

Les anticorps anti-ADN

Les anticorps anti-ADN double brin sont d'excellents marqueurs diagnostiques et de suivi du **lupus érythémateux systémique (LES)**. Moins spécifiques que les Ac anti-Sm, les Ac anti-PCNA ou les Ac anti-ribosomes P, ils sont néanmoins beaucoup plus fréquents ; leur sensibilité et leur spécificité pour le LES leur confèrent une valeur diagnostique telle qu'ils font partie des critères préconisés par l'*American Rheumatism Association* pour le diagnostic de cette maladie.

Les différentes terminologies : ADN et anticorps anti-ADN

Dans le noyau des cellules eucaryotes, l'ADN double brin (ADNdb) est associé aux histones. L'ADN natif est donc de l'ADN double brin (ADNdb), entourant des histones, l'ensemble formant les nucléosomes. Les Ac anti-ADNdb, les Ac anti-nucléosomes et les Ac anti-histones peuvent être recherchés.

Intérêt diagnostique

Les Ac anti-ADNdb et les Ac anti-nucléosomes sont des marqueurs du LES. En revanche, les Ac anti-histones n'ont aucun intérêt, en particulier pour le diagnostic de lupus induit médicamenteux (comme il était auparavant dit), car ils sont retrouvés dans de très nombreuses pathologies.

Les anticorps anti-nucléosomes : marqueur du LES

Ils sont recherchés par technique EIA de type Elisa, ou fluorimétrie. Ce sont des marqueurs du LES, couplés (le plus souvent) ou non aux Ac anti-ADNdb. En cas de suspicion clinique forte de LES, d'image de fluorescence évocatrice (marquage intense de la chromatine), et d'absence d'Ac ADNdb, il faut penser à rechercher les Ac anti-nucléosomes, notamment car ils peuvent être d'apparition plus précoce.

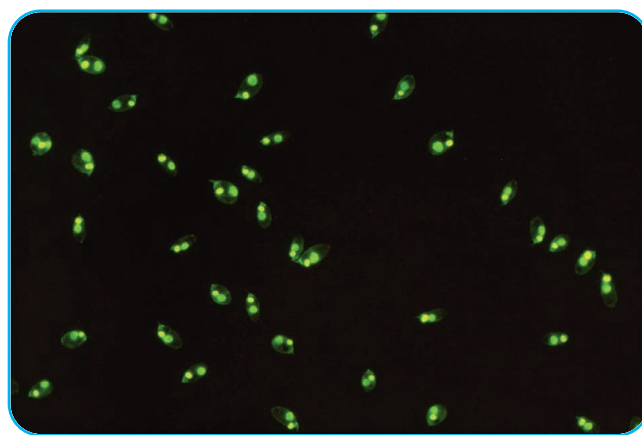
Les anticorps anti-ADN double brin

Ils sont recherchés par trois grands types de méthode (attention, ce ne sont pas exactement les mêmes anticorps qui sont détectés par ces méthodes).

■ L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Crithidia luciliae* :

par cette technique sont plus précisément mis en évidence les Ac anti-ADN du kinétoplaste (kADN), c'est-à-dire de l'ADN à la fois circulaire et double brin (alors que l'ADN humain est double brin mais pas circulaire). En effet, *C. luciliae* est un trypanosome flagellé, parasite de la mouche (non pathogène chez l'homme). Il contient un volumineux noyau et un kinétoplaste contenant l'ADNdb. La recherche des Ac anti-ADNdb est donc réalisée par IFI sur culture de flagellés et elle est positive lorsqu'est mise en évidence une fluorescence du kinétoplaste (verte après coloration au bromure d'éthidium ; orange si négative) qu'il y ait ou non une fluorescence du noyau.

Sa lecture est difficile et subjective ; en outre, elle met en évidence des Ac anti-kADN et non ADNdb (parfois, les anti-kADN sont positifs alors que les anti-ADNdb restent négatifs).



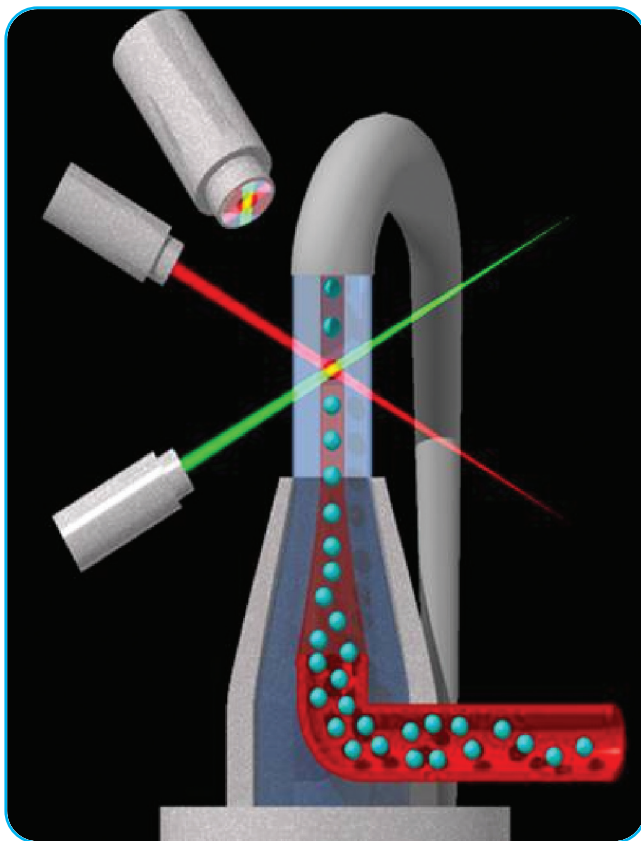
Anticorps anti-ADN positifs sur *Crithidia luciliae*

■ **Le test de Farr** : il reste la technique de référence, mais n'est plus réalisé que dans quelques laboratoires, car il nécessite des installations dédiées et un agrément pour la radioimmunologie. Ce test détecte les Ac anti-ADNdb de forte avidité et principalement d'isotype IgG ; ces anticorps ont une importante agressivité pour le rein et sont associés à des formes graves de LES.

Le test de Farr n'est pas si insensible que l'on a pu le dire aux IgM et donne de faux positifs chez des patients sous biothérapie (anti-TNF α). Son principal écueil est lié aux contraintes d'utilisation des radioéléments.

■ **Les techniques immunoenzymatiques de type Elisa, FEIA (lecture fluorimétrique) ou fluorimétrie en flux (technologie Luminex®)**

Elles mettent en évidence des Ac de faible et de forte avidité. Automatisables et informatisables, elles permettent le passage de grandes séries. Mais comme pour toute technique immunologique, le problème réside dans le choix de la source antigénique. Les trois techniques commercialisées n'utilisent pas les mêmes antigènes (seuils différents), certaines étant plus spécifiques, d'autres plus sensibles. Le choix dépend de l'organisation et du recrutement du laboratoire : petites ou grandes séries ? Urgences ou non ? Recrutement ciblé (rhumatologie) ou plus large (médecine interne avec pathologies infectieuses : attention aux éventuelles interférences) concourant à privilégier la sensibilité ou la spécificité.



Principe de la technologie Luminex®

Intérêt pronostique

Les Ac anti-ADNdb sont utiles au suivi des patients lupiques. En effet, une augmentation de leur titre fait craindre une rechute ou une poussée de la maladie ; à l'inverse, la diminution du titre indique un succès thérapeutique. De plus, les Ac anti-ADNdb comme les Ac anti-nucléosomes, sont associés à la néphropathie lupique.

Là encore, le choix du test utilisé est important : certains auteurs privilégient, dans cette indication, le test de Farr (valeur pronostique de rechute avec une sensibilité supérieure à 80 %).

En pratique

Au laboratoire Biomnis, depuis le 15 septembre 2012, nous ne réalisons plus la recherche des anticorps anti-ADN double brin en immunofluorescence indirecte sur *C. luciliae*. Cette analyse, spécifique mais trop peu sensible (cf Tableau 1), peut être remplacée par un test de FARR.

Ainsi, nous recommandons en première intention une recherche d'anticorps anti-ADN natif par méthodes "classiques" (ELISA, immunofluorimétrie en flux, EIA...), méthodes robustes, rapides et sensibles, et de réserver le test de Farr à la seconde intention (cas cliniques difficiles, discordance Ac antinucléaires / anti-ADN natif). En effet, le test de FARR (test de référence historique pour la recherche des anti-ADNdb) détecte les anticorps de forte affinité, très spécifiques du LES.

Tableau 1 : caractéristiques des méthodes de recherche des Ac anti-ADNdb

	ELISA	<i>C. luciliae</i>	Test de Farr
Sensibilité	+++	+	+++
Spécificité	± à +++	+++	+++
Interférences	Nombreuses (viroses...)	Phénomène de zone Ac anti-histones	Héparine, Dextran, Polyanions, anti-TNF
Contraintes	(-)	(±)	++ (RIA)

Conclusion

Les anticorps anti-ADNdb sont des marqueurs importants du LES : ils ont un intérêt diagnostique s'ils sont d'isotype IgG, sont reliés à la néphropathie lupique et ont une valeur pronostique. Attention toutefois à la source antigénique utilisée dans les tests.

Carole Emile, d'après une communication de Pascale Chrétien lors du 7e colloque GEAI, Paris, juin 2012.

