

Intérêt des anticorps anti-citrulline dans la polyarthrite rhumatoïde

P. Le Goff, A. Saraux (Brest)

Les anticorps antipérucléaires (APN) et les anticorps antikératine (AK) ont prouvé leur valeur dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les APN sont des marqueurs plus sensibles (75%) mais moins spécifiques (92%) que les AK (sensibilité de 50% et spécificité de 99%). Curieusement, ces auto-anticorps, spécifiques d'une maladie de la synoviale essentiellement, sont dirigés contre des antigènes épithéliaux malpighiens. En fait, les APN et les AK font partie d'une même famille d'auto-anticorps spécifiques de la PR, les anticorps antifilaggrine (AFA). Il en est probablement de même pour les anticorps anti-Sa dont la sensibilité est de 43% et la spécificité de 99% pour la PR. Toutes les formes moléculaires de (pro) filaggrine sont déiminées, c'est-à-dire porteuses d'une modification post-traductionnelle due à l'action d'une enzyme qui transforme dans la protéine cible les résidus arginyl (arginines) en résidus citrullyl (citrulline). Il a été démontré que le résidu citrullyl est un constituant obligatoire des épitopes reconnus par les AFA. L'identification des (pro) filaggrines humaine et murine comme cibles des AFA a permis de développer de nouveaux tests pour leur détection par immunotransfert et plus récemment par Elisa. Ces tests utilisent soit des (pro) filaggrines naturelles extraites des tissus épithéliaux cibles, soit des filaggrines recombinantes humaines ou murines déiminées *in vitro*, soit des peptides synthétiques citrullines dérivés de séquences de filaggrine humaine et éventuellement modifiés. Le test le plus performant serait le test Elisa qui utilise de la filaggrine recombinante déiminée *in vitro* (Vincent et al.).

Valeur diagnostique : le diagnostic de PR repose encore essentiellement sur des données cliniques, mais il reste difficile au début de l'évolution. La découverte d'un marqueur biologique sensible et spécifique de la maladie serait précieuse. La valeur diagnostique des AFA pour la PR est reconnue, mais elle reste insuffisante. Les APN sont présents dans 27 à 38% des PR récentes, mais dans seulement 13% des PR de moins de 4 mois d'évolution (Vittecoq et al.). Les AK sont positifs dans 37 à 59% des PR dans leur ensemble, mais plus rarement dans les formes récentes même s'ils sont parfois présents, comme les APN, avant le début clinique de la maladie. Les tests Elisa qui utilisent des peptides cycliques citrullines (CCP) sont positifs dans 52% (Van Jaarsveld et al.) à 57% (Meyer et al.) des PR récentes. Ils sont rarement positifs dans les vascularites associées aux ANCA et aux facteurs rhumatoïdes (FR) IgM (Cohen Tervaert et al.) à l'exception de la maladie de Wegener, ce qui est fâcheux au début de la maladie. Ils ne sont positifs que dans 2% des arthrites chroniques juvéniles (Avcin et al.) alors que les APN et les AK y sont retrouvés dans 0 à 53% des cas de la littérature. Dans un système LIA (line immuno assay) utilisant trois substrats antigéniques (deux peptides synthétiques et une filaggrine citrullinée recombinante), les résultats ont été identiques pour la spécificité (98%) et voisins pour la sensibilité et la valeur prédictive positive en utilisant les trois antigènes ou seulement les deux peptides synthétiques ; de plus, ce test était positif dans 37% des PR séronégatives pour le FR (Union et al.).

En fait, la valeur diagnostique des anti-CCP par Elisa est augmentée par leur combinaison avec les autres tests utiles pour le diagnostic de PR = FR IgM, AK de type IgG et test au latex. Nous avons montré que les anti-CCP, les APN et les AK de type IgG n'étaient pas parfaitement corrélés entre eux (coefficients de corrélation entre 0,5 et 0,6) (Saraux et al.).

Valeur pronostique : les APN ont déjà démontré une valeur pronostique dans des cohortes de PR anciennes (Munos-Fernandes et al., Westgeest et al.) et dans une étude comparant des PR destructrices et non-destructrices (Combe et al.). En revanche, les AK ne semblent pas avoir de valeur prédictive des altérations radiologiques (Paimela et al., Forslind et al., Meyer et al.), ce qui pourrait s'expliquer par la faible prévalence des AK au début des PR. L'étude de la valeur pronostique des anticorps anti-CCP dans des cohortes prospectives de PR débutantes est récente (Van Jaarsveld et al., Kroot et al., Meyer et al.). L'étude de Meyer et al. démontre que le pourcentage des PR dont les lésions radiologiques ont progressé après cinq ans d'évolution est significativement supérieur dans les PR avant anti-CCP au départ de l'étude que dans les PR sans anti-CCP ; il en est de même pour les PR avec APN. De plus, les scores radiologiques étaient significativement plus élevés au départ de l'étude dans les PR avec anti-CCP ou avec APN.

En comparant des PR séropositives avec et sans APN, les auteurs ont observé que les PR avec APN avaient des scores plus élevés que ceux des PR sans APN à la fois au départ de l'étude et après 3 et 5 ans d'évolution. De même, les PR séronégatives pour le FR mais avec anti-CCP étaient plus détruites que les PR séropositives pour le FR mais dépourvues d'anti-CCP. De plus, les PR séronégatives pour le FR mais avec des anti-CCP avaient des scores radiologiques plus élevés que ceux des PR séronégatives

pour le FR et sans anti-CCP. Bien que cette dernière donnée n'ait pas été confirmée par Kroot et al., ces faits suggèrent que les anti-CCP par Elisa ou les APN au début de la maladie peuvent être de meilleurs critères prédictifs d'une altération radiologique que les FR IgM dont la valeur pronostique péjorative est admise par la plupart des auteurs.

Valeur étiopathogénique : jusqu'à présent l'hypothèse immunopathogénique prédominante pour la PR est celle d'une auto-immunité médiée par les cellules T et dirigée contre un antigène articulaire, mais ni les clones de cellules T spécifiques ni l'auto-antigène cible n'ont pu être identifiés. Depuis peu on fait jouer un rôle de plus en plus important aux cellules B dans la physiopathologie de la PR comme dans celle du lupus. De plus l'équipe de G. Serre a démontré l'existence d'une réaction croisée des AFA vis-à-vis d'un antigène déiminé présent dans le tissu synovial rhumatoïde. Il n'existe en effet dans ce tissu aucune protéine apparentée à la (pro) filaggrine par sa séquence primaire, mais il existe en revanche plusieurs types de protéines déiminées, notamment les chaînes a et b de la fibrine, qui constituent la cible majeure des AFA qui seraient ainsi des auto-anticorps antifibrine déiminée produits par des plasmocytes du tissu synovial rhumatoïde. Leur réaction avec l'auto-antigène spécifique jouerait un rôle majeur dans l'auto-entretien de la maladie dont l'induction pourrait être due aux cellules T, comme tend à le démontrer un modèle murin d'arthrite créé récemment. Il reste à démontrer que la fibrine déiminée est immunogène et que l'immunité antifibrine déiminée est arthritogène pour pouvoir incriminer une auto-immunité B antifibrine déiminée dans l'étiopathogénie de la PR.