

## QUESTIONS FLASH

soir au coucher (risque de somnolence), et serait particulièrement utile chez le patient atopique, mais il n'y a pas d'étude de bon niveau évaluant son efficacité.

L'évaluation du méthotrexate fait actuellement l'objet d'un PHRC (MUCIS) mais n'a pas d'indication dans les recommandations 2013, au contraire de la ciclosporine qui est pourtant rarement employée en pratique. D'autres molécules ont été utilisées sans aucun niveau de preuve : hydroxychloroquine, dapsone, salazopyrine, colchicine, etc.

L'omalizumab est indiqué et remboursé à 300 mg/4 semaines en sous-cutané dans l'UC spontanée uniquement, après des études pivot (ASTERIA, GLACIAL) menées sur plusieurs centaines de patients. Il est à PIH (prescription initiale hospitalière), en association exclusivement avec des antihistaminiques, sans mention de leur posologie. Sa prescription fait l'objet d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dans certains centres en raison de son coût.

### Bibliographie

- ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
- MAGERL M, ALTRICHTER S, BORZOVA E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.

L'auteure a déclaré avoir bénéficié d'une prise en charge pour des frais de congrès par Novartis et avoir une activité ponctuelle de consultante pour Novartis.

## Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe ?

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Devant une suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe, la clinique est primordiale, les différents auto-anticorps venant uniquement conforter le diagnostic clinique ou orienter le pronostic.

### Anticorps anti-noyaux

La technique de référence encore couramment pratiquée est une technique d'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat des cellules tumorales de carcinome laryngé dites cellules HEp-2 ou, plus rarement, des coupes de foie de rat. L'aspect de la fluorescence est un élément d'orientation suggestif de la spécificité des anticorps détectés, en sachant qu'il existe une grande variabilité selon la technique et la lecture. Théoriquement, le seuil de positivité est déterminé par chaque laboratoire. En pratique, seuls les taux > 1/160 sont pris en considération. Ils ont une valeur diagnostique faible, pouvant être observés chez 6 % des sujets normaux, 8,2 % des femmes, 3,7 % des hommes, 35 % des apparentés du 1<sup>er</sup> degré d'un sujet atteint de lupus systémique et 20 % des sujets de plus de 60 ans.

Les anticorps anti-DFS70 sont les plus fréquents des anticorps anti-noyaux observés chez les sujets sains sans aucune signification pathologique. En

présence d'anticorps anti-noyaux, il faut rechercher dans un premier temps un médicament inducteur (**tableau I**); les anticorps sont alors à un taux variable, disparaissant à l'arrêt du traitement. Les anticorps anti-histones ne sont plus recherchés car non spécifiques; ils ne sont plus considérés comme des marqueurs de lupus induit. Certaines infections, notamment virales, peuvent également induire transitoirement des

- Antiarythmiques : quinidine, (procaïnamide)
- Antibiotiques : minocycline, isoniazide
- Anticonvulsifs : carbamazépine, phénytoïnes
- Antihypertenseurs :  $\beta$ -bloquants, (hydralazine), captopril,  $\alpha$ -méthyl dopa
- Anti-inflammatoires : sulfasalazine, (D-pénicillamine)
- Antipsychotiques : chlorpromazine
- Antithyroïdiens : PTU
- Biothérapies : anti-TNF $\alpha$ , IL2, IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$
- Hypocholestérolémiants : fénofibrate, statines

TABLEAU I : Principaux médicaments inducteurs d'anticorps anti-noyaux.

Maladies	% de positivité
Lupus systémique	99 %
Lupus induit	95-100 %
Lupus subaigu	60-80 %
Lupus chronique	4-63 %
Connectivite mixte	95-100 %
Sclérodémie	95 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	75 %
Polyarthrite rhumatoïde	50-75 %
Dermatomyosite	50 %
Thyroïdite de Hashimoto	15 %

TABLEAU II : Principales maladies associées à la présence d'anticorps anti-noyaux.

anticorps anti-noyaux. Les anticorps anti-noyaux sont observés dans de nombreuses maladies auto-immunes (**tableau II**). Chez un sujet normal ayant des anticorps anti-noyaux, le facteur de risque d'avoir une connectivité dans les 15 ans est multiplié par 14,19 (IC 95 % : 3,07-65,68) par rapport à un autre sujet sain sans ces anticorps [1].

### Détermination de la cible des anticorps anti-noyaux

Les auto-anticorps détectés au cours des maladies systémiques sont principalement dirigés contre des complexes supramoléculaires de la cellule au niveau du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. Il est classique de séparer les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles, essentiellement anticorps anti-ADN, des anticorps dirigés contre des antigènes solubles (dans des tampons salins) qui sont de localisation nucléaire ou parfois cytoplasmique.

Les anticorps anti-ADNn comportent des anticorps de forte affinité, essentiellement d'isotype IgG, hautement spécifiques du lupus systémique, et des anticorps de faible affinité, beaucoup moins spécifiques, réagissant également avec l'ADN monobrin. Ils sont dépistés à l'aide de trois techniques différentes.

>>> Le test de Farr détecte des complexes antigènes-anticorps formés avec de l'ADN marqué par un radio-isotope ajouté au sérum. Il s'agit d'une technique coûteuse, très spécifique de la maladie lupique, qui n'est pratiquement plus réalisée en ville.

>>> L'immunofluorescence indirecte sur *Chrithidia luciliae* utilise comme substrat antigénique l'ADNn situé dans le kinétoplaste d'un trypanosome, non pathogène pour l'homme. Cette technique nécessite une lecture au microscope et une certaine expertise. Bien

qu'il s'agisse d'un test relativement spécifique, il manque de sensibilité et reste plus coûteux que l'ELISA.

>>> Les tests ELISA sont les plus sensibles, longtemps considérés comme peu spécifiques car ils détectaient les anticorps anti-ADNn de faible spécificité. En fait, les techniques se sont actuellement améliorées avec la détection spécifique d'IgG anti-ADNn de forte affinité, plus spécifiques du lupus systémique. C'est la technique de routine la plus souvent pratiquée. La présence d'anticorps anti-ADNn ne peut pas être observée en l'absence d'anticorps anti-noyaux.

Les anticorps contre les antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) sont dirigés contre une grande variété de cibles antigéniques, identifiables par des tests de sensibilité et de spécificité inégales, détectés par des techniques immunoenzymatiques en microplaques (ELISA) ou sur bandelettes (immuno-dots). Toutes les technologies et réactifs antigéniques (antigène natif ou recombinant, épitopes conformationnels) ont leurs propres caractéristiques, avec un seuil de positivité différent selon les fabricants et les laboratoires. Aussi est-il préférable, en cas de recherche itérative, de toujours la faire dans le même laboratoire pour pouvoir comparer les résultats. Ces techniques détectent

le plus souvent 8 anticorps différents orientant vers diverses maladies auto-immunes (**tableau III**).

### Quel bilan en fonction de la clinique ?

>>> **Devant un lupus cutané**, il est souhaitable de demander les examens suivants, d'intérêt diagnostique faible mais indispensables pour situer le malade dans le spectre des maladies lupiques : anticorps anti-noyaux, anti-ADNn, anti-ENA, anti-SSA-SSB par ELISA (parfois présents en l'absence d'anticorps anti-noyaux), anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardioline, anti-β2 glycoprotéine 1, recherche d'un anticoagulant lupique), C3, C4, CH50, numération formule sanguine (NFS), créatininémie, sédiment urinaire, protéinurie/créatininurie, examen cyto bactériologique urinaire. La radiographie thoracique et l'électrocardiogramme ne seront prescrits qu'en cas de suspicion de lupus systémique.

>>> **Devant un syndrome de Raynaud ou une suspicion de sclérodémie systémique**, il faut faire une capillaroscopie et rechercher essentiellement les anticorps anti-noyaux et anti-ENA. Les autres anticorps anti-ARN polymérase III et anti-fibrillarine ne sont recherchés que secondairement.

Sm	Lupus systémique (LS)
Ro (SSA)	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus néonatal, LS, syndrome de Gougerot-Sjögren
La (SSB)	Syndrome de Gougerot-Sjögren
RNP	Connectivité mixte (syndrome de Sharp)
Centromère	Sclérodémie systémique cutanée localisée
Scl 70	Sclérodémie systémique cutanée diffuse
PM1	Polymyosites, connectivité mixte
JO-1	Polymyosites, syndrome des antisynthétases

**TABLEAU III :** Principaux anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) avec les maladies où ils sont essentiellement observés.

## QUESTIONS FLASH

>>> **Devant une dermatomyosite**, outre les anticorps anti-noyaux qui ne sont présents que dans 50 % des cas, il faut faire un dot-myosite mettant en évidence les anticorps spécifiques des myosites (Mi-2, TIF1γ, MDA5, NXP2 surtout dans les myosites juvéniles, SRP et antisynthétases) et rechercher les anticorps associés aux myosites (SSA/Ro52kD, SSB/La, U1RNP, PM-Scl).

En conclusion, la recherche d'anticorps antinucléaires est un bon test de dépistage, nécessitant l'identification secondaire des antigènes cibles. Le bilan immunologique au diagnostic est différent de celui du suivi. Seuls les taux des anticorps anti-ADNn ont un intérêt majeur pour le suivi des lupus systémiques.

### Bibliographie

1. SELMI C, CERIBELLI A, GENERALI E *et al.* Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev*, 2016;15:162-166.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Le mastocyte dans tous ses états

S. BARETE

Unité fonctionnelle de Dermatologie, GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

**L**e mastocyte est une cellule résidente dans différents tissus dont la peau et les muqueuses. Cette cellule joue un rôle de sentinelle près des vaisseaux et des terminaisons nerveuses du derme.

- Urticaire aiguë
- Urticaire chronique spontanée
- Prurit
- Rosacée
- Psoriasis
- Vascularite cutanée
- Maladies fibrosantes
- Mastocytoses

**TABLEAU I :** Implication du mastocyte dans différentes dermatoses.

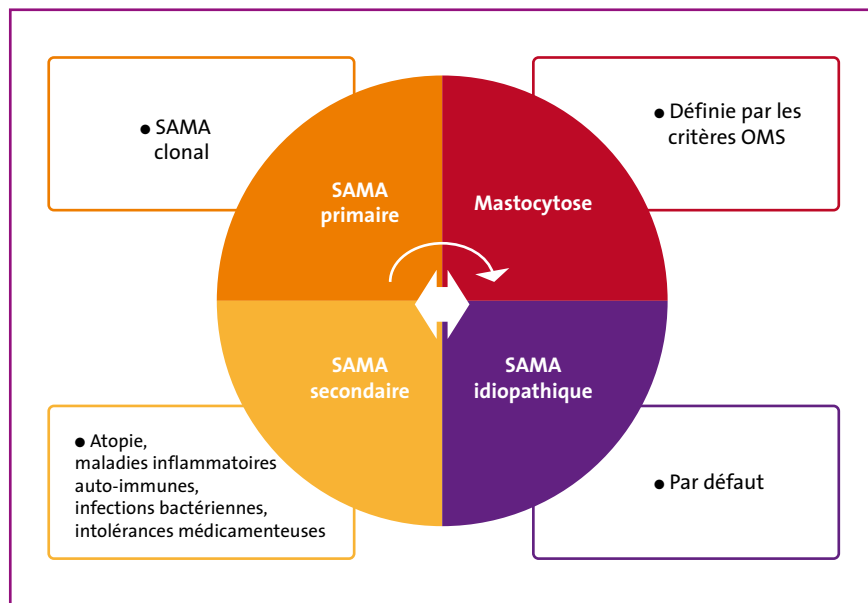
Elle réagit au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative par des interférences immunologiques liées à des récepteurs spécifiques et à la production de médiateurs cytokiniques et pro-inflammatoires [1].

Il s'agit d'une cellule d'origine hématopoïétique comportant deux récepteurs membranaires clés : le Fc epsilon RI (récepteur aux IgE) impliqué dans l'anaphylaxie et le récepteur Kit impliqué dans la différenciation, la maturation et l'activation du mastocyte. C'est

aussi parce que cette cellule exprime ces récepteurs et d'autres non immunologiques qu'elle peut passer d'un état de repos à un état d'activation, avec pour conséquence la dégranulation de médiateurs pré ou néoformés (comme la tryptase) à l'origine des symptômes observés dans différentes dermatoses (**tableau I**). Une entité émergente appelée syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) rend compte de manifestations liées aux variations d'état des mastocytes.

### Concept : activation mastocytaire et SAMA

Le SAMA est une entité clinique dont la littérature tente de préciser les contours et les critères depuis moins de 6 ans. Il associe diverses manifestations cliniques, considérées comme les conséquences d'une activation des mastocytes de certains patients. Les manifestations rencontrées sont à la frontière de la dermatologie, de l'allergologie et de la médecine interne car elles associent, entre autres, un dermographisme et un prurit, des troubles digestifs et



**FIG. 1 :** Classification des SAMA (d'après [1]).