

Connectivite, syndrome des antiphospholipides et vascularites à anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles. Diagnostic immunologique

Connective tissue diseases, Hughes syndrome and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. The immunologic diagnosis

Yasmine Lounici, Hiba Ait Hamoudi, Ismahane Berkane, Malika Bouali-Benhalima

Service d'Immunologiste, CHU
Mustapha Bacha, Alger – Algérie.

Correspondance à :

Yasmine LOUNICI

louyas2006@hotmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2219>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'une hyperactivité du système immunitaire réagissant contre les constituants du soi. Elles peuvent être non spécifiques d'organes telles que les connectivites et les vascularites à ANCA ou spécifiques d'organe à l'exemple de la maladie coéliqua et des hépatopathies auto-immunes. Leurs critères de diagnostic, de classification et de suivi de la maladie sont en constante évolution conférant une place de plus en plus importante aux auto-anticorps. La détection de ces derniers interviendrait (en fonction des auto-anticorps) non seulement dans le diagnostic et le suivi des MAI mais également comme des marqueurs pronostiques et prédictifs. Dans cet article, nous nous intéresserons aux auto-anticorps les plus fréquemment rencontrés dans les connectivites, le syndrome des antiphospholipides et les vascularites à ANCA.

Mots clés : maladies auto-immunes ; classification ; auto-anticorps.

ABSTRACT

Autoimmune diseases (AID) are the consequence of hyperactivity of the immune system, interacting with self-structures. They can be non-organ-specific such as connective tissue diseases and vasculitis, or organ-specific like the coeliac disease and autoimmune liver diseases. Diagnostic, classification and follow-up criteria for these diseases are in constant evolution, allowing a greater place for autoantibodies. The detection of these autoantibodies is not only important for the diagnosis and the follow-up of the AIDs, but also for the establishment of prognosis the prediction of the severity of the AID. In this paper, we will focus on the interest of autoantibodies that are frequently encountered in connective tissue diseases, Hughes syndrome and ANCA associated vasculitis.

Keywords: autoimmune diseases; classification; autoantibodies.

النسيج الضام، متلازمة الأجسام المضادة للدهون الفسفورية والتهاب الأوعية الدموية. وجهة نظر علم المناعة

الملخص:

أمراض المناعة الذاتية هي نتيجة لنشاط مفرط لنظام المناعة وتفاعله مع مكونات الذات. يمكن أن تكون غير معينة العضو، مثل أمراض النسيج الضام والتهاب الأوعية الدموية أو معينة العضو كمرض الاضطرابات الهضمية مثلا وأمراض الكبد المناعي الذاتي. معايير التشخيص، التصنيف ورصد الأمراض تتغير باستمرار مما يمنح مكانة مهمة من أي وقت مضى للأجسام المضادة للذات. الكشف عن هذه الأخيرة (بحسب نوع الأجسام المضادة للذات) يتدخل ليس فقط في تشخيص ورصد أمراض المناعة الذاتية ولكن أيضا كعلامات تنبؤية وتنبؤية. سنركز في هذا المقال، على الأجسام المضادة المتواجدة غالبا في النسيج الضام، ومتلازمة دمها و ANCA الأوعية الدموية.

الكلمات المفتاحية: أمراض المناعة الذاتية، التصنيف، الأجسام المضادة للذات.

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes (MAI) sont des pathologies chroniques dont l'apparition résulte d'une rupture de tolérance vis-à-vis du soi. Leur éthologie est multifactorielle incluant une composante génétique, environnementale et immunologique. Ces dernières s'accompagnent souvent par l'apparition d'auto-anticorps dont la détection peut avoir différents intérêts : marqueurs spécifiques (anti-Sm dans le lupus érythémateux systémique (LES)...), marqueurs à effet pathogène (anti-récepteur de la TSH pour la thyroïdite de Hashimoto), marqueurs à effet prédictif (anti-ilots pancréatiques dans le diabète de type 1...), diagnostic différentiel (anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) et auto-anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) qui trouvent tout leur intérêt dans le diagnostic

différentiel entre la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)), marqueurs prédictifs d'évolutivité (anticorps anti-peptides cycliques citrulinés permettant de caractériser les formes sévères de la polyarthrite rhumatoïde (PR)...).

Ces auto-anticorps (auto-ac) peuvent être associés aux : MAI non spécifiques d'organes (MAINSO) ou connectivites : polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux systémique (LES), au syndrome des antiphospholipides (SAPL), aux vascularites à ANCA, ainsi qu'aux MAI spécifiques d'organes (MAISO) : maladie coéliqua, hépatites auto-immunes...

Dans cet article, nous nous intéresserons plus particulièrement aux auto-anticorps associés aux connectivites (hors PR), au syndrome des antiphospholipides (SAPL) et aux vascularites à ANCA.

Pour citer l'article :

Lounici Y. Connectivites, syndrome des antiphospholipides, et vascularites à anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles. Diagnostic immunologique. Batna J Med Sci 2015;2(2):186-189. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2219>

Auto-anticorps associés aux connectivites (Anticorps Anti-Nucléaires) :

Les connectivites, anciennement appelées collagénoses, sont des maladies inflammatoires systémiques pouvant toucher tous les organes et/ou tissus. Il est recommandé de rechercher les anticorps anti-nucléaires (AAN) devant tout tableau clinique évocateur incluant entre autres : femme jeune, arthralgie, syndrome sec, livedo, atteinte rénale, syndrome de Raynaud, sérite...

Techniques utilisées

Les auto-anticorps recherchés sont les anticorps anti-nucléaires (AAN). C'est un groupe hétérogène d'auto-anticorps réagissant avec différents constituants du noyau et constituant une aide précieuse pour le diagnostic des connectivites. Leur détection se fait en 2 temps : technique de dépistage, et en cas de positivité, technique d'identification.

Leur dépistage peut-être effectué par une technique immuno-enzymatique (ELISA) ou par une immunofluorescence indirecte (IFI) sur des coupes de cellules HEp2 (cellules dérivées d'un carcinome laryngé humain). Cette dernière technique est considérée comme la technique de référence. Le choix s'est porté sur les cellules HEp2 car elles présentent les avantages suivants :

- ✓ Présence de gros noyaux (aisance de la lecture);
- ✓ Origine humaine (pas de risque de présence d'anticorps anti-espèces) ;
- ✓ Présence de cellules à différents stades de différenciation (indispensables pour définir l'aspect).

Cependant, ces cellules ont une expression faible en auto-anticorps anti-SSA. A cet effet, les cellules HEp2000 (génomme de cellules HEp2 transfecté avec le gène SSA) ont été développées.

Résultats

Après lecture au microscope à fluorescence au grossissement « x40 », différents aspects selon la cible antigénique peuvent être observés. Les plus fréquemment rencontrés sont : moucheté, homogène, nucléolaire, centromérique ainsi que la fluorescence cytoplasmique (figure 1).

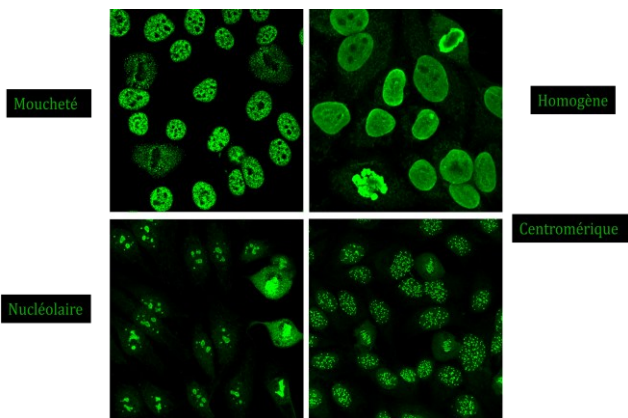


Figure 1 : Aspects de la fluorescence lors de la recherche d'AAN par IFI sur cellules HEp2 [1].

C'est une technique semi-quantitative car les sérums sont initialement dilués au 1/80^{ème}, et en cas de positivité, une dilution de 2 en 2 est réalisée jusqu'à un maximum de 1/1000. Les titres : 1/80, 1/160, 1/320, 1/640 et 1/1000 sont, du décroissant au croissant, les plus couramment

rencontrés. Le seuil de positivité est propre à chaque laboratoire et se situe entre 1/80 et 1/320.

Interprétation

Il est important de noter que 10 à 15% de la population générale présente des AAN à un titre de 1/80 [2]. Donc, un résultat à de faibles dilutions chez l'adulte n'a pas nécessairement d'incidence clinique. En revanche, chez l'enfant, une maladie auto-immune est fortement suspectée, même à de faibles titres [3].

L'aspect de la fluorescence est primordial car cela nous oriente vers les auto-anticorps à rechercher en aval, mais également, dans certains cas, vers la connectivite elle-même. Des techniques d'identification, essentiellement par des techniques immuno-enzymatique et/ou IFI, sont nécessaires en cas de positivité (Figures 2 et 3).

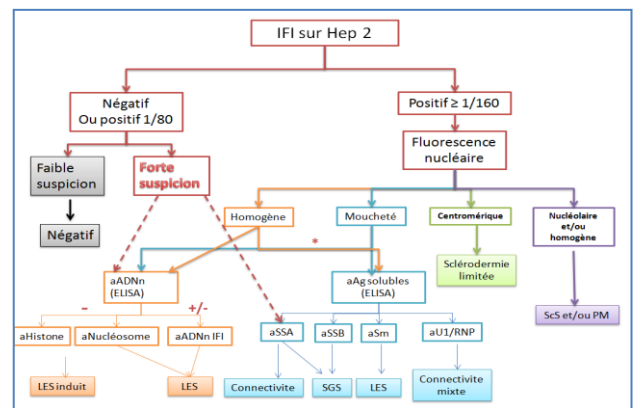


Figure 2 : Démarche diagnostique en aval des différents aspects de fluorescence nucléaire sur cellules HEp2. a : anti, ELISA :Enzyme Linked ImmunoSorbent Antigen, LES : Lupus Erythémateux Systémique, SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren, ScS : Sclérodémie Systémique, PM : Polymyosite. +/- : positif ou négatif, - : négatif, * : en cas de présence d'un titre élevé (à partir de 1/640 à notre niveau) de l'aspect moucheté ou homogène, toutes les cibles antigéniques disponibles en routine (aADNn et aAg solubles) sont recherchées (Inspirée de [4])

AUTOANTICORPS ASSOCIÉS AU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune considérée comme la forme la plus commune des thrombophilies acquises. C'est un syndrome systémique qui peut affecter pratiquement tous les organes et systèmes. Cependant, il est d'avantage caractérisé par des pertes fœtales récurrentes, des thromboses artérielles et/ou veineuses ainsi qu'une thrombopénie, avec un taux modéré à élevé d'anticorps antiphospholipides circulants (aPLs) [5].

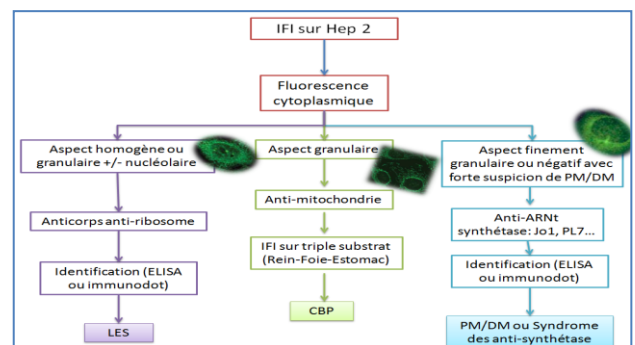


Figure 3 : Démarche diagnostique en aval des différents aspects de fluorescence cytoplasmique sur cellules HEp2. PM : Polymyosite, DM : Dermatomyosite, CBP : Cirrhose Biliaire Primitive. LES : Lupus Erythémateux Systémique (Inspirée de [4]).

La classification de Sydney 2006 [6], dont l'intérêt premier est la caractérisation clinico-biologique des patients à risque ainsi que le choix du traitement, est largement utilisée pour le diagnostic (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification du SAPL selon le consensus de Sydney ^a[6]

Critères cliniques :

- Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de :
 - Thrombose artérielle ^b;
 - Thrombose veineuse ^b;
 - Thrombose des petits vaisseaux ^b.
- Morbidité obstétricale :
 - Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée après la 10^{ème} semaine d'aménorrhée avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique ;
 - Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou avec une démonstration d'une insuffisance placentaire ;
 - Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques :

- Présence de l'anticoagulant lupique à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle (Détection selon les recommandations de l'ISTH ^c)
- Présence des anticorps anticardioplines (IgG et /ou IgM) à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, à un titre modéré ou élevé (>40 UGPL ou UMPL, ou >99^{ème} percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
- Présence des anticorps anti-B2GPI (IgG et /ou IgM) à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, à un titre >99^{ème} percentile, mesuré par une technique ELISA standardisée.

a) Le diagnostic du SAPL est posé si il y a au moins un critère clinique **ET** au moins un critère biologique.

b) La thrombose doit être confirmée par des critères validés et objectifs.

c) Société Internationale des thromboses et hémostasie.

Nous allons développer dans ce qui suit les anticorps antiphospholipides inclus dans la classification de Sydney 2006.

Anticoagulant lupique circulant (LA)

Il s'agit d'une famille hétérogène d'aPLs, ayant la capacité *in vitro*, de prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides. Il est admis que le LA reconnaît des cofacteurs protéiques liés aux phospholipides anioniques à l'exemple de la prothrombine et la B2GPI.

La société internationale de thrombose et hémostasie (ISTH) recommande, pour la détection du LA, d'effectuer au moins 2 tests explorant 2 segments différents de la cascade classique de coagulation exemple : temps de céphaline avec activateur (TCA) explorant la voie intrinsèque associé au temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) explorant la voie finale commune.

Anticorps anti-cardiolipines (aCL) et anti-B2GPI

Ils peuvent être d'isotype IgG et/ou IgM et sont recherchés par technique ELISA. Il est important de noter que malgré les ateliers internationaux, la standardisation reste médiocre. A cet effet, il est recommandé d'utiliser les seuils de positivité après établissement du 99^{ème} percentile obtenu dans une population témoin.

D'autres aPLs, non inclus dans les critères de classification de Sydney, peuvent être recherchés chez des patients séronégatifs (aPLs conventionnels négatifs) présentant un tableau clinico-

biologique évocateur. Il existe dans le commerce une grande variété de ces anticorps dont : anticorps anti-prothrombine, anti-phosphatidylsérine, anti-annexine V...

ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES NEUTROPHILES (ANCA) ET VASCULARITES

La vascularite à ANCA est une maladie systémique caractérisée par une atteinte inflammatoire préférentiellement des vaisseaux de petit calibre avec présence d'ANCA. Elle se manifeste principalement par une atteinte ORL, cutanée, pulmonaire et rénale. Il existe 3 vascularites à ANCA selon la dernière classification de Chapel Hill [7] :

- ✓ Polyangéite microscopique ;
- ✓ Granulomatose associée à la polyangéite (Granulomatose de Wegner) ;
- ✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg Strauss).

Les ANCA constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps circulants dirigés contre des protéases situées dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lysosomes des monocytes.

Techniques utilisées

Les ANCA sont habituellement recherchés en 2 temps : technique de dépistage : IFI sur coupe de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol, formol-acétone ou méthanol ; technique d'identification : technique immunoenzymatique (ELISA ou immunodot).

Résultats

La recherche d'ANCA par IFI sur coupe de PNN fixés à l'éthanol est la technique de référence. Elle est semi-quantitative avec une dilution initiale de 1/20^{ème}.

Après lecture au microscope à fluorescence au grossissement « x40 », deux types de fluorescence peuvent être rencontrés ; la cytoplasmique (c-ANCA) et la périnucléaire (p-ANCA) (Figure 4). La première est souvent associée aux anticorps anti-protéinase 3 (PR3) révélateurs d'une granulomatose avec polyangéite. Cependant, le p-ANCA caractérisé par une fluorescence autour du noyau est souvent retrouvé chez les patients présentant des anti-myéloperoxydase (MPO) associée à la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

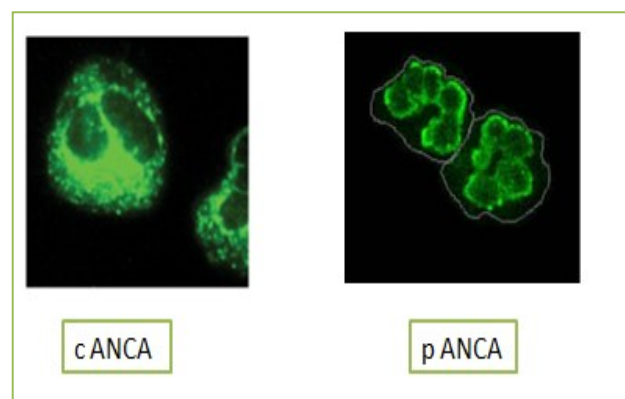


Figure 4 : IFI sur PNN fixés à l'éthanol [8].

Interprétation

En cas de présence de p-ANCA, il est fortement recommandé :

- De compléter par une IFI sur coupe de PNN fixés au formol-acétone. Ainsi, une fluorescence c-ANCA est retrouvée si la cible antigénique est un Ag granulaire et on parlera alors de p-ANCA typique. Dans le cas contraire (disparition de la fluorescence p-ANCA), on parlera d'ANCA atypiques. Ces derniers peuvent être retrouvés dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).
- D'associer une recherche d'ANCA à la recherche d'AAN sur HEp2 surtout si on est en présence d'AAN a renforcement périphérique.

Le type de fluorescence peut orienter vers la cible antigénique ainsi qu'à la vascularite sous-jacente. Par conséquent, chaque positivité s'ensuivra impérativement d'une étape d'identification où la recherche des anti-PR3 et anti-MPO par ELISA ou immunodot est effectuée. Il est à noter cependant, qu'il existe d'autres cibles antigéniques pouvant être recherchées dans le cadre de la vascularite à ANCA (Figure 5).

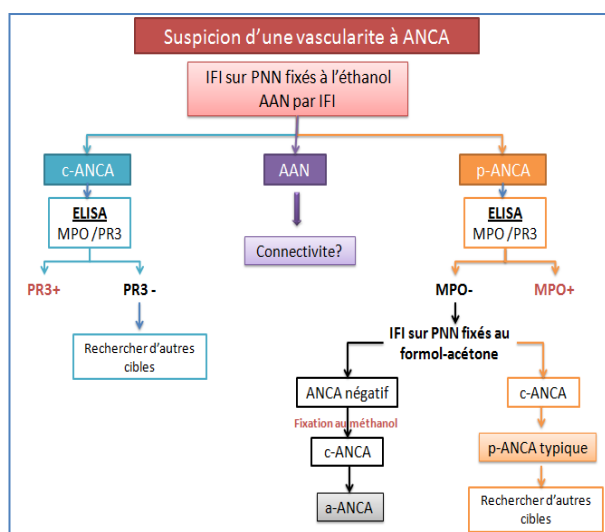


Figure 5 : Démarche diagnostique des ANCA. (Inspirée de [8])

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. A.R. Bradwell, R.G. Hughes, Atlas of HEp2 patterns. Third Edition, 2007.
2. Shoenfeld Y1, Cervera R, Haass M, et al. EASI - The European Autoimmunity Standardisation Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Aug;1109:138-44.
3. Claire Goulvestre, Anticorps anti-nucléaires. *Presse Med;* Vol 35-N°2 C2, 2006.
4. Khellaf M. auto-anticorps dans les maladies systémiques. Quand les demander ? Comment les interpréter ? *Revue générale médecine interne,* 2011:1-4
5. Cervera R. Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases. Elsevier; 2009. 273 p.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006;4:295-306.
7. Jennette et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and Rheumatism* 2013;65 :1-11
8. R.G. Hughes, Surmacz, Karim, A.R. Bradwell Atlas of Tissue autoantibodies Third Edition, 2008.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com



Batna Journal of
Medical Sciences

