

Ac anti-peptides cycliques citrullinés

C'est dans le début des années 2000 qu'ont été commercialisés les premiers coffrets ELISA de dosage d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-PCC ou anti-CCP, *anti-cyclic citrullinated peptides*), marqueurs biologiques caractérisés par leur forte spécificité dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

La mise au point de ce dosage est issue de l'étude de la réactivité des autoanticorps de sérums de patients atteints de PR vis-à-vis de différentes cibles antigéniques.

Le premier de ces anticorps mis en évidence a été l'anticorps anti-périnucléaire (APN), qui marque par IFI les granules périnucléaires des cellules épithéliales de la muqueuse buccale humaine. Puis on a découvert une réactivité avec la couche cornée de l'épithélium de l'œsophage de rat ; ces anticorps ont été appelés anti-kératine (AKA).

Les APN et les AKA ont un autoantigène commun, la filaggrine.

En fait, il a été démontré que les déterminants antigéniques reconnus par le sérum de patients atteints de PR étaient des épitopes citrullinés apparaissant sur diverses protéines (Sa/vimentine, collagènes, α -énolase, fibrine ou fibrinogène) du tissu synovial inflammatoire, suite à la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl. Cette « citrullination » est une modification post-traductionnelle catalysée par des enzymes à activité peptidyl-arginine désiminases (PAD). Ces enzymes sont présentes dans les polynucléaires et monocytes, et sont particulièrement abondantes en cas d'inflammation au niveau synovial. La citrullination est un processus lié à l'inflammation, donc retrouvé dans la PR, mais également dans d'autres rhumatismes inflammatoires. En revanche, la production d'autoanticorps dirigés contre ces protéines citrullinées est spécifique de la PR, et serait favorisée par différents facteurs, dont certains génétiques, liés au HLA : les haplotypes HLA-DR1 et DR4, en particulier les allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404 et DRB1*0101, sont associés à un risque élevé de PR.

Ces connaissances ont conduit au départ à synthétiser des peptides mimant la filaggrine humaine sous différents degrés de citrullination. Un peptide cyclique synthétique ayant une réactivité importante avec des sérums de patients atteints de PR a été sélectionné pour produire un test ELISA anti-CCP de première génération (CCP1), la cyclisation de l'antigène permettant une

meilleure présentation antigénique. Or, la filaggrine est absente des articulations, c'est pourquoi d'autres peptides citrullinés ont été élaborés. Alors sont apparus des tests plus sensibles pour le diagnostic de PR, des ELISA de deuxième génération (CCP2), incluant plusieurs peptides citrullinés. Toutes les trousse actuelles utilisent cette source de peptides CCP2, pour laquelle un brevet a été déposé. Cela explique que tous les tests du marché ont des performances équivalentes. Les anti-CCP2 de classe IgG sont dosés par méthodes immunoenzymatiques. Les résultats sont rendus en unités arbitraires, du fait de l'absence d'étalon international.

Néanmoins, différentes firmes développent encore de nouveaux antigènes citrullinés ; il existe depuis 2005 des kits anti-CCP3 et anti-MCV (vimentine mutée citrullinée).

Les anticorps anti-CCP peuvent être détectés très tôt chez des patients présentant un rhumatisme articulaire débutant, parfois même quelques années avant les premiers signes cliniques de PR. Ils peuvent être positifs dans 10 à 20 % des PR négatives en facteurs rhumatoïdes (FR).

Par rapport aux autres méthodes de recherche des anticorps anti-filaggrine, les anti-CCP sont plus sensibles que les AKA : tous les prélèvements AKA+ sont anti-CCP+ à taux significatif, mais à l'inverse il existe des échantillons anti-CCP+ AKA-.

Pour les PR débutantes (< 6 mois), les anti-CCP ont une sensibilité moyenne, ne dépassant pas 50 %, mais ils sont détectés dans 75 % des PR de plus de 2 ans.

En revanche, ils sont caractérisés par leur spécificité pour la PR : elle est de 99 % par rapport à une population saine, et 96 % vis-à-vis d'autres pathologies rhumatismales. Les anti-CCP peuvent être présents dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique, mais contrairement aux FR, ils sont absents dans le lupus, les spondylarthropathies, la sarcoïdose et l'hépatite virale C.

Les anti-CCP sont aussi caractérisés par leur valeur pronostique supérieure aux FR, car leur présence est corrélée à l'apparition d'érosions articulaires.

Toutefois, il n'a pas été démontré de lien entre le taux d'anti-CCP et la gravité de la maladie, ni d'association entre la réponse au traitement et la fluctuation des anti-CCP (à l'exception des PR de moins de 1 an), leur dosage n'est donc pas utile pour suivre l'évolution de la maladie.

Les anticorps anti-CCP (2^e génération) représentent donc un marqueur diagnostique très informatif dans la PR. En association avec le dosage des FR et la recherche des sous-types HLA-DR1 et HLA-DR4, ils permettent

Tableau 16. Comparaison des performances diagnostiques de différentes méthodes de dosages des Ac anti-peptides citrullinés et anti-protéines citrullinées et du FR

	CCP2	Test EIA (maison)	AKA (IFI)	FR (EIA)	CCP2 négatif FR positif	CCP2 positif FR négatif	CCP2 ou FR positif
	%	%	%	%	%	%	%
PR (N = 140)	64,3	47,9	48,6	60,0	10,7	8,6	75,0
PR > 2 ans (N = 75)	77,3	60,0	61,3	66,7	5,3	9,3	82,7
PR < 2 ans (N = 65)	49,2	33,8	33,8	52,3	15,4	7,7	53,8
PR < 6 mois (N = 21)	47,6	19,0	9,5	57,1	4,8	4,8	61,9
Sjögren (N = 47)	4	2	10	47	–	–	–
LED (N = 51)	–	4	6	31	–	–	–
Sujets sains (N = 33)	–	–	–	10	–	–	–
Spécificité	96,4	97,1	93	69	–	–	–


AKA : anticorps anti-kératine ; EIA : technique immunoenzymatique ; IFI : immunofluorescence indirecte ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

D'après : Dubucquoi S. – Intérêt des anticorps anti-peptide citrulliné pour le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde. – Rev Fr Lab 2004 ; 34/Suppl au N° 361 : p. 42.

au clinicien de diagnostiquer la PR et d'en définir la sévérité.

Une prise en charge précoce (traitement symptomatique et traitement de fond) permettra de limiter les destructions articulaires. À côté des anti-inflammatoires, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi avec la disponibilité des biothérapies comme les anticorps monoclonaux anti-TNF- α (Etanercept[®], Infliximab[®]), l'inhibiteur de

l'interleukine-1, et de nouveaux immunomodulateurs comme le leflunomide (Arava[®]) (tableau 16).

 *Ac anti-filaggrine, Facteurs rhumatoïdes*



Perrier JJ.

Le dosage des anticorps anti-protéines citrullinées : intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. Spectra Biol 2006 ; 25/150 : 14-20.