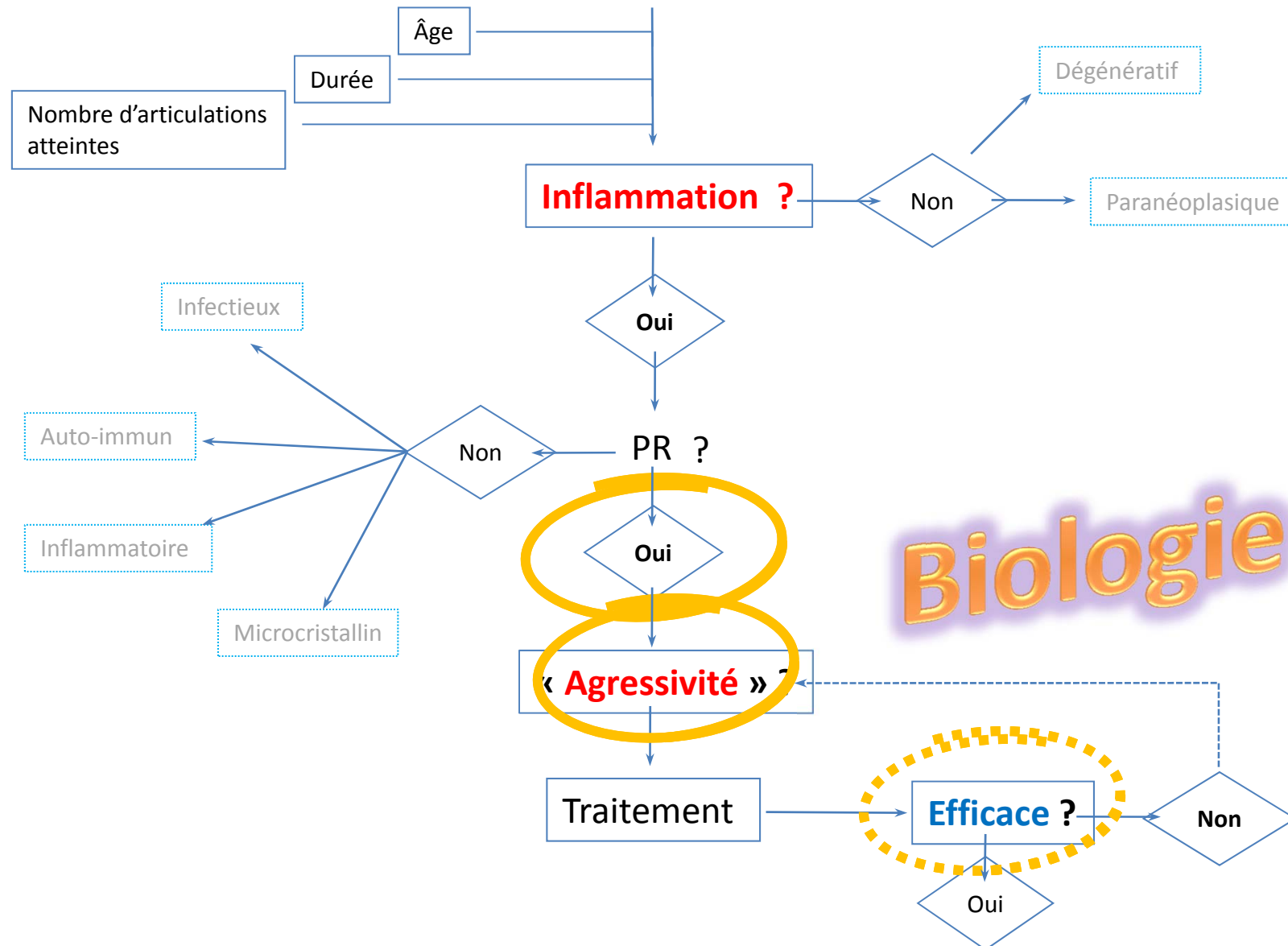
Sylvain Dubucquoi

CHRU de Lille

Arthralgies inflammatoires mais FR et anti-CCP négatifs
Quelle démarche ?



Prise en charge de douleurs articulaires



Biologie ?

Biologie : Marqueurs prédictifs de PR ?

Score de Leiden (points)

Age	x 0.02
Sexe	Femme = 1
Distribution de l'atteinte articulaire	Petites articulations = 0.5
	Symétrie = 0.5
	Mains = 1
	Mains et pieds = 1.5
Evaluation de la Raideur matinale (échelle de 1 à 10cm)	
[2.6 - 9cm]	1
> 9 cm	2
Nombre d'articulations douloureuses	
[4 - 10]	0.5
> 11	1
Nombre d'articulations gonflées	
[4 - 10]	0.5
> 11	1

« Présence »

The New RA Criteria

Patients are definitively diagnosed with RA if they score 6 or more points according to the following criteria:

- Domain: ***Joint involvement***
 - 1 medium-large joint (0 points)
 - 2-10 medium-large joints (1 point)
 - 1-3 small joints (2 points)
 - 4-10 small joints (3 points)
 - More than 10 small joints (5 points)
- Domain: ***Duration of synovitis***
 - Less than 6 weeks (0 points)
 - 6 weeks or longer (1 point)
- Domain: ***Serology***
 - Not positive for either rheumatoid factor or anti-citrullinated protein antibody (**0 points**)
 - At least one of these two tests are positive at low titer, defined as more than the upper limit of normal but not higher than three times the upper limit of normal (**2 points**)
 - At least one test is positive at high titer, defined as more than three times the upper limit of normal (**3 points**)
- Domain: ***Acute phase reactants***
 - Neither C-reactive protein nor erythrocyte sedimentation rate is abnormal (0 points)
 - Abnormal CRP or abnormal ESR (1 point)

Biologie : marqueurs des formes agressives ? (formes érosives)

524 polyarthrites débutantes → étude de 7 variables

Evolution à 12 mois

- limitée
- persistante non érosive
- érosive

	Erosive vs non érosive	
	Odd ratio	Score
• Durée symptômes		
< 6 mois	0.96	0
> 6 mois	1.44	0
• Raideur ≥ 1h	1.96	1
• Arthrites ≥ 3 groupes	1.73	1
• Douleur MTP	3.78	2
• FR IgM	2.99	2
• Anti-CCP	4.58	3
• Erosions	+ ∞	+ ∞

Ex : si score = 5 → 66% de risque d'érosion
si score = 9 → 95% de risque d'érosion

(Globalement : 1/3 de PR sévères)

FR et diagnostic des PR « récentes » : Performances des méthodes de dosage ?

(évolution de durée inférieure à 2 ans)

~~Latex et WR~~

Latex

Néphélobimétrie

ELISA

32-38 %/90% A Sarraux et coll, Rev Rhum, 1995

55%/93% Sarau, Arthritis Rheum, 2002

50-66 %/87% Goldbach-Mansky, Arthritis Res, 2000

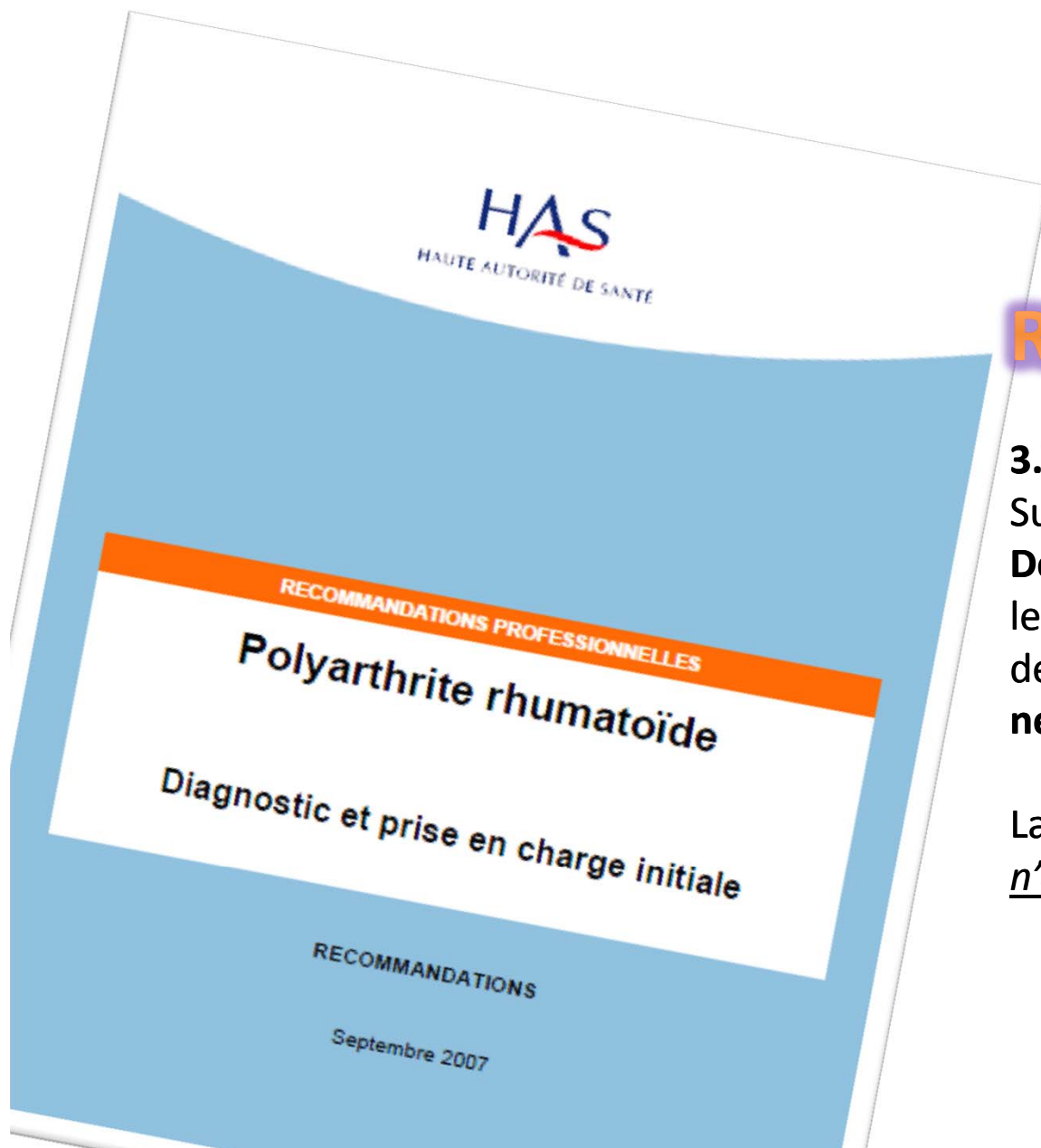
65%/87% A Sarau, Arthritis Rheum, 2002

Pratique

Théorie

Sensibilité (%)

Spécificité (%)



Recommandations HAS

3.2.2 Bilan biologique

Suspicion de PR

Dès la première consultation, prescrire par le médecin (spécialiste ou non), la recherche de **FR (IgM)** par technique **ELISA** ou **néphélométrique**.

La recherche du FR par Latex, *Waller-Rose* n'est pas recommandée.

Évaluation des performances des tests à travers les **C.Q.I.**

UK NEQUAS janv 2010 : Dosage des FR

	Returns	Positive	Negative	Mean	Observed Range
ENZYME IMMUNOASSAY/ELISA (IU/ML)	46	45	0	48	17 353
AESKU	3	3	0	34	26 50
BI-Diagnostika	1	1	0	27	27 27
BMD	2	2	0	43	39 47
CLS AUTOZYME	3	3	0	27	21 34
Euroimmun	2	2	0	276	200 353
Genesis	2	2	0	30	27 34
Hycor Biomedical	2	2	0	48	46 51
Immco	2	1	0	28	28 28
In House	4	4	0	28	17 40
Inova	5	5	0	50	37 65
Launch Biokit	1	1	0	42	42 42
ORGenTec	15	15	0	42	23 161
ORGenTec Alegria	4	4	0	25	22 28

NEPHELOMETRY (IU/ML)

	115	73	39	22	4 151
Beckman	24	22	2	31	26 50
Behring	86	50	33	20	4 151
Other ...	5	1	4	21	9 35

AGGLUTINATION (IU/ML)

Latex Agglutination

	29	12	14	26	8 40
Beckman	1	0	1	25	25 25
Behring	4	0	4	28	10 40
BIOKIT	14	8	3	25	25 25
Biomerieux	2	0	2	32	32 32
Other ...	7	3	4	8	8 8
Randox	1	1	0		

UK NEQAS janv 2010 : Dosage des ACPA



Director : Dr W Eggar
 Deputy Director : Mrs D Peck
 Operations Manager : to be appointed
 Telephone : 0114 271 5715
 Fax : 0114 224 6754
 Email : ukneqas@immqas.org.uk
 Web Address : http://www.immqaas.org.uk

UNITED KINGDOM NATIONAL EXTERNAL
 IMMUNOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES
 QUALITY ASSESSMENT SERVICE FOR

ENZYME IMMUNOASSAY/ELISA (UNITS/ML)

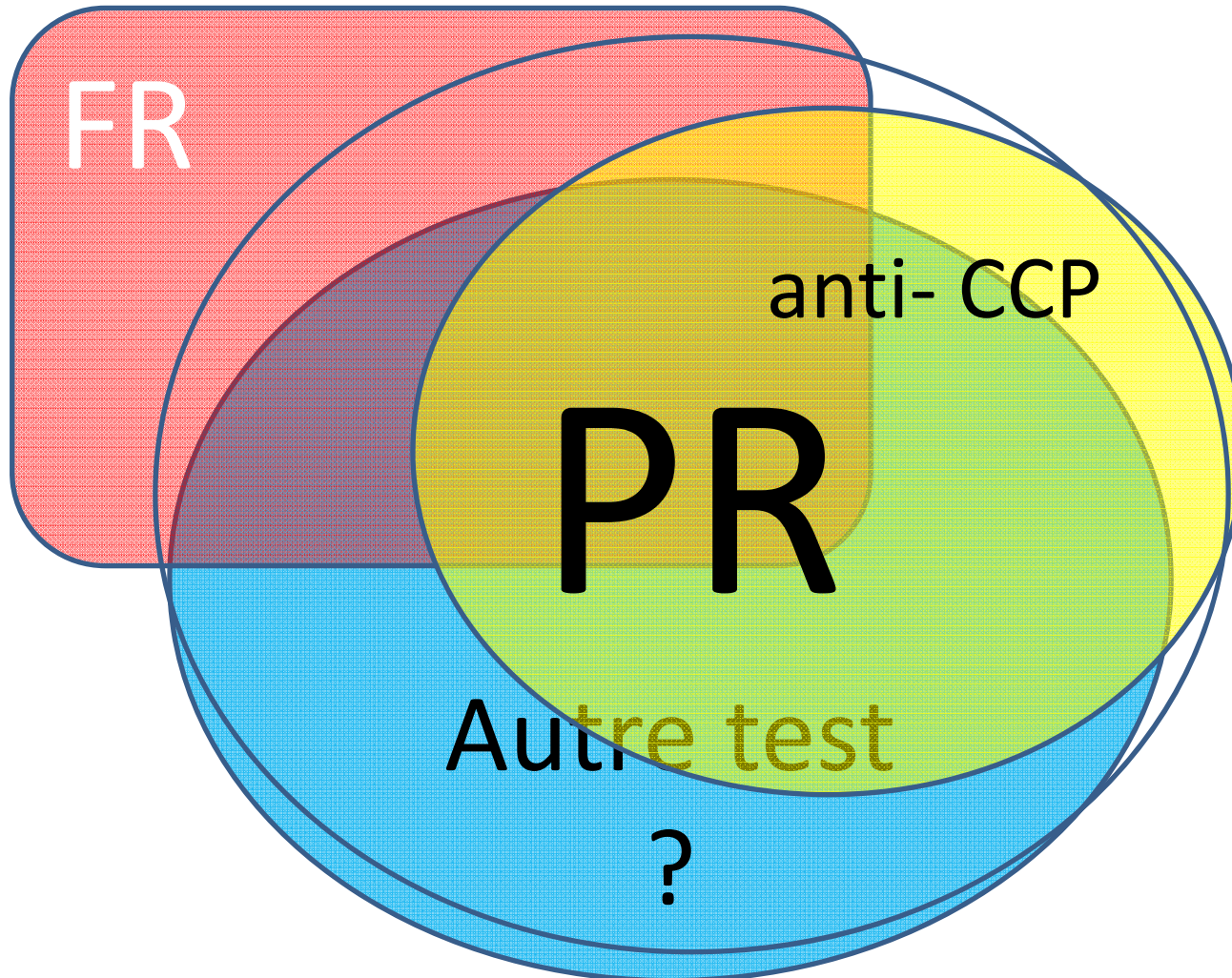
- A. Menarini - Zenit
- AESKU
- Axis Shield/Diastat
- BI-Diagnostika
- Diasorin
- Euro Diagnostica
- Euroimmun
- Genesis
- Inova 2nd Generation
- Inova 3rd Generation
- ORGenTec
- ORGenTec Alegria
- Other ...
- Phadia

Returns	Positive	Negative	Mean	Observed Range
247	240	6	34	2 95
1	1	0	48	48 48
4	4	0	41	25 69
9	9	0	16	9 32
1	1	0	30	30 30
5	5	0	55	48 64
22	22	1	48	11 92
15	15	0	12	8 26
2	2	0	11	10 12
9	7	2	42	18 63
22	22	0	68	48 95
7	6	1	30	10 40
8	7	1	26	18 33
7	6	1	46	18 88
135	133	0	30	2 73

Distribution : 101
 Nil Responses : 736 out of 894 participants returned data for this distribution. 82% response rate.
 January 2010
 Too many laboratories to list individually.
 Sample 1010 was a single donor serum from a patient with rheumatoid arthritis.
 Sample 1011 was a single donor serum from a patient with rheumatoid arthritis.
 Sample 1012 was a pooled NBS donor serum.
 Sample 1013 was a single donor serum from a patient with primary biliary cirrhosis undergoing plasmapheresis.
 Sample 1014 was a pooled NBS donor material.

Sample	Analyte	Positive	Negative	Target Response	Your Response	Score	Analyte
1010	Crystallized Protein	100	0	Positive	No Response		
1011	Rheumatoid Factor	263	7	Positive	No Response		
1012	Thyroid Microsome Antibody/TPD	267	19	Positive	No Response		
1013	Antinuclear Antibody	360	15	Equival	No Response		
1013	Anti IgG Antibody	18	0	Positive	No Response		
1013	Smooth Muscle Antibody	8	0	Positive	No Response		
1014	Salivary Glandular Cell Crystallin	8	0	Positive	No Response		

Des PR sans FR ni anti- CCP : ça existe ?



Choix des méthodes de dosage

Choix des coffrets

Si on suit les recommandations de l'HAS

FR par ELISA
Anti-CCP ?

Les anti- MCV meilleurs que les anti-CCP?

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 58, No. 1, January 2008, pp 36–45
DOI 10.1002/art.23188
© 2008, American College of Rheumatology

Antibodies Against Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis

Higher Sensitivity and Extended Prognostic Value Concerning Future
Radiographic Progression as Compared With
Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides

Linda Mathsson,¹ Mohammed Mullazehi,¹ Marius C. Wick,² Olof Sjöberg,¹
Ronald van Vollenhoven,³ Lars Klareskog,³ and Johan Rönnelid⁴

Objectifs de l'étude ; méthodologie

Prévalence des PR séronégatives dans notre recrutement (Service de Rhumatologie / CHRU de Lille)

L'adjonction d'un autre test (anti-MCV) serait elle bénéfique à la mise en place diagnostique ?

361 demandes de dosages de FR et anti-CCP ont été adressées entre le 01/09/08 et le 01/09/09 par le service de Rhumatologie du CHRU de Lille. Consultation des dossiers 6 à 12 mois après le dosage (établissement du diagnostic).

17 diagnostics indéfinis

10 « suspicions » de PR ou « doutes diagnostiques »

212 diagnostics autres que PR

122 diagnostics de PR

Dosage des FR par ELISA

“ **des anti-CCP2**

“ **des anti-MCV**

Calcul des performances des tests

Résultats du recueil des données cliniques

361 demandes de dosages de FR et d'Ac anti-CCP ont été adressées entre le 01/09/08 et le 01/09/09
A l'issue de cette collecte :

17 diagnostics indéfinis 2 ont des FR
Aucun patient n'a d'Ac anti-CCP ou anti-MCV

**10 « suspicions » de PR ou
« doutes diagnostiques »**

1 seul patient a des érosions

1 seul patient a des FR, des Ac anti-CCP et des Ac anti-MCV (*il n'a pas d'érosions !*)

1 patient a des FR sans Ac anti-CCP ni anti-MCV (*il présente des érosions*)

**212 diagnostics autres
que PR**

26 patients ont des FR
25 patients *sans Ac anti-CCP ou anti-MCV*
1 patient *avec Ac anti-MCV*

1 patient a des Ac anti-CCP et des Ac anti-MCV (*sans FR*)

5 patients ont des Ac anti-MCV (*sans FR ni Ac anti-CCP*)

122 diagnostics de PR

3 patients dont la durée d'évolution de la maladie n'a pu être définie à la lecture du courrier médical

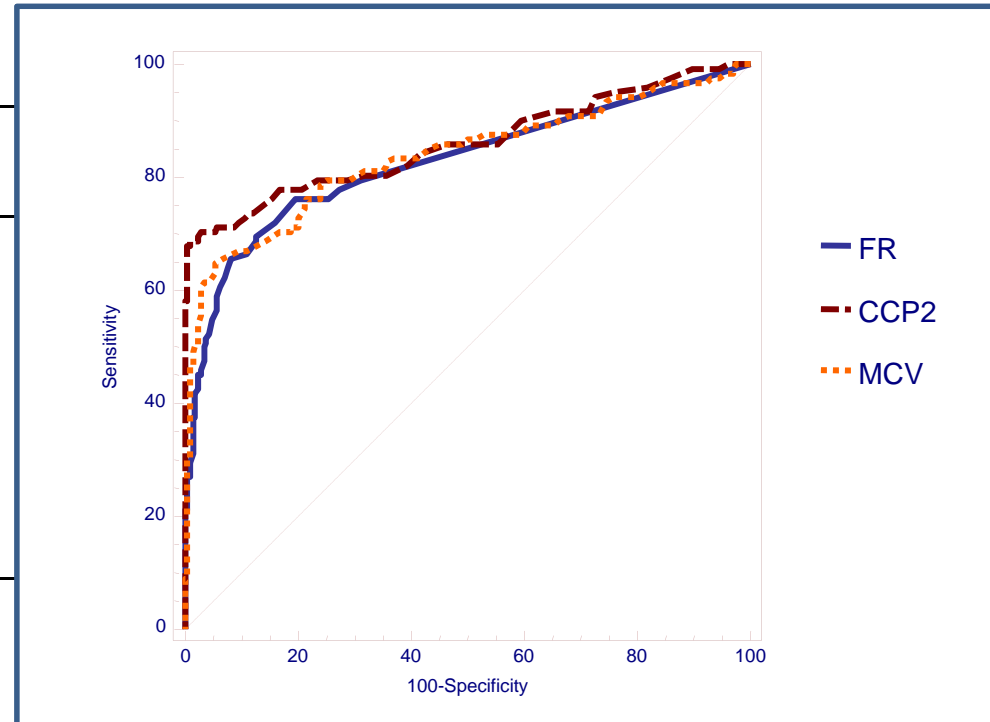
104 patients dont la PR évolue depuis **plus de 2 ans**

15 patients dont la PR évolue **depuis moins de 2 ans** (*11 de durée < 1 an*)

« Bénéfice » des anti-CMV : 2 PR/29 (6,9%)
5 « non PR » sur 212 (2,36%)

Performances globales

	ASC	Seuil (fournisseurs)
FR	0,83	6
Anti-CCP	0,86	7
Anti-MCV	0,84	20



Questions

- Les performances des tests sont elles comparables ?
- ✓ Faut-il préférer un test sensible à un test spécifique ?
- ✓ L'inverse ?

- ✓ Est il utile de multiplier les tests (en première intention) ?

Rapports de vraisemblance

Meilleure approche des performances des tests biologiques
en pratique clinique

	Tests positifs	Tests négatifs
Malades	VP	FN
Sains	FP	VN

$$\text{Sensibilité (Se)} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{Spécificité (Sp)} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP}) = (\text{Se} \times p) / [(\text{Se} \times p) + (1 - \text{Sp}) \times (1 - p)]$$

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN}) = \text{Sp} \times (1 - p) / [\text{Sp} \times (1 - p) + (1 - \text{Se}) \times p]$$

Rapports de vraisemblances

Likelihood Ratios :

positive LR = $\text{Se} / (1 - \text{Sp})$

negative LR = $(1 - \text{Se}) / \text{Sp}$



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



TECHNIQUES AU QUOTIDIEN

Les rapports de vraisemblance : un outil de choix pour l'interprétation des tests biologiques

Likelihood ratios: A powerful tool for biological test's interpretation

H. Delacour^{a,*}, N. François^b, A. Servonnet^a, A. Gentile^b, B. Roche^a

Tableau 2 Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance positif et négatif.

Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif	Apport diagnostique
> 10	< 0,1	Très fort
5–10	0,1–0,2	Fort
2–5	0,2–0,5	Modéré
1–2	0,5–1	Faible
1	1	Nul

→ **Affirmation** de la maladie :
intervention thérapeutique

→ **Incertitude** diagnostique :
des examens complémentaires sont nécessaires

Faible Probabilité « pré-test »

- L'estimation d'une **probabilité pré-test** se fait sur la base de l'expérience du médecin ou à l'aide des données de la littérature (prévalence de la maladie dans la population, système de score clinique. . .) avant toute prescription d'examen biologique.

+

Examen biologique

=

Certitude diagnostique ?

Probabilité «post-test »
> 90%

Forte

Calcul de la « probabilité post test »

- Probabilité pré-test = p (exemple 90%)
« Odds pré-test » = $p/(1-p) = 9$ (ici risque d'avoir la maladie est 9 x plus élevé que de ne pas l'avoir)
- Théorème de Bayes :
 - « Odds post-test » = Odds pré-test x LR
 - Odds pré-test x LR (+) : risque d'avoir la maladie **si le test est positif**
 - Odds pré-test x LR (-) : risque d'avoir (*quand même*) la maladie alors que le test est **négatif**
 - Probabilité post test = Odds/ (1+Odds)
 - **Quand on ajoute des tests, leurs rapports de vraisemblances se multiplient...**
 - « Odds post-test » = Odds pré-test x LR_(test1) x LR_(test2)...

Une probabilité post-test de **plus de 90% est requise pour affirmer une maladie**

Une probabilité post-test **moins de 10% permet d'exclure une maladie**

Exemple

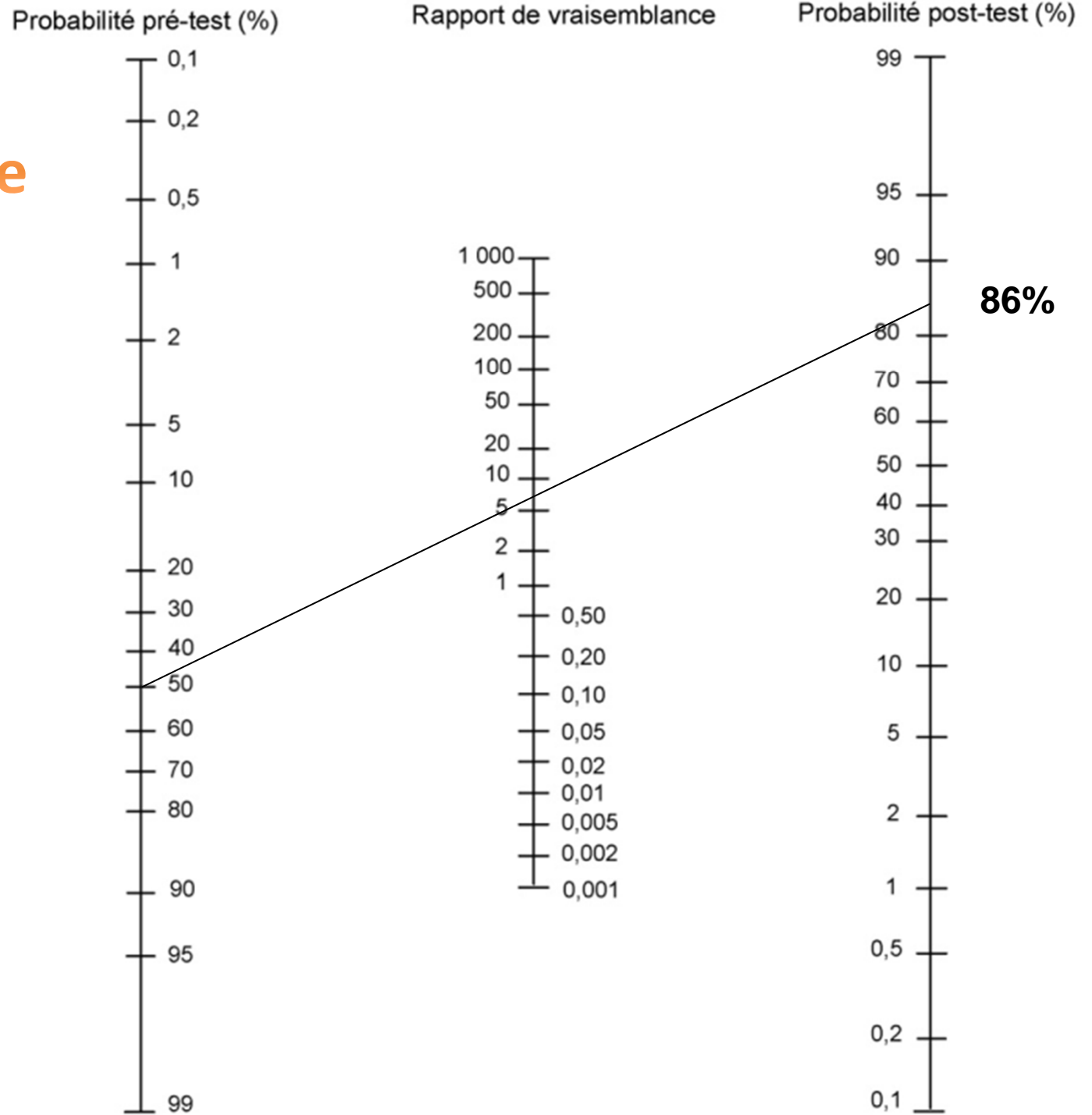
	ASC	Seuil	Sensibilité (intervalle de confiance 95%)	Spécificité (intervalle de confiance 95%)	LR+	LR-
FR	0,83	6	69,7 60,7 - 77,7	87,74 82,5 - 91,8		
Anti-CCP	0,86	7	68,6 59,5 - 76,7	98,99 96,4 - 99,8		
Anti-MCV	0,84	20	59,8 50,6 - 68,6	97,17 93,9 - 98,9		

Rapports de vraisemblances

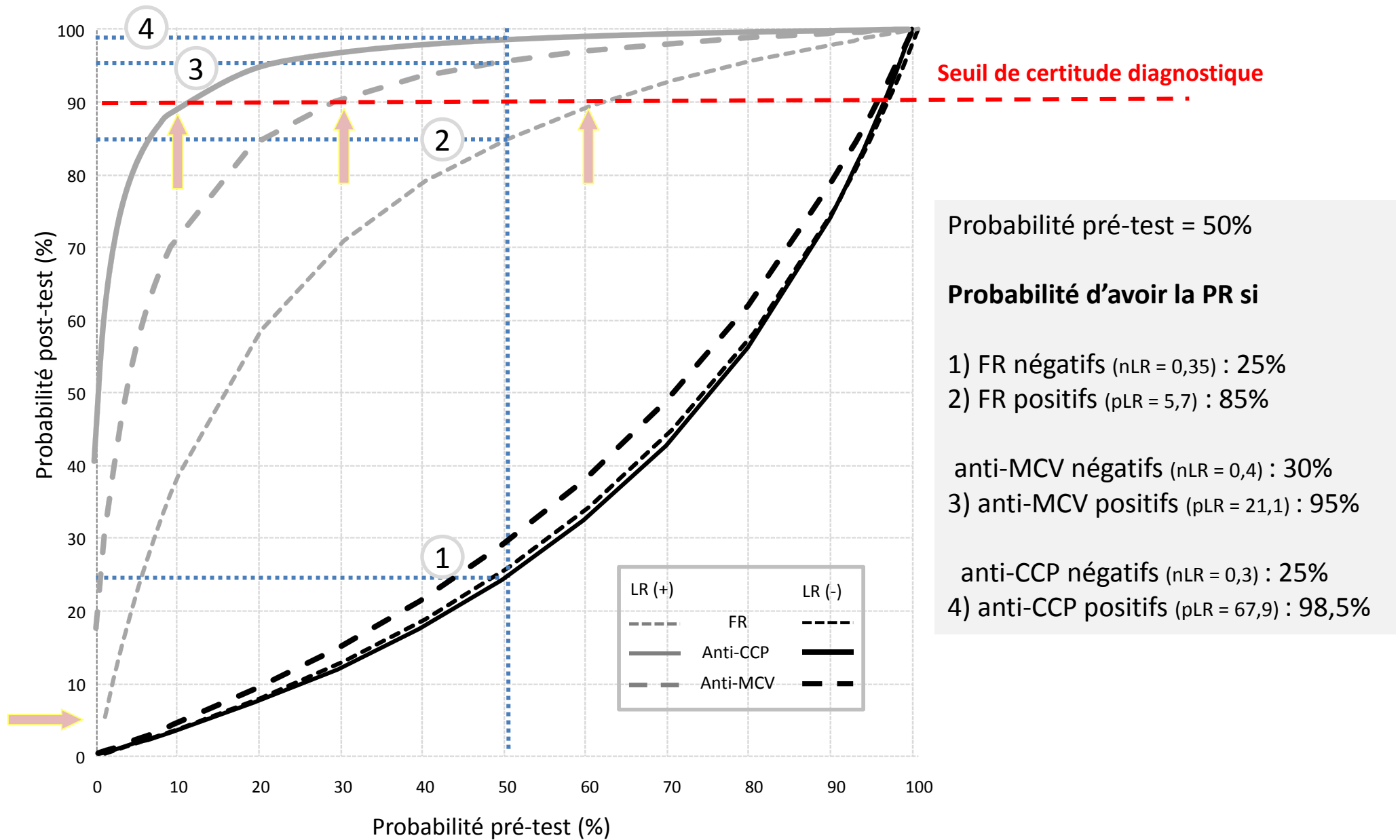
Likelihood Ratios (LR): positive LR = $Se / (1 - Sp)$
negative LR = $(1 - Se) / Sp$

Nomogramme de Fagan

FR : LR(+) ~6



Estimation de l'utilité des dosages des FR, anti-CCP et anti-MCV en pratique clinique par la mesure des probabilités post-test



Exemple

Probabilité pré-test = 50%

Probabilité d'avoir la PR si

1) FR négatifs : 25%

2) anti-CCP négatifs : 25%

Si FR et anti-CCP négatifs : < 10% de risque d'avoir (quand même) la PR

Si anti-CCP et anti-MCV négatifs : ~12% de risque d'avoir la PR

Les 3 sont négatifs : ~4% de risque d'avoir la PR

« Odds post-test » = Odds pré-test x $LR_{(FR)}$ x $LR_{(anti-CCP)}$

Un peu de lecture...

<http://emedicine.medscape.com/article/773832-overview>

Medscape eMedicine
MedscapeCME
Physician Connect
Find a Physician...

eMedicine from WebMD
Medscape's Continuum
6,500 Articles | 10,000 Physicians

ADVERTISEMENT
WebMD Sign up for news or

eMedicine Specialties > Emergency Medicine > Epidemiology
Screening and Diagnostic Tests

Author: Jyoti Elavunkal, MD, Staff Physician, Department of Emergency Medicine, Brooklyn, Kings County Hospital Center
Coauthor(s): Richard H Sinert, DO, Associate Professor of Emergency Medicine, State University of New York College of Medicine; Consultant, Kings County Hospital Center
[Contributor Information and Disclosures](#)
Updated: Nov 9, 2009

[Print This](#) [Email This](#)

Introduction

Diagnostic tests help physicians revise disease probabilities for their patients. All tests should be ordered by the physician based on a specific question. The 5 main reasons for a diagnostic test are as follows:

- Establish a diagnosis in symptomatic patients. For example, an ECG to diagnose ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with chest pain.
- Screen for disease in asymptomatic patients. For example, screen for diabetes in patients older than 50 years.
- Provide prognostic information in patients with a disease. For example, a troponin T level to assess prognosis in patients with acute myocardial infarction.

Immuno-analyse et biologie spécialisée (2009) 24, 92-99

ELSEVIER MASSON

Disponible en ligne sur ScienceDirect
www.elsevier.com/locate/imm

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

IBS

TECHNIQUES AU QUOTIDIEN

Les rapports de vraisemblance : un outil de choix pour l'interprétation des tests biologiques

Likelihood ratios: A powerful tool for biological test's interpretation

H. Delacour^{a,*}, N. François^b, A. Servonnet^a, A. Gentile^b, B. Roche^a

^a Fédération de biologie clinique, hôpital d'instruction des Armées-Bégin, 69, avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé cedex, France
^b Fédération d'anesthésie-réanimation, hôpital d'instruction des Armées-Robert-Plaque, 351, route de Toulouse, BP 28, 33998 Bordeaux-Armées, France

Reçu le 29 décembre 2008 ; accepté le 14 janvier 2009
Disponible sur Internet le 1 avril 2009

KEYWORDS
Likelihood ratios;
Diagnostic test;
Interpretation

MOTS CLÉS
Rapport de vraisemblance ;
Test diagnostique ;
Interprétation

Summary Diagnostic tests are an essential part of clinical medicine, assisting the clinician in formulating diagnoses and judging disease severity, prognosis and likely responses to therapy. Correct use of a test's diagnostic information requires its performance characteristic to be determined through rigorous evaluation in clinical settings. Traditionally, sensitivity, specificity and predictive values have been widely instituted in the medical literature to characterize test performance. However, in more and more publications, likelihood ratios replace these indices. The aim of this paper is to present the concept of likelihood ratios and to illustrate their application through cases studies.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé Les analyses biologiques occupent une part de plus en plus importante dans le raisonnement médical. Elles aident le médecin à poser son diagnostic, à évaluer la gravité de la maladie et le pronostic et éventuellement à suivre la réponse au traitement. L'interprétation optimale des résultats d'un test, et donc son utilité, nécessite de connaître les différents indices reflétant ses performances diagnostiques. Classiquement, celles-ci sont appréciées par trois indices : la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et les valeurs prédictives. Cependant, de plus en plus d'auteurs leur préfèrent les rapports de vraisemblance (RV). L'objectif de ce travail est de présenter l'intérêt de ces indices et d'illustrer leur application.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction