

DESRIPTIF

M^{me} L., 72 ans, est hospitalisée pour une perturbation du bilan hépatique. En effet elle présente depuis plusieurs mois une élévation lente et continue de la gamma glutamyl transférase (γ GT) et des phosphatases alcalines (PAL). Son seul antécédent pathologique est une hypertension artérielle traitée par lercanidipine et rilmenidine. Elle se plaint d'un prurit intermittent et d'une asthénie persistante. On observe au niveau des mains une sclérodactylie et des télangiectasies.

Il n'y a pas de notion d'éthylisme ni d'antécédents hépatiques. Le bilan biologique montre alors :

- IgG à 1150 mg/L, IgA à 252 mg/L et IgM à 315 mg/L (augmentation polyclonale)
- ASAT à 43 UI/L et ALAT à 41 UI/L
- γ GT à 363 UI/L
- PAL à 158 UI/L
- Bilirubine totale à 7 μ mol/L

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule HEp-2 montre l'image suivante (figure 1).

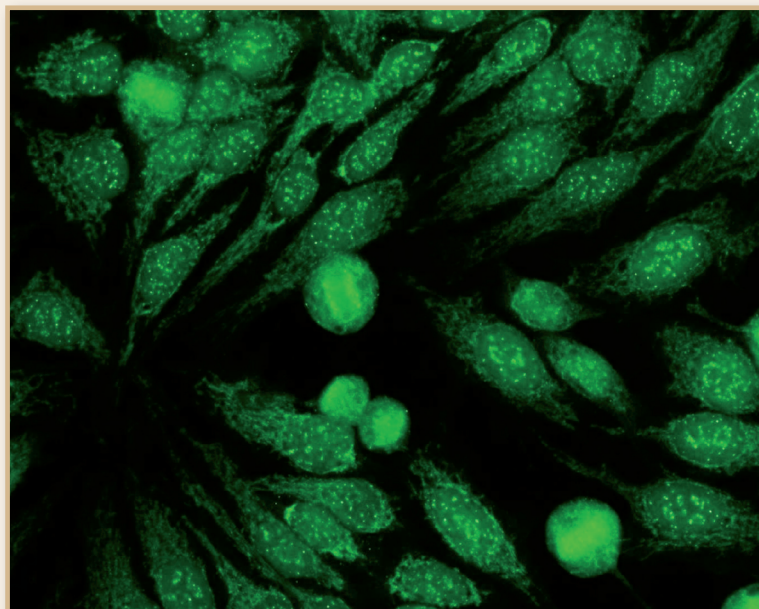


Figure 1 – IFI sur cellules HEp2

Sérum au 1/100^e, conjugué polyvalent couplé au FITC (Fluoresceine Iso Thio Cyanate) anti-immunoglobulines humaines. Lecture au microscope à fluorescence équipé en épi illumination (Axioskop, Zeiss). Grossissement x400. Photo G. Renier.

QUESTIONS

1. Quels autoanticorps sont suspectés d'après cet aspect d'IFI observé lors de la recherche d'AAN ?
2. Quelles pathologies sont alors évoquées, et plus particulièrement quel syndrome ?
3. Quelles analyses peuvent confirmer la présence de ces autoanticorps ?
4. Quelle thérapeutique peut être alors mise en place ?

RÉPONSES AU VERSO



a Laboratoire d'immunologie et d'allergologie
Centre hospitalier universitaire
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

*Correspondance
AlChevailler@chu-angers.fr

Hélène Pailhories^a, Céline Beauvillain^a,
Pascale Jeannin^a, Gilles Renier^a,
Alain Chevailler^a

© 2009 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

RÉPONSES

R1 On observe sur les cellules HEP-2, d'une part une fluorescence cytoplasmique granulaire, avec des granulations de taille moyenne et à prédominance périnucléaire et s'éloignant en chaînettes vers la périphérie. Cet aspect laisse présumer la présence d'autoanticorps anti-mitochondries (AAM) de type M2. Ces derniers reconnaissent trois antigènes majeurs : la sous-unité E2 de la pyruvate deshydrogenase (PDH) mitochondriale, la sous-unité E2 de l'oxoglutarate deshydrogenase (OGDH) et la sous-unité E2 de la 2-oxoacide deshydrogenase métabolisant les acides gras (BCOADH) [1], et quatre antigènes mineurs : les sous-unités E1 α et E1 β de la PDH, la protéine X et le composé E3 commun aux trois complexes enzymatiques [2]. D'autre part il existe aussi une fluorescence nucléaire mouchetée ponctuée avec une quarantaine de grains fluorescents isolés et réguliers bien répartis dans le nucléoplasme des cellules en interphase, et regroupés dans les cellules en mitose au niveau de la plaque équatoriale. Ils se situent en tête de migration lorsque les chromosomes progressent vers les pôles du fuseau. Cet aspect de fluorescence permet d'affirmer la présence d'anticorps anticentromères [3].

R2 Les AMM de type M2 ont une haute sensibilité et spécificité vis à-vis du diagnostic de la cirrhose biliaire primitive (CBP) [4] : ils sont retrouvés dans plus de 95 % des cas de CBP [5]. Ils peuvent être associés à d'autres autoanticorps spécifiques comme les autoanticorps antinucléaires anti-gp210, voire à un moindre degré anti-Sp 100. Le diagnostic de CBP repose sur trois critères : le syndrome de cholestase ; la détection d'anticorps anti-M2, anti-gp 210 ou anti-Sp 100 et enfin la présence d'une cholangite destructrice non supprimée [6]. Un diagnostic de certitude de CBP requiert ces trois critères tandis qu'un diagnostic probable n'en requiert que deux [4]. Cette maladie touche en majorité les femmes de plus de quarante ans [6]. Elle se traduit par une atteinte cholestatique du foie, caractérisée histologiquement par une infiltration des espaces portes par des cellules inflammatoires mononucléées et par des lésions d'inflammation et de destruction des petits canaux biliaires. L'augmentation polyclonale des IgM observée chez cette patiente est aussi en faveur du diagnostic [6]. De plus ici, sont observés également des anticorps anti-centromères. Une sclérodémie localisée est donc vraisemblablement associée à la CBP constituant ce que l'on appelle le syndrome de Reynolds. Cette association touche environ 15 % des patients atteints de CBP [1].

R3 La présence d'AMM de type M2 sera confirmée par la réalisation d'une IFI sur triple substrat de rat qu'illustre la figure suivante (figure 2).

Un immunodot pourra également être réalisé dont les antigènes utilisés sont essentiellement les sous unités E2 de la PDH, de l'OGDH et de la BCOADH. Ainsi, des AAM de type 2 dirigés de manière isolée contre des antigènes mineurs comme les sous unités E1 α ou E1 β de la PDH ne seront pas détectés par cette technique, ce qui explique la possibilité d'avoir une IFI positive et un immunodot négatif [2]. L'essentiel pour le biologiste est de parfaitement connaître la composition des antigènes utilisés dans la trousse utilisée.

En ce qui concerne les anticorps anti-centromères, l'IFI sur cellules HEP-2 suffit à affirmer la nature de la cible. Un immunodot avec les protéines CENP-A et/ou CENP-B peut être éventuellement réalisé pour confirmer la spécificité antigénique [3].

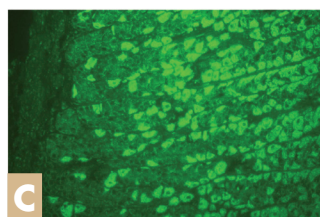
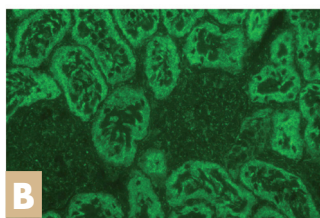
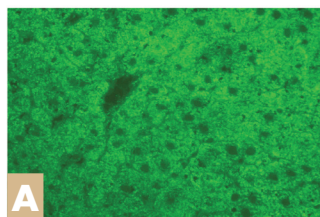


Figure 2 – Aspect de fluorescence des anticorps anti-mitochondries de type 2 (M2) sur triple substrat de rat.

Sérum au 1/100^e, conjugué polyvalent couplé au FITC (Fluoresceine Iso Thio Cyanate) anti-immunoglobulines humaines.

Lecture au microscope à fluorescence équipé en épi illumination (Axioskop, Zeiss). Grossissement x250.

Le foie (A) montre une fluorescence granitée assez faible de densité moyenne, diffuse à toute la coupe ; le rein (B) présente une fluorescence cytoplasmique granitée, plus dense sur les tubules distaux que sur les tubules proximaux et quelques grains disséminés dans les glomérules ; l'estomac (C) présente également une fluorescence cytoplasmique granitée nettement plus dense sur les cellules pariétales que sur les cellules principales.

R4 Le médicament dont l'efficacité a été prouvée dans le cadre de la cirrhose biliaire primitive est l'acide urso-déoxycholique [7]. Le prurit peut éventuellement être soulagé par la cholestyramine. Si la CBP s'aggrave et que la bilirubine dépasse 150 μ mol/L, une transplantation hépatique s'avère alors être le seul traitement. En ce qui concerne la sclérodémie, les traitements existants sont seulement symptomatiques. Une surveillance médicale régulière doit être instaurée pour suivre l'apparition des complications [3].

Pour en savoir plus

[1] Invernizzi I, Selmi C, Gershwin M.E. Antimitochondrial antibodies, in : «Autoantibodies» Shoenfeld, Y., Gershwin, M.E. et Meroni, P.L. editors, Elsevier, Paris; 2007.p. 473-477.

[2] Fourny L, Réaud S, Chevailler A. Un cas de cirrhose biliaire primitive à sérologie dissociée. Rev Fr Lab 2005; 373 : 73-5

[3] Beuvelet T, Beauvillain C, Renier G, Chevailler A. Bioquizz . Rev Fr Lab 2007; 388 : 65-6

[4] Jones D.E. Autoantigens in primary biliary cirrhosis, J Clin Pathol 2000; 53 : 813-821.

[5] Johanet C, Ballot E. Acquisitions récentes dans les marqueurs des maladies du foie et des voies biliaires Rev Fr Lab 2004; 361: 29-33.

[6] Pham BN., et al. Maladies auto-immunes du foie, Cahier de formation Biologie médicale n°37, Bioforma, Paris. 2006

[7] Prince MI, Jones DE. Primary biliary cirrhosis : new perspectives in diagnosis and treatment, Postgrad Med J, 2000, 76, 199-206.