



Utilité des anticorps antiprotéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde

Rev Med Suisse 2005; I : 674-85

S. Bas

Dr Sylvette Bas
Service de rhumatologie
Département de médecine interne
HUG – Hôpital Beau-Séjour
1211 Genève 14
Sylvette.Bas@hcuge.ch

Usefulness of anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis
Rheumatoid factors were the first biological markers used in diagnosis of rheumatoid arthritis. Their detection is rather sensitive but lack specificity. In contrast, anti-citrullinated protein antibody detection has recently been shown to have a reasonable sensitivity and a high diagnostic specificity. These auto-antibodies can be present early in the disease and predict erosive arthritis. Even if an improvement of sensitivity is desirable, the anti-citrullinated protein antibody detection meets many of the requirements of a useful serological marker for rheumatoid arthritis. Its prognostic potential may provide an indication for aggressive treatment. Consequently, incorporation of anti-citrullinated protein antibody positivity as an extra criteria would improve the accuracy of the American College of Rheumatology criteria, commonly used for disease classification.



Si les facteurs rhumatoïdes, marqueurs traditionnels de la polyarthrite rhumatoïde, sont des anticorps assez sensibles, ils ne sont pas très spécifiques. En revanche, les anticorps antiprotéines citrullinées sont récemment apparus comme ayant une sensibilité raisonnable et une spécificité élevée, une capacité à diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde de façon précoce et à prédire les formes les plus agressives de la maladie. Même si une sensibilité plus élevée serait souhaitable, la détection des anticorps antiprotéines citrullinées satisfait la plupart des exigences requises pour un bon marqueur sérologique de la polyarthrite rhumatoïde. Leur valeur pronostique constitue une indication pour un traitement agressif. En conséquence, leur addition aux critères de l'American College of Rheumatology permettrait d'améliorer les performances de ces critères de classification.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des causes les plus communes de maladie auto-immune humaine systémique. Elle affecte 0,5 à 1% de la population.¹ Elle est caractérisée par une inflammation du tissu synovial et la formation d'un pannus qui est capable de détruire le cartilage adjacent et l'os. L'évolution de la maladie est très variable, allant d'une arthrite peu sévère et limitée à une inflammation progressant rapidement et pouvant entraîner des déformations invalidantes.

Le diagnostic de la PR repose essentiellement sur des manifestations cliniques présentes aussi dans d'autres arthrites inflammatoires. Un test diagnostique sensible et très spécifique pouvant également prédire la progression de la maladie au moment de ses premières manifestations serait d'une grande utilité. En effet, de nombreux travaux ont montré que les érosions interviennent généralement au cours des deux premières années et qu'une intervention thérapeutique appropriée introduite précocement conduit à un meilleur contrôle de la maladie et à une réduction de la sévérité des atteintes articulaires.² Cependant, ces traitements ne sont justifiés que lorsque les rapports risque/bénéfice et coût/efficacité sont favorables. Il est donc important de pouvoir déterminer dès l'apparition des premiers symptômes quels sont les patients présentant des risques de développement de maladie sévère et érosive.

AUTO-ANTICORPS SÉRIQUES PRÉSENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le sérum des patients atteints de PR renferme des auto-anticorps dirigés contre beaucoup d'auto-antigènes, mais la plupart d'entre eux ne sont pas spécifiques de la maladie. La présence de facteurs rhumatoïdes (FR) constitue un des sept critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) pour la PR. Cependant, si les FR sont des anticorps assez sensibles ils ne sont pas très spécifiques puisqu'ils sont présents dans d'autres maladies rhumatismales ou inflammatoires (en particulier dans d'autres types d'arthrites mimant la PR), dans



certaines infections et chez une partie de la population en bonne santé, en particulier chez les gens âgés.

Parmi plusieurs candidats étudiés au cours de ces dernières années, les anticorps antiprotéines citrullinées sont apparus comme étant les plus prometteurs car ils possèdent une spécificité élevée, une capacité à diagnostiquer la PR de façon précoce et à prédire les formes les plus agressives de la maladie.

LES ANTICORPS ANTIPROTÉINES CITRULLINÉES

Leur première description date de 1964 (tableau 1).³⁻⁷

La désimination est la transformation enzymatique des résidus arginine, basiques, en résidus citrulline, neutres, sous l'action d'une peptidyl-arginine désiminase (PAD) (figure 1).⁸

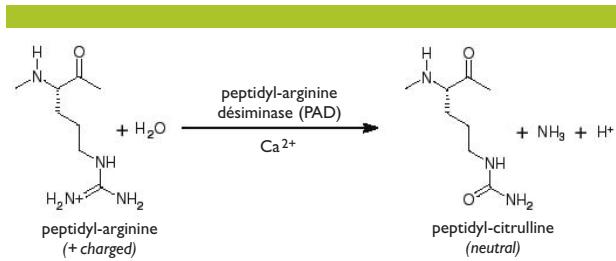


Figure 1. Réaction de désimination

Selon⁸

Il a été clairement montré que les épitopes reconnus par les anticorps antifilaggrine comportent des résidus citrulline présents dans le contexte de certaines séquences peptides spécifiques.⁹ La réponse des sera de patients atteints de PR est largement polyclonale, présentant une grande variété de réactivités vis-à-vis de différents peptides citrullinés.⁶

PROPRIÉTÉS DIAGNOSTIQUES DES ANTICORPS ANTIPROTÉINES CITRULLINÉES DÉTECTÉS À L'AIDE DES TESTS COMMERCIAUX : SENSIBILITÉ RAISONNABLE ET SPÉCIFICITÉ ÉLEVÉE

Un premier test a été commercialisé par Euro-Diagnostica (Arnhem, Pays-Bas). Il s'agissait d'une méthode immuno-enzymatique en phase solide (ELISA) utilisant un simple peptide cyclique citrulliné (CCP1) comme antigène. Ce peptide avait été sélectionné à partir de différents peptides synthétiques dérivés de la filaggrine humaine puis citrullinés. Il s'agissait d'un peptide cyclique, structure dans laquelle le résidu citrulline est exposé de façon optimale pour la liaison avec l'anticorps (figure 2).⁷

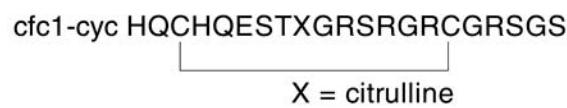


Figure 2. Peptide cyclique citrulliné (CCP1)

Selon⁷

Si la sensibilité de détection des anticorps anti-CCP1 variait considérablement d'une étude à l'autre (de 41 à 68%), la spécificité demeurait élevée dans toutes les études (de 90 à 98%) et supérieure à celle des FR (tableau 2).^{7,10-15}

La sensibilité relativement faible du test anti-CCP1 (inférieure à la sensibilité de détection des FR) a conduit au développement d'un second test (anti-CCP2) commercialisé par Euro-Diagnostica, Axis-Shield et INOVA. Les antigènes sont de nouveaux peptides cycliques citrullinés n'ayant aucune homologie avec la filaggrine ou avec d'autres protéines connues mais sélectionnées d'après leur réactivité avec des sera de patients atteints de PR (tableau 3).^{8,16}

Tableau 1. Histoire des anticorps antiprotéines citrullinées

*: la filaggrine est une protéine impliquée dans l'agrégation des filaments de cytokératine au cours de la kératinisation de l'épiderme (en anglais *filaggrin*: Filament AGGRegating protein).

**: désimination post-traductionnelle des résidus arginine.

Principales étapes	Substrats antigéniques	Type d'essai	Références
Description du facteur antipérinucléaire	Granules entourant le noyau des cellules superficielles de la muqueuse buccale humaine	Immunofluorescence indirecte	³
Description des anticorps antikératine (AKA)	Stratum corneum de l'œsophage de rat	Immunofluorescence indirecte	⁴
Facteur antipérinucléaire et AKA sont tous des anticorps antifilaggrine	Pro(filaggrine*) présente dans les épithéliums squameux stratifiés	Immunoblot	⁵
Importance de la citrullination** des épitopes	Peptides citrullinés	ELISA	⁶
Développement du test anti-CCP1 (CCP = cyclic citrullinated peptide)	Peptide cyclique citrulliné	ELISA	⁷



Tableau 2. Valeur diagnostique comparée des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP1

Sensibilité		Spécificité		Durée moyenne de la maladie	Références
Facteurs rhumatoïdes	Anticorps anti-CCP1	Facteurs rhumatoïdes	Anticorps anti-CCP1		
61%	52%			3,2 ans	10
66%	41%	87%	91%	< 1 an	11
54% (FR IgM)	48%	91% (FR IgM)	96%	5 mois	7
	68%		98%	non déterminée	7
80% (FR IgM)	66%			< 1 an	12
62%	41%	84%	98%	non déterminée	13
48% (FR IgM)	42%			< 2 ans	14
73% (FR IgM)	56%	82% (FR IgM)	90%	non déterminée	15

Tableau 3. Valeur diagnostique comparée des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP2

Sensibilité		Spécificité		Références
Facteurs rhumatoïdes IgM	Anticorps anti-CCP2	Facteurs rhumatoïdes IgM	Anticorps anti-CCP2	
66%	64%	82%	97%	16
74%	77%	78%	97%	8

La sensibilité de ce nouveau test apparaît proche de celle des FR IgM avec une spécificité qui demeure élevée.^{8,16} Une étude récente a montré l'utilité de la détection des anticorps anti-CCP2 chez les patients sans FR suspectés d'avoir une PR avec une positivité observée chez 38% d'entre eux.¹⁶

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les anticorps anti-CCP peuvent aider à différencier la polyarthrite rhumatoïde des autres connectivites

Les manifestations cliniques des connectivites telles que le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique, les myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite) ou la sclérodermie peuvent être très proches de celles de la PR avec la présence fréquente d'une polyarthrite. Dans le syndrome primaire de Sjögren, la prévalence des FR est la même que dans la PR. Il convient donc de les différencier (tableau 4).^{8,17-19}

Les anticorps anti-CCP peuvent aider à différencier la polyarthrite rhumatoïde d'une arthrite associée à une infection par le virus de l'hépatite C

Les problèmes articulaires sont une complication fréquente d'une infection par le virus de l'hépatite C et lors-

qu'ils prennent la forme d'une polyarthrite symétrique, il peut être difficile de différencier ce type d'infection d'une PR, d'autant plus que la prévalence des FR peut être élevée (tableau 5).^{20,21}

DÉTECTION EN PHASE PRÉCLINIQUE : LES ANTICORPS ANTI-CCP PEUVENT ÊTRE PRÉSENTS LONGTEMPS AVANT L'APPARITION DES PREMIERS SIGNES CLINIQUES DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Des études ont été effectuées sur des patients atteints de PR et ayant été donneurs de sang avant le développement de leur maladie, ce qui a permis la recherche d'anticorps anti-CCP sur d'anciens prélèvements congelés.

Une étude portant sur 79 patients a montré qu'il était possible de détecter des anticorps anti-CCP1 chez 41% d'entre eux jusqu'à quatorze ans avant l'apparition des premiers symptômes d'arthrite (temps médian : 4,8 années) alors que les FR IgM ne pouvaient être détectés que chez 28% d'entre eux et jusqu'à dix ans avant l'apparition des premiers symptômes (temps médian : deux années).²² Une autre étude portant sur 83 patients a montré la présence d'anticorps anti-CCP2 chez 52% d'entre eux, une année et demie avant l'apparition des premiers symptômes d'arthrite alors qu'au même moment les FR IgM n'étaient détectés que chez 30% d'entre eux.²³



Tableau 4. Anticorps anti-CCP et connectivites autres que la polyarthrite rhumatoïde

	Facteurs rhumatoïdes	Anticorps anti-CCP	Références
Différentes connectivites autres que la PR	38% (RFIgM)	5% (anti-CCP2)	8
Polymyosite/dermatomyosite	5-10%	0% (anti-CCP1)	17
Sclérose systémique	20-30%	3% (anti-CCP1)	17
Syndrome primaire de Sjögren	75-95% 59% (RFIgM)	1% (anti-CCP1) 8% (anti-CCP2)	17 18
Lupus érythémateux systémique	15-35% maladie érosive maladie non érosive	1% (anti-CCP1) 20% (anti-CCP1) 0,5% (anti-CCP1)	17 19 19

Tableau 5. Anticorps anti-CCP et arthrite associée à une infection par le virus de l'hépatite C

	Facteurs rhumatoïdes	Anticorps anti-CCP2	Références
Patients sans cryoglobulinémie	44%	0%	20
Patients avec cryoglobulinémie (62% présentant des symptômes d'arthrite)	76%	7% (taux légèrement supérieurs au seuil de positivité)	20
Patients sans problème articulaire	10%	0%	21
Patients avec problème articulaire	38%	0%	21
Patients infectés par le virus de l'hépatite C avec PR		60%	21

La détection des anticorps anti-CCP peut donc être particulièrement utile dans le diagnostic précoce de la PR.

INTÉRÊT PRONOSTIQUE : LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTI-CCP EST ASSOCIÉE À DES MALADIES ÉVOLUANT DE MANIÈRE PLUS SÉVÈRE ET PRÉSENTANT PLUS D'ÉROSIONS

Lors d'une étude transversale sur 129 patients, nous avons pu montrer que la sévérité des érosions, déterminée selon le score de Larsen, était significativement corrélée avec la présence d'anticorps anti-CCP1.²⁴ Vallbrach et coll. ont éga-

lement montré que les patients ayant une activité élevée de la maladie ou des atteintes articulaires importantes avaient plus souvent des anticorps anti-CCP2 que des RFIgM.¹⁶

De nombreuses études longitudinales ont également été effectuées. Ainsi, au cours d'un suivi de trois ans avec évaluation régulière de différents paramètres d'activité, Kastbom et coll. ont montré que les patients ayant des anticorps anti-CCP2 avaient une activité plus élevée que ceux n'ayant pas ces anticorps (tableau 6).²⁵

Plusieurs études ont montré que la présence d'anticorps anti-CCP lors de la première visite, c'est-à-dire généralement moins d'un an après le début des symptômes,

Tableau 6. Activité de la maladie et présence d'anticorps anti-CCP2 au cours d'un suivi de trois ans
Selon²⁵

Durée du suivi	Valeurs de p quand les patients avec anticorps ont une activité significativement plus élevée que celle des patients sans anticorps anti-CCP2				
	Vitesse de sédimentation	Protéine C réactive	Disease Activity Score (DAS) 28	Nombre d'articulations gonflées	Evaluation de l'activité de la maladie selon le médecin
0 mois	<0,05				<0,05
6 mois	<0,01	<0,001			<0,05
12 mois	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,05
24 mois	<0,01	<0,01		<0,05	<0,05
36 mois	<0,05			<0,01	



Tableau 7. Valeur pronostique comparée des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP

Durée de la maladie lors de la première visite	Durée du suivi	Anticorps présentant la meilleure association entre une positivité en début de maladie et la présence de signes radiologiques d'érosions articulaires au moment du suivi	Références
non indiquée	2 ans	FR IgM = anti-CCPI	7
< 2 ans	2 ans	FR IgM < anti-CCPI	14,26
< 1 an	3 ans	FR < anti-CCPI	10
< 1 an	3 ans	FR < anti-CCP2	28
< 1 an	5 ans	FR < anti-CCPI	27
< 1 an	6 ans	FR IgM > anti-CCPI	12
< 1 an	8 ans	FR IgM < anti-CCPI	15

était significativement associée avec des signes radiologiques d'érosions articulaires au moment du suivi. La plupart de ces études montrent également une valeur pronostique supérieure des anti-CCP comparée à celle des FR (tableau 7).^{7,10,12,14,15,26-28}

Enfin, Visser et coll. ont montré que l'utilisation de sept critères diagnostiques incluant la présence d'anticorps anti-CCP (durée des symptômes lors de la première visite, raideur matinale d'au moins une heure, arthrite affectant au moins trois articulations, compression bilatérale des articulations métatarsophalangiennes, présence de FR IgM, présence d'anticorps anti-CCP, présence d'atteinte articulaire sur les radiographies des mains ou des pieds) lors de la première visite avait une valeur discriminante supérieure à celle des critères de classification de l'ACR et permettait de classer les arthrites en self-limitante, persistante non érosive ou persistante érosive.²⁹

S'il faut se rappeler que la présence d'anticorps anti-CCP constitue un important facteur de prédiction de signes radiologiques d'érosions, il faut être conscient qu'il existe d'autres facteurs de prédiction (vitesse de sédimentation ou taux de protéine C-réactive élevés, présence de FR, âge, sexe masculin) et qu'un nombre substantiel de patients avec des anticorps anti-CCP ne présentent pas de signes radiologiques d'érosions dans un futur proche.²⁸

En conclusion, même si une sensibilité plus élevée serait souhaitable, la détection des anticorps anti-CCP satisfait la plupart des exigences requises pour un bon marqueur sérologique de la PR. Les anticorps anti-CCP présentent une spécificité élevée, peuvent être détectés précocement et chez des patients séronégatifs. Leur valeur pronostique constitue une indication pour un traitement agressif. En conséquence, leur addition aux critères de l'ACR permettrait d'améliorer les performances de ces critères de classification.

IMPLICATION POSSIBLE DES ANTICORPS ANTIPROTÉINES CITRULLINÉES DANS LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE CONDUISANT À LA CHRONICITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le rôle des anticorps antiprotéines citrullinées est inconnu. Cependant, leur grande spécificité diagnostique pour

la PR pose le problème d'une relation étiopathogénétique.

Les anticorps antiprotéines citrullinées et des protéines citrullinées sont présents dans l'articulation rhumatoïde

Les anticorps antiprotéines citrullinées sont synthétisés et sécrétés localement par les plasmocytes du pannus rhumatoïde^{30,31} et, dans ce tissu, leurs principales cibles sont des formes citrullinées des chaînes α et β de la fibrine.³² Des dépôts extracellulaires abondants de fibrine sont systématiquement retrouvés dans la membrane synoviale rhumatoïde,³³ leur présence résultant sans doute d'un déséquilibre entre coagulation et fibrinolyse.³⁴ La citrullination est due à la peptidyl-arginine désiminase (PAD) dont deux isotypes PAD 2 et PAD 4 sont présents respectivement dans les macrophages et les granulocytes et peuvent être libérés dans le milieu extracellulaire lors de la mort de ces cellules, mort fréquente au niveau du pannus rhumatoïde.³⁵

Un haplotype du gène codant pour la peptidyl-arginine désiminase 4 (PAD 4) est un gène de susceptibilité de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie multifactorielle et les facteurs de risque génétiques représenteraient environ 50% de l'étiologie.³⁶ Beaucoup de gènes pourraient être impliqués dans le développement de la PR mais jusqu'en 2003, le seul locus clairement identifié était le locus HLA-DRB comportant la séquence Q/R, K/R, R, A, A (dite épitope partagé) en position 70-74,¹ qui compte pour environ un tiers des facteurs génétiques impliqués.³⁷ Il a récemment été montré que le gène PAD 4 est polymorphe, qu'il existe deux allèles prédominants dont l'un associé à la PR. L'ARN messager de l'allèle associé est plus stable que celui de l'allèle non associé, ce qui aboutirait chez les sujets porteurs de cet allèle à une production plus importante d'enzyme, et donc de protéines citrullinées et des chances plus importantes de développer des anticorps antiprotéines citrullinées.³⁸

Relation possible entre certains haplotypes d'HLA-DR4 et la synthèse d'anticorps antiprotéines citrullinées

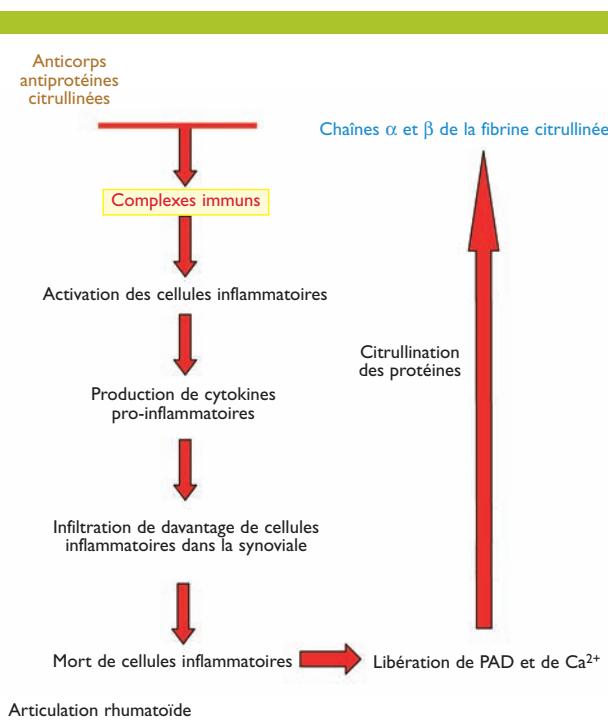


Figure 3. Mécanisme expliquant comment les anticorps antiprotéines citrullinées produits localement pourraient contribuer à perpétuer l'inflammation et la chronicité de l'arthrite

La synthèse d'anticorps antiprotéines citrullinées dans le tissu synovial rhumatoïde et l'existence d'une cible antigénique spécifique dans ce tissu constituent de forts arguments en faveur d'un rôle dans la physiopathologie de la PR. Toutefois, la présence de fibrine citrullinée a également été observée dans le tissu synovial de patients

atteints d'autres formes d'arthropathies (arthrose, arthrite réactionnelle), mais sans la présence d'anticorps. De même, aucun des nombreux modèles animaux d'arthrites testés (rongeurs, chiens, primates) ne sont positifs pour les anticorps anti-CCP.^{39,40} La citrullination des protéines synoviales n'apparaît donc pas comme étant spécifique de la PR mais serait plutôt la conséquence d'un processus inflammatoire.

La corrélation observée entre la positivité pour les anticorps anti-CCP et la présence des allèles de HLA-DR comportant l'épitope partagé^{11,41} pourrait être un élément d'explication. De plus, il a été montré que les peptides citrullinés étaient liés avec plus d'affinité que les peptides non citrullinés par les allèles de HLA-DR portant l'épitope partagé mais non par ceux ne comportant pas cet épitope. Enfin, la liaison des peptides citrullinés par l'allèle présentant le plus haut facteur de susceptibilité à la PR conduisait à l'activation de cellules T CD4+ chez des souris transgéniques pour cet allèle.⁴²

Un mécanisme expliquant la contribution des anticorps antiprotéines citrullinées à la perpétuation de l'inflammation articulaire et donc à la chronicité et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde a été proposé (figure 3).⁴³

Implications pratiques

- En cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde, rechercher les anticorps anti-CCP, si le résultat est négatif, refaire une recherche après quelques mois
- Si la présence d'anticorps anti-CCP est avérée, la suspicion de polyarthrite rhumatoïde est très élevée avec des risques significatifs d'érosions articulaires

Bibliographie

- 1 Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 (Suppl. 3): S265-72.
- 2 Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
- 3 Nienhuis RL, Mandema E. A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis; The Antiperinuclear Factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
- 4 Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1979;2:97-9.
- 5 Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672-9.
- 6 Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
- 7 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.
- 8 Voshaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 2004;4:239-62.
- 9 Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttransla-
- tionally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999;162: 585-94.
- 10 van Jaarsveld CH, Borg Ej, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:689-97.
- 11 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.
- 12 Kroot Ej, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831-5.
- 13 Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anticitrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089-93.
- 14 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.
- 15 Bas S, Genevay S, Meyer O, 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.
- 16 Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anticyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1079-84.
- 17 van Paassen P, Damoiseaux J, Tervaert JW. Laboratory assessment in musculoskeletal disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:475-94.
- 18 Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, et al. Prevalence of anticyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:114-7.
- 19 Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, et al. 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.
- 20 Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, et al. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:2305-8.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheu-



- matoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
- 24** Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: Comparison of anticyclic citrullinated peptide antibodies, antikeratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-14.
- 25** Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al. 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.
- 26** Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, et al. The predictive value of anticyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1691-5.
- 27** 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.
- 28** Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, et al. 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.
- 29** Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- 30** Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, et al. In the rheumatoid pannus, antiflaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol* 2000;119:544-52.
- 31** Reparon-Schuit CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al. Secretion of anticitrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:41-7.
- 32** Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antiflaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001;166:4177-84.
- 33** Weinberg JB, Pippen AM, Greenberg CS. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:996-1005.
- 34** Ronday HK, Smits HH, Van Muijen GN, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:416-23.
- 35** Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: Genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003;25:1106-18.
- 36** MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
- 37** Weyand CM, Gorony JJ. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:212-6.
- 38** Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PAD14, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine desiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395-402.
- 39** Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2489-500.
- 40** Vossenaar ER, van Boekel MA, van Venrooij WJ, et al. Absence of citrulline-specific autoantibodies in animal models of autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2004;50:2370-2.
- 41** van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2113-21.
- 42** Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538-41.
- 43** Vossenaar ER, Zendman AJ, Van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:1-5.

* à lire

** à lire absolument