

Ac anti-SSA/Ro et anti-SSB/La

Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La font partie des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (*extractable nuclear antigens* [ENA]). Les autoanticorps anti-nucléaires sont les plus fréquemment rencontrés en pratique médicale. Ce sont les marqueurs diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, mais aussi du lupus systémique.

Différents anticorps ont été décrits au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou du lupus systémique (LED) : anti-SjD et SjT (Anderson, 1961), anti-Ro (Clarck, 1969), anti-La (Reichlin, 1975), anti-SSA et anti-SSB (Alspaugh, 1975), anti-Ha (Akizuki, 1977). L'analyse en immunodiffusion double d'Ouchterlony contre un extrait antigénique de noyaux cellulaires a montré l'identité immunologique de Ro-SSA-SjD et de La-SSB-SjT et Ha. L'appellation double SSA/Ro et SSB/La peut encore être utilisée ; SSA et SSB pour *Sicca syndrome A et B*, Ro et La d'après les premières lettres des premiers patients.

Leur recherche débute par la mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires par IFI, sur cellules HEp2 qui restent le substrat de choix.

Sur cellules HEp2, l'aspect en IFI caractéristique des anti-SSA et des anti-SSB est décrit comme une fluorescence mouchetée très fine à fine, du noyau des cellules à l'interphase. Les mouchetures sont aussi visibles au cours de la mitose. Une légère ponctuation cytoplasmique peut parfois être visible. Pour ces deux autoanticorps, les granulations fluorescentes peuvent se fondre dans un aspect proche d'un aspect nucléaire homogène.

Cependant, la sensibilité de la détection des anti-SSA sur HEp2 n'est pas tout à fait satisfaisante et on ne détecte pas tous les SSA par cette première technique de *screening*.

Pour pallier ce défaut de sensibilité des cellules HEp2, il est possible d'utiliser des cellules transfectées par le gène du SSA 60 kDa, qui surexpriment cet antigène ; l'aspect de la fluorescence est alors différent de celui, caractéristique, sur HEp2 standard : moucheté nucléaire et nucléolaire, mais la sensibilité, même corrigée, n'est pas de 100 %.

Lorsque le contexte clinique est évocateur et que la recherche d'anticorps anti-nucléaires (ANA) est négative (sur cellules HEp2 standard ou transfectées), il importe de rechercher directement les anti-SSA par technique spécifique (Ouchterlony, ELISA ou immunoempreintes).

Lorsque les ANA sont positifs, de type homogène en IFI, la recherche des anti-ENA par technique spécifique, de façon systématiquement conjointe à celle des anti-ADNn, permet de les mettre en évidence, alors même que l'aspect de fluorescence mouchetée des anti-ENA peut être masqué par un aspect homogène, lié aux anti-ADNn.

Cette pratique systématique d'identification des ANA par la recherche des anti-ADN et des anti-ENA permet également de relever certaines erreurs de lecture des lames HEp2, notamment lorsque l'aspect était trompeusement homogène.

Méthodes de détection

- Immunodiffusion double selon Ouchterlony : c'est la technique historique. Elle est lente et la lecture des arcs de précipitation est parfois délicate. Elle est utile pour confirmer d'autres anti-ENA, pour lesquels il n'existe pas de trousse ELISA disponible. Ses performances dépendent beaucoup de la qualité de l'antigène polyvalent utilisé (extrait de tissus lymphoïdes de primates et de bovins : rate, thymus) ; elle permet de mettre en évidence les anti-SSA et les anti-SSB agglutinants dirigés contre l'antigène natif. Le même système antigène-anticorps peut être adapté en contre-immunoélectrophorèse (électrosynérèse).
- Techniques immunoenzymatiques : les techniques ELISA sont beaucoup plus sensibles. Elles mettent en jeu des antigènes purifiés ou, le plus souvent, des antigènes recombinants (60 et/ou 52 kDa pour le SSA). Leur problème est leur spécificité : définition d'un seuil de positivité, nombreux faux positifs.
- Techniques d'immunoempreintes : l'immunotransfert n'est pas sensible pour la recherche des anti-SSA, les anticorps anti-SSA 60 kDa étant très souvent dirigés contre des épitopes conformationnels (30 % de faux négatifs). En revanche, il est adapté à la recherche des anti-SSA 52 kDa, dirigés contre des déterminants linéaires, et des anti-SSB. L'immunodot ne dénature pas l'antigène. Il pose le problème de la subjectivité de sa lecture.

Association clinique

- Anticorps anti-SSA :
 - les anti-SSA sont retrouvés au cours du lupus systémique (15–40 %), du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (60–95 %) et des syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires (40 %) : lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite ou cirrhose biliaire primitive associée. Leur présence est stable tout au long de l'évolution. Les anti-SSA 60 kDa et 52 kDa sont présents simul-

tanément dans la majorité des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ou de LED. Les anti-SSA 60 kDa sans anti-52 kDa sont moins fréquents, ils correspondraient à des lupus. Les anti-SSA 52 kDa sans anti-60 kDa pourraient révéler un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. C'est pourquoi certains auteurs recommandent de rechercher séparément les anticorps anti-SSA 60 kDa et anti-SSA 52 kDa ;

- les anti-SSA traversent le placenta et peuvent être responsables de lupus néonatal : le risque pour une mère porteuse d'anti-SSA d'avoir un enfant avec bloc auriculo-ventriculaire est de 5 % (plus fréquemment en cas d'association SSA-SSB), et de 15 % si un premier enfant a été atteint. Il peut arriver que ce soit la bradycardie fœtale qui révèle la pathologie autoimmune maternelle, qu'elle soit symptomatique ou non. Ces anticorps peuvent apparaître précocement, alors que la mère ne présente pas encore de signes cliniques. Certaines études montrent que ces anticorps peuvent rester asymptomatiques plusieurs années après leur dépistage, mais annoncent toujours un Gougerot-Sjögren ou un LED ;
- d'autres formes cliniques de lupus sont aussi concernées : lupus cutané subaigu (70 %), lupus avec déficit en composants de la voie classique (C2, C4) du complément, lupus induit par l'hydrochlorothiazide ;
- plus rarement, ils sont observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde (5–15 %). Les complications iatrogènes de la D-pénicillamine et des sels d'or sont plus fréquentes chez ces patients. Rarement, au cours de cytopénies autoimmunes isolées ou inaugurales d'un lupus ou d'un Sjögren se révélant des années plus tard ;
- les anti-SSA sont exceptionnels au cours des polymyosites, des sclérodermies, des maladies bulleuses autoimmunes.
- Anticorps anti-SSB : les anti-SSB, qui sont le plus souvent associés aux anti-SSA, semblent plus étroitement liés au syndrome de Gougerot-Sjögren (40 %) qu'au lupus systémique (10 %). On note alors fréquemment une hypergammaglobulinémie et la présence de facteurs rhumatoïdes. Des titres forts sont également associés au bloc auriculo-ventriculaire fœtal. La

valeur clinique d'anti-SSB isolés reste à préciser. Quelle que soit l'affection associée, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les marqueurs de certaines manifestations cliniques (photosensibilité, syndrome sec, purpura hyperglobulinémique et lupus néonatal), et de certaines anomalies biologiques (cytopénie, hypocomplémentémie et hypergammaglobulinémie polyclonale). Cela suggère un rôle pathogénique de ces autoanticorps (notamment dans le lupus néonatal). Les anti-SSA pourraient aussi avoir un rôle protecteur : les manifestations systémiques sont plus rares au cours du lupus cutané subaigu lorsqu'ils sont présents, et la néphropathie serait plus rare au cours des lupus systémiques avec anti-SSA. Les anticorps anti- α fodrine (isotypes IgG et IgA) sont aussi détectés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus. Ils n'apportent cependant pas d'élément supplémentaire par rapport aux anti-SSA et anti-SSB, car ils existent aussi dans le LED et la polyarthrite rhumatoïde, en l'absence de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.

Antigènes

- Antigène SSA : il est constitué de deux ribonucléoprotéines de 60 et 52 kDa, dont la partie ribonucléique est constituée par l'un des 4 ARN cytoplasmiques produits par l'ARN polymérase III : hy1, hy3, hy4, hy5 ARN et dont la partie peptidique présente des épitopes le plus souvent conformationnels (60 kDa) mais aussi linéaires (60 kDa, 52 kDa). À la différence de la 52 kDa, la 60 kDa présente une séquence « consensus » au niveau de laquelle la protéine se fixe à l'ARN par liaison covalente. La protéine de 52 kDa se fixe à l'ARN par l'intermédiaire d'une autre protéine (60 kDa ou calréticuline). L'antigène SSA pourrait être impliqué dans des processus de transcription et d'élongation des ARN messagers.
- Antigène SSB : c'est une protéine hautement phosphorylée de 47 kDa, agissant comme un facteur de terminaison de la transcription par l'ARN pol III.

 *Ac anti-canaux salivaires, Ac anti-ENA, Ac anti-nucléaires, Ac anti-synthétases*

 Youinou P, Renaudineau Y. Les nouveaux autoanticorps du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *Immunanal Biol Spéc* 2006 ; 21 : 158-164.