

GEAI info

N ° 1 novembre 1998

ÉDITORIAL

L'histoire du GEAI

L'idée de regrouper au sein d'une association quelques biologistes particulièrement impliqués dans l'étude des autoanticorps a été lancée à Luxembourg en novembre 1992 par Anie Baquey, Responsable du Laboratoire d'Auto-immunité du CHU de Bordeaux. Madame Baquey était venue passer quelques jours dans mon laboratoire du Centre Hospitalier de Luxembourg pour échanger nos expériences sur les nouvelles techniques de recherche des auto-anticorps. Elle y avait été précédée par Joëlle Goetz du CHU de Strasbourg et par Marie-France

Taillefer du CTS de Lille dans le même but. Les objectifs de cette association étaient d'échanger des informations sur les méthodes de laboratoire et de réaliser des études multicentriques avec échanges de sérums.

Une première réunion fut organisée le 4 décembre à Paris. Il y avait Anie Baquey de Bordeaux, Chantal André de Créteil, Joëlle Goetz de Strasbourg, Françoise Oksman de Toulouse, Marie-France Taillefer de Lille, Marielle San Marco de Marseille et moi-même. Ce fut le coup de foudre... l'association était née!

A ces membres de la première heure sont venus s'ajouter Pascale Chrétien de Créteil, Catherine Johanet du célèbre laboratoire du Professeur Jean-Claude Hombert de St. Antoine à Paris, Jacques Cohen de Reims, Daniel Hurez d'Angers aujourd'hui remplacé par Alain Chevailler, Andrée Escande de Montpellier et un autre pionnier de l'auto-immunité, Jean-Claude Monier de Lyon. Il fut décidé d'y inviter un clinicien, Jean Sibilia, immuno-rhumatologue au CHU de Strasbourg. L'association reçut le nom de GEAI, Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité.

Le développement de «l'auto-immunologie» au cours des dix dernières années a été considérable. Près d'une centaine d'auto-anticorps réagissant soit avec des structures spécifiques de certains tissus, soit avec des constituants communs à la plupart des cellules de l'organisme, ont pu être identifiés à ce jour. Leur mise en évidence est devenue un outil indispensable pour le diagnostic des maladies auto-immunes qui intéressent toutes les spécialités médicales. Ceci exige de la part du biologiste une identification rigoureuse des auto-anticorps. Les techniques de recherche des auto-anticorps ont largement bénéficié des progrès de l'immunochimie et de la biologie moléculaire. La commercialisation de troupes de réactifs prêts à l'emploi a permis une large diffusion des tests sérologiques auto-immuns dans les laboratoires de routine. Un travail considérable est nécessaire pour valider ces techniques tant sur le plan analytique que clinique. Les membres du GEAI se réunissent trois fois par an en séance de travail pour aborder ces problèmes. Plusieurs études ont été menées par le groupe et certaines ont fait l'objet de publications.

Désormais, le journal du GEAI, créé par Jean-Pierre Claudel et Isabelle Benoit-Gonin et dirigé par Jean-Claude Monier, permet une communication plus facile et plus rapide de nos travaux afin de mieux en faire profiter tous les intéressés à l'auto-immunité ainsi que de répondre aux questions de nos lecteurs.

René Louis HUMBEL
Laboratoire de biochimie
CH Luxembourg

SOMMAIRE

► *Editorial*
Histoire du GEAI
page 1

► *Point de vue*
du clinicien
Les auto-anticorps :
un outil biologique en
pratique quotidienne
page 2

► *Mise au point*
Anticorps anti-
cytoplasme des
polynucléaires
neutrophiles
page 3 à 7

► *Étude*
multicentrique
Controverse sur les
auto-anticorps au
cours de l'infection
par le VIH
page 8 à 10

► *Analyse critique de*
l'actualité bibliographique
page 11

► *Calendrier des*
manifestations en
auto-immunité
page 12

Le diagnostic d'une affection auto-immune débutante n'est pas toujours aisé, qu'il s'agisse d'une forme systémique (non spécifique d'organe) ou d'une forme localisée (spécifique d'organe). A ce jour, de nombreux auto-anticorps ont été étudiés dans l'espoir de découvrir le marqueur idéal, mais pour bien comprendre l'intérêt réel de ces auto-anticorps, certaines précisions sont importantes :

Tous les auto-anticorps n'ont pas forcément une signification pathologique car il s'agit parfois d'auto-anticorps naturels ou d'auto-anticorps induits par un traitement. A titre d'exemple, près de 15 % de sujets sains de plus de 65 ans ont des facteurs rhumatoïdes ou des titres faibles d'anticorps antinucléaires.

Toutes les affections auto-immunes ne sont pas spécifiquement associées à des auto-anticorps, malgré la découverte de nombreuses spécificités nouvelles. Dans certaines affections comme le psoriasis ou la sclérose en plaque, il n'y a pas de marqueur spécifique connu. Dans d'autres affections comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou les myopathies inflammatoires, la présence d'auto-anticorps est inconstante.

L'auto-anticorps idéal est exceptionnel car il a rarement toute les qualités requises :

1/ Une bonne valeur diagnostique permettant de détecter rapidement l'affection recherchée. Dans ce cas, l'auto-anticorps doit être idéalement présent précocément, dès les premiers signes cliniques, tout en restant spécifique, c'est à dire non détectable dans d'autres affections proches de l'affection recherchée. Ces qualités se définissent essentiellement par la sensibilité et la spécificité.

2/ Une bonne valeur pronostique permettant de prédire la gravité de l'affection, en particulier l'apparition de lésions viscérales agressives.

Quelques exemples permettent d'illustrer ce point : les anti-ADN natif sont associés aux néphropathies lupiques, les anti-JO1 sont associés aux atteintes pulmonaires interstitielles dans les polymyosites, les anti-RO/SSA sont associés aux risques de lupus néonatal chez une femme enceinte.

3/ Une bonne valeur évolutive permettant de faciliter la surveillance de la maladie. Dans ce cas, le titre ou le taux d'auto-anticorps est un indicateur qui fluctue avec l'évolutivité de la maladie. En fait, assez peu d'auto-anticorps possèdent une bonne valeur évolutive. Seuls les anti-ADN natif dans le lupus, les anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) dans

Les auto-anticorps : un outil biologique en pratique quotidienne

L'AVIS DU CLINICIEN

la granulomatose de WEGENER, les anti-endomysium dans la maladie coeliaque et les anti-récepteurs à l'acétylcholine fluctuent habituellement avec l'évolutivité des signes cliniques. Ils peuvent même servir d'indicateur pour poursuivre le traitement. En revanche, beaucoup d'autres auto-anticorps, comme les facteurs rhumatoïdes et les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ENA) sont de simples marqueurs diagnostiques mais pas des marqueurs d'évolutivité.

Toute étude consacrée aux auto-anticorps devrait essayer de préciser leurs valeurs diagnostiques, pronostiques et évolutives afin de connaître leur intérêt réel dans la pratique clinique. En fait, l'étude de ces différents éléments bute souvent sur plusieurs écueils :

- L'hétérogénéité des populations de malades étudiés.
- La rareté des études longitudinales s'intéressant à l'intérêt clinique des auto-anticorps dès la phase initiale de la maladie.
- L'absence de test standardisé et l'absence de population témoin de référence permettant d'évaluer avec fiabilité la spécificité de ces anticorps.

Un des objectifs principaux du GEAI est d'évaluer, non seulement la validité technique des tests de détection des auto-anticorps, mais surtout l'intérêt réel de ces auto-anticorps dans le diagnostic, le pronostic et le suivi évolutif des affections auto-immunes.

Jean SIBILIA
Service de Rhumatologie
Hôpital de STRASBOURG

La recherche des ANCA se fait par IFI sur frottis ou cyto-centrifugation de polynucléaires humains normaux fixés en éthanol absolu à +4° C.

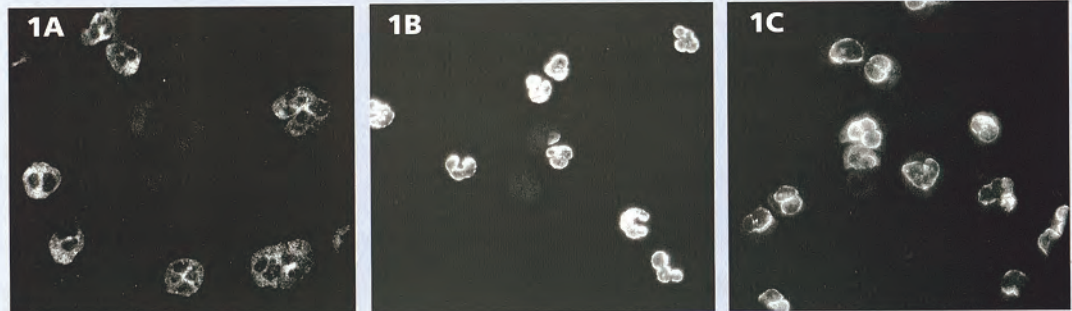
Trois types de fluorescence sont présentés :

1 A : aspect c-ANCA caractérisé par une fluorescence cytoplasmique granulaire avec des grains fins bien visibles.

1 B : aspect p-ANCA caractérisé par une fluorescence condensée autour du noyau, d'aspect homogène, due à une redistribution artificielle vers le noyau d'antigènes cationiques très nucléophiles, telle que la myéloperoxydase (MPO).

1 C : aspect x-ANCA caractérisé par une fluorescence exclusive de la membrane nucléaire et de façon plus fine que celle des p-ANCA classiques.

Lecture faite au microscope avec un grandissement de 400 X.



Photos R.L. HUMBEL

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : méthodes de détection, principales cibles antigéniques et maladies associées

Françoise OKSMAN, MCU-PH, Laboratoire d'immunologie, CHU Toulouse.
Alain CHEVAILLER, MCU-PH, Laboratoire d'immunologie, CHU Angers.

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles humains ou ANCA pour «anti-neutrophil cytoplasmic antibodies», décrits pour la première fois en 1982 [8], sont dirigés contre des constituants antigéniques principalement présents dans les granules primaires des polynucléaires neutrophiles et dans les lysosomes des monocytes (Tableau I) [5, 15]. Ce sont de bons marqueurs sérologiques des vascularites systémiques nécrosantes primitives, notamment de la granulomatose de Wegener (WG) [54]. Ils auraient en outre un intérêt pronostique car, dans la majorité des cas leur titre est en corrélation avec l'activité clinique au cours de cette maladie [50].

CIBLES ANTIGENIQUES DES ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES (ANCA)	
GRANULES PRIMAIRES	GRANULES SECONDAIRES
azurocidine	collagenase
BPI	gélatinase
mannosidase	histaminase
élastase	lactoferrine
myéloperoxydase	lysozyme
protéinase 3	sialidase
cathepsine G	vit B12-bp
lysozyme	
β-glucuronidase	
glycérophosphatase	

TABLEAU I

Le polynucléaire contient différents types de granules et de vésicules (granules azurophiles [primaire, ou alpha], granules spécifiques [secondaires, ou neutrophiles, ou bêta], granules de type gélatinase et vésicules sécrétoires), individualisés par les molécules membranaires et matricielles qu'ils contiennent. Les cibles antigéniques des ANCA sont surlignées en gras. Physiologiquement le polynucléaire neutrophile patrouille à l'état quiescent dans le compartiment vasculaire. Son activation par les chémokines ou chémoattractants (peptides N-formyl-méthionylés, interleukine-8 [IL-8], C5a, etc...) diffusant d'un foyer inflammatoire intra-tissulaire provoque une mobilisation strictement hiérarchisée des différents types de granules et de vésicules : vésicules sécrétoires, granules de type gélatinase, puis neutrophiles et enfin azurophiles.

1/ DÉTECTION DES ANCA

1.1 Détection par immunofluorescence indirecte (IFI)

La méthode de référence est un test d'IFI sur polynucléaires humains normaux fixés à l'éthanol [51]. Deux aspects typiques ont été décrits : c-ANCA pour fluorescence cytoplasmique et p-ANCA pour fluorescence périphérique. Des images atypiques des c-ANCA et des p-ANCA ont ensuite été signalées et respectivement nommées a-ANCA et x-ANCA. Parmi les fluorescences x-ANCA, certaines correspondent en fait à des anticorps antinucléaires (ANA) particuliers ayant reçu le nom de NANA («Nuclear Anti-Neutrophil Antibodies»).

La principale difficulté d'interprétation de l'IFI concerne la distinction entre les p-ANCA et les ANA [25] dont certains, spécifiques des polynucléaires humains (GS-ANA pour «granulocyte specific antinuclear antibodies»), ont été initialement décrits au cours du syndrome de Felty [53]. La distinction peut se faire en utilisant un fixateur différent, tel

fixateur	c-ANCA	p-ANCA	x-ANCA de type NANA	ANA
éthanol	cytoplasmique	périnucléaire	périnucléaire	+ ou +/- nucléaire
formol-acétone	cytoplasmique	cytoplasmique	+/- périnucléaire	+/- nucléaire

TABEAU II -
Différentes images de fluorescence sur polynucléaires et distinction entre anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et anticorps anti-nucléaires (ANA)

L'utilisation conjointe de deux types de fixateur pour l'IFI (éthanol absolu ou formol-acétone) permet de distinguer les p-ANCA des ANA. Le formol-acétone prévient la redistribution artificielle des p-ANCA qui dorment alors une fluorescence cytoplasmique. Les x-ANCA, ou NANA (voir texte), observés dans la rectocolite hémorragique sont le plus souvent négatifs sur lames fixées au formol, ou marquent faiblement le cytoplasme.
+/- indique une absence de fluorescence ou une fluorescence faible.

que le formaldéhyde, qui maintient les constituants nucléaires dans les granules et prévient leur redistribution artificielle [13]. Les c-ANCA et les p-ANCA produisent alors le même type de fluorescence cytoplasmique, granulaire diffuse (Tableau II).

Une autre possibilité consiste à utiliser non plus des polynucléaires humains normaux mais des leucocytes de sujets atteints de leucémie myéloïde chronique, fixés en formol-acétone: on retrouve deux types de fluorescence, corrélés avec les c- et les p-ANCA et la majorité des ANA sont éteints [4].

Le plus souvent les ANCA sont des anticorps de classe IgG, avec une prédominance des sous-classes IgG1 et IgG4 [2], et parfois des IgM, mais tous les isotypes ont été observés. D'exceptionnels anticorps de classe IgA ont été rapportés au cours de néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA [48] ou de purpura rhumatoïde [33].

1.2 Tests en phase solide

La spécificité des ANCA est recherchée par des tests en phase solide immunoenzymologique (ELISA) dans lesquels l'antigène, plus ou moins purifié, est fixé à une surface plastique [17]. 30 à 40 % des Sérums positifs en IFI sont négatifs avec les ELISA utilisant les antigènes actuellement connus. Néanmoins les titres observés dans les deux techniques sont le plus souvent mal corrélés. Des efforts supplémentaires de standardisation sont donc nécessaires et la place actuelle des tests ELISA se situe en deuxième intention, après l'IFI, pour essayer de déterminer la spécificité [18]. Ne sont actuellement disponibles sur le marché des tests ELISA validés que pour les spécificités protéinase 3 et myéloperoxydase.

1.3 Démarche diagnostique

En conclusion, il est donc recommandé [6, 22, 27] de faire un dépistage par IFI sur polynucléaires humains normaux fixés en éthanol avec un sérum dilué au 1:20^{ème}. Tout sérum positif, sans ambiguïté (c-ANCA) ou de type incertain (p/x-ANCA ou ANA) est testé sur cellules fixées en formol-acétone, et parallèlement une recherche d'ANA sur substrats spécifiques (cellules HEp-2), est réalisée. Tout sérum ANCA-positif est alors titré sur polynucléaires fixés en éthanol et sa spécificité antigénique est déterminée par tests ELISA (anti-PR3, anti-MPO). Le suivi des sérums se fait par IFI. Seule une variation supérieure ou égale à trois dilutions (ex : du 1:40^{ème} au 1:320^{ème}) est significative.

2/ SPECIFICITES ANTIGENIQUES DES ANCA.

2.1 Anti-Protéinase 3 et autres c-ANCA.

L'antigène principal des c-ANCA est la protéinase 3 (PR3) [14], protéase à sérine de 29 kD de 229 acides aminés, au pI

de 9,5, également décrite sous les noms d'"azurophil granule protéin 7" (AGP 7) et de myéloblastine.

Les c/PR3-ANCA sont principalement associés à la maladie de WEGENER [23]. Certains anti-PR3 inhibent l'activité élastinolytique de l'enzyme par liaison au site actif [28]. Normalement elle est soumise, dans la circulation, à une inhibition par l'alpha-1-anti-trypsin (α1AT), membre de la famille des serpins (inhibiteurs des protéases à sérine) [47]. Des déficits en α1AT sont parfois associés aux vascularites à ANCA [10].

L'activité clinique au cours de la maladie de WEGENER serait en corrélation avec le pouvoir inhibiteur des c-ANCA vis-à-vis de la liaison PR3/α1AT [9].

Il a été décrit que dans les 5 % de c-ANCA PR3 négatifs une deuxième cible antigénique est la BPI ("bactericidal/permeability increasing protein") [55], protéine de 55 kD, cytotoxique vis à vis des bactéries Gram négatives, vraisemblablement identique à la CAP 57 ("cationic antigenic protein" de 57 kD) [11].

2.2 Anti-Myéloperoxydase et autres p-ANCA.

L'interprétation d'une fluorescence de type p-ANCA est plus difficile. Les résultats peuvent être perturbés par l'existence d'ANA, d'où la nécessité d'utiliser deux modes de fixation des frottis (éthanol et formol-acétone) et de rechercher des ANA sur des substrats spécifiques [44].

Jusqu'à 40 % des p-ANCA sont dirigés contre la myéloperoxydase (MPO) [31, 37]. La MPO, contenue tout comme la PR3 dans les granules alpha, est un oxydant puissant au rôle bactériolytique essentiel. Les anticorps anti-MPO sont dirigés contre des épitopes conformationnels et n'interfèrent pas avec l'activité enzymatique de la molécule. De très rares cas d'anticorps anti-MPO donnant un aspect de type c-ANCA sont rapportés; ils reconnaissent des épitopes exclusivement exposés sur la MPO intra-granulaire [39]. Les anticorps anti-MPO de titre élevé se voient principalement au cours de vascularites intéressant les petits vaisseaux, notamment lorsqu'existe une atteinte rénale [11].

Un faible pourcentage des p-ANCA peuvent réagir avec d'autres constituants des granules primaires (élastase, cathepsine G, azurocidine) ou secondaires (lactoferrine). Malgré tout jusqu'à 50 % des p-ANCA restent de spécificité indéterminée [52]. La distribution des p-ANCA n'est pas aussi restreinte que celle des c-ANCA [52] et explique l'éventail des maladies autres que les vascularites primitives parfois associées aux p-ANCA.

2.3 x-ANCA et autres spécificités

Le troisième type de fluorescence, pas encore admis par tous, est parfois confondu dans certaines publications avec les p-ANCA. Ceci explique certaines difficultés à établir des corrélations cliniques. Dans la définition la plus couramment retenue (cf légende, Figure 1) ils se voient principalement au cours des maladies inflammatoires intestinales [35]. Différentes cibles antigéniques ont été identifiées dans 20 % des cas: la cathepsine G, la lactoferrine, le lysozyme [40] et dernièrement la BPI [45].

Des publications isolées ont identifié d'autres enzymes, dont certaines sont cytosoliques, comme cibles des ANCA : lysozyme, β -glucuronidase, α -énolase, avec des aspects de fluorescence variable [23, 40].

3/ MALADIES ASSOCIEES AUX ANCA

TABEAU III -
Fréquence des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) au cours des principales maladies associées

Les pourcentages de positivité sont tirés des différentes publications citées en référence, et donnés en fonction de l'aspect de fluorescence, et non des deux principales spécificités reconnues (PR-3 et MPO) non disponibles pour toutes, bien que cette deuxième information soit plus pertinente (cf texte).
Abbréviations : WG : granulomatose de Wegener; MPA : micropolyangéite; GNIC : glomérulonéphrite idiopathique à croissant; CSS : syndrome de Churg et Strauss; PAN : périartérite noueuse macroscopique; RCH : rectocolite hémorragique; MC : maladie de Crohn; Chol Scl : cholangite sclérosante; PR : polyarthrite rhumatoïde; LEAD : lupus érythémateux disséminé

maladie	c-ANCA	p-ANCA	α -ANCA
WG	60 - 85	10 - 25	-
MPA	25 - 45	50 - 80	-
GNIC	10 - 25	30 - 65	-
CSS	0 - 25	5 - 50	-
PAN	0 - 5	0 - 30	-
RCH	-	-	50 - 70
MC	-	-	2 - 20
Chol Scl	-	-	40 - 70
PR	-	0 - 30	-
LEAD	-	0 - 35	-

L'évaluation de la contribution des ANCA au diagnostic des vascularites soulève de nombreuses difficultés qui tiennent à l'hétérogénéité de cette nouvelle famille d'auto-anticorps et surtout à l'absence de classification et de définitions universellement acceptées des vascularites, malgré des efforts récents comme la toute dernière conférence de consensus de Chapel Hill [21] (Tableau III).

3.1 Les vascularites primitives

Trois principales vascularites sont associées aux ANCA : la granulomatose de WEGENER, la polyangéite microscopique (MPA) (anciennement dénommée périartérite noueuse microscopique ou micropolyangéite) et les glomérulonéphrites extra-capillaires idiopathiques à faible composant immunitaire [26].

• 3-1-1 Granulomatose de WEGENER

Les c/PR-3-ANCA sont des marqueurs fortement spécifiques (97 %) et sensibles (81 %) de la maladie de WEGENER [23]. Les ANCA détectés dans le sérum de ces patients sont en majorité dirigés contre la PR3 et ont une distribution de type c-ANCA.

• 3-1-2 La polyangéite microscopique (MPA) et la périartérite noueuse macroscopique (PAN)

A côté de la forme classique, macroscopique de PAN, une forme particulière, la polyangéite microscopique ou périartérite microscopique, a été isolée ("microscopique polyartéritis" ou MPA) [36]. L'atteinte rénale est constante et s'intègre dans un tableau de vascularite systémique non granuloma-

teuse, les lésions histologiques rénales sont proches de celles observées au cours de la maladie de WEGENER, en dehors du granulome. Les ANCA sont rencontrés essentiellement au cours de la MPA et exceptionnellement dans la PAN macroscopique typique [16]. Ces ANCA sont le plus fréquemment des p-ANCA anti-MPO [42].

• 3-1-3 Glomérulonéphrite extra-capillaire à faible composant immunitaire et syndrome pneumo-rénal

Cette entité partagée par la MPA et la maladie de WEGENER peut aussi se rencontrer de manière isolée et se traduire, sur le plan clinique, par une glomérulonéphrite rapidement progressive [12]. Les ANCA associés sont pratiquement toujours anti-MPO et principalement du type p-ANCA. Elle peut s'associer à une vascularite pulmonaire, responsable d'hémoptysie par capillarite alvéolaire, réalisant un syndrome pneumo-rénal dont l'évolution peut être fatale par hémorragie intra-pulmonaire massive. Ce syndrome est plus fréquemment dû aux vascularites à ANCA qu'au syndrome de GOODPASTURE avec ses anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) (rapport de quatre pour un). Les deux types d'auto-anticorps se voient chez certains patients ayant un meilleur pronostic que ceux qui n'ont que des anti-MBG [20].

• 3-1-4 Autres vascularites

En-dehors de ces associations préférentielles, on décrit également des ANCA dans certaines autres vascularites primitives comme le syndrome de CHURG et STRAUSS avec des c-ANCA (25 %) ou des p-ANCA (5 à 50 %). Les ANCA ne se rencontrent pas dans la maladie de TAKAYASU ni dans l'artérite temporale de HORTON ; leur présence au cours du purpura rhumatoïde est sujette à controverse [30, 40].

3-2 Maladies inflammatoires intestinales et hépatopathies

L'existence d'anticorps anti-neutrophiles dans la rectocolite hémorragique a été signalée par CALABRESI dès 1961. Ces anticorps donnent également sur les granulocytes fixés à l'éthanol une fluorescence de type p-ANCA.

En l'absence de spécificité connue, ces anticorps ont d'abord été dénommés x-ANCA. Ils se différencient des p-ANCA anti-MPO par l'absence de marquage sur les neutrophiles fixés par le formol. Par contre le marquage subsiste sur les neutrophiles fixés par le méthanol. En 1995 deux équipes différentes ont montré que les x-ANCA rencontrés au cours de la rectocolite hémorragique réagissaient en fait avec un constituant nucléaire et plus précisément avec l'hétérochromatine du noyau des granulocytes neutrophiles. Ils ont proposé de les appeler NANA (pour "Nuclear Anti-Neutrophil Antibodies") [1, 49]. Selon un groupe japonais [41] les antigènes reconnus seraient les protéines HMG1 et 2 mais ceci n'a pas été confirmé par d'autres chercheurs. Certains auteurs décrivent l' α -énolase et la catalase comme nouvelles cibles des NANA [34]. Les NANA constituent de très bons marqueurs de la rectocolite hémorragique. On les retrouve aussi dans la cholangite sclérosante, mais pas ou peu dans la maladie de CROHN.

Au cours des maladies inflammatoires intestinales on retrouve des x-ANCA dans 50 à 70 % des rectocolites hémorragiques, isolées ou associées à une cholangite sclérosante primitive, dans 40 à 70 % des cholangites sclérosantes primitives isolées, et seulement dans 2 à 20 % des maladies de CROHN [32]. Depuis les descriptions initiales, d'autres maladies gastro-entérologiques, telles que l'hépatite chronique auto-immune, sont venues rejoindre la liste des maladies digestives associées aux ANCA [29]. L'intérêt des ANCA comme marqueurs évolutifs au cours des maladies inflammatoires intestinales est discuté [40].

3-3 ANCA en-dehors des vascularites primitives et des maladies inflammatoires intestinales

La présence d'ANCA dans d'autres maladies que les vascularites primitives et les maladies inflammatoires intestinales est le sujet d'une abondante littérature contradictoire [32], tendant à remettre en cause l'intérêt diagnostique des ANCA [22]. Cette présence ne peut être affirmée que si l'on a pris soin de distinguer les ANCA des ANA (cf supra), ce d'autant que certaines de ces pathologies s'accompagnent souvent d'ANA.

On en décrit ainsi au cours du lupus érythémateux aigu disséminé ou de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sans qu'il y ait d'association évidente avec certaines manifestations cliniques [32]. Les antigènes les plus souvent en cause sont la lactoferrine, la MPO ou des glycoprotéines de 54 ou 66/67 kD de nature inconnue. Enfin, contrairement à ce qui est observé au cours des vascularites primitives, les ANCA semblent survenir tardivement au cours de la PR.

Des MPO-ANCA sont retrouvés au cours de vascularites induites par des médicaments: hydralazine, propylthiouracile, L-tryptophane et clozapine [23]. On en retrouve aussi chez des sujets exposés à la silice et présentant une atteinte rénale [3].

La constatation de la présence d'ANCA, plutôt de type c-ANCA, au cours de certaines infections fait discuter l'éventualité de faux positifs [7] ou de la présence réelle d'ANCA au cours d'une réponse polyclonale. On en a observé au cours d'endocardite [43, 46], de tuberculose, d'infections chez des patients VIH positifs, d'aspergillose, d'infections à parvovirus B19, d'amibiase, de malaria, d'infections au cours de mucoviscidose [40].

4/ INTERET EVOLUTIF DES ANCA

La corrélation initialement décrite [50] entre l'activité clinique et le titre des anticorps n'est pas systématique [24], et se confirme surtout pour les c/PR3-ANCA et la maladie de WEGENER.

5/ PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des vascularites associées aux ANCA a fait l'objet de nombreuses revues [15, 19, 37].

Aucune preuve n'existe de l'intervention directe des ANCA dans l'apparition des vascularites qui leur sont associées. La survenue de vascularite nécessiterait la conjonction de facteurs génétiques, environnementaux (infection) et immunologiques. Certaines publications rapportent une plus grande fréquence des antigènes HLA-DR2 ou -DR1 dans la maladie de WEGENER, de HLA-DQw7 dans les vascularites à ANCA, ou font état de formes familiales de maladie de WEGENER ou de maladies associées aux ANCA.

Il est possible qu'une infection locale entraîne une libération de cytokines et une hyperexpression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales. Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes activés expriment les antigènes des ANCA à leur surface, et adhèrent à l'endothélium vasculaire.

Les cellules activées par les ANCA induisent la libération de radicaux oxygénés et d'enzymes conduisant à une inflammation nécrosante potentialisée par l'inhibition de l'alpha-1-anti-trypsin (du fait de l'inactivation de la PR3). L'induction d'interleukines amplifie le recrutement des polynucléaires neutrophiles et des monocytes conduisant à la formation d'un granulome.

La MPO et la PR3 cationiques libérées par les polynucléaires neutrophiles ou les monocytes (activés par les ANCA) se lient à l'endothélium ou aux membranes basales, ce qui conduit à la formation de complexes immuns activant le complément.

Enfin l'expression d'antigènes des ANCA dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II peut susciter une hypersensibilité retardée avec des lymphocytes T contribuant à la formation du granulome.

CONCLUSION

L'apport des ANCA au diagnostic des vascularites nécrosantes est un des succès de l'immunologie clinique de ces dernières années.

L'IFI reste la méthode de détection de référence. Les efforts pour isoler les auto-antigènes cytoplasmiques, les caractériser et les purifier ont abouti à la disponibilité de tests en phase solide de type ELISA qui permettent, dans un deuxième temps, de préciser la spécificité des ANCA.

Alors que les c-ANCA de titre élevé sont principalement retrouvés dans la maladie de WEGENER avec le plus souvent une spécificité anti-PR-3 [15], les p-ANCA se retrouvent dans une gamme plus étendue de pathologies associées ou non à des signes de vascularites et reconnaissent différents auto-antigènes. Au premier rang de ces antigènes se situe la MPO mais

certain auto-antigènes ne sont pas encore identifiés à ce jour. Néanmoins les p/MPO-ANCA de titre élevé se voient de préférence au cours des vascularites nécrosantes primitives avec atteinte rénale prédominante [52].

La détection des ANCA a amélioré la démarche diagnostique et le suivi thérapeutique des patients atteints de la maladie de WEGENER et a conduit à l'individualisation d'un nouveau groupe de vascularites, les vascularites associées aux ANCA.

L'importance diagnostique de leur présence dans certaines situations cliniques critiques, notamment le syndrome pneumo-rénal avec sa menace d'hémorragie intra-alvéolaire, justifie que leur détection par IFI soit considérée comme un examen immunologique d'urgence quand l'évolution ne laisse pas le temps d'attendre les résultats des éventuelles biopsies pour

mettre en route un traitement immunosuppresseur. Dans les autres cas la recherche d'ANCA et la détermination de leur spécificité n'a pas la vocation de remplacer, comme certains l'avaient espéré au début, les biopsies, examens invasifs, qui, seules encore aujourd'hui, permettent de démembrer les vascularites. On peut espérer cependant que, sous certaines conditions (titre élevé et spécificité identifiée), les prochaines classifications incluront les ANCA dans leurs critères diagnostiques [38].

Les progrès attendus des recherches des prochaines années concernent le rôle des ANCA dans la physiopathologie des vascularites qui leur sont associées avec une mention toute spéciale à l'élucidation du facteur déclenchant de la rupture de la tolérance à leur cible antigénique et au rôle de l'immunité cellulaire dans la survenue des vascularites.

Références

- [1] Billing P, Tahir P, Calfin B et al. Nuclear localization of the antigen detected by ulcerative colitis-associated perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Amer J Clin Pathol*, 1995; 147: 979-87.
- [2] Brouwer E, Cohen-Tervaert JW, Horst G, Huitema MG, van der Giessen M, Limburg PC et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 379-386.
- [3] Chevailler A, Carrere F, Renier G, Hurez D, Subra JF, Reboul P et al. Silicon nephropathy and myeloperoxidase antibodies. *Ann Rheum Dis* 1994; 93: 781-782.
- [4] Chevailler A, Noel LH, Renier G, Gardembas-Pain M, Subra JF, Nusbaum P et al. Unambiguous determination of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) specificity by immunofluorescence on chronic myelocytic leukemia cells. *J Immunol Methods* 1992; 147: 101-109.
- [5] Chevailler A, Renier G, Subra JF. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et maladies associées. *Ann Med Interne* 1991; 142: 530-542.
- [6] Chevailler A, Renier G, Carrere F. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles: méthodes de détection, principales cibles antigéniques et maladies associées. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris, Appareil locomoteur, 14-001-L-20, 1997, 4p.*
- [7] Davenport A. «False-positive» perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 124-130.
- [8] Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285: 606.
- [9] Dolman KM, Stegeman CA, van de Wiel BA, Hack CE, van dem Borne AEG, Kallenberg CGM, et al. Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (c-ANCA)-mediated inhibition of proteinase 3-1-antitrypsin complexation to disease activity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 405-410.
- [10] Esnault VLM, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH et al. Alpha-1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993; 43: 1329-1332.
- [11] Falk RJ: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
- [12] Falk RJ, Hogan SL, Carey TS, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-663.
- [13] Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-1657.
- [14] Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkell Huinink D, Hack CE, van den Ende ME, Kallenberg CGM et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 1577-1587.
- [15] Gross WL, Csernok E. Immunodiagnostic and pathophysiological aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 11-19.
- [16] Guillevin L, Lhote F. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*, 1995; 101: (1 Suppl): 22-23.
- [17] Hagen EC, Andrassy K, Csernok E, Daha MR, Gaskin G, Gross W et al. 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. *J Immunol Methods*, 1993; 149:1-16.
- [18] Hagen EC. Development and standardization of solid-phase assays or the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) for clinical application: report of a large clinical evaluation study. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (1 Suppl): 29.
- [19] Heeringa P, Brouwer E, Cohen-Tervaert JW, Weening JJ, Kallenberg CGM. Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Kidney Int*, 1998; 53: 253-63.
- [20] Jayne DRW, Marshall PD, Jones JJ, Lockwood CM: Auto-antibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965-970.
- [21] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192. [22] Jennette JC, Falk RJ. The coming of age of serologic testing for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc*; 69: 908-10, 1994.
- [23] Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen-Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1-15.
- [24] Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titre in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 365-371.
- [25] Lee SS, Lawton JWM, Chak W. Distinction between antinuclear antibody and p-ANCA. *J Clin Pathol* 1991; 44: 962-963.
- [26] Lesavre P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Nusbaum P, Geffriaud C, Chauveau D et al. Les auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA): un élément nouveau dans la compréhension des vascularites. *médecine/sciences* 1992; 8: 827-837.
- [27] Lock RJ. Detection of autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens. *J Clin Pathol* 1994; 47: 4-8.
- [28] Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis directed against proteinase 3. *Adv Exp Med Biol* 1991; 297: 141-150.
- [29] Mulder L, Horst G, Haagsma E, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CGM. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993; 17: 411-417.
- [30] Noel LH, Geffriaud C, Chauveau D, Houhou S, Landais P, Khiroufi F et al. Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA): associations cliniques et aspects immunologiques. *Actualités Néphrologiques, Flammarion, Paris, 1993, p.223-253.*
- [31] Oksman F, Soler C, Goudable C, Pourrat J, Suc JM. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles de type périnucléaire ou p-ANCA. *Néphrologie* 1992; 13: 271-274.
- [32] Peter HH, Metzger D, Rump A, Rother E: ANCA in diseases other than systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993; 93 (1 Suppl): 12-14.
- [33] Ronda N, Esnault VJM, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol*, 1994; 95: 49-55.
- [34] Rozenzand C, Zhao MH, Horst G, Lockwood CM, Kleibeuker JH, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CGM. Catalase and α -enolase: two novel granulocyte autoantigens in inflammatory bowel diseases (IBD). *Clin Exp Immunol*, 1998; 112: 10-6.
- [35] Rump JA, Schölermerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, Lüdemann J, Gross WL, Peter HH. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiol* 1990; 181: 406-413.
- [36] Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM: Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-483.
- [37] Schultz DR, Tolzman EC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: major autoantigens, pathophysiology, and disease associations. *Semin Arthritis Rheu* 1995; 25: 143-159.
- [38] Scott DCI, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 897-900.
- [39] Segelmark M, Baslund B, Wieslander J. Some patients with anti-myeloperoxidase antibodies have a cANCA pattern. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 458-465.
- [40] Short AK, Zhao MH, Lockwood CM. Autoantibodies: their usefulness in distinguishing different forms of vasculitis. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10 (suppl): 61-68.
- [41] Sobajima J, Ozaki S, Uesugi H, Osakada F, Shirakawa H, Yoshida M, Nakao K. Prevalence and characterization of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) directed against HMG1 and HMG2 in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 402-7.
- [42] Soler C, Dupré-Goudable C, Rey JP, Modesto A, Oksman F, Suc JM. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles: spécificité dans les vascularites rénales. *Ann Biol Clin* 1993; 51: 133-9.
- [43] Soto A, Jørgensen C, Oksman P, Noel LH, Sany J. Endocarditis associated with ANCA. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 203-204.
- [44] Specks U, Homburger HA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1197-1198.
- [45] Stoffel PMP, Csernok E, Herzberg C, Johnston T, Carroll SF, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against bactericidal/permeability increasing protein (BPI): a new seromarker for inflammatory bowel disease and associated disorders. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 54-59.
- [46] Subra JF, Michellet C, Laporte J, Carrere F, Reboul P, Cartier F, Saint-André JP, Chevailler A. The presence of cytoplasmic neutrophil antibodies (c-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol* 1998; 49: 15-18.
- [47] van de Wiel BA, Dolman K, Meer-Gritsen CH, Hack CE. Interference of Wegener's granulomatosis autoantibodies with neutrophil proteinase 3 activity. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 409-414.
- [48] van den Wall Bake AWL, Daha MR, van der Woude FJ, Halma C, Schrama C, van Es LA. IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (IgA-ANCA) in primary IgA nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1989; 97 (6 Suppl): 25-26.
- [49] Vidrich A, Lee J, James E. Segregation of p-ANCA antigenic recognition by DNase treatment of neutrophils: ulcerative colitis, type auto-immune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol*, 1995; 15: 293-8.
- [50] van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; i: 425-429.
- [51] Wiik A: Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1989; 97 (6 Suppl):12-13.
- [52] Wiik A, Stummann L, Kjeldsen L, Borregaard N, Ullmann S, Jacobsen S et al. The diversity of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) antigens. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (1 Suppl): 15-17.
- [53] Wiik A. Granulocyte-specific antinuclear antibodies. *Allergy* 1980; 35:263-289.
- [54] Wiik A: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 191-201.
- [55] 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.

Controverse sur les auto-anticorps au cours de l'infection par le VIH

Monier JC, Oksman F, San Marco M, Baquey A, Escande A, Taillefer MF, Chréien P, Humbel RL, André C, Chevailler A, Cohen J, Goetz J, Johanel C, Sibilia J.

Pour expliquer en partie la chute du nombre des cellules TCD4+ au cours des infections par le HIV, différents auteurs ont fait appel à une auto-immunisation anti-lymphocytes TCD4+. Ainsi, des anticorps anti-CD4+ ont pu être mis en évidence et leur présence est apparue corrélée à la chute du nombre des T CD4+ (1). D'autres auto-anticorps ont également été recherchés au cours des infections par le HIV, car les auteurs ont pensé que l'hypergammaglobulinémie des sujets infectés signalait une stimulation polyclonale dont l'une des conséquences serait une auto-immunisation contre différents auto-antigènes. De nombreux auto-anticorps rencontrés dans les maladies auto-immunes ont été signalés par plusieurs auteurs (2, 3, 4, 5), mais d'autres n'ont pu confirmer ces constatations (6, 7).

Pour préciser la réalité et l'importance d'une auto-immunisation dans les infections par le HIV, 6 laboratoires faisant partie du GEAI ont fait une étude coopérative sur la fréquence des auto-anticorps les plus habituellement rencontrés dans les affections auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organe.

Matériel et méthodes

L'étude a porté sur 206 sujets séropositifs pour le HIV. Il s'agit surtout de sujets jeunes puisque 174 ont moins de 40 ans. Le sexe ratio est en faveur des femmes avec 120 femmes pour 86 hommes. Il s'agit d'un biais intentionnel, car nous voulions nous mettre dans la situation la plus favorable pour mettre en évidence des auto-anticorps puisque les femmes sont plus susceptibles à l'auto-immunisation et aux maladies auto-immunes que les hommes. Les sujets contrôles sont 100 donneurs de sang sains (58 femmes et 42 hommes).

Le **Tableau I** indique les différents auto-anticorps recherchés et les méthodes utilisées. Le nombre de TCD4+, en millions par litre, a été déterminé par cytométrie en flux. Les sujets étudiés sont ainsi répartis en 3 groupes : sujets avec moins de 350 TCD4+, sujets dont les TCD4+ sont compris entre 350 et 500, enfin sujets avec plus de 500 TCD4+. Le dénombrement des TCD4+ et la recherche de tous les auto-anticorps n'ont pu être réalisés sur les 206 sujets. Ainsi, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-thyroglobuline, anti-β2GPI, anti-mitochondries, anti LKM1 et anti-cellules pariétales gastriques ont été seulement recherchés chez 105 patients et les anti-plaquettes chez 98 sujets.

Les lymphocytes T CD4+ ont été dénombrés chez 108 sujets séropositifs.

L'effectif de chacun des 3 groupes de sujets, défini selon le nombre de leurs TCD4+, ne porte que sur un ensemble de 108 sujets séropositifs, il est le suivant :

< 350 = 67,3 % (73/108), compris entre 350 et 500 = 21,3 % (23/108) et > 500 = 11,1 % (12/108).

Le test Chi 2 a été appliqué pour savoir si la fréquence des auto-anticorps chez les sujets séropositifs est statistiquement différente de celle des donneurs de sang.

Résultats

Le **tableau II** indique, selon les laboratoires, les résultats de la recherche de 8 types d'auto-anticorps.

Le **tableau III** porte sur l'ensemble des auto-anticorps sans détailler les résultats de chaque laboratoire.

Seuls les anticorps anti-cardiolipide de classe IgG, les anticorps anti-muscle lisse et anti-plaquettes de type IgG ont une fréquence statistiquement supérieure à celle rencontrée chez les témoins. Une fréquence seulement un peu supérieure à la normale, mais non statistiquement significative est observée pour les ANCA, les FR IgA, les anticorps anti-thyroglobuline et anti-estomac. La figure 1 représente la fréquence des anticorps anti-muscle lisse, anti-cardiolipide, anti-thyroglobuline et anti-plaquettes selon le sexe du sujet.

Seuls les anticorps anti-thyroglobuline et anti-plaquettes sont plus fréquents chez les femmes.

La **figure 2** concerne la fréquence des anticorps anti-muscle lisse et anti-cardiolipide dans les 3 groupes répartis selon le nombre de TCD4+. Les anticorps anti-muscle lisse sont absents du groupe avec T CD4+ dont le nombre est > 500.

Tableau I

Auto-Ac recherchés et méthodes utilisées	
■ Ac anti-nucléaire, anti-mitochondries anti-ribosomes, anti-appareil de Golgi et anti-cytosquelette	IFI sur cellules HEp2* (dilution 1/64)
■ Ac anti-ADN	ELISA*
■ Ac anti-histones	ELISA* et immunoblot** (8)
■ Ac anti-Sm	ELISA*
■ Ac anti-cardiolipide	ELISA*
■ Ac anti-β2GPI	ELISA** (description ci-dessous)
■ Anti-muscle lisse, anti-mitochondries réticulum endoplasmique (LKM), anti-cytosol, anti-ribosomes et anti-estomac	IFI sur triple substrat*
■ Ac anti-thyroglobuline	ELISA**(8)
■ Ac anti-TPO	ELISA***
■ Ac anti-IgG (facteur rhumatoïde)	ELISA**
■ Ac anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA)	IFI** (10)
■ Ig se liant aux plaquettes (Ac anti-plaquettes)	Cytométrie en flux** (9)

* Trousse Sanofi-Pasteur (Marnes La Coquette - France), ** Techniques maison, *** Trousse Elias (Freiburg - Allemagne)

Tableau II

Anticorps anti-nucléaires (AcAN), anti-ADN double brin (dsDNA), anti-histone, anti-Sm, anti-cardiolipides (cardio.), anti-muscle lisse (ML), anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles humains (ANCA) chez des sujets séropositifs et des témoins.

Auto Ac Labo	Ac AN	dsDNA	Histone	Sm	Cardio. IgG	Cardio. IgM	ML	ANCA
HIV								
1 (40)*	10%	0%	6,9%	0%	60%	17,5%	15%	4,7%
2(38)*	5,3%	0%	0%	0%	57,9%	18,4%	13,2%	2,6%
3(45)*	8,9%	0%	6,7%	0%	66,7%	28,9%	15,6%	0%
4(42)*	9,5%	2,4%	7,1%	0%	71,4%	9,5%	23,8%	7,1%
5(20)*	0%	0%	0%	0%	70%	10%	25%	0%
6(21)*	4,8%	0%	14,3%	0%	57,1%	19%	23,8%	0%
Total 206*	6,9% (14*)	0,5% (1*)	6,3% (13*)	0%	64,1% (132*)	17,5% (36*)	18,5% (38*)	2,9% (6*)
TEMOINS								
100* (Chi2)	3% (3,57)	0% (1,45)	4% (1,02)	0%	5% (95,02)	5% (9)	8% (3,99)	0% (2,92)

* Nombre de sujets

Tableau III

Auto-anticorps chez les sujets séropositifs et les témoins					
Auto Ac	HIV	Témoins (Chi2)	AutoAC	HIV	Témoins (Chi2)
AcAN	6,9%	3% (3,57)	Thyro	11,4%	3%(5,35)
dsDNA	0,5%	0%(1,45)	TPO	0%	1%(1,54)
Histone	6,3%	4%(1,02)	β2GPI	1,9%	2%(0)
Sm	0%	0%	Mito	0%	0%
Cardio. IgG	64,1%	5%(95,02)	LKM1	0%	0%
Cardio. IgM	17,5%	5%(9)	CPG	1,9%	1%(0,28)
ML	18,5%	8%(3,99)	Pla. IgG	21,4%	0%(12,69)
ANCA	2,9%	0%(2,92)	FI	5,8%	3%(1,1)
FR IgM	0,9%	1%(0)	FM	3,8%	1%(2,5)
FR IgA	2,8%	0%(2,8)	Golgi	6,3	1%(3,6)

AcAN: anticorps antinucléaires, dsDNA : ADN double brin, Cardio: cardiolipides, ML : muscle lisse, ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires humains, FR : facteur rhumatoïde, Thyro : thyroglobuline, TPO : thyroperoxydase, Mito : mitochondrie, LKM : liver-kidney microsome, CPG: cellule pariétale gastrique, Pla. : plaquettes, FI : filament intermédiaire, FM : fuseau de mitose, Golgi: appareil de Golgi.

Discussion

Le tableau IV résume les résultats de la littérature concernant les auto-anticorps mis en évidence au cours des infections par le VIH. Comme on peut le constater les résultats sont assez souvent discordants.

Les AcAN détectés par IFI sont absents pour tous les auteurs sauf en ce qui concerne les anticorps anti-fuseau de mitose qui sont signalés dans 48 % des cas par Gentric et coll (18) et seulement chez 3,5 % des sujets que nous avons étudiés. En revanche, Muller et coll (4) signalent, en utilisant l'ELISA, une fréquence très élevée d'anticorps dirigés contre des antigènes du noyau, notamment l'ADN bicaténaire. Nous n'avons jamais obtenu de résultats positifs pour les anti-ADN bicaténaire comme l'avaient déjà rapporté Lafeuillade et coll (7) et Seelig (12) en utilisant des techniques variées dont l'ELISA. Les résultats de Muller et coll (4) sont peut être en rapport avec des anticorps anti-ADN monocaténaire, si l'ADN utilisé par ces auteurs contenait des quantités trop élevées d'ADN monocaténaire. Les anticorps anti-antigènes solubles du noyau (Sm, RNP et SSA) ne sont signalés fréquemment que par Muller et coll (4), mais l'utilisation dans leur ELISA de petits peptides à la place de l'antigène complet explique sans doute cette discordance. En effet, la configuration spatiale d'un petit peptide fixé sur les plaques de polystyrène est complètement modifiée et les anticorps qui sont mis en évidence sont en fait dirigés contre des épitopes absents de la molécule intacte.

Les anticorps dits anti-muscle lisse sont hétérogènes reconnaissant des molécules contractiles et du cytosquelette variés, de plus la dilution initiale utilisée diffère d'un auteur à l'autre. Malgré ces difficultés, des anticorps anti-muscle lisse sont retrouvés par la plupart des auteurs et nous-mêmes, mais avec des fréquences diverses : nous n'avons pas essayé d'identifier la cible moléculaire qui, pour Gentric et coll (18), serait l'actine ou la vimentine.

Les anticorps anti-organites cellulaires (anti-mitochondries et anti-LKM) habituellement mis en évidence dans les hépatopathies sont, dans toutes les études, ainsi que dans la nôtre, absents chez les sujets séropositifs.

En revanche, les anticorps anti-appareil de Golgi, qui n'apparaissent spécifiques d'aucune maladie particulière, sont plus fréquents que normalement pour Gentric et coll (18) et Seelig et coll (12). Nous avons observé, avec une méthode différente de celles des auteurs précédents, une fréquence plus faible d'anticorps anti-appareil de Golgi, mais supérieure à celle des témoins.

La présence anormale d'IgG à la surface des plaquettes incubées avec les sérums de sujets séropositifs dans 21,4 % des cas signe soit la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, soit celle d'un taux élevé de complexes

immuns. Nous n'avons pas pu observer de corrélation positive entre ce signe et une thrombopénie.

Comme l'avaient déjà signalé plusieurs auteurs, la présence d'anticorps anti-cardiolipide (19, 20, 21, 22) de classe IgG est assez courante dans les infections par le HIV. En revanche, les anticorps anti-β2GPI ne sont pas rapportés avec une fréquence significativement supérieure à celle des témoins. Les anticorps anti cardiolipide des infections par le HIV sont donc à rapprocher de ceux des infections chroniques comme la syphilis et non de ceux des connectivites comme le lupus érythémateux disséminé ou du syndrome des phospholipides où ils sont associés à des anticorps anti-β2GPI.

Donc les auto-anticorps présents de façon fréquente dans les infections par le HIV (Anticorps anti-muscle lisse et anti-cardiolipide) sont ceux habituellement signalés dans les infections chroniques notamment d'origine virale. L'infection par le HIV ne paraît donc pas plus auto-immunogène que d'autres infections virales.

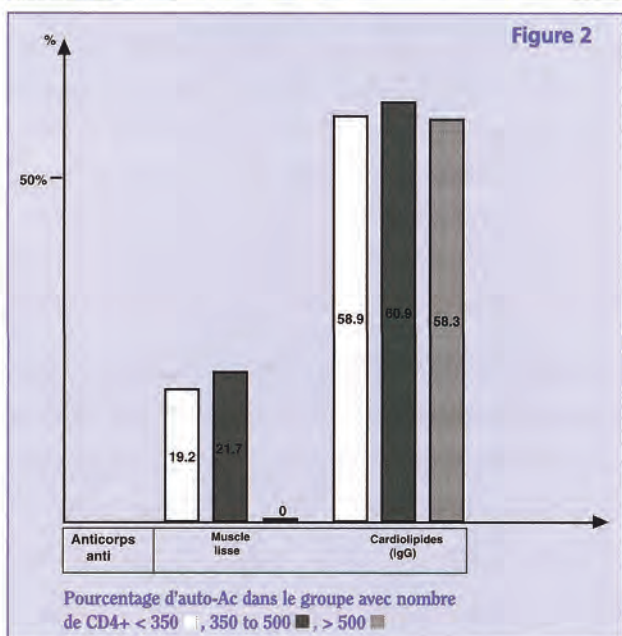
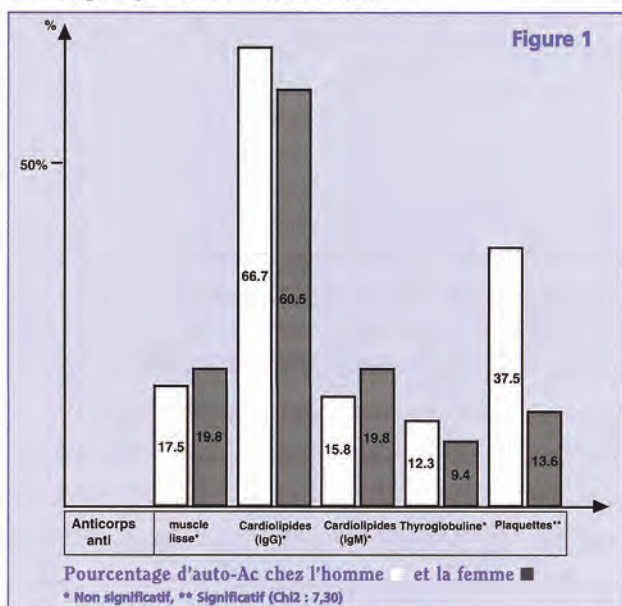


Tableau IV

Résultats de la littérature		
	RÉSULTATS NÉGATIFS	RÉSULTATS POSITIFS
AcAN (IFI)	5; 6; 7; 11; 13	12; 14; 15; 16; 18 (antifuseau de mitose)
Ac anti-constituants du noyau		
▶ Anti-nucléosome		17
▶ Anti-ADNn (Test de Farr et/ou ELISA)	7; 12; 14	3; 4
▶ Anti-Ag solubles	7; 12; 13	4 (Sm, RNP, SSA); 12 (SSA; 5%)
Ac anti-muscle lisse, anti-protéines contractiles et anti-cytosquelette		
▶ Anti-muscle lisse (IFI)		6; 12
▶ Anti-cytosquelette		18
▶ Anti-protéines contractiles	18 (anti-actine)	3
Ac anti-organites cellulaires		
▶ Anti-mitochondries ou anti-LKM	12; 18	
▶ Anti-appareil de Golgi		(11 à 36%); 12; 18
Ac anti-cardiolipide		19; 20; 21; 22
▶ Ac anti-β2GPI	22	
Facteurs rhumatoïdes		23
Ac divers		13 (Ac anticytoplastme non identifiés); 16 (Ac variés); 24 (Ac anti-HLAII); 25 (Ac anti-NK)

Références

[1] S.E. Burastero, D. Gaffi, L. Lopalco, G. Tambussi, B. Borgonovo, C. De Santis, C. Abecasis, P. Robbioni, A. Gasparri, A. Lazzarin, F. Celada, A.G. Siccardi. Autoantibodies to CD4 in HIV Type 1-Exposed seronegative individuals. *Aids Research and Human Retroviruses* 1996, 12, 273-279.

[2] V. Daniel, C. Susal, R. Weimer, S. Zipperle, M. Kropelin, R. Zimmermann, A. Huth Kuhne and G. Opelz. Association of T cell dysfunction with the presence of IgG autoantibodies on CD4+lymphocytes in haemophilia patients; results of a 10-year study. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 104, 4-10.

[3] P. Matsiota, S. Chamaret, L. Montagnier, S. Avrameas. Detection of natural autoantibodies in the serum of anti-HIV-positive individuals. *Ann. Inst. Pasteur/Immunol.*, 1987, 138, 223-233.

[4] S. Muller, P. Richalet, A. Laurent-Crawford, S. Barakat, Y. Rivière, F. Porrot, S. Chamaret, J.P. Briand, L. Montagnier and A. Hovanessian. Autoantibodies typical of non-organ-specific autoimmune diseases in HIV-seropositive patients. *Aids*, 1992, 6, 933-942.

[5] A.M. Solinger, L.E. Adams, A.E. Friedman-kien, E.V. Hess. Acquired immunodeficiency syndrome and auto-immunity mutually exclusive entities? *J. Clin. Immunol.*, 1988, 8, 32-42.

[6] F. Cassini, L. Baffoni, E. Raise, L. Selleri, M. Monti, L. Bonazzi, F.M. Gritti, F.B. Bianchi. Serum non-organ specific autoantibodies in human immunodeficiency virus 1 infection. *J. Clin. Pathol.*, 1991, 44, 64-68.

[7] A. Lafeuillade, J. Ritter, P. Pellegrino, R. Quilichini, J.C. Monier. Lack of anti nuclear antibodies during HIV infection. *Aids*, 1993, 7, 893-902.

[8] K. Iwatsuki, J. Viac, A. Reano, A. Moreira, M.J. Staquet, J. Thivolet, J.C. Monier. Comparative studies on naturally occurring anti-keratin Abs in human sera. *J. Invest. Dermatol.*, 1986, 87, 179-184.

[9] K.A. Ault. Flow cytometric measurement of platelet-associated immunoglobulin. *Pathol. Immunopathol. Res.*, 1988, 7, 395-408.

[10] F. Okzman, C. Soler, C. Goudable, J. Pourrat, J.M. Suc. Les anticorps anti-cytoplasme des PN de type périnucléaire ou p-ANCA. *Néphrologie*, 1992, 13, 271-274.

[11] A. Berman, L.R. Espinoza, J.D. Diaz. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, 1988, 85, 59-64.

[12] H.P. Seeling, P. Schranz, H. Schroter, C. Wiemann, M. Renz. Macroglgln-a new 376 kD Golgi complex outer membrane protein as target of antibodies in patients with AIDS dementia complex. *AIDS*, 1994, 7, 67-91.

[13] T. Kordossis, L. Picha, A. Guialis, O. Kosmopoulos, A.G. Tzioupas, H.M. Moutsopoulos. Non-organ specific auto-antibodies against cellular components in HIV infected individuals. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1997, 15, 185-188.

[14] R.G. Kopelman, S. Zolla-Pazner. Association of human immunodeficiency virus infection to an autoimmune phenomena. *Am. J. Med.*, 1988, 84, 82-88.

[15] R.I. Rynes, D.L. Goldenberg, R. Digiacomo, R. Olson, M. Hussain, J. Veazey. Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis. *Am. J. Med.*, 1988, 84, 810-816.

[16] D. Buskila, D. Gladman. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, 223-235.

[17] J.P. Viard, H. Chabre, J.F. Bach. Autoantibodies to nucleosomes in HIV-1-Infected Patients. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1994, 7, 1286-1287.

[18] A. Gentric, M. Blaschek, C. Julien, J. Jouquan, Y. Pennec, J.M. Berthelot, D. Mottier, R. Casburn-Budd, P. Youinou. Monorgan-Specific autoantibodies in individuals infected with type 1 human immunodeficiency virus. *Clinical Immunol. Immunopathol.*, 1991, 59, 487-494.

[19] R.T. Canoso, Li Zon, J.E. Groopman. Anticardiolipin antibodies associated with HTLVm infection. *Br. J. Haematol.*, 1987, 65, 495-498.

[20] M.M. Stimmler, F.P. Quismorio, W Mc Gehee, T. Boylen, O.P. Sharma. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, 1833-1835.

[21] C. Maclean, P.J. Flegg, D.C. Kilpatrick. Anticardiolipin antibodies and HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 81, 263-266.

[22] L. Weiss, J.F. You, P. Giral, M. Alhenc-Gelas and M.D. Kazatchkine. Relationship between anticardiolipin, anti-endothelial cell and anti-β2-glycoprotein I antibodies in HIV infected individuals. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1995, 37 (suppl II), S83-S86.

[23] S. Proccoccia, R. Blasio et al. Rheumatoid factors and circulating immune complexes in HIV-infected individuals. *Aids*, 1991, 5, 1441-1446.

[24] G.W. Hoffman, M.D. Grant, T.A. Kion. A model for AIDS immunopathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 3060-3064.

[25] C. Muller, M. Szangolies, S. Kukul, M. Kiehl, M. Sorice, T. Griggi, L. Lenti and R. Bauer. Characterization of autoantibodies to natural killer cells in HIV-infected patients. *Scand. J. Immunol.*, 1996, 43, 583-592.

16 membres du GEAI

René-Louis HUMBEL
Président du GEAI
CH Luxembourg
Laboratoire Biochimie & Immunopathologie
4, rue Barblé - L-1210 LUXEMBOURG
Luxembourg
Tél : 00 352 44 11 21 78 - Fax : 00 352 45 77 94
E.mail : humbel.rl@chl.lu

Jean-Pierre CLAUDEL
Trésorier du GEAI
SANOFI PASTEUR
3 bd R. Poincaré 92430 MARNES LA COQUETTE
Tél : 01 47 95 62 56 - Fax : 01 47 95 62 20
E.mail : jean-pierre.claudel@sanofi.com

Isabelle BENOIT-GONIN
Secrétaire du GEAI
SANOFI PASTEUR
3 bd R. Poincaré - 92430 MARNES LA COQUETTE
Tél : 01 47 95 62 56 - Fax : 01 47 95 62 20
E.mail : isabelle.benoit-gonin@sanofi.com

Chantal ANDRE
CHU Henri Mondor
Service d'Immunologie Biologique
51, av. du Mal de Lattre de Tassigny - 94010 CRETEIL
Tél : 01 49 81 28 86 ou : 01 49 81 22 98 (sec)
Fax : 01 49 81 28 97
E.mail : chantal.andre@hmn.ap-hop-paris.fr

Annie BAQUEY
CHU Pellegrin
Laboratoire Immunologie - Hématologie
Place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX Cedex
Tél : 05 56 79 56 45 (sec)
ou 05 56 79 56 79 poste 143-43
Fax : 05 56 79 60 79

Alain CHEVAILLER
CHU ANGERS
Laboratoire d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01 - Tél : 02 41 35 47 89
ou : 02 41 35 35 77 - Fax : 02 41 35 47 83
E.mail : alchevailier@chu-angers.fr

Pascale CHRETIEN
CHI - Sce Hématologie et Immunologie
49, avenue de Verdun - 94000 CRETEIL Cedex
Tél : 01 45 17 53 88 ou 01 45 17 53 33 (sec)
Fax : 01 45 17 53 49

Jacques COHEN
CHU Robert Debré
Laboratoire d'Immunologie
Rue du Général Koenig - 51092 REIMS Cedex
Tél : 03 26 78 72 37 ou 03 26 78 72 58 (sec)
Fax : 03 26 86 51 97

Andrée ESCANDE
CHU Saint Eloi
Laboratoire d'Immunologie
Service du Pr. Clot, avenue Bertin Sens
34295 MONTPELLIER Cedex
Tél : 04 67 33 71 35 - Fax : 04 67 33 71 29

Joëlle GOETZ
CHU Hautepierre
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Molière - 67098 STRASBOURG Cedex
Tél : 03 88 12 75 26 - Fax : 03 88 12 81 34

Catherine JOHANET
CHU Saint Antoine
Laboratoire Central d'Immunologie
184, Fbg St Antoine - 75571 PARIS Cedex 12
Tél : 01 49 28 20 11 - Fax : 01 49 28 21 43

Jean-Claude MONIER
20, rue de l'Oratoire - 69300 CALUIRE
Tél : 04 78 29 66 86 (personnel)
04 78 86 66 81 (hôpital) Fax : 04 78 87 26 17
(école vétérinaire)

Françoise OKSMAN
CHU Purpan
Laboratoire d'Immunologie
Place du Dr Baylac - 31059 TOULOUSE Cedex
Tél : 05 61 77 90 60 ou 05 61 77 90 61 (sec)
Fax : 05 61 77 90 76

Marielle SAN MARCO
Hôpital de la Conception - Pavillon Cornil
Laboratoire d'Immunologie
147, boulevard Baille - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tél : 04 91 38 39 70 ou 04 91 38 39 08 ou 39 07 (sec)
Fax : 04 91 38 36 33
E.mail : msanmarc@ap-hm.fr

Jean SIBILIA
CHU Hautepierre
Service Rhumatologie
67098 STRASBOURG
Tél : 03 88 12 79 49 ou 03 88 12 79 55
Fax : 03 88 12 81 50
E.mail : jean.sibilia@wanadoo.fr

Marie-France TAILLEFER
ENTS
Laboratoire Immunologie Médicale
21, rue Camille Guérin
BP 2018 - 59012 LILLE Cedex
Tél : 03 20 49 43 43 ou 03 20 49 43 83
Fax : 03 20 49 43 85

ANALYSE CRITIQUE DE L'ACTUALITÉ BIBLIOGRAPHIQUE

► **IgA anticardiolipin antibodies - Relation with other antiphospholipid antibodies and clinical significance. A Selva-O'Callaghan, J Ordi-Ros, F Monegal-Ferran et al. *Thromb Haemost.* 1998 Feb; 79(2): 282-285.**

L'objectif de ce travail est de déterminer l'intérêt des anticorps anti-cardiolipide d'isotype IgA (IgA-aCL) en tant que marqueurs des thromboses ou du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ce syndrome étant caractérisé par l'association de thromboses et/ou d'avortements avec la présence d'anticorps anti-phospholipides qui sont le plus souvent des anticorps anti-cardiolipide d'isotype IgG (IgG-aCL) et des anticoagulants de type lupique (LA).

Les auteurs ont étudié 795 patients répartis en 4 groupes : maladies auto-immunes (200 lupus, 33 SAPL et 22 lupus ayant des IgG-aCL et/ou des LA), thromboses idiopathiques (261 patients), maladies infectieuses (83 patients), complications obstétricales (196 patientes). Les résultats montrent que la présence de ces anticorps est exceptionnelle (seuls 2 des 200 lupus ont des IgA-aCL) et qu'elle est toujours associée à celle des IgG-aCL. Dans cette étude, les tests ELISA utilisés permettent de soustraire pour chaque sérum la réactivité non spécifique, ce qui élimine des résultats 'faussement-positifs'. Cela n'est pas le cas des rares études ayant rapporté la présence de ces anticorps au cours des maladies auto-immunes. En conclusion : la recherche des IgA-aCL ne présente aucun intérêt pour le clinicien. Aussi, la détermination de cet isotype, dans les tests de routine, n'est pas justifiée.

► **Autoantibodies to B2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. HT Day, P Thiagarajan, C Ahn et al. *J Rheumatol* 1998 ; 25: 667-674.**

Le but de cette étude est d'analyser la sensibilité et la spécificité des anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (a-B2-GPI) vis à vis du syndrome des antiphospholipides (SAPL) ainsi que leurs relations avec les diverses anomalies cliniques de ce syndrome et les anticorps anti-phospholipides (aPL). Les aPL sont recherchés par des tests de coagulation (LA) et des tests ELISA, utilisant comme antigène un mélange de phospholipides. La présence des a-B2-GPI a été recherchée chez 281 patients dont 130 ont un SAPL (primaire dans 48 cas et secondaire dans 82 cas) et 121 ont un lupus. Les résultats montrent que les a-B2-GPI sont retrouvés dans 41% des sérums ayant des aPL, 42% des SAPL et 20% des lupus. Ils sont plus fréquents au cours du SAPL primaire que secondaire (58% vs 33%). Dans le SAPL, ils sont préférentiellement associés à des complications neurologiques autres que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), des thromboses veineuses profondes et des avortements récurrents alors que les LA corrélaient surtout avec la présence d'AVC et d'une thrombocytopenie.

En conclusion : les a-B2-GPI sont plus spécifiques mais moins sensibles que les aPL et leur recherche, bien qu'utile au diagnostic d'un SAPL, ne permet pas de supprimer celle des aPL.

Commentaires : Cette étude est critiquable quant à la méthodologie employée pour la recherche des aPL par ELISA. En effet, ce test utilise un mélange de phospholipides dont la nature et les proportions relatives ne sont pas

connues. Les différentes tentatives de standardisation des aPL par ELISA ont toutes été ciblées sur le dosage des anticorps anti-cardiolipide. Il est donc difficile d'interpréter leurs résultats par rapport à la littérature où les anticorps anti-cardiolipide sont les plus recherchés dans l'exploration d'un SAPL. Cependant, cette étude aide, en partie, à répondre à la question posée par un grand nombre de cliniciens et de biologistes : Est ce que la recherche des a-B2-GPI peut remplacer celle des anti-cardiolipide dans l'exploration d'un SAPL ? D'autres études seront certainement nécessaires pour résoudre ce problème.

MEMBERS OF THE GLUTATHIONE S-TRANSFERASE GENE FAMILY ARE ANTIGENS IN AUTO-IMMUNE HEPATITIS
Wesierska-Gadek et al, *Gastroenterology*, 1998, 114 : 329-335

Ces auteurs identifient trois sous-unités de la glutathion S-transférase comme cible antigénique des Ac anti-SLA, de Mr comprise entre 25.000 et 27.000. Deux techniques principales sont mises en œuvre :

- Le séquençage des molécules d'un surnageant d'ultracentrifugation à 100.000 g d'un homogénat de foie de rat, immunoprécipité par des sérums anti-SLA séropositifs.
- Le séquençage des protéines marquées par les mêmes sérums sur immunoblot à partir de la fraction cellulaire précédente.

Cet article aboutit à une conclusion plus satisfaisante que celui de Wichter et al (*J. Hepatol.*, 1990, 11 : 232-239) qui caractérisait comme cible antigénique des Ac anti-SLA, les cytotkératines 8 et 18. Mais il apparaissait un paradoxe : ces deux protéines sont des exemples de protéines insolubles et elles sont retrouvées comme cible antigénique dans une fraction soluble, obtenue avec des tampons standards.

Cependant, dans l'étude de Wesierska-Gadek et al, seuls 80% des 31 sérums SLA séropositifs réagissaient sur immunoblot avec la glutathion S-transférase obtenue par chromatographie d'affinité avec la glutathion. Aucun critère de pureté de cette préparation antigénique n'est mentionné.

Par ailleurs, sur les immunoblots présentés, d'autres bandes de la fraction soluble de la cellule de Mr différents de 25.000 à 27.000 sont marquées par les sérums, aussi bien dans cet article que dans celui de Wichter déjà mentionné.

Au total, cette publication de février 1998 soulève de nouveau le problème des Ac anti-SLA. Leur spécificité antigénique n'est sûrement pas complètement définie. Leur fréquence et leur rôle comme marqueur d'un type 3 d'hépatite auto-immune est loin d'être établi, comme encore récemment attesté par Nishioka et al (*J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 12 : 862-868)

Certains p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) seraient des antiprotéines HMG (high mobility group) 1 et 2 chez les sujets avec rectocolite hémorragique ou hépatite auto-immune.

Les autoAc anti-HMG1 et 2 sont recherchés surtout par ELISA, parfois sur immunoblots. Les Ag utilisés sont purifiés à partir de thymus de porc. Les auteurs trouvent dans la rectocolite hémorragique une corrélation positive entre la présence d'Ac anti-HMG1 et 2 et celle de p-ANCA (1, 2). Ils concluent que les HMG1 et 2 sont de nouvelles cibles pour les p-ANCA.

Ils confirment leur conclusion en montrant que des Ac anti-HMG1 et 2 purifiés sur colonne d'affinité ou monoclonaux donnent en immunofluorescence indirecte, sur polynucléaires humains, une image de type p-ANCA (3).

En fait, les anti-HMG1 et 2 de type p-ANCA seraient aussi rencontrés dans de nombreuses maladies auto-immunes, surtout dans les hépatites auto-immunes où leur fréquence serait voisine de 90% contre environ 40% dans la rectocolite hémorragique.

Ces résultats surprennent et demandent confirmation. En effet, les HMG1 et 2, molécules surtout nucléaires, sont isolées par les auteurs à partir de thymocytes de porc, or ces Ag leurs servent à détecter des Ac spécifiques du cytoplasme de polynucléaires neutrophiles humains. De plus, ces auteurs indiquent que les Ac anti-HMG1 et 2 ne se fixent pas sur les cellules HEP2 ou sur des lymphocytes. Enfin, ils ne détaillent pas l'aspect de la fluorescence sur les polynucléaires.

1- Sobajima J, Ozaki S, Osakada F, Uesugi F, Nakao K. Novel autoantigens of perinuclear anti-cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis : non histone chromosomal proteins, HMG1 and HMG2. *Clin Exp Immunol* 1997; 107; 135-140.

2- Sobajima J, Ozaki S, Uesugi F, Osakada F, Shirakawa H, Yoshida M, Nakao K. Prevalence and characterization of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies directed against HMG1 and HMG2 in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 1998; 111; 402-407.

3- Ozaki S, Sobajima J, Uesugi F, Osakada F, Yoshida M, Kiyosawa K, Fukuda Y, Nakao K. Antibodies to the novel p-ANCA target antigens, HMG1 and HMG2 : a new marker for autoimmune hepatitis? *Clin Exp Immunol* 1998; 112 suppl 1; 20.

4- Uesugi F, Ozaki S, Sobajima J, Osakada F, Kishimura M, Yoshida M, Nakao K. HMG non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2 : are they p-ANCA target antigens ? *Clin Exp Immunol* 1998; 112 suppl 1; 52.

HAEMOPOIETIC STEM CELL THERAPY IN AUTOIMMUNE DISEASES. INTERNATIONAL MEETING
October 8-10, 1998
Basel, Switzerland

organisation :
tel : 41 61 691 5111
fax : 41 61 691 8189

8th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES
October 6-9, 1998
Sapporo, Japan

organisation :
tel : 81 11 716 5522
fax : 81 11 716 5503

15th COLLOQUE CORATA 18th JOURNÉES NORMANDES DE BIOLOGIE CLINIQUE SESSION AUTO ANTICORPS ET VASCULARITE
20-22 octobre,
Deauville

renseignements :
tel : 01 44 41 23 75
fax : 01 44 41 23 88

4th DRESDEN SYMPOSIUM ON AUTOANTIBODIES
21st - 24th October 1998,
Germany

organisation :
tel : 49 30 285 999 80
fax : 49 30 285 999 82
email porstmann@t-online.de

FORMATION MÉDICALE CONTINUE LES AUTO-ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES : DÉPISTAGE, IDENTIFICATION ET SIGNIFICATION

22-23 octobre 1998

Angers
Alain Chevailler

Organisation :
SFI tel 01 45 67 11 46
email dkeros@pasteur.fr

JOURNÉE À THÈME ORGANISÉE PAR SANOFI PASTEUR : LES NEUROPATHIES AUTOIMMUNES

3 novembre 1998,
Marnes La Coquette

renseignements :
tel : 01 47 95 60 98
fax : 01 47 95 62 13

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
November 8-12, 1998
San Diego, Ca Usa

organisation :
tel : (404)633 3777
fax : (404)633 1870
email : acr@rheumatology.org

FORMATION MÉDICALE CONTINUE RÔLE DU LABORATOIRE DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC DES MALADIES DE SYSTÈME
8 décembre 1998 - Toulouse -
Françoise Oksman

Organisation :
SFI tel 01 45 67 11 46
email dkeros@pasteur.fr

2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON AUTOIMMUNITY
March 7-12, 1999
Jerusalem, Israel

organisation :
tel : 972 3 514000
fax : 972 3 5140077
email : autoim@kenes.com

GEAL info

Parution biannuelle

RÉDACTEUR EN CHEF : Jean-Claude MONIER - ÉQUIPE DE RÉDACTION : Chantal ANDRÉ, Anie BAQUEY, Alain CHEVAILLER, Pascale CHRÉTIEN, Jacques COHEN, André ESCANDE, Joëlle GOETZ, René-Louis HUMBEL, Catherine JOHANET, Françoise OKSMAN, Marielle SAN MARCO, Jean SIBILIA, Marie-France TAILLEFER

SANOFI PASTEUR, 3 bd R. Poincaré 92430 Marnes La Coquette
Secrétariat du GEAL : tél : 01 47 95 62 56 - fax : 01 47 95 62 20
Email benedicte.guyot@sanofi.com

Conception et réalisation IEEP : 01 42 26 55 03

sanofi
PASTEUR