

# Anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) dans la polyarthrite rhumatoïde

Daniela Benz<sup>a</sup>, Ingmar Heijnen<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rheumatologische Universitätsklinik, Universitätsspital, Basel

<sup>b</sup> Medizinische Immunologie, Labormedizin, Universitätsspital, Basel

## Introduction

Avec une prévalence d'env. 1%, la polyarthrite rhumatoïde (PR) constitue la maladie rhumatismale inflammatoire la plus fréquente. Un diagnostic et un traitement précoces de cette maladie sont d'une importance déterminante pour le pronostic. Mis à part l'anamnèse, l'examen clinique et les examens d'imagerie médicale, les analyses sérologiques constituent le troisième pilier du diagnostic de la PR. Au cours de ces dernières années, en plus de la mise en évidence du traditionnel facteur rhumatoïde (FR), le dosage des anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) a été établi comme une composante fixe des analyses de laboratoire. Des ACPA sont présents chez la majorité des patients atteints de PR; les ACPA présentent une spécificité élevée pour cette maladie et ils peuvent souvent être mis en évidence dans le sérum des patients avant les manifestations cliniques de la PR [1]. Ainsi, le dosage de ces anticorps revêt une importance majeure dans la détection précoce et dans la différenciation de la PR [2].

## ACPA

Les ACPA sont des anticorps qui réagissent avec des protéines et des peptides contenant de la citrulline, une forme modifiée de l'acide aminé arginine. La transformation de protéines en forme citrullinée constitue un processus physiologique essentiel dans la régulation de la différenciation cellulaire et dans la mort cellulaire programmée (apoptose). Les débris cellulaires sont généralement nettoyés de manière efficace par les phagocytes et par d'autres cellules, de sorte que le système immunitaire n'entre normalement pas en contact avec de telles protéines citrullinées. Il est aujourd'hui soupçonné que chez certaines personnes, les cellules apoptotiques ne soient pas correctement éliminées des articulations enflammées, ce qui serait à l'origine d'un excès de protéines et peptides citrulliné(e)s extracellulaires. Chez un faible nombre de ces individus, dépendant de certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (constellations HLA), de tels peptides modifiés peuvent être exposés au système immunitaire, ce qui déclenche une réponse immunitaire – dans le cas présent, une réponse auto-immune – avec formation d'ACPA. Ces processus peuvent finalement conduire à la formation de complexes immuns, qui entretiennent la réaction inflammatoire chronique typique de la PR [3].

## Tests de détection des ACPA

Initialement, les tests destinés à détecter les ACPA faisaient appel à des peptides cycliques citrullinés (CCP) synthétiques, qui étaient dérivés de la protéine flaggrine. La deuxième génération de tests (CCP2), qui sont actuellement utilisés, repose sur un mélange de différents peptides citrullinés, ce qui permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité accrues [4]. La sensibilité et la spécificité cumulées des tests CCP2 et du FR sont présentées dans le tableau 1 ↩.

Malheureusement, les tests CCP2 ne sont pas standardisés et par conséquent, il existe à l'heure actuelle une multitude de tests différents. Certains fabricants de tests utilisent comme substrats pour leurs tests des protéines et peptides citrulliné(e)s alternatifs, comme la vimentine citrullinée mutée (MCV) ou le fibrinogène. En raison de cette diversité de tests, il convient de ne pas comparer entre eux les résultats quantitatifs des ACPA provenant de différents laboratoires. Des comparaisons directes ont néanmoins montré qu'aucun des tests ACPA disponibles n'avait une sensibilité plus élevée que le test CCP2 pour une spécificité stratifiée, de sorte que le test CCP2 est aujourd'hui considéré comme la référence [5].

## Quand les ACPA devraient-ils être dosés?

La réalisation du test est toujours indiquée lorsque la PR fait partie du diagnostic différentiel. Ainsi, il est pertinent de réaliser le test pour clarifier toute arthrite encore inexplicée qui dure depuis plus de 6 semaines, qu'il s'agisse d'une monoarthrite, d'une oligoarthrite ou d'une polyarthrite.

Afin d'éviter les faux positifs, la détermination des ACPA ne devrait si possible pas être utilisée pour le dépistage, par ex. en cas de tableaux cliniques inflammatoires confus sans synovite.

En 2010, la mise en évidence d'ACPA a pour la première fois été intégrée dans les critères de classification de la PR, élaborés par le *American College of Rheumatology (ACR)* et par la *European League Against Rheumatism (EULAR)* [6]. A présent, à la fois le FR et les ACPA font partie des critères de classification (tab. 2 ↩), ce qui augmente la pertinence diagnostique. Jusqu'à un tiers de tous les patients atteints de PR sans FR détectable présentent des anticorps anti-CCP, ce qui montre que les deux anticorps peuvent survenir de manière indépendante [7].

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

**Tableau 1. Sensibilité et spécificité du FR et du test CCP2 pour la PR [4, 14].**

	FR	Test CCP2
Sensibilité pour la PR	69%	72%
Spécificité pour la PR	85%	95%
Sensibilité pour la PR précoce	15–30%	62%

**Tableau 2. Critères de classification ACR/EULAR de la PR [6].**

Atteinte articulaire	Points
1 articulation moyenne/grande touchée	0
2–10 articulations moyennes/grandes touchées	1
1–3 petites articulations touchées	2
4–10 petites articulations touchées	3
Plus de 10 petites articulations touchées	5
<b>Sérologie</b>	
FR négatif et ACPA négatifs	0
FR positif et/ou ACPA positifs en faible concentration (>3 fois la normale)	1
FR positif et/ou ACPA positifs en concentrations élevées (≥3 fois la normale)	3
<b>Durée de la synovite</b>	
<6 semaines	0
≥6 semaines	1
<b>Paramètres inflammatoires</b>	
PCR et VS normales	0
PCR et/ou VS accrues (supérieures aux valeurs normales)	1

Les critères de classification doivent être utilisés si une synovite clinique univoque au niveau d'au moins une articulation est présente et si la synovite ne s'explique pas mieux par une autre affection. En présence d'un nombre de points ≥6, le diagnostic de PR est considéré comme certain.  
PCR = protéine C réactive; VS = vitesse de sédimentation.

## Interprétation des résultats du test de détection des ACPA

L'interprétation des résultats du test doit toujours être mise en rapport avec la probabilité clinique d'une PR. Un résultat négatif au test des ACPA n'exclut pas une PR; le diagnostic devrait toujours être posé sur la base des manifestations cliniques. En présence de symptômes évocateurs, la mise en évidence d'ACPA rend très probable la présence d'une PR; plus le résultat des ACPA est élevé, plus le diagnostic de PR est probable. Au cours des dernières années, plusieurs études ont en effet montré que la probabilité d'une PR augmentait significativement en cas de niveaux d'ACPA croissants [6]. Ainsi, dans les critères de classification ACR/EULAR 2010 (tab. 2), seul 1 point est attribué en cas de détection d'ACPA à une faible concentration, tandis que 3 points sont attribués en cas de détection d'ACPA à des concentrations élevées. En présence d'un nombre de points ≥6 au niveau des critères de classification et d'une synovite clinique univoque, qui ne s'explique pas mieux par un autre diagnostic, le diagnostic de PR est considéré comme sûr.

Les ACPA ont non seulement une valeur diagnostique mais également pronostique. De nombreuses études ont montré que les ACPA étaient prédictifs d'atteintes articulaires érosives précoces chez les patients atteints de PR et que la présence d'ACPA était associée à une progression radiologique plus rapide [8–13]. Ces connaissances ont également une influence sur la stratégie thérapeutique.

## Résumé

Le dosage des ACPA et du FR devrait toujours faire partie du diagnostic d'une synovite encore indifférenciée qui persiste depuis plus de 6 semaines. Le test CCP2 est aujourd'hui considéré comme le test standard pour la détection d'ACPA. En cas de manifestations cliniques évocatrices, la mise en évidence d'ACPA rend très probable la présence d'une PR. La mise en évidence d'ACPA a été incluse dans la version mise à jour en 2010 des critères de classification ACR/EULAR de la PR. Par ailleurs, le dosage des ACPA peut être utile pour évaluer le pronostic et prendre des décisions thérapeutiques.

## Références

- 1 Pruijn GJM, et al. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:203–10.
- 2 Jansen AL, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2074–6.
- 3 Van Venrooij W, Pruijn GJ. An important Step towards completing the rheumatoid arthritis cycle. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:117–9.
- 4 Van Venrooij W, et al. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:391–8.
- 5 Vander Cruyssen, et al. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:542–6.
- 6 Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- 7 Vallbracht I, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4:389–94.
- 8 de Vries-Bouwstra JK, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1293–8.
- 9 Lindqvist E, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196–201.
- 10 Bas S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:677–80.
- 11 Meyer O, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120.
- 12 Rönnelid J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744–9.
- 13 Finckh A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: bayes clears the haze. *Ann Intern Med.* 2007;146:816–7.
- 14 Egerer K, et al. Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:159–63.