

## AC ANTI-BÊTA 2 GLYCOPROTEINE 1

### DEFINITION

Les anticorps anti- $\beta_2$  glycoprotéine I ou anti- $\beta_2$ GPI font partie de la famille hétérogène des anticorps anti-phospholipides (APL). Les anticorps anti-phospholipides reconnaissent soit des phospholipides isolés, anioniques (phosphatidylinositol, phosphatidylsérine) ou neutres (phosphatidyléthanolamine), soit des complexes phospholipides /cofacteurs protéiques ( $\beta_2$  glycoprotéine I, prothrombine,...), soit des cofacteurs seuls. L'anti- $\beta_2$ GPI a été identifié comme le principal cofacteur des anti-cardiolipine.

L'anti- $\beta_2$ GPI (ou apolipoprotéine H) est une protéine de 326 acides aminés synthétisée par le foie. Elle est organisée en 5 domaines de 60 acides aminés, le site d'interaction de l'anti- $\beta_2$ GPI et des phospholipides anioniques se situant sur le cinquième domaine.

### BIOPATHOLOGIE ET INDICATION CLINIQUE

Les Ac anti-phospholipides (APL) peuvent être retrouvés chez des patients atteints de pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (LES), mais aussi, souvent, dans d'autres situations, infectieuses, néoplasiques, iatrogènes ou physiologiques (Tableau I). Les APL (notamment les aCL) associés à des pathologies infectieuses sont en général transitoires et sans conséquence thrombotique. En revanche, leur présence persistante à taux significatif, associée à des thromboses veineuses et/ou artérielles et des fausses couches répétées, définit le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (Tableau II). Les critères préliminaires de classification du SAPL, définis en 1999 à Sapporo ont été réexaminés à l'occasion du XII<sup>e</sup> Symposium international sur les anticorps anti-phospholipides (2006). Dans les critères biologiques, les anticorps anti- $\beta_2$ GPI (IgG et IgM) ont été ajoutés aux anticorps anti-cardiolipine. Le délai entre 2 prélèvements pour vérifier la persistance des critères biologiques est passé de 6 semaines à 12 semaines. Le SAPL est défini par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

Le SAPL est dit « primaire » s'il n'est associé à aucune autre pathologie auto-immune, alors qu'il est qualifié de « secondaire » s'il est associé à une autre pathologie (LES). Un SAPL primaire peut, au cours du temps, évoluer en SAPL secondaire.

Il faut rappeler que la présence d'une thrombopénie faisait partie intégrante de la définition du syndrome SAPL, il y a quelques années. Elle est en réalité relativement fréquente dans la forme du SAPL secondaire associée à un lupus.

Une forme rare et très grave est le syndrome catastrophique des anti-phospholipides qui constitue une urgence médicale. Des signes biologiques de CIVD peuvent être associés.

Le développement de tests ELISA a permis d'observer que les aCL étaient fréquemment retrouvés chez des patients lupiques ayant par ailleurs des manifestations thrombotiques sévères. Néanmoins, une grande hétérogénéité clinique a rapidement été constatée, certains sujets ayant des aCL en dehors de toute manifestation clinique. Cette observation a permis, dès 1990, de distinguer deux types d'auto-anticorps : des anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques (cardiolipine) seuls et des anticorps dirigés contre un complexe cardiolipine/cofacteur protéique. Le support de cette activité cofacteur s'est révélée être la  $\beta_2$  glycoprotéine, apportée initialement par les sérums animaux de veau ou de bœuf contenus dans les tampons de saturation des tests ELISA. Ainsi, en fonction du réactif utilisé et plus particulièrement de la composition des tampons de dilution et/ou de saturation (sérums animaux, gélatine), sont détectés, soit des anticorps anti-cardiolipine  $\beta_2$ GPI-dépendants, soit des anticorps anti-cardiolipine  $\beta_2$ GPI-indépendants (mis en évidence par des tests en l'absence de cofacteurs). C'est pourquoi des trousse ELISA détectant spécifiquement les anticorps anti- $\beta_2$ GPI ont été développées. Les anticorps associés au SAPL sont en majorité d'isotype IgG.

biomnis – biomnis

<b>Médicaments associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides</b>	<b>Maladies infectieuses associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>β-bloquants</li> <li>Chlorpromazine</li> <li>Cocaïne</li> <li>Hydralazine</li> <li>Interféron α</li> <li>Phénothiazine</li> <li>Phénytoïne</li> <li>Procaïnamide</li> <li>Pyriméthamine/sulfadoxine</li> <li>Quinidine</li> <li>Quinine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syphilis</li> <li>Kala-Azar</li> <li>Leptospirose</li> <li>Maladie de Lyme</li> <li>Mycoplasme</li> <li>Tuberculose</li> <li>Paludisme</li> <li>Pneumocystose</li> <li>Infections virales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VIH</li> <li>Epstein-Barr virus</li> <li>Parvovirus B19</li> <li>Hépatites</li> </ul> </li> </ul>

**Tableau I : Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides.**

**Critères cliniques** 1 .**Thrombose vasculaire**  
 Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel territoire. La thrombose doit être confirmée par imagerie, écho-doppler ou histologie à l'exception des thromboses veineuses superficielles. En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente en l'absence de signes significatifs d'inflammation de la paroi vasculaire

2 .**Pathologie obstétricale:**  
 (a) Au moins une mort fœtale inexplicée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse (la morphologie normale du fœtus doit être confirmée à l'échographie ou par examen direct du fœtus) ou  
 (b) Au moins une naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines de grossesse en raison d'une pré-éclampsie sévère ou d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère ou  
 (c) Au moins trois fausses-couches spontanées avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse sans anomalie anatomique ou hormonale maternelle et sans anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

**Critères biologiques** 1. Présence d'anticorps anti-cardiolipine ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine I d'isotype IgG et/ou IgM à titre modéré ou élevé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle, mesurés par une technique ELISA standardisée mettant en évidence les anticorps anti-cardiolipine β<sub>2</sub>-GPI dépendants.

2. Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique retrouvé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle dans les conditions définies par la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose.

**Tableau II : Consensus international de classification du SAPL en 1999** d'après Wilson et al, révisé en 2006 par Miyakis et al. Le SAPL est défini par au moins un critère clinique et un critère biologique.

Les tests retenus par la conférence de consensus de Sydney (2006) pour le diagnostic du syndrome des antiphospholipides sont : lupus anticoagulant, Ac anti-cardiolipine IgG et/ou IgM et Ac anti-β<sub>2</sub>GPI IgG et/ou IgM.

En cas de positivité, Leur persistance doit être contrôlée à 12 semaines d'intervalle.

### Mécanisme d'action

*In vivo*, du fait de sa liaison aux phospholipides anioniques, la β<sub>2</sub>GPI pourrait posséder une activité inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire et sur les différentes étapes de la coagulation. *In vitro*, son rôle physiologique n'est pas connu (possible opsonisation et clairance des cellules apoptotiques).

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Signaler toute pathologie auto-immune ou autre connue.

## METHODES DE DOSAGE

Des trousse immunoenzymatiques ELISA sont commercialisées pour la recherche spécifique des anticorps anti-β<sub>2</sub>GPI. Les résultats sont peu standardisés. En fonction des trousse utilisées, ils varient selon la nature de l'antigène, du mode de calcul de la valeur seuil, donc des calibrateurs et de la nature de la microplaque. Pour optimiser la standardisation des tests ELISA pour la détection des anticorps anti- β<sub>2</sub>GPI, il est recommandé d'utiliser comme standards, les anticorps monoclonaux HCAL et EY2C9, distribués par le centre de contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta et par certaines sociétés de diagnostic. En effet, l'irradiation du support polystyrène de ces microplaques permet une plus grande concentration de la β<sub>2</sub>GPI au fond des puits de la plaque et permettrait une meilleure reconnaissance de l'antigène du fait de modifications conformationnelles.

## VALEURS DE REFERENCE

Elles sont très variables d'une trousse à l'autre.

## INTERPRETATION

La recherche d'un syndrome des anti-phospholipides doit se faire par l'association de tests de coagulation et de tests immunologiques. Parmi les tests immunologiques, on recherchera en première intention les anticorps anti-cardiolipine et les anticorps anti-β<sub>2</sub>GPI de type IgG. Le SAPL est évoqué devant des taux élevés d'anticorps persistants sur 2 prélèvements à 12 semaines d'intervalle. Si ces premiers tests sont négatifs malgré une forte suspicion clinique, il peut s'avérer utile de s'orienter vers la recherche de spécificités plus rares (Ac anti-phosphatidyléthanolamine).

---

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS)*, J. Thromb, Haemost. 2006;4:295-306.
  - Godeau B., *Antiphospholipid antibody syndrom* Hématologie 2006; 12:101-110
  - Depasse F., Ebel A., Samama M.M., *Acquisitions récentes dans le syndrome des anti-phospholipides*, Immunoanalyse et Biologie spécialisée 2002; 17:207-217.
  - Arnoux D., Boutière B., Sanmarco M., *Les anticorps antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique* Ann Biol Clin 2000; 58:557-574.
  - Wilson WA., Gharavi AE., Koike et al., *International consensus statement on preliminary classification for definite anti-phospholipid syndrome: report of an international workshop*, Arthritis Rheum 1999;42:1309-1311.
  - Ichikawa K.; Tsutsumi A., Atsumi T. et al., *A chimeric antibody with the human gamma 1 constant region as a putative standard for assays to detect IgG beta2-glycoprotein I dependent anticardiolipin and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies*, Arthritis Rheum 1999;42: 2461-2470.
-