

Anticorps et autoanticorps dans les maladies du tube digestif

R.L. HUMBEL (*)

MOTS CLÉS : gastrite, maladie coéliqua, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, autoanticorps.

Un certain nombre de maladies du tube digestif relève d'un mécanisme immunologique objectivé par la présence dans le sérum d'anticorps et d'autoanticorps dirigés contre des constituants propres à chacun des organes atteints. La mise en évidence et l'identification précise de ces anticorps constituent une étape importante pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des affections.

Les maladies auto-immunes affectant le tube digestif sont localisées à l'estomac, l'intestin grêle et le colon. Elles comprennent la gastrite auto-immune, l'anémie de Biermer, la maladie coéliqua, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

I. - MALADIE DE L'ESTOMAC : LA GASTRITE AUTO-IMMUNE

La gastrite auto-immune est une inflammation chronique de la muqueuse touchant le fundus de l'estomac. Elle est appelée gastrite A en opposition à la gastrite B qui est localisée à l'antra de l'estomac. La gastrite A est une maladie d'origine immunologique due à une atteinte de la fonction des cellules pariétales conduisant à un tarissement de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. Le sérum des malades renferme des anticorps dirigés contre des constituants de la cellule pariétale. Le premier de ces anticorps est dirigé contre l'ATPase H⁺/K⁺, la pompe à proton, qui est nécessaire à la synthèse de l'acide chlorhydrique et dont il inhibe l'activité. Le second anticorps est dirigé contre le facteur intrinsèque, une protéine sécrétée également par les cellules pariétales et qui est indispensable pour l'absorption alimentaire de la vitamine B12. Il est responsable d'un déficit d'assimilation de la vitamine B12 conduisant à une anémie de Biermer.

La recherche des anticorps anti-cellules pariétales est habituellement réalisée par immuno-fluorescence sur des

coupes d'estomac. Il est recommandé d'utiliser des tissus de souris plutôt que de rat pour éviter la réaction avec les anticorps hétérophiles. Il faut également se rappeler que les anticorps anti-mitochondrie marquent aussi les cellules pariétales de l'estomac. Des tests immuno-enzymatiques (ELISA et immunodot) utilisant de l'ATPase H⁺/K⁺ purifiée d'estomacs animaux permettent de confirmer la présence d'anticorps anti-cellules pariétales. La fréquence des anticorps dépend du stade d'évolution de la gastrite, c'est-à-dire du degré d'atteinte de la muqueuse du fundus. Elle est seulement de 20 % dans la gastrite superficielle, mais atteint 50 à 80 % en cas d'atrophie. Ils peuvent cependant faire défaut dans l'atrophie terminale, ce qui correspond à la disparition totale des cellules pariétales, atrophie qui réduit la stimulation antigénique.

Les anticorps anti-facteur intrinsèque ne peuvent pas être recherchés par immuno-fluorescence sur les coupes d'estomac. Ils sont recherchés par technique radio-immunologique, par ELISA ou par immunodot. Il existe deux types d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Le type 1 est un anticorps qui se lie au facteur intrinsèque au site de liaison de la vitamine B12 dont il bloque l'accès. Le type 2 se fixe au niveau du site qui assure la liaison du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque au récepteur iléal et empêche ainsi l'absorption de la vitamine. La technique radio-immunologique ne mesure que les anticorps de type 1 et elle est faussée par la présence de taux élevés de vitamine B12 d'origine médicamenteuse. L'ELISA et l'immunodot mesurent les 2 types d'anticorps et ne sont pas influencés par la présence de vitamine B12. Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont les marqueurs de l'anémie de Biermer.

(*) Pr René-Louis Humbel, LLIP, 37 rue Romain Fandel
L-4149 Esch/Alzette

II. - MALADIE DE L'INTESTIN GRÊLE : LA MALADIE CŒLIAQUE

La maladie cœliaque est une entéropathie chronique caractérisée par une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Dans sa forme classique, elle se manifeste par une diarrhée avec stéatorrhée et un syndrome de malabsorption. Depuis une quinzaine d'années, la présentation clinique de la maladie s'est beaucoup modifiée avec une fréquence élevée de cas chez l'adulte. La plupart de ces cas présentent des symptômes digestifs non spécifiques ou sont totalement asymptomatiques. L'émergence de ces formes silencieuses ou latentes de la maladie cœliaque explique que sa fréquence a été longtemps sous-estimée et le diagnostic méconnu pendant des années. Pendant longtemps, le diagnostic était basé sur l'examen histologique de la biopsie du grêle qui met en évidence une atrophie villositaire et une infiltration lymphocytaire. Ces aspects ne sont visibles que dans les cas avérés de la maladie cœliaque et ne sont pas totalement spécifiques. Il est actuellement admis que les tests sérologiques sont devenus l'élément clé pour le diagnostic de la maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par l'absorption d'une protéine végétale, le gluten, chez des sujets génétiquement prédisposés. Le constituant toxique du gluten se trouve dans les prolamines, protéines riches en proline et en glutamine. La toxicité est liée à la concentration en glutamine dont la teneur est variable dans les différentes céréales (Tableau I). Au niveau de l'estomac, le gluten est partiellement digéré et libère la gliadine. Au niveau de l'intestin grêle, les peptides de gliadine sont absorbés et se lient à la transglutaminase tissulaire (la tTG) présente dans le chorion. Cette enzyme catalyse la désamidation en transformant les résidus glutamine en acide glutamique qui comporte des charges négatives. Chez les sujets HLA-DQ2 ou DQ8, les résidus d'acide glutamique facilitent l'ancrage des peptides de gliadine désamidée dans la poche des molécules HLA correspondantes. Leur présentation aux lymphocytes T provoque l'immunisation contre la gliadine et la tTG. La production d'autoanticorps anti-tTG est absolument spécifique de la maladie cœliaque, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-gliadine. Des techniques recherchant les anticorps anti-gliadine désamidée ont été récemment introduites. Leurs performances ne sont pas meilleures que celles des anticorps anti-tTG. Les anticorps anti-tTG peuvent être recherchés par immunofluorescence sur coupes de tissu de primate et se caractérisent par le marquage de l'endomysium. Depuis 1997 on utilise surtout les techniques avec de la tTG purifiée ou recombinante.

La sensibilité des anticorps anti-transglutaminase pour la maladie cœliaque (formes classiques et asymptomatiques) est d'au moins 98 % et la spécificité avoisine les 100 %. Quelques précautions s'imposent pour éviter un résultat « faussement négatif ». Tout d'abord, la présence des anticorps dépend de l'alimentation. Le patient ne doit pas avoir suivi un régime carencé en gluten pendant les quatre semaines avant la prise de sang. Les anticorps disparaissent après six mois à un an de régime sans gluten.

La seconde cause de résultat « faussement négatif » est le déficit en IgA. La fréquence du déficit congénital en IgA dans la population générale est de 1/600-1/700. Environ 3 % des patients avec maladie cœliaque ont une carence en IgA ce qui les empêche de produire des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA. C'est pourquoi il est indispensable à l'occasion d'une sérologie pour la maladie cœliaque de vérifier si le patient ne souffre pas d'un tel déficit. Il existe des tests de recherche des anti-transglutaminase qui décèlent parallèlement les déficits en IgA. Dans ce cas, les anticorps anti-transglutaminase devront être recherchés dans les IgG. La recherche des anticorps anti-gliadine, à l'aide de tests utilisant la gliadine brute, n'a aucun intérêt, même chez les enfants de moins de 18 mois. Elle expose à de nombreux résultats positifs dans toute sorte de troubles digestifs autres que la maladie cœliaque. Plus récemment, des peptides de synthèse correspondant à certaines régions épitopiques de la gliadine ont été utilisés. Les tests faisant appel à ces antigènes n'ont pas pu montrer un intérêt supérieur à ceux utilisant la transglutaminase.

III. - MALADIES DU COLON : LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

Les deux principales maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles se manifestent par une diarrhée chronique associée à des douleurs abdominales. Ce sont des maladies de l'adulte jeune débutant généralement entre 30 et 40 ans. Il existe cependant un second pic de fréquence entre 50 et 80 ans. Leur incidence annuelle en Europe de l'Ouest est de 16 cas sur 100 000 habitants. Les MICI doivent être différenciées du syndrome du colon irritable, des colites infectieuses ou d'origine médicamenteuse. Par ailleurs, il est essentiel de différencier la maladie de Crohn de la rectocolite hémorragique dont l'évolution et les implications thérapeutiques sont différentes. Le diagnostic différentiel repose sur des critères cliniques, endoscopiques, histologiques, en particulier la localisation des lésions. La maladie de Crohn siège le plus souvent au niveau du colon mais elle peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif. La rectocolite hémorragique siège au niveau du colon et du rectum. Cependant le diagnostic différentiel peut être difficile. Il existe plusieurs sous-groupes de MICI en fonction de la topographie des lésions. Ainsi il existe pour la maladie de Crohn des sous-types caractérisés par une atteinte iléale, iléocolique ou uniquement colique avec des phénotypes sténosants, pénétrants. Pour la rectocolite hémorragique on distingue la rectite ou rectosigmoïdite, la colite gauche et la pancolite.

Différents marqueurs sérologiques sont disponibles pour le diagnostic différentiel des MICI. Ils permettent de diagnostiquer une MICI dans le cadre d'une colite, de différencier une maladie de Crohn d'une rectocolite hémorragique, de définir des sous-types particuliers, de prédire

quels patients vont développer des complications et de choisir les thérapies adaptées.

La maladie de Crohn se caractérise par une réponse immunitaire contre des constituants de différents micro-organismes de la flore commensale de l'intestin. Divers anticorps ont été identifiés dans le sérum des malades (tableau II). Ceux-ci réagissent avec des composants de la membrane des levures ou de bactéries. Les mieux étudiés sont les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (les ASCA). Ils peuvent être facilement mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*. Les ASCA marquent la paroi des levures. Ces anticorps reconnaissent un constituant spécifique de la membrane externe de *Saccharomyces cerevisiae*, un phosphopeptidomannane communément appelé mannane, l'épitope étant constitué de liaisons α ,2-3 mannane. Des tests immunologiques de type ELISA et immunodot ont été développés en utilisant comme antigène le mannane. Il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus avec l'immunofluorescence et avec ces techniques. Les ASCA sont détectés dans le sérum des malades atteints de la maladie de Crohn avec une sensibilité modérée (50-60 %, toutes formes confondues), mais leur spécificité est supérieure à 90 %. Par contre ils sont présents avec une fréquence plus élevée dans les formes iléales ou iléocoliques et dans les formes plus agressives, sténosantes et pénétrantes.

Des anticorps réagissant avec des constituants de divers microorganismes ont été également décrits. Leur fréquence est beaucoup plus faible pour les ASCA et ils ne semblent pas plus utiles que ceux-ci dans le cadre du diagnostic des MICI.

Des anticorps contre le pancréas exocrine sont également présents dans le sérum des malades atteints de maladie de Crohn. Il s'agit d'anticorps qui sont dirigés contre des glycoprotéines présentes dans les sécrétions du pancréas exocrine. Il existe deux types d'anticorps qui se caractérisent par le marquage en fluorescence sur les coupes de pancréas de primate : un marquage extracellulaire en gouttes situées au niveau de la lumière des acini et une image réticulaire intracellulaire située au sein des acini. Les antigènes cibles ont été récemment identifiés. Pour les anticorps de type 1 il s'agit d'une glycoprotéine de la membrane des granules zymogènes des acini (antigène GP₂) et pour le type 2 il s'agit de la protéine CUZD1 spécifique du pancréas. Ces anticorps ne sont retrouvés que dans 20-40 % des cas de maladie de Crohn, mais non dans la rectocolite hémorragique.

Les marqueurs sérologiques de la rectocolite hémorragique sont les anticorps anti-polynucléaires neutrophiles. Lorsqu'ils sont recherchés sur des granulocytes fixés à l'éthanol ils se caractérisent par un marquage nucléaire périphérique. Ils ont été pour cela assimilés aux P-ANCA mais ils n'ont pas la même spécificité antigénique d'où la dénomination de P-ANCA atypiques ou X-ANCA. Comme les anticorps de la rectocolite hémorragique marquent le

Tableau I - Protéines végétales pouvant induire une maladie coeliaque

Céréales	Type de prolamine	Teneur en prolamine	Teneur en glutamine
Blé, Froment, Epeautre	α -gliadine	70 %	35-56 %
Orge	Hordénine	50 %	37 %
Seigle	Sécaline	30-50 %	37 %
Avoine	Avénine	20 %	15 %
Maïs	Zeinine	55 %	2 %
Riz	Orzénine	5 %	2 %

Tableau II - Fréquence des anticorps retrouvés dans le sérum des patients atteints de maladie de Crohn

Anticorps anti- <i>saccharomyces cerevisiae</i>	
Immuno-fluorescence (IgA/IgG)	40-60 %
ELISA (Mannane)	Formes iléales : 70-80 %
Anticorps anti-antigènes microbiens (ELISA)	
OmpC, Porine d' <i>Escherichia coli</i> (IgA)	10-50 %
OmpW, Porine de <i>Bacteroides caccae</i> (IgA)	35 %
I ₂ , Protéine de <i>Pseudomonas fluorescens</i> (IgA)	15-50 %
Cbir1, Flagelline de <i>Bacteroides fibrosolvans</i> (IgG)	50 %
A ₄ -Fla, Flagelline de <i>Clostridium</i> (IgA/G)	59 %
Fla-X, Flagelline de <i>Clostridium</i> (IgA/G)	57 %
Anticorps anti-glycanes	
Mannobioside (IgG)	30 %
Chitobioside (IgA)	30 %
Laminaribioside (IgG)	30 %
Laminarine (IgA)	10 %
Chitine (IgA)	15 %

noyau des polynucléaires le terme de NANA (*neutrophil antinuclear antibodies*) ou celui de GSANA (*granulocyte specific antinuclear antibodies*) sont plus adaptés. Parmi les nombreuses cibles antigéniques décrites, le complexe lactoferrine/ADN apparaît comme le plus intéressant. La prévalence des NANA dans la rectocolite hémorragique est comprise entre 40 et 80 % et entre 2 et 20 % dans la maladie de Crohn avec une fréquence plus élevée dans les formes purement coliques de cette dernière. La combinaison des NANA et des ASCA améliore le rendement diagnostique. Ainsi un statut sérologique ASCA+/NANA- est en faveur du diagnostic de maladie de Crohn. A l'inverse, un statut NANA+/ASCA- est en faveur du diagnostic de rectocolite hémorragique.