

# Les anticorps anti-peptides citrullinés dans la polyarthrite rhumatoïde

*Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis*

→ **Imad Ghozlani, Aziza Mounach, Asmaa Rezqi, Lahsen Achemlal, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui**  
Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V - Rabat

**Résumé.** Les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) sont récemment apparus comme des marqueurs sérologiques sensibles et spécifiques et fournissant un appui avec facteur rhumatoïde dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR). La citrullination est une modification post-traductionnelle de l'arginine par déamination. La présence de plusieurs protéines citrullinées a été démontrée dans la synoviale rhumatoïde. La présence des ACPA précède de plusieurs années l'apparition de la symptomatologie clinique et possède une valeur pronostique de la PR permettant d'envisager une stratégie thérapeutique adéquate, de prévenir la destruction ostéocartilagineuse et d'obtenir une rémission clinique précoce.

Rev Mar Rhum 2012;19:14-8.

## MOTS CLÉS

*Anticorps antipeptides  
citrullinés,  
Diagnostic précoce,  
Valeur pronostique*

Un traitement de fond précoce suppose que le diagnostic soit lui-même réalisé le plutôt possible. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. Parmi ces derniers, outre les signes d'inflammation articulaire (augmentation de la VS et de la CRP), la détection d'autoanticorps (autoAc) est un critère de plus en plus utilisée. C'est dans ce contexte qu'on a tenté de déceler les anticorps antipeptidiques ou protéines citrullinées actuellement dénommés (ACPA pour Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies) qui sont à la fois des témoins immunologiques de la PR débutante et des facteurs prédictifs des formes agressives de la maladie qui nécessite une prise en charge adaptée.

## DESCRIPTION HISTORIQUE

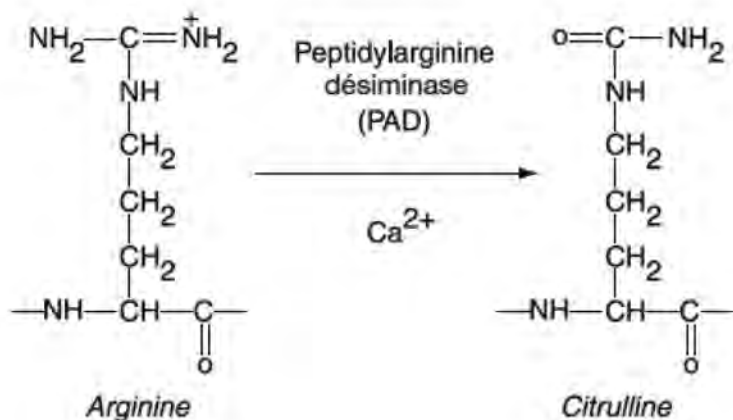
L'histoire des ACPA est déjà longue. Elle débute en 1964 par la découverte de facteurs anti-périnucléaires dirigés contre des granules cytoplasmiques de cellules de la muqueuse jugale [1]. En 1979, Young et coll. décrivent d'autres autoAc présents dans le sérum de patients atteints de PR par une technique d'immunofluorescence indirecte sur des coupes d'œsophage de rat. Ces autoAc d'isotype IgG marquent le stratum corneum de l'épithélium kératinisé et sont tout d'abord appelés «antikératine» car l'image donnée en fluorescence évoque des molécules de kératine [2]. Ces deux autoAc découverts dans les années 1960-1970 étaient déjà considérés comme spécifiques de la PR, mais curieusement, il a fallu attendre près de 30 ans pour que leur histoire «rebondisse». Début des années 1990, des études immunohistochimiques ont démontré que les

autoantigènes ciblés par ces autoAc antikératine étaient un constituant du stratum corneum ou de certains épithéliums kératinisés ou semi-kératinisés appelés filagrine [3]. Il a donc été démontré que anti-périnucléaires et anti-filagrine étaient des autoAc d'une même famille.

Ces autoAc reconnaissent des épitopes communs ou des épitopes différents de la filagrine, la profilagrine ou des protéines apparentées [4]. En somme, c'est donc bien la filagrine qui est l'auto antigène reconnu par l'ensemble de ces autoAc. En 1998, une avancée majeure est réalisée avec la découverte de la nature épitopique des antigènes reconnus qui sont des structures citrullinées. Ces épitopes sont générés par la modification post-traductionnelle fréquente au cours de l'inflammation, nommée déimination ou citrullination (Voir Figure 1). Cette déimination de certaines protéines cibles par une peptidylarginine déiminase (PAD) produit des résidus «citrullyl» de charge neutre à partir de résidus «arginyll» (de charge positive) [5]. Cette modification se traduit par un pH plus acide de la protéine. Ainsi la dénomination in fine de ces auto Ac est «autoAc antipeptides ou protéines citrullinés (ACPA)» [6].

## LES MÉTHODES DE DÉTECTION DES ANTICORPS ANTIPEPTIDES CITRULLINÉS

En fait, seuls les kits à base de peptides citrullinés permettent une reconnaissance spécifique. Dans cette optique, en 1999, l'équipe de Walther J. van Venrooij a synthétisé plusieurs peptides dérivés d'une séquence d'acides aminés particulière de la filagrine humaine (séquence 306-324) et possédant des degrés de citrullination différents. Un peptide cyclique a



**FIGURE 1 : LA CITRULLINATION EST UN PROCESSUS MÉDIÉ PAR LA PEPTIDYL-ARGININE DÉSIMINASE (PAD) [5]**

alors été sélectionné pour produire un test ELISA ACPA de première génération (CCP1). Ce test, doté d'une sensibilité de 68 % (pour une PR de plus de deux ans) et d'une spécificité de 95 %, a ensuite été commercialisé par la société Euro-Diagnostica (Arnhem, Pays-Bas) sous le nom d'ImmunoScan RA (Voir Tableau I). En 2002, sont apparus des tests ELISA de deuxième génération (CCP2) qui comprenaient non plus un mais plusieurs peptides citrullinés. Récemment, des antiCCP de troisième génération et des antivimentines ont vu le jour, mais ils n'ont pas apporté de plus en pratique courante dans l'estimation du risque de destruction articulaire ou la chance d'obtenir une rémission par rapport aux antiCCP2 [7-9].

### L'INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DES AUTOANTICORPS ANTIPEPTIDES CITRULLINÉS

#### Sensibilité

La sensibilité de l'immunofluorescence indirecte varie de 35 à 59 %. Elle a été nettement améliorée (41 à 88 %) avec les tests ELISA de première et seconde génération ou d'autres tests utilisant différents antigènes (Voir Figure 2).

#### *Dans les polyarthrites rhumatoïdes avérées*

Pour une PR avérée, le premier test ELISA antiCCP qui utilisait 9 variants peptidiques citrullinés avait une sensibilité de 76 % pour une spécificité de 96 % [7]. Pour les tests utilisant des variants cycliques des peptides citrullinés nommés test de 1<sup>re</sup> génération (CCP1), la sensibilité variait de 41 à 68 % et ce, en fonction de la valeur de spécificité choisie qui était le plus souvent inversement proportionnelle [10]. Les tests ELISA de seconde génération (CCP2) qui utilisent plusieurs peptides citrullinés ont amélioré la sensibilité avec des chiffres pouvant atteindre 74 % pour une spécificité de 95 % [6,9]. Pour les autres tests plus récents utilisant d'autres sources antigéniques citrullinés, les sensibilité et spécificité semblent équivalentes aux tests «CCP2». Les tests «CCP3» semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux tests «CCP2» [11,12].

#### *Dans les polyarthrites rhumatoïdes débutantes*

Si l'on s'intéresse aux PR récentes de moins de 6 mois de durée, la sensibilité des ELISA ACPA n'est que de 50 à

58 %, ce qui est toutefois très supérieur à la sensibilité de 10 % en immunofluorescence indirecte [6,13].

*Dans les arthrites juvéniles idiopathiques*  
Chez l'enfant, des ACPA sont présents dans les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique particulièrement dans les formes avec FR. Dans ces formes de PR juvéniles, il y a peu de travaux évaluant la valeur diagnostique des ACPA.

#### Spécificité

La spécificité des ACPA varie de 89 à 98 % ; cette variation peut être due au choix de la population non atteinte de PR et des sources antigéniques utilisées [9,11,14]. Les «faux-positifs» corres-

pondent à d'autres maladies auto-immunes (Voir Tableau) ou, plus rarement, à d'autres maladies non rhumatismales [15-19]. Des ACPA ont été détectés chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (9 %), de syndrome de Gougerot-Sjögren (5 %), de sclérodémie systémique (15 %), de spondylarthrite ankylosante (3 %), de cirrhose biliaire primitive (6 %) [9,11,19-22]. Des titres élevés d'ACPA sont observés dans des hépatites auto-immunes de type I. Dans ce cadre, les ACPA feraient partie d'une large population d'autoAc produits de façon non spécifique. Des ACPA ont été aussi identifiés chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec une prévalence de 6 % [23] et chez près de 1 % des patients atteints de maladie de Lyme ou d'hépatite C [9,19].

Il faut cependant rester extrêmement prudent dans l'analyse de cette spécificité car la présence d'ACPA peut précéder l'apparition d'une PR de quelques mois à quelques années. Ainsi, rien n'exclut qu'un lupus érythémateux systémique, un syndrome de Gougerot-Sjögren ou plus rarement une autre affection avec ACPA ne développe une authentique PR.

#### Valeur diagnostique prédictive

Ce nouveau marqueur peut permettre de détecter les PR débutantes, voire peut précéder l'apparition des premiers signes cliniques, comme l'illustrent plusieurs études.

#### *Anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées détectés avant les premiers signes cliniques de polyarthrite rhumatoïde*

Une étude scandinave, parmi 5000 PR, a identifié 79 patients ayant participé à des dons de sang jusqu'à 15 ans avant le début de la maladie. L'étude du sérum de ces 79 patients montre que les ACPA peuvent être présents plus de 10 ans avant le début de la maladie. Plus on se rapproche du début clinique de la maladie, plus la prévalence de ces Ac est importante. Ainsi, le jour du diagnostic clinique, 41 % des patients ont des ACPA, alors que seuls 28 % d'entre eux ont des FR IgM [23,24].

Une étude rétrospective sur des patients atteints de PR dont un prélèvement de sang avait été obtenu des années (2,5 ans en moyenne, intervalle 1,1-4,7 ans) avant les premiers signes cliniques de PR a montré que 34 % de ceux qui ont développé une PR avaient des ACPA avant l'apparition des premiers signes cliniques [25]. Une analyse d'apparentés du 1<sup>er</sup> degré de patients atteints de PR

**PRÉVALENCE DES ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CITRULLINÉS (ACPA)  
DANS DES AFFECTIONS NON POLYARTHRITE RHUMATOÏDE [6]**

PATHOLOGIES	PRÉVALENCE	AUTEURS
LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE	9-13 %	Sauerland, 2005 [9] Avouac, 2006 [19]
SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE	15 %	Santiago, 2008 [22]
SYNDROME CREST	29 %	Wu, 2007 [11]
SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN	3-8 %	Sauerland, 2005 [9]
SPONDYLARTHROPATHIE	9 %	Raza, 2005 [27] Avouac, 2006 [19]
HÉPATITES AUTO-IMMUNES DE TYPE I	9 %	Fusconi, 2005 [54]
RHUMATISME PSORIASIQUE	6-8 %	Korendowych 2005 [23]
CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE	4-6 %	Fusconi, 2005 [54]
HÉPATITE C	1 %	Sauerland 2005 [9] Avouac 2006 [19]

montre que 64 % de ceux qui ont développé une PR avaient des ACPA avant l'apparition des premiers signes articulaires. Une autre étude réalisée sur 2138 donneurs de sang a montré la présence d'antiCCP ou de FR chez 1 % des sujets. Cinquante p. cent des patients ayant au moins un des deux auto-Ac ont développé une PR [24].

*Anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées prédictifs d'une polyarthrite rhumatoïde en cas de rhumatisme inflammatoire débutant*

Dans une étude récente, 318 patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques inclassés ont été suivis pendant 3 ans, ce qui a permis d'identifier 127 (40 %) PR. Tous ces patients ont eu un dosage d'ACPA lors du bilan initial. Les patients sans ACPA ont évolué vers une PR chez 25 % des cas seulement, alors que ceux avec ACPA ont développé une PR chez 93 % des cas [26]. Ces résultats ont été confirmés par une étude sur 314 PR récentes, après un an de suivi 90 % des patients avec ACPA avaient une PR établie. De même, chez des patients atteints de synovites depuis plus de 3 mois, la positivité des ACPA a une forte valeur prédictive positive (58 %) pour le développement d'une PR [27]. Les ACPA semblent prédictifs de l'apparition d'une PR surtout chez les sujets génétiquement prédisposés. Ainsi, le risque (Odds ratio) de PR est de 25,01 [2,8-222,2] s'il existe des ACPA et de 66,8 [8,3-550,4] si les ACPA sont associés à un allèle HLA DRB1 de susceptibilité de la PR [28].

*Valeur diagnostique, anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées versus facteur rhumatoïde*

Les études analysant simultanément la valeur diagnostique des ACPA et des FR ont permis différentes constatations. Globalement, 2/3 des sérums de PR sans FR ont des ACPA [13,17,29]. A titre d'exemple, les autoAc anti-fibrinogène humain citrulliné, les ACPA et les FR dans une population de PR récente sont

détectés avec une sensibilité de 56 %, 58 % et 45 % et avec une spécificité de 93 %, 94 % et 97 % respectivement [30]. Les FR ont une spécificité comparable aux ACPA pour le diagnostic de PR lorsque le seuil de positivité choisi pour les FR est supérieur à 50 unités/mL [31]. Différentes études ont aussi comparé la valeur diagnostique des ACPA et des FR dans d'autres maladies autoimmunes. Ainsi, 18 % des patients atteints de lupus érythémateux systémique ont des FR et 13 % des ACPA, 73 % des syndromes de Gougerot-Sjögren ont des FR et 3 % des ACPA et 25 % des hépatites chroniques ont des FR et 1 % des ACPA [9]. En revanche, les patients atteints d'hépatite virale C avec des FR n'ont pas d'ACPA.

*Valeur pronostique des anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées*

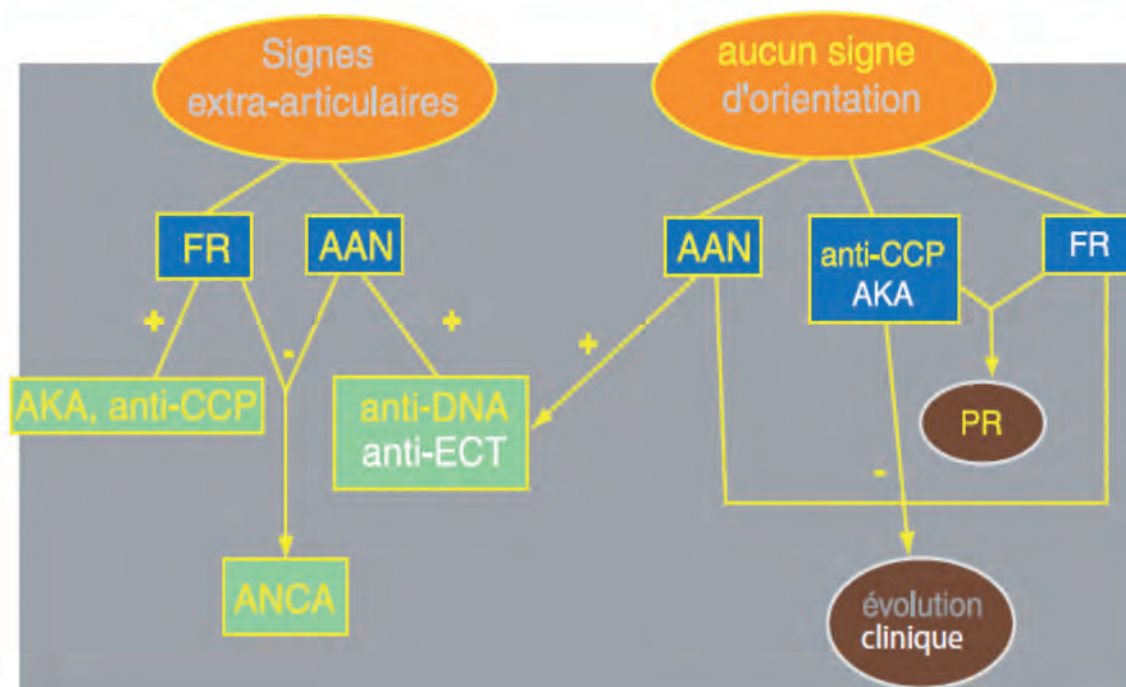
Ces autoAc sont associés le plus souvent aux formes sévères et actives de la PR [32-39], ce qui est aussi vrai pour les FR. La présence d'ACPA chez les patients ayant une PR récemment découverte est un marqueur pronostique du développement d'une PR érosive [36,38,40]. Cette valeur pronostique a été bien évaluée dans le score pronostique de Leyden qui a confirmé le « poids » des ACPA dans l'évaluation pronostique d'un rhumatisme

inflammatoire débutant a priori non classé [41]. Leur présence a été corrélée plus précisément à certains paramètres de sévérité (force de prise, raideur matinale des articulations, index fonctionnel, érosions articulaires, déformations des mains, présence de nodules sous-cutanés) et aux paramètres de l'inflammation (VS, CRP, haptoglobine) [42].

La présence simultanée de FR et d'ACPA est particulièrement prédictive d'une progression rapide de la PR et de l'apparition d'érosions : 76 % des patients qui ont les deux marqueurs ont une PR progressive et 83 % auront une PR érosive [39]. L'intérêt du suivi des ACPA a été récemment renforcé car l'augmentation de leur titre est un très bon marqueur pronostique du développement d'une PR érosive.

*Valeur évolutive des anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées*

Il est difficile d'apporter une conclusion définitive sur l'intérêt de suivre l'évolution du titre des ACPA. Le titre des ACPA peut diminuer que ce soit sous corticoïdes, méthotrexate ou anti-TNF $\alpha$  (43-46), mais cette observation n'est pas consensuelle avec l'observation d'une stabilité ou d'une diminution non significative des ACPA [34,42,47,48]. En effet après deux ans de traitement par infliximab (Remicade<sup>®</sup>), il a été démontré que les ACPA peuvent persister, tandis que les FR se négativent chez 58 % des PR traitées précocement [49,50]. Une autre étude rapporte un résultat différent chez des patients également traités par infliximab, avec une diminution significative du titre en ACPA après 6 mois de traitement, d'autant plus importante que l'amélioration clinique est plus marquée [46]. Avec un traitement par étanercept (Enbrel<sup>®</sup>), une diminution significative du titre des ACPA et des FR a également été observée, compatible avec une diminution de l'activité de la maladie [51]. Avec l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>), le titre diminue aussi corrélé à une bonne réponse thérapeutique [52].



**FIGURE 2 :**  
**QUELS AUTO-ANTICORPS PRESCRIRE FACE À UNE POLYARTHRITE DÉBUTANTE EN PRATIQUE ? [53]**

### Que prescrire en pratique ?

Face à un rhumatisme débutant (moins de trois mois, ayant au moins 2 articulations gonflées), la probabilité « prétest » d'être en présence d'une PR est de 30 % ; celles d'une spondylarthropathie est de 10-20 %, d'un rhumatisme inflammatoire indifférencié de 20-30 %. En pratique, face à un rhumatisme débutant sans signe d'orientation clinique, le médecin est en droit de prescrire la détection à la fois des FR et des ACPA (Voir Figure 2). Les anticorps anti-kératine (AKA) ont une sensibilité deux fois inférieure par rapport à celle des ACPA. La positivité conjointe des FR et des ACPA donne une spécificité et une valeur prédictive positive proches l'une comme l'autre de 100 %. Cette double positivité est donc synonyme d'un diagnostic quasi certain de PR [6,7].

### L'avenir du diagnostic de la PR

A l'avenir, des tests multiparamétriques reposant sur des algorithmes diagnostiques impliquant au moins 10 antigènes seront probablement disponibles. Par ailleurs, les puces à protéines devraient connaître un développement important dans le diagnostic de la PR en permettant d'établir des profils antigéniques différents. Récemment, une équipe de la Stanford University School of Medicine (Stanford, Californie) a ainsi montré qu'un microarray comprenant 225 peptides et protéines représentatifs des antigènes connus ou potentiels de la synoviale rhumatoïde avait une sensibilité de 70 %, tout en présentant une forte spécificité pour la PR [9].

### LA VALEUR PRONOSTIQUE DES ACPA

Le pronostic de la sévérité de la PR s'appuie sur l'analyse de l'atteinte structurale. L'objectif est de prédire si l'évolution d'une PR débutante conduira ou non au développement d'érosions articulaires au bout de deux, trois ou cinq ans. Plusieurs études ont établi le bien-fondé de cette perspective [53,54].

### ACPA vs facteurs rhumatoïdes

La première étude a été réalisée en 2000 par deux équipes de l'université de Nimègue et de l'université de Groningue (Pays-Bas) [55]. Elle a démontré que, chez des sujets atteints d'une PR depuis moins d'un an, les anticorps ACPA1 sont associés à une évolution vers une atteinte structurale marquée au bout de six ans, mais que la valeur prédictive de ce critère est moindre que celle d'un facteur rhumatoïde IgM. En 2005, Lindqvist et coll. ont mis en évidence quatre paramètres pronostiques de l'atteinte structurale : la vitesse de sédimentation des érythrocytes, la production de FR de classe IgA, le taux sérique de la protéine COMP (cartilage oligomeric matrix protein), et les ACPA sont associés à une atteinte structurale marquée au bout de 5 ans ; seuls le taux de protéine C réactive (CRP) et le taux d'ACPA prédisent bien une atteinte sévère à long terme, au bout de 10 ans [56]. Enfin, les travaux de chercheurs de l'Institut de rhumatologie de Prague ont permis de conclure que la combinaison de la détection des ACPA et du dosage des facteurs rhumatoïdes de type IgM est la plus précise pour établir un pronostic structural [57]. Parmi 104 patients atteints de PR, 83 % de ceux qui souffraient d'au moins une érosion articulaire et 76 % de ceux dont l'atteinte structurale s'aggravait présentaient des taux d'ACPA et d'IgM significatifs.

### CONCLUSION

**Les anticorps anti-peptides citrullinés peuvent être détectés très tôt chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde. Malgré une sensibilité moyenne et variable selon les tests, ils constituent des marqueurs sérologiques très spécifiques de cette affection, et fournissent un bon pronostic du risque d'érosion articulaire. Associée à celle du facteur rhumatoïde, leur détection impose l'instauration précoce d'un traitement de fond « agressif » (notamment le méthotrexate) afin de réduire les répercussions redoutables de cette grave maladie. ■**

### Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.



## Les anticorps anti-peptides citrullinés dans la polyarthrite rhumatoïde

## RÉFÉRENCES ■

- (1) Nienhuis RL, Mandema E, Hijmans W et al. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. Comparative study for the detection of antinuclear factors with the fluorescent antibody technique. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
- (2) Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2:97-9.
- (3) Simon M, Girbal E, Sebbag M et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies", autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993;92:1387-93.
- (4) 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.
- (5) Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are post translationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999;162:585-94.
- (6) Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. Nouveaux auto anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. *La Presse Médicale* 2008;37:1756-66.
- (7) Van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsiu A et coll. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2232-41.
- (8) Zeng QY, Chen R, Xiao ZY et al. Low prevalence of knee and back pain in southeast China; the Shantou COPCORD study. *J Rheumatol* 2004;31:2439-43.
- (9) Sauerland U, Becker H, Seidel M et al. Clinical utility of the ACPA assay: experiences with 700 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:314-8.
- (10) 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.
- (11) Wu R, Shovman O, Zhang Y, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Increased prevalence of anti-third generation cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis and CREST syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:47-56.
- (12) Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of Three CCP Antibody Tests and Rheumatoid Factor in RA and Control Patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:21-5.
- (13) 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.
- (14) Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870-4.
- (15) Zandman 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.
- (16) Herold M, Boeser V, Russe E, Klotz W. Anti-CCP: history and its usefulness. *Clin Dev Immunol* 2005;12:131-5.
- (17) Van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2002;60:383-8.
- (18) Vasishtha A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of CCP antibodies. *Am Clin Lab* 2002;21:34-6.
- (19) Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.
- (20) 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.
- (21) Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E et al. Anti CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjogren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2005;24:673-6.
- (22) Santiago M, Baron M, Miyachi K et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:77-83.
- (23) Korendowycz E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1056-60.
- (24) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
- (25) Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
- (26) van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
- (27) Raza K, Breeze 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.
- (28) Berglin E, Padyukov L, Sundin U et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R303-8.
- (29) Vincent C, Simon M, Sebbag M et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:838-46.
- (30) Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.
- (31) Nell VPK, Machold KP, Stamm TA et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731-6.
- (32) van Jaarsveld CH, ter 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.
- (33) Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1082-8.
- (34) De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-93.
- (35) 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.
- (36) 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.
- (37) Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkman BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1691-5.
- (38) Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anticyclic citrullinated peptide antibodies. IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:677-80.
- (39) 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.
- (40) Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. 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.
- (41) Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- (42) Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Galanopoulou VK. Does the Presence of CCP Autoantibodies and Their Serum Levels Influence the Severity and Activity in Rheumatoid Arthritis Patients? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:11-5.
- (43) Paimela L, Gripenberg M, Kurki P, Leirisalo-Repo M. Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:743-6.
- (44) Kurki P, von Essen R, Kaarela K, Isomaki H, Palosuo T, Aho K. Antibody to stratum corneum (antikeratin antibody) and antiperinuclear factor: markers for progressive rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:346-9.
- (45) Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R264-72.
- (46) Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al. Decrease of anticyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1218-21.
- (47) Nissinen R, Leirisalo-Repo M, Peltomaa R, Palosuo T, Vaarala O. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:681-7.
- (48) Caramaschi P, Biasi D, Tonelli E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int* 2005;26:58-62.
- (49) Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996;35:620-4.
- (50) De Rycke L, Verhelst X, Kruijthof E et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:299-302.
- (51) Chen HA, Lin KC, Chen CH et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:35-9.
- (52) Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;8:R3.
- (53) Perrier JJ. Le dosage des anticorps antipeptides citrullinés : intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Spectra Biologie* 2006;150:14-21.
- (54) Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:951-5.
- (55) 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.
- (56) Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.
- (57) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L et al. Autoantibodies can be prognostic