

Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale

J. Sibilia*

Service de rhumatologie, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

(Reçu et accepté le 4 avril 2002)

Résumé

De nombreuses affections auto-immunes peuvent se manifester par des complications justifiant une prise en charge en réanimation. Cette prise en charge urgente nécessite que l'on ait la capacité d'établir rapidement un diagnostic étiologique, en particulier grâce à l'utilisation d'auto-anticorps qui peuvent être de pertinents marqueurs diagnostiques et parfois pronostiques.

Ces auto-anticorps peuvent être utiles pour l'exploration d'un syndrome thrombotique ou de complications viscérales, surtout pulmonaires et rénales, évoquant un syndrome des anti-phospholipides, un lupus, une vascularite, un syndrome de Goodpasture ou plus rarement une autre affection auto-immune. Dans ces différentes situations urgentes, les auto-anticorps susceptibles d'être recherchés sont les antiphospholipides, les anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA), les anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs, les antimembranes basales glomérulaires et alvéolaires ou plus rarement d'autres spécificités.

En routine, ces auto-anticorps sont des outils diagnostiques et parfois pronostiques à condition d'éviter un certain nombre de pièges liés à l'existence d'auto-anticorps non spécifiques. Ces pièges peuvent être évités par une bonne connaissance de la valeur de ces marqueurs et par une collaboration avec un laboratoire de référence. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

auto-anticorps / anticorps anti-phospholipides / anticytoplasmes des polynucléaires / réanimation

Summary – Auto-antibodies: help for diagnosis and prognosis in intensive care patients.

Many patients suffering from auto-immune diseases may be admitted to intensive care units (ICU), due to severe complications. Specific treatment of these patients frequently needs to obtain a clear causal diagnosis. Measurement of auto-antibodies levels may bring an accurate help for diagnosis and prognosis in these diseases.

These auto-antibodies may be used to bring the causal diagnosis of a thrombotic syndrome, or when patients present in the ICU with pulmonary, renal, and multiple organ complications, which may be observed in the anti-phospholipids syndrome, lupus erythematosus, vasculitis, Goodpasture syndrome, or other autoimmune diseases. In these situations, anti-phospholipids, anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA), anti-nuclear, anti-DNA auto-antibodies, but also anti-glomerular or alveolar basal membrane antibodies should be measured.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : jean.sibilia@chru-strasbourg.fr (J. Sibilia).

On a routine basis, these auto-antibodies are good diagnosis and prognosis tools, when the presence of non specific auto-antibodies has been ruled out. The operating characteristics of these markers should be well known and their use needs a clear collaboration with a reference laboratory. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

autoantibodies / anti-phospholipid antibodies / anti-neutrophil cytoplasmic antibodies / critical care

En réanimation, l'efficacité d'une stratégie thérapeutique peut dépendre de la capacité d'établir rapidement un diagnostic étiologique. Dans certaines situations d'urgence, l'étiologie peut être inflammatoire, parfois auto-immune, justifiant de débiter rapidement une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

Le diagnostic d'une affection auto-immune repose sur des éléments cliniques et biologiques parmi lesquels les auto-anticorps ont une place privilégiée. Ainsi, en réanimation, il peut être utile de rechercher différents auto-anticorps susceptibles d'avoir une valeur diagnostique et/ou pronostique. Pour privilégier l'aspect pratique de cette revue, nous décrirons, dans différentes situations cliniques, la stratégie diagnostique pour faire comprendre aux lecteurs quel est le meilleur auto-anticorps – outil de diagnostic.

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE DES AUTO-ANTICORPS

Les auto-anticorps sont les témoins de phénomènes d'auto-immunisation physiologiques ou pathologiques. Dans certaines maladies auto-immunes, ils sont d'excellents marqueurs diagnostiques, parfois pronostiques et même des acteurs pathogènes. Cependant, la présence d'un auto-anticorps ne suffit pas à affirmer l'existence d'une maladie auto-immune et cela pour trois raisons essentielles que nous allons décrire.

L'auto-immunité physiologique : un piège diagnostique

Il existe chez tout sujet une auto-réactivité physiologique qui se traduit par la production d'auto-anticorps naturels. Ces auto-anticorps sont généralement des IgM polypécifiques de faible affinité qui participent à la régulation de l'immunité. Ils sont naturellement produits contre des auto-antigènes cellulaires comme les phospholipides, les immunoglobulines, le cytosquelette et les antigènes thyroïdiens. Ce phénomène d'auto-immunisation physiologique peut être à l'origine de pièges diagnostiques dans des circonstances assez fréquentes :

- chez les sujets âgés, des facteurs rhumatoïdes (ou d'autres auto-anticorps) sont détectables chez plus de 10 % des individus en dehors de toute pathologie auto-immune ;
- quand il existe une réaction inflammatoire chronique importante, différents auto-anticorps naturels (fac-

teurs rhumatoïdes, antiphospholipides) peuvent être produits indépendamment de toute affection auto-immune. Par exemple, au cours d'une endocardite ou d'une parasitose chronique (leishmaniose, paludisme), des facteurs rhumatoïdes sont détectables dans près de 30 % des cas. Dans certaines maladies inflammatoires non infectieuses comme la sarcoidose, il peut aussi exister des taux significatifs d'auto-anticorps détectables par des tests de routine.

L'auto-immunité « induite » : un piège diagnostique

L'autre piège est l'apparition d'auto-anticorps induits par différents médicaments, en particulier les antihypertenseurs, les anti-épileptiques, les traitements de fond de la polyarthrite et certains antibiotiques (minocycline) [1]. Ces auto-anticorps « induits » sont habituellement des anticorps anti-nucléaires (exceptionnellement des anti-ADN natif), parfois des antiphospholipides et assez souvent des antihistones. Ils n'ont pas de signification diagnostique mais justifient une enquête médicale rigoureuse à la recherche de l'agent inducteur.

L'auto-immunité « paranéoplasique » : un piège diagnostique

Différentes affections néoplasiques (lymphomes et tumeurs solides) se manifestent par des phénomènes d'auto-immunisation qui peuvent se traduire par des signes cliniques et par des auto-anticorps parfois spécifiques [2, 3]. Un bon exemple est celui de certaines affections neurologiques que nous décrirons ultérieurement.

En pratique, l'utilisation des auto-anticorps justifie donc :

- d'éviter :
 - les pièges liés à la présence d'auto-anticorps naturels, en particulier chez le sujet âgé ou chez les patients souffrant d'infections chroniques ;
 - le piège des auto-anticorps induits par les médicaments ;
 - le piège lié à certains syndromes paranéoplasiques qui prennent le « masque » d'affections auto-immunes.
- de maîtriser la valeur intrinsèque (sensibilité et spécificité) des tests utilisés qui doivent être si possible standardisés pour avoir un réel intérêt diagnostique.

Tableau I. Consensus international sur les critères préliminaires de classification du SAPL défini [48].

<i>Critères cliniques</i>
– Thrombose(s) artérielle, veineuse ou microvasculaire – Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative) – Morbidité gravidique – Au moins une mort fœtale (dès dix semaines de gestation) inexpliquée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct
OU
– Au moins une naissance prématurée (< 34 semaines de gestation) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère (s)
OU
– Au moins trois avortements (<10 semaines de gestation) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale, ou chromosomique parentale
<i>Critères biologiques (avec confirmation au-delà de six semaines)</i>
– Anticorps anti-cardiolipine IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test ELISA standardisé pour la recherche d'anticorps anti-cardiolipine dépendants de la β2-GP1 – Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis : • allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine • absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes • correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides • exclusion d'autres coagulopathies, héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII

Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique.

TCA : temps de céphaline activée ; TCK : temps de céphaline kaolin ; dRVVT : dilute Russel's viper-venom time ou temps de venin de vipère Russel dilué ; TTD : temps de thromboplastine diluée.

En pratique, il est primordial d'établir une collaboration étroite avec un centre de référence car malgré les efforts de standardisation et les contrôles de qualité, l'expérience est irremplaçable pour l'interprétation pertinente de ces tests.

LES AFFECTIONS AUTO-IMMUNES EN RÉANIMATION : DANS QUELLES CIRCONSTANCES CLINIQUES ?

Un syndrome thrombotique inexpliqué évoquant un syndrome des antiphospholipides

Un syndrome thrombotique peut être lié à une microangiopathie, des troubles de l'hémostase (congénitaux ou acquis) ou une affection auto-immune originale appelée le syndrome des anti-phospholipides (SAPL). Cette affection, caractérisée par des thromboses et/ou des

complications obstétricales, est définie par des critères diagnostiques récents (*tableau I*) [4, 5]. Ces nouveaux critères soulignent bien que la présence isolée d'anti-phospholipides ne suffit pas au diagnostic. En effet, ces auto-anticorps sont décrits isolément (sans complication thrombotique) dans de nombreuses situations infectieuses, néoplasiques, toxiques, médicamenteuses. À titre d'exemple, il est possible d'observer des titres élevés d'APL chez 50 à 70 % des patients infectés par le VIH (*tableau II*) [6].

Ce syndrome a été initialement décrit au cours du lupus systémique mais on distingue actuellement deux formes :

- un syndrome primaire qui se caractérise exclusivement par des événements thrombotiques et/ou obstétricaux sans aucun élément pouvant évoquer un lupus ou une autre affection auto-immune [7] ;

Tableau II. Affections et circonstances associées à la présence isolée d'anticorps anti-phospholipides (sans complications thrombotiques ou obstétricales).

– Infections
– Infection par le VIH, virus de l'hépatite C, viroses aiguës, maladie de Lyme, syphilis, rickettsioses, tuberculose, endocardites bactériennes, infections à mycoplasme et parasitoses
– Affections néoplasiques : cancers solides, hémopathies malignes, syndrome lymphoprolifératif (myélome, lymphome)
– Affections inflammatoires : vascularites, maladie de Crohn, spondylarthropathies...
– Affections viscérales : insuffisance rénale et hépato-cellulaire sévère
– Traitements inducteurs : hydantoïne, hydralazine, bêta-bloquants, procainamide, quinidine, phénothiazine, interféron-alpha

– un syndrome secondaire généralement associé à un lupus ou parfois à une autre affection auto-immune.

Quand faut-il évoquer un syndrome des anti-phospholipides ?

Les manifestations cliniques de SAPL dépendent directement de la localisation (unique ou multiple) et de la topographie (veineuse ou artérielle) des thromboses. Cela explique l'étonnant polymorphisme des manifestations décrites dans la littérature.

Les thromboses, le plus souvent veineuses, touchent surtout les membres inférieurs mais presque toutes les localisations sont possibles : veine rénale, veine porte et sous-mésentérique, veine mésentérique, veine cave, veine pulmonaire, veine cérébrale et veinules sous-cutanées [8-11].

La gravité de ce syndrome est surtout liée aux complications emboliques veineuses et aux thromboses artérielles, moins fréquentes mais tout aussi polymorphes. Ces thromboses artérielles peuvent toucher presque tous les territoires, notamment les coronaires, les artères mésentériques, rénales, hépatiques [12].

Récemment, il a été décrit une forme particulièrement sévère appelé « syndrome catastrophique des anti-phospholipides », caractérisé par un tableau de défaillance multiviscérale liée à des microthromboses multifocales [13]. Cette atteinte microcirculatoire diffuse justifie une prise en charge thérapeutique urgente (anticoagulation et plasmaphérèse), mais malgré cela, la mortalité est de près de 50 %.

Chez la femme enceinte, le SAPL peut se traduire par des fausses-couches répétées mais aussi par des tableaux de toxémie gravidique mettant en jeu le pronostic vital maternel.

Qu'appelle-t-on anticorps anti-phospholipides ?

Le terme anticorps antiphospholipides (APL) regroupe une large famille d'anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques et neutres [14, 15]. Ces phospholipides sont pour la plupart des constituants des membranes cellulaires. Les APL reconnaissent soit le phospholipide lui-même, soit l'association de ce phospholipide avec des protéines plasmatiques, soit la protéine plasmatique seule. Actuellement, on distingue :

- les anticoagulants lupiques appelés également anticoagulants circulants qui sont des anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques liés à des cofacteurs protéiques qui sont la prothrombine et la bêta-2-glycoprotéine 1 [16]. Ces anticorps sont définis par leur capacité à prolonger les tests de coagulation dépendant des phospholipides, ce qui explique qu'ils soient recherchés par de simples tests d'hémostase (allongement spontané du temps de céphaline activée) ;
- les anticorps anticardiolipine qui reconnaissent la cardiolipine, généralement couplée à leur principal

co-facteur qui est aussi la bêta-2-glycoprotéine 1 (anti-β2 GP1) [17] ;

- les anticorps antiphosphatidyl-éthanolamine (PEA) qui reconnaissent un phospholipide neutre, parfois couplé à leur cofacteur plasmatique (kininogène, prékallikréine, facteur XI) [18] ;
- les anticorps antifacteurs protéiques qui reconnaissent directement les protéines cofacteurs, en particulier la β2 GP1, la prothrombine mais aussi l'annexine V et la protéine S [15].

À ce jour, seuls les anticoagulants circulants et les anticardiolipides sont considérés comme des marqueurs diagnostiques reconnus par les critères de SAPPORO [4, 5] mais il est vraisemblable que les anti-β2 GP1 et à terme, les anti-PEA seront aussi utilisés quand leurs techniques de détection seront mieux standardisées.

Quels tests effectuer en pratique ?

Actuellement :

- la première étape est la recherche d'un anticoagulant circulant (test d'hémostase) et des anti-cardiolipines (test immuno-enzymatique) ;
- la deuxième étape est la recherche d'anticorps anti-β2 GP1 [1] (test immuno-enzymatique) qui peut être justifiée pour conforter la première étape diagnostique, en particulier chez les patients qui ont des titres faibles ou qui n'ont pas d'anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipides. Certains effectuent cette recherche lors de la première étape ;
- la troisième étape est justifiée quand tous les autres anticorps sont négatifs. Elle recherchera par des techniques propres à certains laboratoires des anticorps antiphospho-éthanolamine ou anti-annexine V, anti-prothrombine ou antiprotéine S.

La présence d'antiphospholipides est nécessaire mais pas suffisante pour poser le diagnostic de SAPL. Chez les patients n'ayant pas encore thrombosé, ces marqueurs ne seront qu'un facteur de risque. Les anti-β2 GP1 semblent plus spécifiques, sans être un marqueur prédictif absolu du risque thrombotique. Ce risque est élevé chez les sujets qui combinent plusieurs spécificités (notamment des anti-β2 GP1), surtout quand il s'agit d'IgG dont les titres sont élevés et persistants [14, 19, 20].

Des manifestations viscérales évoquant une vascularite systémique

Comment se définissent et se manifestent les vascularites ?

Les vascularites sont un groupe d'affections caractérisées par une inflammation de la paroi des vaisseaux artériels et parfois veineux, dont la classification a été précisée assez récemment [21, 22]. Leur symptomatologie dépend donc directement du type et du nombre

Tableau III. Prévalence des anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA) dans les principales vascularites systémiques.

<i>Vascularites</i>	<i>Anti-PR3 (%)</i>	<i>Anti-MPO (%)</i>
Granulomatose de Wegener	80	10
Polyangéite microscopique	15	60
Polyangéite classique (PAN)	10	5
Maladie de Churg et Strauss	5	5
Maladie de Horton	0	10
Purpura rhumatoïde	0	0
Thromboangéite de Buerger	0	0
Maladie de Behçet	0	0

de vaisseaux touchés. Les signes cliniques sont particulièrement polymorphes mais des signes généraux musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies) et des lésions cutanées sont souvent observés. Des complications neurologiques (accidents vasculaires cérébraux, épilepsie), cardio-vasculaires (nécrose distale, péricardite, myocardite), rénales (insuffisance rénale, hypertension artérielle), digestives (hémorragies, perforations), pulmonaires (atteintes parenchymateuses et pleurales) sont possibles. En fait, ces affections peuvent toucher presque tous les organes, comme l'œil (uvéïte, rétinite), les organes génitaux (orchite) et même certains organes inattendus comme les seins (mastite).

Comment faire le diagnostic ?

Il faut savoir y penser, ce qui n'est pas toujours facile car ce sont des affections rares, d'expression très polymorphe. Néanmoins, les vascularites qui exposent à un risque vital doivent être connues car elles sont potentiellement curables.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, mais sa confirmation nécessite souvent la biopsie d'une lésion. Pour faciliter ce diagnostic, la recherche d'auto-anticorps est très utile :

- les anticorps antinucléaires (anticorps anti-ADN natifs, anti-antigène nucléaire soluble) permettent de rechercher une vascularite associée à une maladie auto-immune ;
- les anticorps anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA) permettent d'identifier certaines vascularites systémiques primitives (*tableau III*) [23].

Quel est l'intérêt pratique des ANCA ?

Les ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) sont dirigés contre des constituants antigéniques principalement présents dans les granules des polynucléaires neutrophiles et dans les lysosomes des monocytes. Ce sont de bons marqueurs sérologiques de certaines vascularites, en particulier de la granulomatose de Wegener (*tableau IV*) [23-25].

En pratique :

La démarche diagnostique débute par un dépistage en immuno-fluorescence sur des frottis de polynucléaires

Tableau IV. Associations cliniques avec les différents types d'anticorps d'anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA).

<i>Aspect en IF</i>	<i>Spécificités antigéniques</i>	<i>Affections</i>
c-ANCA	Protéinase 3 (PR3)	Maladie de Wegener
	BPI (CAP57)	Autres vascularites (rarement) Mucoviscidose
p-ANCA	Myéloperoxydase (MPO)	Infections pulmonaires Polyangéite microscopique
p-ANCA ou x-ANCA	Lactoferrine	Autres vascularites (rarement) Polyarthrite rhumatoïde
	Elastase	Lupus érythémateux disséminé
	Cathepsine G	Lupus érythémateux disséminé
	Antigènes nucléaires (NANA)	Colites inflammatoires Rectocolite ulcéro-hémorragique
	Inconnu	Cholangite sclérosante Diverses affections (non spécifiques)

PAN : périartérite noueuse.

humains fixés en éthanol. La présence d'ANCA dans un sérum se traduit par une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA), périmucléaire (p-ANCA), ou non définie (x-ANCA). L'utilisation d'autres fixateurs comme le formol et méthanol permettent de déterminer le type c ou p-ANCA avec plus de précision.

Des techniques immuno-enzymatiques permettent, dans un deuxième temps, d'identifier la spécificité antigénique. En pratique quotidienne, seule l'identification des anticorps antiprotéinases 3 et des antimyéloperoxydases a un intérêt.

Les c-ANCA sont généralement des antiprotéinases 3 (PR3), qui est une enzyme des granules alpha des polynucléaires [26]. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, de marqueurs très spécifiques de la granulomatose de Wegener. Dans cette affection, ces anticorps sont assez bien corrélés à l'évolutivité de la maladie. Les ANCA pourraient avoir un rôle pathogène en facilitant l'activation des cellules endothéliales, entraînant la libération de cytokines et une hyperexpression des molécules d'adhésion. Ils favorisent aussi la libération de radicaux oxygénés et d'enzymes, permettant l'amplification de l'inflammation et la formation de granulomes [27, 28]. Ces anti-PR3 ne sont pratiquement jamais détectés dans d'autres vascularites en dehors de la maladie de Churg et Strauss. Certains c-ANCA ne sont pas des anti-PR3 mais reconnaissent une autre cible antigénique appelée BPI (Bactericidal Permeability-Increasing protein) qui est une protéine cationique appelée également CAP 57 (Cationic Antigenic Protein) [29]. Ces anti-BPI sont surtout observés dans les infections, en particulier au cours de la mucoviscidose.

Les p-ANCA sont dirigés dans 40 % des cas contre la myéloperoxydase (MPO) qui est un puissant oxydant bactériolytique présent dans les granules alpha des polynucléaires. Ces anti-MPO, rares dans la maladie de Wegener, sont surtout des marqueurs des vascularites des petits vaisseaux touchant le rein et plus particulièrement de la polyangéite microscopique (PAM), anciennement dénommée périartérite noueuse microscopique. Dans certains cas, les anti-MPO peuvent être des marqueurs de glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune [30]. Cette entité est assez proche de l'atteinte rénale de la PAM et de la maladie de Wegener car elle se caractérise par une pathogénie surtout vasculaire, sans dépôt d'immuns complexes, expliquant l'appellation pauci-immune.

Les x-ANCA sont dirigés contre des antigènes polynucléaires qui ne sont pas la MPO ou la PR3. Ces antigènes sont des enzymes comme l'élastase, la cathepsine G ou la lactoferrine. Ces anticorps sont observés dans des différentes maladies inflammatoires, sans spécificité particulière. La seule situation où ils ont réellement un intérêt diagnostique est représentée par les maladies inflammatoires digestives et la cholangite sclérosante. En effet, dans 50 à 70 % des rectocolites ulcéro-hémorragiques (associées ou non à une cholangite sclérosante) et dans 40 à 70 % des cholangites sclérosantes primitives, il existe des ANCA. Dans la rectocolite, ces ANCA réagissent avec un constituant nucléaire qui est appelé NANA (Nuclear Associated Neutrophil Antibodies). Ces anticorps ne sont pratiquement jamais détectés dans la maladie de Crohn (< 10 % des cas).

Les ANCA sont donc de bons marqueurs diagnostiques et parfois pronostiques. Ils facilitent le diagnostic des principales vascularites systémiques. Néanmoins, leur spécificité n'est pas absolue car ils peuvent être induits par des médicaments (minocycline, hydralazine, propylthiouracyle), par une exposition à la silice ou par une infection, en particulier une endocardite ou une tuberculose [1, 32]. Les ANCA « induits » sont habituellement des x-ANCA ou des p-ANCA de type anti-MPO [31].

Des manifestations viscérales évoquant une maladie auto-immune systémique

Quand faut-il évoquer une affection auto-immune systémique ?

Différentes affections systémiques peuvent se traduire par des complications viscérales parfois sévères. Il s'agit le plus souvent d'atteintes rénales, pulmonaires, neurologiques ou cardio-vasculaires. Ces complications peuvent être liées à un lupus systémique, une sclérodermie, une myopathie inflammatoire ou exceptionnellement à d'autres affections plus rares comme le syndrome de Sharp ou la polychondrite atrophique [8, 12]. Il s'agit

parfois d'une affection plus rare comme un syndrome de Goodpasture, responsable de lésions pneumo-rénales débutant par une hémorragie alvéolaire ou une néphropathie extracapillaire. Cette affection a la particularité d'avoir un marqueur spécifique qui est un auto-anticorps dirigé contre les membranes basales glomérulaires et pulmonaires détecté en immunofluorescence sur des coupes de tissus.

Quel est l'intérêt pratique des anticorps antinucléaires ?

La plupart des maladies auto-immunes systémiques sont caractérisées par des auto-anticorps dont la valeur diagnostique (spécificité et sensibilité) est variable. Ces principaux anticorps, dont les anticorps antinucléaires, sont résumés dans le [tableau V](#) [33, 34]. Tous les anticorps antinucléaires n'ont pas de spécificité diagnostique absolue, mais certains d'entre-eux, comme les anti-Sm, les anti-Ro/SS-A et anti-La/SS-B, sont exclusivement observés au cours de maladies auto-immunes. Certains d'entre-eux peuvent avoir une valeur pronostique, comme par exemple les anti-ADN natifs et les anti-nucléosomes associés à des formes sévères de lupus avec atteinte rénale, les anti-Scl 70 associés à des sclérodermies systémiques compliquées de fibroses pulmonaires et les anti-JO1, marqueurs d'atteintes pulmonaires interstitielles au cours des polymyosites [35, 36].

Les anticorps antinucléaires induits par des infections et surtout la prise de médicaments, sont généralement des anticorps antinucléaires sans spécificité antigénique détectable ou des antihistones et beaucoup plus rarement des anti-ADN natifs [1].

La détection de ces anticorps antinucléaires se fait en deux étapes :

La première étape est une immunofluorescence sur des frottis de cellules Hep-2 qui sont des cellules de carcinome laryngé humain utilisées dans la plupart des kits commerciaux. Cette étape permet de détecter les sérums contenant des auto-anticorps reconnaissant différents antigènes nucléo-cytoplasmiques. L'aspect de la fluorescence (homogène ou moucheté) peut orienter vers une spécificité particulière mais il faut la confirmer par une technique spécifique.

La seconde étape est la confirmation de la spécificité antigénique par une méthode complémentaire (tests immuno-enzymatiques et radio-immunologiques). Des tests de routine commercialisés permettent de détecter les différents auto-anticorps utiles en pratique quotidienne. Certaines spécificités rares nécessitent des extraits antigéniques uniquement disponibles dans certains laboratoires de référence.

Tableau V. Signification diagnostique et prévalence des principaux anticorps antinucléaires au cours des affections auto-immunes.

<i>Anticorps anti-nucléaires (ANA)</i>	<i>Affections</i>	<i>Prévalence des ANA dans ces affections (%)</i>
Anti-ADN natif	Lupus systémique	50-70
Anti-nucléosome	Lupus systémique	30-50
	Sclérodémie	10-15
Anti-Sm	Lupus systémique	15-25
Anti-RNP	Lupus systémique	10-15
	Connectivite mixte	95
	Syndrome de Gougerot-Sjögren	5-10
	Autres	< 10
Anti-Ro / SS-A	Syndrome de Gougerot-Sjögren	60-80
	Lupus systémique	20-40
Anti-La / SS-B	Syndrome de Gougerot-Sjögren	50-70
	Lupus systémique	10-20
Anti-Scl 70	Sclérodémie systémique	30
Anti-centromère	Sclérodémie de type CREST	85
Anti-t-RNA synthétase (JO1, PL7, PL12...)	Myopathies inflammatoires	30-35

c-ANCA : aspect cytoplasmique de la fluorescence ; p-ANCA : aspect périmucléaire de la fluorescence ; x-ANCA : aspect de la fluorescence ne correspondant ni aux c-ANCA, ni aux p-ANCA ; NANA : nuclear associated neutrophil antibodies ; CAP 57 : protéine cathionique appelée BPI (bactericidal permeability-increasing protein).

Les autres situations cliniques au cours desquelles la détection d'auto-anticorps peut être utile en réanimation

Une hépatopathie sévère

Différentes hépatopathies aiguës ou chroniques peuvent être d'étiologie auto-immune. Certaines d'entre elles, comme la cirrhose biliaire primitive, se traduisent essentiellement par un syndrome cholestatique, pouvant mener parfois rapidement à une cirrhose. D'autres hépatopathies (hépatites chroniques auto-immunes de types I et II) peuvent se traduire par des signes systémiques et une altération rapide de la fonction hépatique. Dans la plupart des cas, ces affections sont connues, mais elles peuvent être exceptionnellement révélées par une complication, justifiant une hospitalisation en réanimation.

Chacune de ces hépatopathies est caractérisée par des marqueurs biologiques et des auto-anticorps décrits dans le [tableau VI](#).

Une néphropathie extracapillaire rapidement progressive

Les glomérulonéphrites extracapillaires sont considérées comme l'une des formes les plus sévères des néph-

Tableau VI. Différentes formes d'hépatopathies auto-immunes et leurs marqueurs biologiques.

<i>Hépatopathies Auto-Immunes</i>	
<i>Formes</i>	<i>Marqueurs biologiques</i>
Hépatite chronique active type 1	HyperIgG polyclonale
	Anti-muscle lisse (anti-actine F)
	Anti-nucléaire (aspect homogène)
Hépatite chronique active type 2	Anti-LKM (anti-P450 2D6)
	Anti-LC1
Cirrhose biliaire primitive	HyperIgM polyclonale
	Anti-mitochondrie de type M2 (anti-PDH)
Cholangite sclérosante	ANCA (NANA) (non PR3 non MPO)

LKM : Liver Kidney Microsome ; LC1 : Liver Cytosol 1 ; PDH : Pyruvate deshydrogénase ; NANA : Nuclear Associated Neutrophil Antibodies.

ropathies glomérulaires. Elles évoluent souvent vers l'insuffisance rénale. Elles sont souvent découvertes dans différentes circonstances, en particulier au cours de vascularites comme la polyangéite microscopique et la maladie de Wegener ou le syndrome de Goodpasture [27, 30]. Certaines formes évoluent vers un syndrome pneumo-rénal caractérisé par l'association avec une hémorragie alvéolaire ([tableau VII](#)). Néanmoins, il existe des formes apparemment primitives et séparées en trois groupes définis par différents auto-anticorps ([tableau VIII](#)).

Une hémorragie alvéolaire

L'hémorragie alvéolaire peut être un symptôme inaugural de différentes affections, en particulier d'une vascularite (granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique, maladie de Churg et Strauss) mais aussi du syndrome de Goodpasture ou d'un lupus [37]. Le diagnostic est évoqué par l'imagerie et confirmé par le lavage broncho-alvéolaire. C'est la détection de différents anticorps marqueurs de ces maladies qui permet

Tableau VII. Différentes formes de syndromes pneumo-rénaux et leur marqueurs diagnostiques.

<i>Syndromes pneumo-rénaux (Néphropathie glomérulaire et hémorragie alvéolaire)</i>	
<i>Étiologies</i>	<i>Marqueurs biologiques</i>
Maladie de Goodpasture	Anti-membrane basale glomérulaire et alvéolaire
Maladie de Wegener	c ANCA (PR3)
Polyangéite microscopique	p ANCA (MPO)
Lupus systémique	Anti-ADN natif
	Anti-Sm, Ro/SS-A
	Anti-nucléosome

Tableau VIII. Différentes formes de néphropathies glomérulaires extracapillaires primitives et leurs marqueurs biologiques.

<i>Néphropathies glomérulaires extracapillaires primitives</i>	
<i>Formes</i>	<i>Marqueurs biologiques</i>
Type 1*	Ac anti-membrane basale glomérulaire
Forme idiopathique sans hémorragie alvéolaire (dépôts linéaires d'IgG sur la membrane basale)	
Type 2	Immuns complexes
Forme à immuns complexes (dépôts granulaire d'Ig sur la membrane basale)	Consommation du C3 et C4
Type 3**	Parfois cryoglobulinémie p-ANCA
Forme pauci-immune micro-angiopathique (sans dépôt d'Ig)	

* Cette forme est comparable à celle du syndrome de Goodpasture ;

** Cette forme est comparable à celle de la polyangéite microscopique et de la maladie de Wegener.

une orientation étiologique rapide et un traitement adapté ([tableau IX](#)).

Des complications respiratoires sans hémorragie alvéolaire

Une insuffisance respiratoire peut être liée à une atteinte alvéolo-interstitielle observée le plus souvent au cours d'une sclérodémie, d'une polymyosite ou plus rarement d'un lupus. Exceptionnellement, on peut observer des atteintes spécifiques comme les atteintes des muscles du carrefour oropharyngé des myosites ou l'atteinte trachéomalacique de la polychondrite atrophique. Dans ces différentes situations, les auto-anticorps peuvent être des marqueurs diagnostiques utiles.

Les cytopénies sévères

Différentes cytopénies périphériques et parfois centrales peuvent se compliquer d'un syndrome hémorragique.

Tableau IX. Différentes formes étiologiques d'hémorragies alvéolaires et leurs marqueurs diagnostiques.

<i>Hémorragies alvéolaires isolées</i>	
<i>Étiologies</i>	<i>Marqueurs biologiques</i>
Maladie de Goodpasture	Anti-membrane basale glomérulaire et alvéolaire (ou alvéolaire isolée)
Maladie de Wegener	c ANCA (PR3)
Polyangéite microscopique	p ANCA (MPO)
Syndrome de Churg et Strauss	Hyperéosinophilie p ou c-ANCA (rares)
Lupus	Anti-ADN natif Anti-Sm Anti-nucléosome

que (thrombopénie) ou d'une infection sévère (neutropénie, lymphopénie) ou parfois de problèmes cardio-vasculaires (anémie hémolytique, érythroblastopénie).

Il est utile de déterminer rapidement la nature auto-immune de ces manifestations afin d'adapter le traitement. Le diagnostic repose sur la détection d'auto-anticorps anti-plaquettes, antiglobules rouges ou parfois par la détermination du rôle inhibiteur d'un facteur sérique qui peut inhiber la croissance des progéniteurs médullaires.

Une endocrinopathie sévère

Certaines endocrinopathies peuvent être à l'origine de troubles métaboliques conduisant à l'hospitalisation du patient en réanimation. Une hypo ou hyperthyroïdie, une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ou plus rarement un syndrome poly-endocrinien auto-immun peuvent se caractériser par différentes manifestations souvent polymorphes et complexes. Ces affections sont liées à des anticorps anti-organe, dirigés contre des antigènes thyroïdiens (thyroglobuline, thyroperoxydase), surrénaux (21-hydroxylase), gastriques (cellules pariétales gastriques, facteur intrinsèque), pancréatiques (glutamate décarboxylase, insuline, îlot de Langerhans) ou stéroïdien (desmolase).

Des manifestations neurologiques centrales ou périphériques

Différentes affections neurologiques auto-immunes centrales et périphériques peuvent être à l'origine de complications sévères, notamment respiratoires (syndrome de Guillain-Barré, myasthénie).

D'autres affections plus rares (encéphalite, syndrome myotonique, dégénération cérébelleuse subaiguë) peuvent être liées à des mécanismes d'auto-immunisation une affection auto-immune, caractérisés par la production d'auto-anticorps spécifiques dirigés contre une structure du système nerveux central ou périphérique ([tableau X](#)). Certaines d'entre-elles sont d'authentiques affections auto-immunes paranéoplasiques s'expliquant par différents mécanismes non exclusifs comme l'expression par la tumeur d'antigènes du système nerveux (mimétisme moléculaire).

CONCLUSION

De nombreuses affections auto-immunes peuvent se compliquer de manifestations nécessitant une prise en charge en réanimation. Dans ces situations, certains auto-anticorps, en particulier les ANCA, les anti-phospholipides, les anti-ADN natifs et les antimembranes basales (glomérulaires et alvéolaires) peuvent être

Tableau X. Principaux syndromes neurologiques associés à des auto-anticorps.

<i>Affections neurologiques</i>	<i>Auto-anticorps</i>
– Affections neurologiques périphériques :	
• Polyneuropathie chronique	Anti-ganglioside (GD1b, GD2, GD3, GT1b) monoclonaux (IgM) Anti-myéline (MAG : myelin associated protein) monoclonaux (IgM)
• Polyradiculonévrite aiguë	
Syndrome de Guillain-Barré	Anti-ganglioside (GM1, GD1a, GD1b) polyclonaux (IgG)
Syndrome de Miller Fischer	Anti-ganglioside (GQ1b) polyclonaux (IgG)
• Polyradiculonévrite chronique	Anti-ganglioside (GM1, asidoGM1) polyclonaux (IgG)
• Neuropathie à bloc de conduction multiples	Anti-ganglioside (GM1, GD1a, GM2) polyclonaux ou monoclonaux (IgG)
– Affections neurologiques centrales :	
Encéphalite limbique et du tronc cérébral*	Anti-Hu
Opsoclonies / myoclonies*	Anti-Ri
Dégénérescence cérébelleuse aiguë*	Anti-Yo
Encéphalite de Rasmussen (épilepsie)	
– Syndromes myotoniques :	Anti-récepteur Glu R3 de l'acide glutamique
Stiff man syndrome**	Anti-glutamate décarboxylase I (GAD)
Myotonie vélopalatine	Anti-glutamate décarboxylase I (GAD)
– Syndromes myasthéniques :	
Myasthénie	Anti-récepteur de l'acétylcholine
Syndrome de Lambert-Eaton**	Anti-canaux calciques

* formes paranéoplasiques ; ** formes parfois paranéoplasiques.

des outils surtout diagnostiques et parfois pronostiques extrêmement utiles pour la prise en charge de ces patients.

Une collaboration étroite avec un centre de référence est indispensable pour pouvoir disposer en urgence de ces marqueurs qui doivent être détectés par des méthodes validées et interprétés avec pertinence.

RÉFÉRENCES

- Sibilia J. Lupus induits par les médicaments. *Rev Rhum* (Ed Fr) 2002 ; 69 : 1-15.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 433-41.
- Timuragaoglu A, Duman A, Ongut G, Saka O, Karadogan I. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000 ; 40 : 119-22.
- Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 440-3.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch ND, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1309-11.
- Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 377-82.
- Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1802-4.
- Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Baume-lou A. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine* (Baltimore) 1999 ; 78 : 148-66.
- Païra S, Rovenaro S, Zunino A, Oliva ME, Bertolaccini ML. Extensive cutaneous necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1197-2000.
- Roldan CA, Svihely BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1424-30.
- Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, Sabo E, Schmuël Z, Golan TD, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosus patients: a controlled prospective study. *Am J Med* 1996 ; 171 : 381-6.
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 345-51.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Schoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. "Catastrophic" antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* (Baltimore) 1998 ; 77 : 195-207.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 752-63.
- Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid syndrome: antibodies, antigens, and autoimmune response. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 656-61.
- Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsura E, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1982-93.
- Deguchi H, Fernandez JA, Hackeng TM, Banka CL, Griffin JH. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 1743-8.
- Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood* 1995 ; 86 : 3083-9.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 993-7.
- Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Loney SW, Pierangeli SS, Harris EN, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2101-8.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Baron PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-92.

- 22 Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis : plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 181-6.
- 23 Hoffman GS. Classification of the systemic vasculitides: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 111-5.
- 24 Hagen EC, Andrassy K, Chernok E, Daha MR, Gaskin G, Gross N. The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection. A report on the first phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. EEC/BCR Group for ANCA Assay Standardization. *J Immunol Methods* 1993 ; 159 : 1-16.
- 25 Wiik A. Methods for the detection of neutrophil cytoplasmic antibodies. Recommendations for clinical use of ANCA serology and laboratory efforts to optimize the informative value of ANCA test results. *Springer Semin Immunopathol* 2001 ; 23 : 217-29.
- 26 Van der Geld YM, Limburg PC, Kallenberg CG. Proteinase 3, Wegener's autoantigen: from gene to antigen. *J Leukoc Biol* 2001 ; 69 : 177-90.
- 27 Harper L, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000 ; 190 : 349-59.
- 28 Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002 ; 14 : 15-22.
- 29 Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 99 : 49-56.
- 30 Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 656-63.
- 31 Levy J. New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1314-7.
- 32 Subra JF, Michelet C, Laporte J, Carrere R, Reboul P, Cartier F, et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 15-8.
- 33 Chabre H, Amoura Z, Piette JC, Godeau P, Bach JF, Koutouzov S. Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1485-91.
- 34 Licht R, van Bruggen MC, Oppers-Walgreen B, Rijke TP, Berden JH. Plasma levels of nucleosomes and nucleosome-autoantibody complexes in murine lupus: effects of disease progression and lipopolysaccharide administration. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1320-30.
- 35 Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 116-23.
- 36 Van Bruggen MC, Kramers C, Walgreen B, Elema JD, Kallenberg CG, Van der Born J. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 57-66.
- 37 Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 12-7.