

Lupus érythémateux systémique (LES) et auto-anticorps

E. Dayer, CONSILIA, Sion

Le lupus érythémateux systémique (LES), ou disséminé, est une maladie polymorphe multigénique, qui prédomine chez la femme jeune et évolue le plus souvent par poussées. Des facteurs environnementaux, en particulier l'exposition solaire, peuvent provoquer des poussées de la maladie. L'expression clinique du LES est très variable; d'une atteinte cutané-articulaire non-évolutive à des formes gravissimes d'atteintes cérébrales ou viscérales, plus fréquemment rénales.

DIAGNOSTIC

Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet d'établir le diagnostic, qui nécessite la présence d'une association de signes cliniques et/ou biologiques [1] (Tableau). Ces critères ont été développés pour caractériser des groupes de patients comparables dans les études et sont utilisés depuis pour établir le diagnostic.

Atteinte	Critères*	Description
Cutanée	Masque lupique	Erythème fixe
	Eruption discoïde	Atrophie cicatricielle
	Photosensibilité	Vue par médecin
	Ulcères buccaux	Vus par médecin
Articulaire	Arthrites	Synovites non érosives, de ≥ 2 articulations périphériques
Viscérale	Sérosite	Pleurite ou péricardite
	rénales	Protéinurie persistante > 0,5 g/j
	neurologique	Epilepsie, psychose et plusieurs a. centrales ou périphériques
	hématologique	Anémie hémolytique, ou >2x leucopénie, lymphopénie, ou Thrombopénie
Laboratoire	Ac antinucléaire	Titre >100, sans médicament
	Auto-anticorps spécifiques	Anti-phospholipides, ou anti-coagulant lupique 2x, > 6 semaines, ou Anti ADN natif, nucléosome, ou Anti-Sm

* 4 critères sont requis pour le diagnostic

Tableau: Critères diagnostiques du Lupus érythémateux systémique

PHYSIOPATHOLOGIE

La base génétique du LES (30% des jumeaux monozygotes atteints) est établie; les gènes HLA de classe II (DR2 et DR3), les protéines du complément, en particulier les 2 isotypes du C4, C4A et C4B et le polymorphisme des récepteurs de basse affinité pour les IgG sont associés. A ce stade des connaissances, seuls les isotypes de C4 ont une utilité clinique. La compréhension actuelle du LES favorise l'hypothèse d'une perturbation des mécanismes de clairance des cellules apoptotiques. Elle induit la synthèse des auto-anticorps qui apparaissent avant les manifestations cliniques [2] et sont associés à des lésions d'organes liées aux complexes immuns.

MARQUEURS SEROLOGIQUES

1. Auto-anticorps d'importance diagnostique

Le LES est associé à la production de nombreux auto-anticorps. Les **anticorps antinucléaires** (ANA) sont presque toujours présents (96%). Ces auto-anticorps sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des cellules HEP-2 et sont utiles dans le contexte du **dépistage** pour leur valeur prédictive négative, dans la mesure où la méthode est correctement calibrée. L'aspect de la fluorescence observée (homogène, moucheté, nucléolaire,...) est un élément d'orientation pour les antigènes nucléaires spécifiques.

Deux auto-anticorps sont hautement spécifiques du LES: les anticorps **anti-DNA natif** et les anticorps **anti-nucléosome**. Ils reconnaissent l'ADN non dénaturé, double brin, ou la structure externe du nucléosome et sont présents chez environ 2/3 des patients. Les anticorps **anti-Sm** sont observés chez environ 20 % des patients. L'antigène Sm est composé de protéines associées aux petits ARN nucléaires solubles de l'épissage.

2. Autres auto-anticorps d'importance clinique

Des sous-groupes du LES ou des atteintes d'organe sont associés à des auto-anticorps spécifiques particuliers le plus souvent présents :

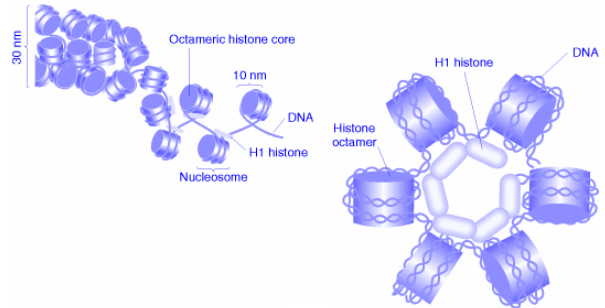


Figure: Nucleosome. Tiré de Molecular biology of the cell, Alberts et al, 2002

- les **anticoagulants circulants** et **antiphospholipides** (anti-cardiolipine et anti- β -2-glycoprotéine I), qui peuvent être responsables d'un allongement du PTT, ont une activité pro-coagulante et sont associés à des complications thrombo-emboliques et des avortements spontanés à répétition,
- les anticorps **anti-SSA**, associés parfois à une complication du LES (le syndrome de Sjögren) peuvent constituer le seul marqueur sérologique de certains LES, en particulier la forme cutanée subaiguë. Leur présence peut également être associée à l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire foetal au cours d'une grossesse (risque de mort foetale in utero vers la 20^{ème} semaine),
- les anticorps **anti-histones** sont associés entre autres aux LES induits par les médicaments,
- les anticorps **anti-ribosomes P**, associés aux LES neuropsychiatriques, sont présents dans moins de la moitié des cas,
- la présence d'anticorps déposés sur la membrane basale de l'épiderme (**Lupus Band Test**) à la biopsie de peau caractérise l'atteinte cutanée du LES.

Autres signes biologiques caractéristiques

L'activité hémolytique CH50 du complément est abaissée au cours des poussées, ainsi que les fractions C1q, C3 et C4. Le dosage du C3d élevé en phase aiguë et la normalisation du CH50, C4 en dehors des crises permet de distinguer une consommation du complément d'un déficit génétique.

PARAMÈTRES DU SUIVI DU LUPUS

En dehors des éléments cliniques, un certain nombre de paramètres biologiques ont été validés pour suivre l'activité de la maladie : la vitesse de sédimentation, le complément sérique en l'absence de déficit génétique, le taux des anticorps anti-DNA natifs ou nucléosome et la protéinurie.

MATERIEL ET TARIF

7,5 mL de sang natif ou sérum (Monovette® brune)
 (ANA) 8113.01, CHF 50.00 ; (ADN natif) 8062.00, CHF 60.00
 Ribonucléoprotéines: (Sm) 8101.00, (Ro) 8105.00, CHF 60.00 chacun
 2,5 mL de sang EDTA pour complément (Monovette® rouge)
 (CH50) 8135.09, CHF 40.00
 (Facteur C3) 8135.03, (Facteur C4) 8135.04, CHF 30.00 chacun

RÉFÉRENCES

- [1] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
- [2] Arbuckle MR, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus, *N Engl J Med* 2003;349:1526-33
- [3] Ruiz-Irastorza G, et al. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001;357:1027-32
- [4] Simon JA, et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology* 2004;43:220-4.

CONTACT

Dr Eric Dayer, Médecin-Chef E-mail : eric.dayer@consilia

DEMANDE D'ANALYSES ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA

Tel. 0848 603 603