

Ac anti-peptide cyclique citrulliné (CCP) et polyarthrite rhumatoïde

E. Dayer, CONSILIA Sion ; P.A. Buchard, SUVA Sion

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique qui se caractérise par une atteinte inflammatoire à la fois systémique et articulaire et qui évolue par poussées successives. A terme, elle provoque une atteinte structurale du cartilage et de l'os sous-jacent, aboutissant finalement à la destruction articulaire.

Le diagnostic de PR est établi sur la base de critères cliniques, radiologiques et biologiques. Les critères paracliniques actuellement utilisés sont peu sensibles et d'une faible utilité dans la détection précoce de la maladie. Au stade inaugural, le diagnostic est donc essentiellement clinique; il repose sur la présence d'une raideur articulaire matinale et de synovites périphériques intéressant, de façon symétrique, plus de 3 articulations, l'ensemble évoluant depuis plus de 6 semaines.

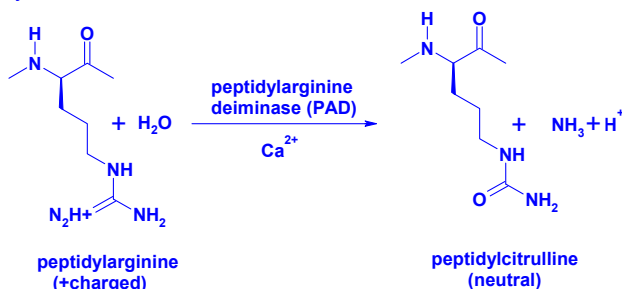
On dispose maintenant d'outils thérapeutiques efficaces, permettant d'influencer l'histoire naturelle de la maladie : la confirmation précoce du diagnostic revêt donc un intérêt considérable. C'est dans ce contexte qu'on a tenté de trouver des témoins biologiques de la PR débutante et des facteurs prédictifs de l'atteinte structurale qu'on puisse facilement utiliser en pratique clinique (anticorps anti-CCP).

Dès 1964, le facteur peri-nucléaire (APF) est reconnu comme marqueur de la PR. Sa caractérisation précise a nécessité de nombreuses années de recherche et d'études cliniques. Nous recherchons aujourd'hui les **anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP)** qui représentent le mieux l'antigène de cette maladie.

PHYSIOPATHOLOGIE

Initialement, on avait d'abord identifié comme de la flaggrine le contenu des granules kératohyalins des cellules superficielles de la muqueuse. Par la suite, d'autres techniques de détection (anticorps anti-kératine, anti-Sa) ont permis de mettre en évidence une structure commune reconnue dans le contexte de l'auto-immunité de la PR : les protéines cycliques citrullinées.

La citrulline est un acide aminé non essentiel, créé par désimination des résidus arginines de nombreuses protéines sous l'action de la peptide-arginine-désiminase (PAD), abondante dans la synoviale enflammée de la PR, sous la forme PAD2 et PAD4.



Ces enzymes provoquent une citrullination de nombreuses protéines synoviales, dont la fibrine. Les peptides cycliques citrullinés liés au HLA-DR4 à la surface des cellules présentatrices d'antigène activent les lymphocytes T. Une meilleure compréhension de la réaction auto-immune de la PR découle de l'analyse de la restriction génétique (épitope partagé sur le HLA-DR) et de la définition des auto-antigènes citrullinés.

DÉTECTION DES ANTI-CCP

Le facteur rhumatoïde est une IgG anti-IgM : cette immunoglobuline est détectée par les méthodes conventionnelles de néphélogéométrie et par les techniques de latex. Ces méthodes sont utilisées depuis 50 ans : elles sont sensibles (75%) mais manquent de spécificité.

La plupart des études comparant la sensibilité et la spécificité du facteur rhumatoïde et des anti-CCP pour le diagnostic de PR ont utilisé un essai de première génération (CCP1). Si la sensibilité de ces 2 marqueurs est comparable (75%), la spécificité de l'anti-CCP est supérieure (90-95%). L'utilisation d'un essai ELISA commun à plusieurs fabricants (INOVA, Schield, Gm Diagnostica) a donné des résultats encore meilleurs en terme de sensibilité.[1].

UTILISATION CLINIQUE

La présentation clinique initiale de la PR est insidieuse et s'étale souvent sur plusieurs mois avant que les patients puissent remplir les critères définis (ACR) pour la PR. A ce stade de la maladie, les anti-CCP sont retrouvés dans 50% des patients qui développeront ultérieurement une polyarthrite rhumatoïde (voir tableau).

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Anti-CCP	48	96	84	81
IgM RF	44	90	64	81
Anti-CCP + IgM RF	39	98	91	78
Anti-CCP ou IgM RF	63	88	72	83

Comme indiqué ci-dessus, la spécificité des anti-CCP pour la PR est élevée (95-98%). On a même pu établir, en utilisant des sérums congelés, que ces anticorps étaient présents 2 à 5 ans avant les premières manifestations articulaires [2].

Les anticorps anti-CCP ont été associés avec un mauvais pronostic, plus fréquemment les PR érosives.

INDICATIONS DU DOSAGE DES ANTI-CCP

Marqueurs indirects du diagnostic et du pronostic de la PR :

- **Marqueur précoce de la PR** : prédictif de l'évolution vers la PR par rapport à des arthrites précoces indifférenciées
- **Marqueur de la PR érosive** : les formes érosives de PR ont plus souvent des anti-CCP, cependant l'intensité de la maladie est mieux corrélée avec les IgM RF.
- 35% des **PR séronégatives (IgM RF -)** ont des anti-CCP

MATERIEL ET TARIF

7,5 mL de sang natif ou sérum (Monovette® brune)
Position 8110.00, CHF 40.00

RÉFÉRENCES

- [1] Schellekens G., et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheum* 2000;43:155-63
- [2] Rantapää-Dahlqvist S., et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA RF predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2003;48:2741-9.

PERSONNE DE CONTACT

Dr Eric Dayer, Médecin-Chef Tel. 027 603 4840
E-mail : eric.dayer@consilia-sa.ch
Dr Pierre-Alain Buchard, Médecin-Chef Tel. 027 603 2050

DEMANDE D'ANALYSE ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA
Tel. 0848 603 603