

AC ANTI-PROTEINES OU PEPTIDES CITRULLINES (ANTI ACPA)

DEFINITION

En 1968, étaient découverts des « facteurs anti-périmucléaires » en IF sur cellules buccales humaines chez des sujets ayant des symptômes de polyarthrite rhumatoïde (PR). En 1979, étaient mis en évidence des Ac anti-kératine en IF sur œsophage de rat, ayant une sensibilité de 50 – 60 % et une spécificité de 95 % pour la PR. En 1990, il était démontré que les Ac anti-kératine reconnaissent en réalité des molécules de filagrine et en 1998, une équipe hollandaise montrait que les épitopes reconnus sur les protéines de filagrine étaient des résidus de citrulline. A partir de 1999, ont été produits successivement des Ag synthétiques présentant des résidus citrullinés : peptides citrullinés cyclisés = CCP1 (1999), filagrine de rat recombinante citrullinée *in vitro*, peptides citrullinés cyclisés = CCP2 (2002) qui sont un mélange de peptides citrullinés et cyclisés (pas d'homologie avec la filagrine), vimentine mutée citrullinée (2005), puis CCP3 (nouveau peptide synthétique, 2005).

BIOPATHOLOGIE ET INDICATIONS DU DOSAGE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez l'adulte. Sa prévalence en France est d'environ 0,3 % (supérieure dans le sud-est) et son incidence, de 8,8 nouveau cas / 100 000 habitants / an. Elle atteint 4 femmes pour un homme et débute généralement entre 45 et 65 ans.

Le diagnostic doit être le plus précoce possible car nous savons aujourd'hui qu'un traitement de fond instauré tôt peut contrôler l'activité de la maladie et freiner l'atteinte structurale. La décision de mise en route de ce traitement repose sur le degré d'activité évalué par l'intensité du syndrome inflammatoire (VS, CRP), l'existence d'érosions osseuses initiales et la présence dans le sérum de facteur rhumatoïde (FR) et d'Ac anti-CCP (*Cyclic Citrullinated Peptide*) ou Ac anti-ACPA (*Anti-Citrullinated Protein Antibody*).

Les critères diagnostiques de la PR avaient initialement été établis par l'ACR en 1987 et ils ne prenaient en compte comme marqueurs biologiques, que la présence de FR. Ils ont été révisés en 2010 par les Collèges américains (ACR) et européens (EULAR) et incluent cette fois les Ac anti-ACPA (anti-protéines ou peptides citrullinés).

Ces critères s'adressent à des patients ayant au moins une synovite, qui ne serait pas expliquée par une autre pathologie.

Critères diagnostiques de la PR : ACR / EULAR 2010

Atteinte articulaire	Score
1 grosse articulation*	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
> 10 articulations dont au moins 1 petite	5

Marqueurs sérologiques
Facteurs rhumatoïdes (FR) et ACPA négatifs
FR ou ACPA faiblement** positifs
FR ou ACPA fortement*** positifs

Marqueurs de l'inflammation
VS et CRP normales
VS ou CRP anormales

Durée des symptômes
< 6 semaines
≥ 6 semaines

*grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles

**faiblement positif : > seuil mais < 3 x le seuil

***fortement positif : > 3 x le seuil

Une PR est diagnostiquée si le score est ≥ 6.

Les Ac anti-ACPA ont une bonne valeur prédictive de PR et ils peuvent apparaître avant les symptômes cliniques. Par ailleurs, ils sont un facteur de mauvais pronostic : le risque d'érosions est augmenté chez les patients ayant des Ac anti-ACPA au diagnostic. De plus, certaines études montrent une corrélation entre le titre d'anti-CCP au diagnostic et le développement d'érosions (à confirmer).

Dans le suivi de l'efficacité des traitements, l'intérêt des Ac anti-ACPA reste discuté et il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

Un très grand nombre de trousseaux sont actuellement disponibles, utilisant différents antigènes présentant tous des résidus citrullinés. Le choix est fondé sur les performances diagnostiques.

Ac anti-peptides citrullinés (Ag CCP1, CCP2, CCP3)

- Anti-CCP1 : non recommandés (pas assez sensibles).

- Anti-CCP2 : toutes les trousseaux « CCP2 » utilisent le même antigène « de référence » (brevet détenu par Euro-Diagnostica). Les performances sont +/- équivalentes selon les trousseaux, bien qu'elles utilisent un

antigène identique. De fait, il existe un problème de standardisation et les résultats quantitatifs ne sont pas comparables d'une technique à l'autre (seuils différents).

- Anti-CCP3 : les études montrent peu d'intérêt supplémentaire par rapport aux anti-CCP2 ; ils seraient toutefois plus sensibles que les anti-CCP2.

Ac anti-protéines citrullinées : anti-vimentine citrullinée (anti-VMC) : moins sensibles que les anti-CCP2, leur valeur pronostique serait meilleure.

Le choix d'une technique se fait aussi en fonction de la praticabilité et du coût, selon les automates disponibles et la volumétrie. Attention, la nomenclature est équivoque : elle cite la « recherche d'Ac anti-peptides cycliques citrullinés » et non de protéines... *Quid* des anti-VMC ?

INTERPRETATION

Les tests détectant les Ac anti-ACPA ont une très bonne spécificité (> 90 %, meilleure que celle des FR) et leur sensibilité augmente avec l'évolution de la maladie : équivalente à celle des FR en début de maladie (comprise entre 41 et 71 %), légèrement meilleure dans les PR établies (de 50 à 88 %). Attention au risque de faux négatifs en début de maladie.

NB : les Ac anti-kératine, longtemps considérés comme « les marqueurs de la PR », ne sont plus recommandés (HAS 2007) : leur sensibilité est insuffisante et ils ne sont plus remboursés. Ils doivent être remplacés par les Ac anti-ACPA, très spécifiques et sensibles, précoce, indépendants des FR, prédictifs des formes agressives, automatisables et inscrits à la NABM, côtés B 60. Un résultat quantitatatif doit être rendu.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Vincent C., Nogueira L., Chapuy-Regaud S., Clavel C., Moinard N., Sebag M., Serre G., *Auto-anticorps anti-protéines « citrullinées » dans la polyarthrite rhumatoïde*, Biotribune, 2003; 7; 30-33.
- Les Auto-Anticorps 2003-2004, Cédérom réalisé par Monier J.C., Auger C., Fabien N.
- Humbel R.L., *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*, collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2e Ed, 1997.
- Emile C., d'après une communication de Le Cam S. *Marqueurs biologiques de la polyarthrite rhumatoïde : quoi de neuf en 2011 ? Carnet du biologiste Auto-immunité n°18, sept 2011 :7-10. Biomnis Ed.*