Pathologies cardiovasculaires lupiques : biologie des maladies auto-immunes à l'ère des anticorps antinucléaires

→ **M. KHELLAF**
Service de Médecine Interne,
CHU Henri Mondor,
CRETEIL.

Le lupus est une des maladies auto-immunes parmi les plus fréquemment rencontrées. Il touche 40 à 200 patients pour 100 000 personnes, avec une très nette prédominance féminine puisque le *sex ratio* est de 9 femmes pour 1 homme et une prévalence accrue au sein de la population noire. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée, mais il semblerait qu'un défaut d'apoptose des lymphocytes B conduise à l'émergence de clones autoréactifs inducteurs d'anticorps antinucléaires à l'origine de lésions tissulaires.

Tous les organes peuvent être touchés, mais il existe une prédilection pour la peau (éruption du visage au niveau des régions malaires en forme de "loup" de carnaval qui a donné le nom à la maladie) (***fig. 1***) et des articulations : arthralgies inflammatoires, arthrites… N'importe quelle atteinte organique peut être rencontrée, avec notamment des néphropathies ou des atteintes du système nerveux central. Le cœur est touché au moins une fois au cours du lupus dans près de 50 % des cas (atteinte péricardique le plus souvent) [1].

Quels examens biologiques faut-il demander devant une suspicion de lupus ?

Le diagnostic de lupus se fait d'une part sur un faisceau d'arguments cliniques faciles à recueillir à travers l'interrogatoire et l'examen clinique, et d'autre part sur la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN).

1. Quelques mots de technique…

Du point de vue du clinicien, il est important de connaître quelques points clés sur la technique de détection des

Fig. 1 : Eruption malaire en loup de carnaval typique d'un lupus. D'après l'atlas de dermatologie en ligne de l'Université d'Erlangen, Allemagne. http://www.dermis.net/

anticorps antinucléaires en routine afin de pouvoir mieux dialoguer avec nos collègues biologistes et afin d'éviter de s'égarer dans des diagnostics erronés.

Le dépistage se fait désormais le plus souvent sur des cellules comportant un noyau volumineux comme les cellules Hep2 qui sont des cellules tumorales issues de lignées de cancer du pharynx humain. La première étape consiste à mettre en présence ces cellules avec le sérum du patient à tester. Après lavage, on révèle la présence éventuelle d'anticorps grâce à des anticorps fluorescents. L'étape suivante nécessite une lecture par le biologiste en lecture optique à fond noir.

2. Comment interpréter les résultats des anticorps antinucléaires ?

Les résultats d'une recherche d'anticorps antinucléaires s'expriment habituellement sous la forme :
– positif ou négatif,
– titre 1/X^{e},
– type de fluorescence,
– spécificité antigénique de l'anticorps.

3. Détails de l'interprétation des anticorps antinucléaires

Officiellement, un titre > 1/80^{e} d'anticorps antinucléaires suffit à considérer que le résultat est positif, mais en pratique un titre > 1/160^{e} paraît plus réaliste.

POINTS **FORTS**

Le lupus atteint essentiellement les femmes jeunes.

Une suspicion de lupus impose la recherche d'anticorps antinucléaires.

La technique de choix pour le dépistage est l'Immunofluorescence sur cellules Hep2.

Un taux > 1/160^{e} correspond à un taux significatif. La présence d'AntiDNA sur *chritidia luciliae* confirme le diagnostic de lupus.

Un syndrome des antiphospholipides (SAPL) doit être recherché systématiquement devant une atteinte cardiaque au cours du lupus ou chez un sujet jeune devant une myocardite ou une atteinte coronarienne.

Le type de fluorescence des anticorps antinucléaires peut être homogène, moucheté, nucléolaire ou cytoplasmique. Il renseigne le biologiste sur la ou les cibles antigéniques des anticorps antinucléaires détectés sur cellules Hep2 (***tableau I***). Dans le lupus, le dépistage sur cellules Hep2 doit être confirmé par la détection d'anti-DNA sur *chritidia luciliae*.

L'étape ultime de la recherche des anticorps antinucléaires consiste à rechercher la cible des anticorps antinucléaires détectés précédemment. Chaque cible antigénique correspond à un type précis de connectivite (***tableau II***).

4. Quelques pièges à connaître…

Il faut se méfier des résultats d'AAN donnés en technique ELISA qui ne sont pas aussi fiables que sur cellules Hep2 et pêchent par excès diagnostique en raison d'une trop grande sensibilité.

Il est possible d'avoir des anticorps anti-JO1 et anti-SSA en l'absence d'anticorps antinucléaires détectés sur cellules Hep2. Il convient donc d'insister auprès des collègues biologistes en cas de forte suspicion de syndrome des antisynthétases ou de syndrome de Goujerot-Sjögren.

Quels examens faut-il demander en dehors des anticorps antinucléaires dans une atteinte cardiaque du lupus ?

Un tiers des patientes lupiques ont un syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé. Il s'agit d'anticorps dirigé contre les antigènes de membranes des plaquettes à l'origine de leur excitation et donc de thromboses artérielles ou le plus souvent veineuses. Le SAPL au cours du lupus impacte l'ensemble des atteintes précédemment décrites : athérome accéléré, atteintes valvulaires, thrombus intracardiaque et dysfonction ventriculaire [2].

Ce syndrome doit être recherché systématiquement au cours d'un lupus ou en cas d'atteinte cardiaque survenant

Type de fluorescence	Cibles suspectées
Homogène	Anticorps anti-DNA natif, Anticorps anti-histone
Mouchetée	Anti-Sm, RNP, SSA, SSB
Nucléolaire	Anti-PM, Scl

Tableau I : Type de fluorescence des anticorps antinucléaires et cibles attendues.

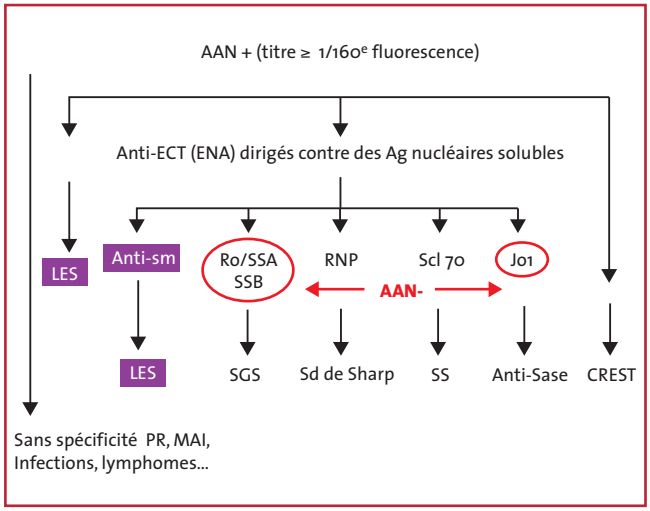

Tableau II : Correspondance cibles antigéniques et pathologies auto-immunes. LES = Lupus Erythémateux Systémique, PR = Polyarthrite Rhumatoïde, MAI = Maladies Auto-Immunes, SGS = Syndrome de Goujerot-Sjögren, SS = Sclérodermie Systémique, Anti-Sase = syndrome des anti-Synthétases, CREST = Calcinose Raynaud Esophagal Skin Telangectasia.

chez un sujet jeune (embolies d'origine cardiaque, atteintes coronariennes, myocardite, endocardite abactérienne de Libman-Sacks).

La recherche d'anticorps antiphospholipides se fait autour de trois éléments principaux :
– anticoagulant circulant de type lupique (ACC),
– anticardiolipide (aCL),
– anti-β2-GP1.

L'anticoagulant circulant, dont le nom peut prêter à confusion car à l'origine de thrombose et non de saignement, est suspecté sur un allongement du temps de céphaline activé (TCA). La technique de dépistage d'un ACC consiste à mélanger le sérum du malade avec un sérum de sujet témoin, si le TCA du mélange reste allongé, c'est qu'il existe un inhibiteur de la coagulation chez le malade. Cet effet inhibiteur peut être quantifié par le calcul de l'indice de Rosner (TCA malade en seconde – TCA témoin en s)/TCA malade, le tout multiplié par 100. Si l'indice est supérieur à 15, l'anticoagulant circulant est confirmé, entre 12 et 15 : il est douteux, < 12 : la recherche est négative.

L'anticorps anticardiolipide (aCL) se recherche par technique ELISA avec un résultat qui est rendu en unités.

1 Critère clinique	1 Critère biologique
– Thrombose veineuse ou artérielle ou microvasculaire – Une mort fœtale inexpliquée ou une naissance prématurée (moins de 34 semaines) provoquée par prééclampsie ou syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet) ou des avortements à répétition (au moins 3).	– ACC, aCL, anti-ß2GPI d'isotype IgG ou IgM, sérologie de la syphilis dissociée*.

Tableau III : Critères pour retenir le diagnostic de syndrome des antiphospholipides : 1 critère clinique + 1 critère biologique. ACC = Anticoagulant Circulant, aCL = anticardiolipide. * Un seul de ces anticorps est en principe suffisant au diagnostic, mais doit être présent chez le patient pendant au moins 12 semaines.

L'isotype IgG a le plus de valeur. Un taux d'aCL devient significatif à partir de 30 à 35 UI.

L'anticorps anti-β2-Gp1 ne devrait être recherché qu'en cas de négativité des 2 autres tests si le contexte clinique est évocateur ou si le tableau clinique est atypique. Ce marqueur semble en effet avoir une bonne valeur prédictive en faveur d'un syndrome des antiphospholipides.

Il existe de nombreux faux positifs d'antiphospholipides dont la liste mérite d'être connue afin de ne pas surdiagnostiquer et donc surtraiter les patients : hépatite C, neuroleptiques, VIH, syphilis, Lyme, tuberculose, paludisme… Pour éviter ce piège, il est impératif de contrôler les APL à 12 semaines d'intervalle. Un SAPL est défini par l'association d'un événement clinique et d'un événement biologique (***tableau III***) [3].

Bibliographie

1. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2009 ; 62 : 584-92.
2. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M *et al.* Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* (*Oxford*), 2006 ; 45 Supp. 4 : iv8-13.
3. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y *et al.* How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2009 ; 113 : 985-94.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.