

## Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) : intérêt diagnostique et pronostique dans la polyarthrite rhumatoïde

### *Anti-CCP antibody test : diagnostic and pronostic values in rheumatoid arthritis*

**L. Tant et S. Steinfeld**

Service de Rhumatologie, Hôpital Erasme

#### RESUME

*La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune dont le diagnostic est basé à la fois sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques. L'évolution de la maladie se caractérise par l'apparition d'érosions osseuses et de déformations articulaires progressives touchant les petites articulations et limitant leur mobilité fonctionnelle. Seul le facteur rhumatoïde est repris actuellement comme facteur biologique parmi les critères diagnostiques reconnus, malgré ses faibles taux de sensibilité et de spécificité. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) sont dirigés contre des isoformes citrullinées de certains épitopes de la filaggrine. Leurs taux de sensibilité et de spécificité atteignent respectivement 80 et 99 %. Leur présence est corrélée au degré d'activité de la maladie et au développement d'érosions. Ils permettent l'identification et, dès lors, un traitement précoce des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, constituant actuellement une priorité dans la prise en charge de ces patients.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 95-8*

#### ABSTRACT

*Rheumatoid arthritis is an auto-immune disorder which diagnosis is based on clinical, radiological and biological criteria. Disease progression is characterized by appearance of bone erosions and progressive articular deformations which attenuate functional mobility. Only rheumatoid factor is actually considered as biological factor among recognized diagnostical criteria despite its weak sensibility and specificity rates. Anti-cyclic citrullinated peptides antibodies are directed toward citrullinated isoforms of some filaggrin's epitopes. Their sensitivity and specificity reach respectively 80 and 99 %. Their presence is correlated to disease activity and to bone erosions development. They allow early identification and treatment of rheumatoid arthritis affected patients which is actually considered as a priority.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 95-8*

*Key words : anti-cyclic citrullinated peptide, anti-keratin antibodies, rheumatoid factor*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire, auto-immune, chronique caractérisée par des érosions osseuses progressives et une destruction des cartilages articulaires. C'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent ; sa prévalence est estimée à 0,8-1 % de la population générale. En l'absence de traitement, son évolution se caractérise par la survenue de déformations articulaires sévères et douloureuses touchant surtout les mains et les pieds avec une impotence fonctionnelle croissante. De plus, la qualité de vie des malades est altérée de manière progressive et sévère.

Le diagnostic de la PR est basé sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques, tels qu'ils sont définis par l'*American College of Rheumatology*<sup>1</sup> (Tableau 1). La recherche des facteurs rhumatoïdes (FR) dans le sérum est le seul critère biologique retenu parmi ces critères diagnostiques. Cependant, ces marqueurs biologiques présentent de nombreux inconvénients tels :

- un défaut de spécificité : on les retrouve dans d'autres maladies auto-immunes, mais aussi dans des maladies infectieuses et des hémopathies malignes voire encore dans des situations normales ;

<b>Tableau 1 : Critères de l'American Rheumatism Association pour la polyarthrite rhumatoïde (1987) (d'après la référence 1).</b>
Les 4 premiers critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde nécessite la présence d'au moins 4 critères sur 7.
<b>1. Raideur matinale</b> Articulaire et périarticulaire, durant au moins une heure
<b>2. Arthrite touchant 3 groupes articulaires ou plus</b> Gonflement articulaire touchant simultanément trois groupes d'articulations parmi les quatorze groupes suivants : interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes (l'atteinte droite ou gauche constituant deux groupes différents)
<b>3. Arthrite touchant les articulations des mains</b> Gonflement d'au moins une articulation parmi poignets, métacarpophalangiennes, ou interphalangiennes proximales
<b>4. Arthrites symétriques</b> Atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires bilatéralement
<b>5. Présence de nodules rhumatoïdes</b> Présence de nodules sous-cutanés en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension ou des régions périarticulaires
<b>6. Facteur rhumatoïde sérique</b> Mise en évidence d'une concentration plasmatique en facteur rhumatoïde anormalement élevée par une méthode donnant des résultats positifs chez moins de 5 % des sujets d'une population témoin non atteinte
<b>7. Modifications radiologiques</b> Présence d'érosions ou décalcifications osseuses typiques sur des radiographies de face des mains et des poignets

- un défaut de sensibilité : plus particulièrement dans les PR débutantes, dans lesquelles le FR est souvent absent durant la première année d'évolution de la maladie.

Dans le but de limiter ces inconvénients, d'autres marqueurs biologiques ont trouvé leur place dans l'approche diagnostique de la PR tels que les anticorps anti-kératine (AKA) ou anti-périnucléaires (APF) qui sont classiquement recherchés par immunofluorescence indirecte respectivement sur coupe d'œsophage de rat ou de muqueuse buccale humaine. Cependant cette méthode présente de nombreux problèmes de standardisation liés au substrat et à la subjectivité de la lecture qui limitent ainsi son utilisation en clinique quotidienne. Ces 2 auto-anticorps appartiennent à la famille des anticorps anti-filaggrine, c'est-à-dire qu'ils reconnaissent des épitopes différents présents sur la filaggrine épidermique humaine. La filaggrine est formée au sein des cellules épithéliales au cours de leur différenciation. Au cours de ce processus, une modification post-traductionnelle conduit à la formation de nouveaux épitopes immunogènes au sein de la filaggrine, suite à la conversion d'une partie des résidus arginine en citrulline sous l'action de l'enzyme peptidylarginine déiminase. Ceci a permis l'élaboration d'un nouveau test diagnostique qui repose sur la recherche d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) par une technique ELISA.

Le rôle des anticorps anti-filaggrine dans la pathogénie de l'arthrite rhumatoïde n'est pas clair. En effet, la présence de filaggrine dans les cellules synoviales n'a jamais été démontrée. Il semble que la production d'anticorps dirigés contre les épitopes citrullinés pourrait être secondaire à une réaction croisée avec la fibrine qui, elle aussi, porte des épitopes citrullinés. Des dépôts de fibrine portant ces épitopes ont été démontrés dans le tissu synovial inflammatoire de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, l'enzyme responsable de la citrullination pourrait être exprimée dans les cellules inflammatoires infiltrant la synoviale<sup>2,23</sup>.

L'intérêt essentiel des marqueurs biologiques dans la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de manière à pouvoir instaurer au plus vite un traitement efficace pour bloquer l'évolution de la maladie. Il va de soi que le marqueur biologique idéal devrait être présent dès l'instauration des symptômes, avoir une sélectivité et une spécificité de 100 % et, pourquoi pas, fluctuer en fonction de la maladie ou en réponse au traitement. La sensibilité est définie comme la probabilité d'un test positif chez un patient qui présente la maladie, alors que la spécificité est la probabilité d'un résultat négatif du test chez un patient qui ne présente pas la maladie. Cependant, au plan clinique, les valeurs prédictives d'un test (positive ou négative) sont beaucoup plus importantes. En effet, ici se pose la question de savoir quelle proportion de ceux qui ont un test positif auront/ont la maladie et vice versa.

## QUELLES SONT LES PERFORMANCES DE LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-CCP PAR ELISA ?

### Sensibilité

La sensibilité des anticorps anti-CCP de nouvelle génération par ELISA varie selon les auteurs de 70 à 80 %<sup>3</sup>. Ces discordances s'expliquent d'une part, par la sensibilité du réactif utilisé et d'autre part, par les populations de patients étudiées. En effet, la fréquence des anti-CCP positifs sera plus faible dans une population de PR très récentes sans facteur rhumatoïde (52-58 %) <sup>4-7</sup>.

### Spécificité

La spécificité des anticorps anti-CCP évaluée par rapport à des sujets sains est excellente ; elle est supérieure à 99 %<sup>8</sup>. Quand on intègre d'autres maladies auto-immunes au sein des groupes contrôles, un faible pourcentage de faux positifs est détecté<sup>8-10</sup>.

Les anticorps anti-CCP permettent d'aider à différencier la polyarthrite rhumatoïde des autres maladies auto-immunes et des maladies infectieuses associées à des arthrites comme l'hépatite C (Tableau 2).

**Tableau 2 : Incidence des FR et anticorps anti-CCP positifs (d'après les références 8, 10-14).**

Maladie	FR (%)	Anti-CCP (%)
Sujets sains < 50 ans	< 5	1
Sujets sains < 70 ans	10-50	1
PR	70-90	± 70
Syndrome de Sjögren	75-95	1-8
Lupus érythémateux	15-35	1
Sclérodémie	20-30	3
Hépatite C • sans cryoglobulinémie • avec cryoglobulinémie	44 76	0 7
Infections	5-90	2

PR = polyarthrite rhumatoïde ; FR = facteur rhumatoïde ; anti-CCP = anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.

## INTERET DIAGNOSTIQUE / DIAGNOSTIC PRECOCE

L'identification précoce de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) est un objectif important en termes de santé publique. De fait, l'instauration précoce d'un traitement actif et efficace est devenue une priorité.

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés et le facteur rhumatoïde peuvent précéder l'installation clinique de la PR de plusieurs années<sup>15</sup>. En effet, Nielen et coll. ont réalisé des séries de dosages de FR et anti-CCP chez 79 patients qui présentaient une PR mais surtout qui étaient des donneurs de sang réguliers. Ils ont ainsi détecté des anticorps anti-CCP chez 41 % de ces patients jusqu'à 14 ans avant l'apparition des premiers symptômes (temps moyen : 4,8 ans). Les FR eux, étaient détectés chez 28 % des patients 10 ans (temps moyen : 2 ans) avant l'apparition des symptômes. En d'autres termes, près de la moitié des malades avaient un FR positif et/ou des anticorps anti-CCP détectables 3 ans avant la première apparition des symptômes<sup>15</sup>.

Tout récemment, Raza et coll.<sup>16</sup> ont étudié la valeur prédictive des anti-CCP chez 124 patients qui présentaient une arthrite inflammatoire très précoce (d'une durée < 3 mois). Ils ont ainsi démontré que la combinaison des anti-CCP et du FR avait chez ces malades une spécificité, une valeur prédictive positive (VPP), une sensibilité et une valeur prédictive négative (VPN) pour le diagnostic de PR de 100 %, 100 %, 58 % et 88 % respectivement. La présence d'anti-CCP seuls donnait les valeurs suivantes : 99 %, 94 %, 63 % et 63 % respectivement.

## INTERET PRONOSTIQUE

Ces dernières années ont été riches en travaux visant à définir la valeur pronostique des anticorps anti-

CCP dans la PR<sup>9,17-22</sup>. Ces études démontrent une corrélation entre la présence des anticorps anti-CCP et la sévérité des érosions osseuses, ainsi qu'avec une activité de la maladie plus importante. D'autre part, la présence précoce des anti-CCP est significativement associée à des signes radiologiques dans le suivi de la maladie.

De nombreuses questions restent encore en suspens concernant ces anticorps. Leur présence très précoce voire avant l'apparition des premiers symptômes est compatible avec le rôle de plus en plus évoqué des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie. Des protéines citrullinées ont été mises en évidence dans la synoviale rhumatoïde et des anti-CCP sont produits localement, leur signification et leur rôle dans le déclenchement de la maladie restent un sujet très controversé<sup>23,24</sup>. Le titre de ces anticorps anti-CCP pourrait être également un élément important pour évaluer les patients à haut risque (maladie très agressive). Divers travaux étudient la modulation du titre de ces anticorps en réponse au traitement

En conclusion, la recherche des anticorps anti-CCP doit être effectuée devant toute arthrite inflammatoire, surtout si l'on suspecte une arthrite rhumatoïde. De plus, la découverte de ces anti-CCP est un signe de très haute suspicion de polyarthrite rhumatoïde avec des risques non négligeables d'érosions articulaires. Enfin, si la recherche de ces anti-CCP s'avère négative malgré une suspicion clinique, il est recommandé de les contrôler 3 à 6 mois plus tard.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA *et al* : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24
2. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ : Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 273-81
3. Zendman AJ, Vossenaar ER, van Venrooij WJ : Autoantibodies to citrullinated (poly)peptides : a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2004 ; 37 : 295-9
4. van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW *et al* : The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 : 689-97
5. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A *et al* : Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000 ; 2 : 236-43
6. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA *et al* : The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1831-5
7. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L *et al* : Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 427-30
8. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA *et al* : The diagnostic

properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 155-63

9. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA : The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1691-5
10. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P *et al* : Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 114-7
11. Griesmacher A, Peichl P : Autoantibodies associated with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med* 2001 ; 39 : 189-208
12. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ : Use of anti-citrullinated peptide and anti-Ra33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 67-8
13. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR : Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2305-8
14. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G *et al* : Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004 ; 6 : R137-41
15. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW *et al* : Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 380-6
16. Raza K, Breese M, Nightingale P *et al* : Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 231-8
17. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA : Diagnostic tests for rheumatoid arthritis : comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002 ; 41 : 809-14
18. Meyer O, Labarre C, Dougados M *et al* : Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for

predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 120-6

19. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA *et al* : Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3776-82
20. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T : Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1085-9
21. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B, BARFOT Study Group : Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice : role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1090-5
22. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K : Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1079-84
23. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E *et al* : The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001 ; 166 : 4177-84
24. Baeten D, Peene I, Union A *et al* : Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium : relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2255-62

**Correspondance et tirés à part :**

S. STEINFELD  
Hôpital Erasme  
Service de Rhumatologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 3 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 26 juillet 2005.