Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Réanimation 14 (2005) 651–656
Réanimation
http://france.elsevier.com/direct/REAURG/

Mise au point

Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ?

The use of antinuclear antibodies in clinical practice

K. Lassoued [a,*], P. Coppo [b], V. Gouilleux-Gruart [a]

[a] *Service d'immunologie, CHU d'Amiens, France*
[b] *Service d'hématologie, hôpital Saint-Antoine, Paris, France*

Résumé

Les autoanticorps antinucléaires sont dirigés contre une large variété d'autoantigènes appartenant exclusivement ou non au noyau cellulaire, comme des protéines ou des acides nucléiques. Seule une partie de ces anticorps a une valeur diagnostique et/ou pronostique. Leur détection fait appel à des techniques variées. L'interprétation des résultats doit être prudente et tenir compte du contexte clinicobiologique. Les anticorps antinucléaires sont rencontrés dans différentes maladies systémiques, autoimmunes, infectieuses, dans les syndromes lymphoprolifératifs et dans les déficits immunitaires. Ils peuvent aussi être induits par des certains médicaments et peuvent s'observer chez le sujet sain. La signification clinique de ces autoanticorps est abordée dans cette revue.
© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Antinuclear autoantibodies can be directed to a large variety of nuclear autoantigens including proteins, nucleic acids and complexes made of both. Only a fraction of these autoantibodies have a diagnosis and a prognosis value. These antibodies can be detected in patients' sera using various techniques. Their detection should be cautiously interpreted by taking into account all the clinical and biological findings. Antinuclear autoantibodies can be associated with a large spectrum of diseases (various autoimmune and systemic disorders, infections, acquired and primary immunodeficiencies, lymphoproliferative disorders…). They can also be induced by drugs and they can be found in a fraction of healthy individuals. The clinical significance of the main antinuclear specificities are reviewed in this article.
© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maladie auto-immune ; Vascularite systémique ; Inflammation ; Connectivite

Keywords: Auto-immune disease; Systemic vasculitis; Inflammation; Connective tissue disease

1. Définition et généralités

Les anticorps antinucléaires (AAN) appartiennent à la grande famille des autoanticorps. Ils peuvent être dirigés contre toute structure du noyau (acides nucléiques, protéines ou complexes formés des deux), mais seul un nombre très limité d'entre eux a une réelle valeur diagnostique et/ou pronostique ou encore un intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Comme pour toute autre spécificité autoanticorps, aucun AAN ne signe par sa seule présence un diagnostic. L'interprétation de celle-ci doit toujours tenir compte des manifestations cliniques et biologiques associées. À l'inverse, mis à part quelques exceptions lesquelles méritent d'être discutées au cas par cas, l'absence d'une spécificité autoanticorps ne peut récuser le diagnostic d'une affection particulière, dès lors que le tableau en est hautement caractéristique et que tout autre diagnostic a été écarté avec soin. De même, comme pour tout autre auto-

* Auteur correspondant. Faculté de médecine. 3, rue des-Louvels, 80036 Amiens cedex 01, France.
Adresse e-mail : kaiss.lassoued@u-picardie.fr (K. Lassoued).

1624-0693 /$ - see front matter © 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.reaurg.2005.10.010

anticorps, la demande d'une recherche d'AAN doit toujours s'accompagner des questions suivantes :

- compte tenu du contexte clinicobiologique du malade, la positivité de cette recherche sera-t-elle utile voire déterminante pour le diagnostic ?
- à l'inverse, son absence sera-t-elle suffisante pour rejeter mon hypothèse diagnostique ?

Ces questions évitent les recherches désespérées de diverses spécificités autoanticorps devant un tableau clinicobiologique obscur, et poussent le praticien à s'entourer d'arguments objectifs solides pour asseoir son diagnostic. Il faut éviter les situations dans lesquelles le prescripteur se trouve désemparé par la positivité d'un test demandé par ses soins, et soit amené à interroger le laboratoire d'immunologie sur les suites à donner à ce résultat ! Les réponses à ces questions ne font que faire appel aux notions classiques de sensibilité, de spécificité, de valeurs prédictives positive et négative d'un test diagnostique.

Enfin, comme pour nombre d'autres activités auto-anticorps, des AAN peuvent être détectés à des titres faibles chez le sujet sain. Cette réactivité appartient aux auto-anticorps dits naturels, présents chez tout individu et qui peuvent être dirigés contre un grand nombre de structures antigéniques de l'organisme. Il s'agit typiquement d'anticorps de faible affinité et polyspécifiques (autrement dit, capables de reconnaître plusieurs antigènes distincts) et dont le rôle physiologique reste débattu (maintien du réseau idiotypique, première ligne de défense contre les agents pathogènes, maintien d'une stimulation minimale des lymphocytes B et des cellules dendritiques, nécessaire à leur survie et/ou à leur activation). Aussi est-il important de tenir compte en pathologie du titre des autoanticorps recherchés et de l'interpréter par rapport à une valeur seuil préalablement déterminée par le laboratoire. Dans certains cas il faut tenir compte aussi de l'isotype (classe d'immunoglobulines) de l'autoanticorps.

La fréquence avec laquelle des autoanticorps sont détectés à des titres significatifs, sans association à des pathologies particulières, augmente chez la population âgée et chez la femme enceinte. Néanmoins, leur détection doit faire évoquer avant tout une affection auto-immune primitive (évoluant de manière autonome) ou secondaire, autrement dit associée à différentes conditions pathologiques : infections, déficits immunitaires, déficit congénital et/ou acquis d'apoptose, hémopathies lymphoïdes bénignes ou malignes, thymome etc. Ils peuvent s'observer aussi lors de certaines prises médicamenteuses ou d'œstrogènes. Dans certains ca, ces autoanticorps ne s'intègrent pas dans le cadre d'une pathologie auto-immune bien définie, mais sont les témoins d'une « atmosphère » dite auto-immune, information qui peut être d'un certain intérêt dans la compréhension de la physiopathologie de l'affection sous-jacente.

2. Détection des anticorps antinucléaires

Les AAN sont habituellement recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur la lignée cellulaire humaine HEp2 (carcinome laryngé). Elle se faisait, jadis, sur des coupes tissulaires animales, notamment des coupes de foie de rat. Bien que ce dernier substrat ne doive plus être utilisé seul, il reste néanmoins utile et complémentaire des analyses effectuées sur les cellules HEp2. Le seuil de positivité a régulièrement évolué dans les dernières années et celui qui est généralement retenu de nos jours est de $1/160^{e}$. Classiquement, la fluorescence observée est de type *homogène, mouchetée, nucléolaire, cerclée* et/ou en *dots (grains)* (voir Annexe A, Figs. 1–6, disponible dans la version électronique de cet article). Chacune de ces fluorescences peut s'observer de manière isolée ou associée aux autres aspects.

Une fluorescence *homogène* des noyaux peut être donnée par différentes spécificités antinucléaires, dominées avant tout par les réactivités anti-ADN, antinucléosomes et antihistones. Elle peut, lorsque le titre d'anticorps antinucléaires est élevé, donner un renforcement périphérique, lequel doit être distingué de la fluorescence *cerclée*. Celle-ci se caractérise par un fin liseré dessinant la périphérie du noyau et témoigne de la présence d'anticorps dirigés contre des structures de l'enveloppe nucléaire.

La fluorescence *mouchetée* doit faire évoquer en premier lieu la présence d'anticorps dits anti-ECT (ou anti-antigènes nucléaires solubles). La fluorescence en *dots* (grains de tailles plus grosses que les simples mouchetures) est classée en deux groupes, selon le nombre de dots observés (voir plus loin).

À côté de ces principaux aspects, d'autres variétés de fluorescence s'observent sur des cellules asynchrones en culture, c'est-à-dire des cellules se situant à différentes phases du cycle cellulaire. Par exemple, la fluorescence donnée par les anticorps *anticentromères*, qui est de type moucheté en interphase, se concentre dans les cellules en métaphase dans la plaque équatoriale pour dessiner les chromosomes.

3. Principales spécificités antinucléaires

Pour des raisons de commodités, ces spécificités seront classées ici en fonction du type de fluorescence donnée sur cellules HEp2.

3.1. Fluorescence homogène

3.1.1. Les anticorps anti-ADN

Deux spécificités doivent être distinguées : anti-ADN simple brin (ssDNA pour single-stranded DNA) et anti-ADN double brin (dsDNA).

La première variété (anti-ssDNA) n'a aucune valeur diagnostique. Elle est fréquemment observée chez les malades possédant des anticorps antiphospholipides (APL) et antimitochondries de type M5. Bien que cette association soit incontestable, il n'a pas été démontré de réel intérêt à demander la recherche d'anti-ssDNA ou d'antimitochondries M5 au cours du syndrome dit des antiphospholipides (SAPL), qu'il soit primaire ou secondaire.

En revanche, *les anticorps anti-dsDNA* ont une grande valeur diagnostique dans *le lupus érythémateux disséminé (LED)*,

bien qu'ils n'en soient pas strictement spécifiques. Ils s'observent en effet, quoique rarement, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, du syndrome de Sharp (connectivite mixte), du syndrome de Gougerot-Sjögren, du SAPL, des hépatopathies auto-immunes et médicamenteuses… Les mécanismes par lesquels les anti-dsDNA émergent, restent mal compris, ce d'autant que l'ADN est une molécule peu immunogène. Certains travaux ont suggéré une réactivité croisée avec des séquences peptidiques issues de protéines du soi. La méthode diagnostique de référence est le test de *Farr* laquelle recourt aux radio-isotopes et détecte essentiellement les anticorps de haute affinité. Cependant, depuis que les tests *Elisa* (plus commodes et rapides) sont disponibles, le test de Farr a connu un net recul, sa réalisation étant devenue limitée à quelques laboratoires. Il reste toutefois utile dans les cas litigieux, lorsque des doutes existent sur les résultats fournis par le test Elisa. Cependant, une vigilance particulière est nécessaire à l'égard de ce test, en raison d'une inégalité des kits commerciaux et de la possibilité, pour une forme commerciale donnée, d'une variation dans le temps de la qualité des lots. Seuls les IgG ont une réelle utilité dans la prise en charge des patients atteints de LED. Bien que certaines études attribuent une valeur au ratio IgG/IgM, l'intérêt de celui-ci, notamment sa capacité à infléchir l'attitude thérapeutique du praticien, par rapport aux tests classiques disponibles (anticorps anti-dsDNA, dosage des fractions C3 et C4 du complément…), reste à démontrer. Certains laboratoires ont conservé la recherche d'anticorps anti-ADN par IFI sur *crithidia luciliae* (hemoflagellé voisin des trypanosomes, possédant un volumineux kinétoplaste). Il s'agit d'un test qui a pour avantage d'être rapide et relativement spécifique. Néanmoins, sa sensibilité reste faible (< 30 %) et nous savons que certains anticorps antihistones peuvent positiver ce test.

*Dix à 30 % des formes débutantes de LED n'ont pas d'anticorps anti-dsDNA détectables***.** Cette absence peut être transitoire, d'où la nécessité de renouveler leur recherche dans le temps. Dans ces cas là, le diagnostic repose sur les autres manifestations (recherche des critères révisés de l'ACR pour le diagnostic de LED) et la recherche d'anticorps anti-Ro/SSA (voir plus loin). La mise en évidence d'anticorps *antinucléosomes* pourrait être utile dans ces formes sans anti-dsDNA, mais cela mérite une évaluation rigoureuse.

Le titre des anticorps anti-dsDNA suit fidèlement l'activité de la maladie lupique. En général, ce titre augmente précocement, précédant l'apparition de manifestations cliniques, hématologiques ou biologiques (rénales etc.), invitant le praticien à surveiller de manière plus rapprochée le patient et éventuellement à ralentir ou à cesser de diminuer la corticothérapie (et/ou le traitement immunosuppresseur) si le patient se trouve en phase de décroissance thérapeutique. À l'inverse, l'efficacité du traitement sur les manifestations cliniques s'accompagne d'une baisse, voire d'une négativation des anticorps anti-ADN d'isotype IgG. Il est important de souligner que les AAN pris dans leur ensemble, tels qu'ils sont détectés par IFI, ont une variation plus aléatoire durant l'évolution de la maladie lupique, et demeurent en règle générale présents. C'est donc bien le titre des anticorps anti-dsDNA qu'il faut surveiller dans cette affection.

La persistance d'anticorps *anti-dsDNA à des titres élevés* associé à une *hypocomplémentémie* invite à être particulièrement vigilant quant à la survenue d'une atteinte *rénale*. Enfin, il est important de souligner que *certains patients conservent des titres élevés d'anticorps anti-dsDNA*, voire peu influencés par le traitement, alors que la maladie lupique ne semble plus évolutive (selon les données cliniques, biologiques etc.). Ces patients risquent d'être surtraités. Ces situations posent un problème particulièrement délicat lorsqu'il s'agit de malades nouvellement diagnostiqués : quand tous les critères cliniques et biologiques sont réunis pour affirmer avec une forte probabilité la résolution complète de la poussée lupique, une dégression thérapeutique est autorisée, voire nécessaire, sous surveillance étroite. Ce n'est qu'après un recul suffisant qu'il sera possible d'affirmer, que la persistance d'anticorps anti-dsDNA est une singularité du patient. Il ne peut désormais plus être exigé une négativation du titre des anticorps anti-dsDNA dans ces cas de figure.

3.1.2. Les anticorps antihistones

Les cibles de ces anticorps sont les histones *H1, H2 A, H2B, H3 et H4*. Elles peuvent être identifiées par Elisa ou western-blot (en s'entourant d'un certain nombre de précautions pour éliminer les faux positifs). *Cette réactivité n'est pas spécifique d'une pathologie particulière*. Elle se rencontre au cours du LED, de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite chronique juvénile, du syndrome de Gougerot-Sjögren, de la sclérodermie, de la cirrhose biliaire primitive, voire de certaines infections. Elle se voit de manière pratiquement constante au cours du *lupus induit* (notamment les formes induites par la procainamide, la quinidine ou la D-penicillamine), avec un intérêt tout particulier accordé à la spécificité anticomplexe *H2 A/H2B*. Cette réactivité n'est cependant pas spécifique du lupus induit. Tout au plus, lorsque pour les médicaments ci-dessus cités, le diagnostic de lupus induit est suspecté, l'absence d'une telle réactivité constitue-t-elle un argument de poids contre cette hypothèse diagnostique ? Cependant, la recherche d'anticorps anti-H2A/H2B n'est pas actuellement disponible en routine. Sans doute l'évolution des manifestations (dont la présence d'AAN) à l'arrêt du médicament est-elle déterminante pour retenir ou écarter ce diagnostic.

3.1.3. Les anticorps antinucléosomes

Ces anticorps reconnaissent une unité fonctionnelle composée d'ADN bicaténaire et d'histones (160 paires de bases enroulées autour d'un octamère d'histones). Ils doivent être distingués des anticorps réagissant sélectivement avec l'ADN ou les histones. Ils sont généralement détectés par Elisa. Ils s'observent dans 70 à 80 % des LED, y compris les formes où manquent les anticorps anti-dsDNA. Leur apparition pourrait précéder celle des anticorps anti-dsDNA. Leur présence et leurs titres seraient corrélés à l'activité de la maladie et à la survenue d'une atteinte rénale. Ils peuvent également s'observer au cours de la connectivite mixte et de la sclérodermie ainsi que chez le sujet infecté par le VIH. Malgré l'intérêt physiopathologique réel de cette activité auto-anticorps, sa place exacte dans le diagnostic du LED et dans le suivi de ces patients n'est toujours pas claire. D'ailleurs, contrairement aux anticorps anti-

dsDNA, ils ne font pas partie des critères révisés de l'ACR pour le diagnostic de LED et leur recherche reste limitée à un petit nombre de laboratoires.

3.2. Fluorescence mouchetée

Elle est principalement donnée par Les anticorps *anti-antigènes nucléaires solubles* appelés aussi *anti-ECT*. Ils peuvent être dirigés contre une grande variété de cibles antigéniques identifiables par des tests de sensibilité et de spécificité inégales : double immunodiffusion, contre immunoélectrophorèse, western-blot, Elisa, dot-blot…

3.2.1. Les anticorps anti-snRNP

Il s'agit d'anticorps dirigés contre une famille de ribonucléoprotéines jouant un rôle important dans *l'épissage des ARN prémessagers*. Il existe cinq grandes familles de snRNA (ou snRNP) : U1, U2, U4, U5 et U6. Ces ribonucléoprotéines peuvent s'associer à un grand nombre de peptides (plus de 11 ont été rapportés), dont le poids moléculaire varie de 11 à 70 kD (p70, A, A', B, B', B'', C, D, E, F et G). Les anticorps anti-U1 snRNP (constitués de U1 et des peptides p70, A et C) sont ceux habituellement recherchés en pratique clinique. Ils sont utiles, voire indispensables au diagnostic *de connectivite mixte ou syndrome de Sharp* (syndrome de chevauchement associant des manifestations de lupus, de sclérodermie, de polymyosite et des doigts « boudinés »), où ils sont observés dans 100 % des cas. Mais ils peuvent se rencontrer aussi dans 20 à 25 % des LED, dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie ou la polymyosite. Des formes apparemment sévères de polymyosite, souvent associées à une pneumopathie interstitielle, à une neuropathie périphérique et à des anticorps anti-U1snRNP ont été rapportés chez des sujets noirs. Le pronostic est généralement bon avec une excellente réponse à la corticothérapie, malgré la présence de signes considérés habituellement comme des critères de mauvais pronostic : atteinte pulmonaire interstitielle, signes biologiques inflammatoires…

Les autres anticorps anti-snRNP ont une valeur diagnostique bien moindre : anti-U2nRNP (A' et B'') et anti-U4/U6nRNP lesquels se voient dans des sclérodermies avec ou sans myosite, la connectivite mixte ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

3.2.2. Les anticorps anti-Sm

Ils sont fréquemment associés aux anticorps anti-U1snRNP. Le western-blot permet de distinguer les deux spécificités dans la mesure où les anticorps anti-snRNP reconnaissent en western-blot la protéine p70 mais pas les polypeptides D (16 kD) et G, à l'inverse des anticorps anti-Sm. Les anti-Sm se rencontrent dans 5–30 % des lupus, mais en sont fortement spécifiques. Les situations, autres que le LED, dans lesquelles les anti-Sm ont été rencontrés, restent exceptionnelles. Une surveillance régulière de ces malades est souhaitable pour ne pas méconnaître l'apparition ultérieure d'une maladie lupique (ce d'autant plus que le patient avait une symptomatologie clinique qui justifiait la recherche d'AAN). L'incidence des anticorps anti-Sm au cours du lupus varie selon les groupes ethniques : 5 à 10 % des caucasiens, 20 à 30 % des afro-américains et des japonais. Comme pour de nombreuses spécificités antinucléaires, des anticorps anti-Sm ont été décrits de manière transitoire au cours des leishmanioses viscérales (kala-azar). Il est important que le praticien en soit informé pour savoir que la recherche d'autoanticorps au cours de cette infection peut induire en erreur.

3.2.3. Les anticorps anti-Ro/SSA

Ces anticorps sont dirigés contre diverses ribonucléoprotéines (dont les deux principales ont des poids moléculaires de 52 et 60 kD). Ils donnent en IFI un aspect moucheté des noyaux, de détection plus aisée depuis la commercialisation de cellules HEp2 surexprimant, par transfection, l'antigène Ro/SSA. Cette spécificité peut être identifiée par double immunodiffusion, contre-immunoélectrophorèse, dot blot, Western-blot et/ou Elisa. La réactivité anti-Ro/SSA peut s'observer au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, plus fréquemment dans les formes primaires (70 %) que secondaires (30 %). Ils se voient également au cours des lupus discoïde, subaigu ou érythémateux disséminé ainsi que dans diverses autres affections auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite (avec activité anti-J01…). La singularité de ces autoanticorps réside dans le fait que, malgré la grande diversité des étiologies qui leur sont associées, ils gardent une valeur diagnostique appréciable dans un certain nombre de situations :

- les LED sans anticorps anti-dsDNA ;
- le lupus subaigu marqué par des lésions cutanées intéressant les zones photoexposées et une atteinte de la muqueuse buccale ;
- le lupus néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital. La survenue de ce trouble conductif est rare (≈ 1 à 5 % des enfants nés de mères possédant une réactivité anti-Ro/SSA, notamment de type anti-p52), variable selon la pathologie auto-immune sous-jacente de la mère et imprévisible. Mais elle est suffisamment grave pour justifier une surveillance cardiaque étroite du fœtus et du nouveau-né.

3.2.4. Les anticorps anti-La/SSB

Ces autoanticorps reconnaissent une phosphoprotéine de 48–52 kD qui pourrait être une protéase (ARN polymérase III) associée à certaines formes d'ARN. Ils s'observent dans 10 à 90 % des syndromes de Gougerot-Sjögren (plus fréquemment dans les formes primaires) presque toujours associés à une activité anti-Ro/SSA ainsi que dans 5 à 20 % des LED (moins fréquemment que les anti-Ro/SSA) et au cours du lupus néonatal.

3.2.5. Les anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigen)

Il s'agit d'autoanticorps dirigés contre une protéine de 33 à 36 kD (DNA/sliding clamp) associée à la polymérase δ, P21 $^{CIP1/waf1}$ et le facteur de réplication C. Il s'agit d'une réactivité qui est pratiquement spécifique du LED, présente selon les études dans 2 à 10 % des cas (généralement ≤ à 5 %). Pour certains, elle serait plus fréquente dans les LED associés à une thrombopénie ou à des manifestations neurologiques. Des observations anecdotiques d'activité anti-PCNA ont été rapportées chez des malades présentant une pseudo-obstruction intestinale ou une hypertension portale idiopathique. Bien qu'il soit pos-

sible d'identifier de manière formelle la présence d'une telle spécificité par les techniques de double immunodiffusion, d'Elisa ou de western-blot, la rareté de celle-ci explique que le biologiste se contente d'un diagnostic de forte probabilité, reposant sur les seules données de l'immunofluorescence indirecte.

3.2.6. Les anticorps anti-Scl70

Il s'agit d'anticorps dirigés contre la topo-isomérase de type 1, dont le poids moléculaire est de 86 à 100 kD. Leur détection peut se faire par double immunodiffusion, dot blot et/ou western-blot. Ils s'observent dans 34 à 70 % des sclérodermies diffuses dont ils sont hautement spécifiques. Leur association à cette forme de sclérodermie d'évolution plus sévère que le syndrome de CREST [CREST : correspond à l'abréviation du syndrome de calcinose sous-cutanée (C), maladie de Raynaud (R), dysfonction de l'œsophage (E), sclérodactylie (S) et télangiectasies (T)], leur confère une valeur pronostique. Il est important de souligner que les anticorps anticentromères et anti-Scl70 s'excluent en général : les premiers s'observant dans le syndrome de CREST, les seconds dans la sclérodermie systémique. Néanmoins, dans moins de 0,5 % des cas, des anti-Scl70 anticentromères peuvent coexister chez le même patient.

3.2.7. Les anticorps anti-Mi2

Ils sont dirigés contre diverses cibles, dont la protéine p240. Ils se voient essentiellement dans les dermatomyosites (15 à 20 % des cas) et dans les polymyosites (moins de 5 % des cas).

3.3. Fluorescence cerclée

Cette fluorescence est donnée par les anticorps *anti-enveloppes nucléaires*. La fluorescence cerclée du noyau est plus aisée à observer sur les coupes tissulaires (foie de rat) que sur des cellules en culture. Elle disparaît dans les cellules en mitose (désintégration de la membrane nucléaire) pour se répartir dans l'ensemble du cytoplasme. Les principales spécificités anti-enveloppes nucléaires sont la gp210 (protéine du nucléopore), les lamines A, B et C, le récepteur de la lamine B (LPR), les LAPS ou (Lamin Associated Proteins), la Tpr et diverses autres cibles.

3.3.1. Les anticorps anti-gp210

Ces anticorps ont une grande valeur diagnostique dans la mesure où ils s'observent exclusivement au cours de la cirrhose biliaire primitive, mais seulement dans 20 à 30 % des cas. Ils définiraient un sous-groupe de malades ayant la moindre incidence de manifestations systémiques (articulaires…), des taux moins élevés d'IgM sériques et d'antimitochondries M2. Ils peuvent s'observer en l'absence de cette dernière spécificité autoanticorps soulignant une fois de plus leur intérêt diagnostique. Ces anticorps ne disparaissent pas après transplantation hépatique et leur rôle pathogène reste inconnu.

3.3.2. Les anticorps antilamines

Ils peuvent être dirigés contre A et C (cette dernière étant le produit d'un épissage alternatif du transcrit du gène codant pour la lamine A) ou la lamine B dont il existe plusieurs formes. Ces anticorps ne sont pas spécifiques d'une pathologie particulière, mais ils s'observent principalement chez des patients présentant selon des combinaisons diverses une cytopénie auto-immune, une hépatopathie auto-immune et/ou une vascularite, lesquelles s'associent fréquemment à des APL et à un test de Coombs positif de type complément. Ces manifestations s'intègrent généralement, mais non exclusivement, dans le cadre d'un LED ou d'un tableau pseudolupique (« lupus-like »). L'intérêt de la mise en évidence de cette spécificité réside dans le fait qu'elle invite le praticien à prêter une attention particulière à la numération formule sanguine et à la biologie hépatique au moment du diagnostic et durant le suivi (dans la mesure où des troubles hématologiques ou biologiques hépatiques peuvent apparaître plusieurs années après la détection des anticorps).

3.3.3. Les anticorps anti-LBR

Ils ont été rapportés dans un nombre limité de cas, associés toujours à une cirrhose biliaire primitive.

Les autres spécificités anti-enveloppes nucléaires n'ont pas d'intérêt diagnostique particulier.

3.4. Fluorescence de type « nuclear dot »

Ils sont subdivisés en deux groupes : ceux donnant un à six grains par noyau (ces anticorps sont dirigés contre les corps spiralés, notamment la coïline p80) et ceux donnant de multiples grains, 7 à 15/noyau (anticorps dirigés contre différentes cibles : SP100, PML, NDP52, NDP53, NDP55). Ces deux groupes d'autoanticorps s'observent au cours de la CBP, du LED ou du Gougerot Sjögren.

3.5. Les anticorps anticentromères

Ils se définissent par leur aspect en immunofluorescence indirecte (voir plus haut). Il est possible, d'en préciser la cible exacte : CENP-A (p17), *-B (p80)*, -C (p140), -D (p50), -F (p400), mais une telle identification semble inutile en routine dans l'état actuel de nos connaissances. Il est important de souligner que les études menées sur les anticorps anticentromères, notamment celles relatives à leur valeur diagnostique et pronostique reposent uniquement sur leur identification par IFI. Ils se rencontrent essentiellement au cours du syndrome de CREST (80 à 100 % des cas), forme de sclérodermie de relatif bon pronostic associant calcifications des parties molles des mains, télangiectasies, sclérodactylie, atteinte œsophagienne, et phénomène de Raynaud.

Néanmoins, cette réactivité n'est pas spécifique de ce syndrome et peut s'observer au cours du phénomène de Raynaud primitif isolé (amenant à surveiller de manière régulière les patients, pour ne pas méconnaître d'émergence dans le futur d'un syndrome de CREST). Ils sont rencontrés aussi dans le syndrome de Reynolds (CBP + sclérodermie) et au cours de diverses autres pathologies auto-immunes (LED, Gougerot-Sjögren, GVH chronique).

3.6. Les anticorps antinucléoles

Définis par l'aspect qu'ils donnent en IFI [dessinant le(s) nucléole(s)], ces anticorps n'ont pas de valeur diagnostique particulière. Ils s'observent au cours de la sclérodermie (50 % des cas), des dermatopolymyosites (6 %), des PR (10 %), du syndrome de Gougerot-Sjögren (5 à 8 %) et moins fréquemment au cours du LED, du lupus induit, du SAPL, des HTAP primitives et de manière anecdotique dans diverses affections auto-immunes et systémiques. Les principales cibles sont PM/Scl, nucleophosmine, Th RNP-lo, NOR-90, fibrillarine, RNA-PII et III, U3RNP et nucleoline.

Les activités PM/Scl et anti-RNAP méritent d'être commentées.

3.6.1. Les anticorps anti-PM-Scl

Il s'agit d'auto-anticorps qui réagissent avec un complexe multimérique composé de diverses protéines (p100, p75 et p37). Ils s'observent essentiellement dans les dermatopolymyosites, notamment dans des syndromes de chevauchement associant une myosite et une sclérodermie, définissant un sous-groupe de patients ayant une incidence élevée de phénomène de Raynaud, d'arthrite et de pneumopathie interstitielle.

3.6.2. Les anticorps anti-RNAP

Cette réactivité de description relativement récente se divise en trois groupes principaux : anti-RNAPI, II et III. Un intérêt est accordé aux anti-RNAPII lesquels s'observent au cours de la sclérodermie, du LED et de certains syndromes de chevauchement. Les anti-RNAPIII s'observant dans les sclérodermies systémiques diffuses, pour certains plus fréquemment en cas de crise rénale. Là aussi, des études supplémentaires sont nécessaires pour en évaluer l'intérêt diagnostique et pronostique, notamment dans la sclérodermie, et la place qu'ils doivent occuper par rapport à la spécificité anti-Scl70.

3.6.3. Les anticorps anti-Ku

Ces auto-anticorps sont dirigés contre une hélicase. Leur détection peut se faire par dot blot ou par western-blot (donnant un doublet typique de 70–80 kD). En IFI, ils donnent un marquage nucléolaire mais plus souvent un aspect réticulé du noyau. Leur valeur diagnostique est limitée puisque ces anticorps peuvent s'observer au cours de la sclérodermie, notamment les formes associées à une myosite mais aussi au cours de la connectivite mixte, des LED (près de 10 % des cas) et dans les HTAP.

3.7. Divers

3.7.1. Les anticorps anti-hn-RNP

Les anti-hn-RNPA1, hn-RNPA2 et hn-RNP se voient essentiellement dans la connectivite mixte (syndrome de Sharp), le LED et la PR. Les anti-hn-RNP1 s'observent quant à eux essentiellement dans la sclérodermie. Il s'agit de spécificités dont les valeurs diagnostiques et pronostiques n'ont pas été encore suffisamment évaluées et dont l'identification n'est pas par ailleurs disponible en routine. En IFI ces anticorps donnent une fluorescence nucléocytoplasmique diffuse.

3.7.2. Les anticorps anti-HP1

Ils sont dirigés contre des composés protéiques (p23–25) de l'hétérochromatine péricentromérique. Ils sont détectés par western-blot et Elisa et s'observent essentiellement dans la sclérodermie mais aussi dans le Gougerot-Sjögren, le LED, le lupus discoïde et diverses affections dont certaines relèvent d'un mécanisme apparemment non auto-immun.

Diverses autres spécificités AAN ont été décrites, mais souvent de manière anecdotique ou se révélant d'un intérêt limité d'un point de vue diagnostique ou pronostique. Toutefois, leur simple présence peut, comme nous l'avons vu plus haut, témoigner d'un contexte autoimmun, être comptabilisé comme un critère en faveur du diagnostic de LED (critères révisés de l'ACR) ou d'une Hépatite Autoimmune, notamment de type 1. Enfin, il a été récemment montré que la présence d'AAN au cours d'une microangiopathie thrombotique apparemment idiopathique est prédictive d'un taux abaissé de l'activité de la métalloprotéase ADAMTS 13. Il est important de rappeler que les anticorps anti-aminoacyl t-RNA synthétases (Jo1, PL7, PL12…) sont dirigés contre des protéines cytoplasmiques et sont souvent rendus à tort par les laboratoires parmi les spécificités antinucléaires.

4. Conclusion

Malgré l'extrême diversité des spécificités antinucléaires, seul un petit nombre a une réelle valeur diagnostique (Tableau 1). Parmi celles-ci, certaines ont aussi un intérêt pronostique (anti-Scl70 et anticentromères dans les sclérodermies, anti-Ro/SSA et BAV congénital). Enfin, parmi toutes ces réactivités antinucléaires, la détermination du titre des anticorps n'a de réel intérêt que pour les anti-dsDNA dans le LED.

Tableau 1
Ce qu'il faut retenir

Spécificité	Intérêt diagnostique
Anti-dsDNA*	LED
Anti-Sm	LED
Anti-PCNA*	LED
Anti-U1snRNP	Connectivite mixte
Anti-Ro/SSA	LED « séronégatif », lupus subaigu, lupus néonatal, BAV congénital
Anti-Scl70	Sclérodermie systémique diffuse
Anti-PM/Scl	Dermatopolymyosite + sclérodermie
Anti-gp210	CBP
Anticentromère	CREST

Définition des abréviations LED : lupus disséminé, * : rare, BAV = Bloc auriculoventriculaire, CBP : Cirrhose biliaire primitive, CREST : Correspond à l'abréviation du syndrome de « calcinose sous-cutanée (C), maladie de Raynaud (R), dysfonction de l'œsophage (E), sclérodactylie (S) et télangiectasie (T) ».

Annexe A. Données supplémentaires

Des données supplémentaires sont disponibles dans la version électronique de cet article au doi:10.1016/j.reaurg.2005.10.010.