

# La réponse anti-fibrinogène carbamylé dans la polyarthrite rhumatoïde cible un épitope spécifique sur la chaîne $\gamma$ et est associée à une maladie plus active

Auteurs :

**BREVET Pauline<sup>1,2</sup>, FRERET Manuel<sup>1,2</sup>, ROTTENBERG Pascal<sup>2</sup>, GUILLOU Clément<sup>3</sup>, LEQUERRE Thierry<sup>1,2</sup>, COSETTE Pascal<sup>3</sup>, BOYER Olivier<sup>1,4</sup>, VITTECOQ Olivier<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Inserm U1234 et Université de Rouen, IRIB, Rouen, France ; <sup>2</sup>Centre hospitalo-universitaire de Rouen, Rheumatology Department, Rouen, France ;

<sup>3</sup>CNRS 6270, PISSARO, IRIB, Rouen, France ; <sup>4</sup>Centre hospitalo-universitaire de Rouen, Immunology Laboratory, Rouen, France

## Contexte :

Les autoanticorps anti-protéines carbamylées (AC anti-CarP) IgG et/ou IgA ont une valeur diagnostique et pronostique potentielle. Le sérum de veau foetal carbamylé (SVF) est le substrat des tests ELISA utilisés actuellement (gold standard) pour la détection des anti-CarP. Cependant, la ou les cibles précises de ces AC restent indéterminées *in vivo*, même si certains travaux suggèrent que le fibrinogène carbamylé serait la protéine la plus reconnue, en particulier la chaîne bêta. Les objectifs de ce travail étaient les suivants : (i) d'identifier les cibles reconnues par les anti-CarP *in situ* ; (ii) de déterminer si ces AC anti-CarP reconnaissant une ou plusieurs cibles *in situ* ont une réactivité croisée avec les ACPA et (iii) d'évaluer leur valeur diagnostique et pronostique dans une cohorte bien documentée.

## Matériels et méthodes :

Tous les sérums utilisés sont issus de la cohorte VeRA de 310 rhumatismes inflammatoires débutants (médiane d'inclusion à 4 mois) dont 185 PR (répondant aux critères ACR 2010). Pour identifier de nouvelles cibles carbamylées *in situ*, nous avons effectué une spectrométrie de masse sur des sérums de patients atteints de PR. Un *mapping* épitopique a été réalisé sur la chaîne  $\gamma$  du fibrinogène carbamylé (cible identifiée lors de l'étape précédente) en utilisant 15 peptides 27-mer chevauchants sur 3 acides aminés, carbamylés *in vitro* (i). 2 épitopes immuno-dominants ont été identifiés. La spécificité de ces cibles a été testée en effectuant des tests d'inhibition avec les principaux antigènes de la réponse anti-citrullinée (ii). Un test ELISA anti-Carp SVF IgG d'une part et un test ELISA anti-Carp Fib IgG d'autre part ont été développés. Une analyse avec des données cliniques, biologiques (CRP) et radiologiques (score de van der Heijde) à l'inclusion, 6 mois 2 ans a été effectuée pour déterminer la valeur diagnostique et pronostique de ces anticorps (iii).

## Résultats :

En utilisant l'approche *Label free*, nous avons identifié dans les sérums de PR, la chaîne  $\gamma$  de fibrinogène comme une nouvelle cible potentielle. La cartographie de cette chaîne a conduit à l'identification de 2 épitopes immuno-dominants (peptides 5 et 13). Les tests d'inhibition par les épitopes immuno-dominants de la réponse anti-citrullinée ont

révélé que seul le peptide 13 a une réactivité spécifique distincte de celle du fibrinogène citrulliné.

La prévalence des AC anti-Fib CarP IgG dans la cohorte VeRA, quel que soit le statut du patient (PR ou non) est de 37% au départ, ce qui est similaire à celle des Anti-SVF CarP. Les AC anti-Fib CarP IgG ont une valeur diagnostique puisque 10,9 % des PR ACPA négatives sont immuno-positives pour ces AC à un stade précoce de la maladie.

Chez les patients ACPA négatifs, la positivité anti-Fib CarP est associée à une maladie plus inflammatoire (CRP plus élevée) et érosive au départ ( $p < 0,05$ ). Cependant, cette population d'auto-anticorps n'est pas associée à une progression radiologique, qui reste fortement liée à la présence des ACPA.

**Conclusion :**

L'un des principaux antigènes ciblés par la réponse anti-carbamylée dans la PR est le fibrinogène, en particulier 2 épitopes de la chaîne  $\gamma$  dont l'un d'eux ne chevauche pas avec la réponse ACPA. Cette spécificité semble être associée à un phénotype clinique distinct puisque les anti-Fib-CarP IgG sont liées à l'inflammation systémique, notamment au stade précoce de la PR.