



Comment prescrire les auto-anticorps: des indications à la juste prescription.

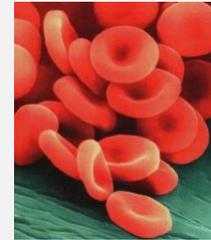
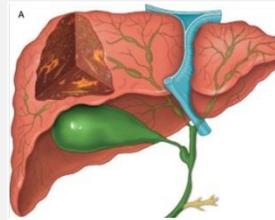
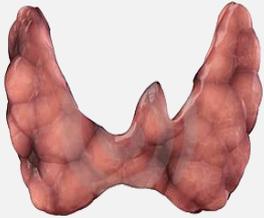
Joëlle GOETZ, Benoit NESPOLA

Laboratoire d'immunologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Prescription des auto-Ac : les indications

- Suspicion de MAI spécifique d'organe



- Suspicion de MAI systémique

Connectivites

Vascularites primitives

Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

- Syndromes neurologiques paranéoplasiques
- Lupus néonatal (modèle d'auto-immunité passive)



Prescription/recherche des auto-anticorps



- Élément clé du diagnostic, voire du suivi, pronostic des MAI
- Etablie à partir de l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires (biologie, imagerie, ...)
- Doit tenir compte des critères de classification ou diagnostiques des MAI: confrontation clinicobiologique +++
- A l'initiative du biologiste pour identification d'Ac vus en IFI

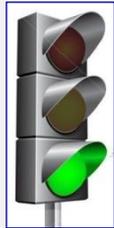
Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

➔ Dysfonctionnement et Ac spécifiques de l'organe sauf MAI du foie

1. Maladies auto-immunes de la thyroïde

- Ac anti-TPO (thyroperoxydase)

signent la nature auto-immune d'une pathologie thyroïdienne
si hypothyroïdie fruste : dosage TSH et présence d'anti-TPO



thyroxine

- Ac anti-récepteurs de la RSH

- spécifiques de la maladie de Basedow



- Redosage utile pour prédire récurrence à l'arrêt du traitement

2. Dermatoses bulleuses auto-immunes



- Ac ayant un intérêt diagnostique
 - Ac anti-membrane basale cutanée (IFI) → pemphigoïdes
 - Ac anti-substance intercellulaire (IFI) → pemphigus
- Ac utiles pour le suivi (ELISA)
 - Ac anti-BP180 (BP230?) : pemphigoïdes bulleuse
 - Ac anti-desmogléines 1 et 3 pour les pemphigus

Titres corrélés à l'activité de la pemphigoïde ou du pemphigus

Titres élevés indicateurs de récurrence à l'arrêt du traitement

3. Maladies auto-immunes du foie

- **Hépatites auto-immunes**

Si hépatite inexpliquée, prescrire les **Ac critères diagnostiques**

- Ac anti-muscles lisses de type anti-actine
 - Ac anti-LKM1
 - Ac anti-LC1
 - Ac anti-SLA  Ac non détectés par IFI sur triple substrat
 - ANA
- **Cirrhose biliaire primitive**

Si cholestase inexpliquée : Ac anti-mitochondries M2 **critère Δ**

Autres Ac : ANA de type anti-gp210 (pores membranaires), Sp100 (*nuclear dots*) et Ac des MAI associées (SGS, SS)

ANA et connectivites : un diagnostic clinicobiologique

Ac anti-ADNdb, -Sm, -PCNA

Ac anti-Ro±La, -RNP, -Ku



LUPUS SYSTEMIQUE

- Arthralgies/artrites
- E vespertilio aphtes, photoS
- Atteinte rénale
- Cytopénie

- Syndrome sec
- Arthralgies/artrites
- Raynaud, purpura
- Atteinte respiratoire

S. DE GOUGEROT-SJÖGREN

FR, anti-CCP

CONNECTIVITES

MYOP. INFLAMMATOIRES

Ac anti-Mi-2, -Ku
(t-RNA synthétases, SRP)

- Myosite
- Atteinte respiratoire
- Arthralgies/artrites
- Signes cutanés

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Ac anti-Sci-70, -ARN pol III, ACA

- Acrosyndrome
- Atteinte digestive
- Atteinte respiratoire
- Atteinte rénovasculaire
- Atteinte articulaire



Ac anti-RNP
CONNECTIVITE MIXTE

Ac anti-PM-Scl
SCLEROMYOSITES

Ac anti-Ro ± La



Critères ACR/EULAR du Σ de Gougerot Sjögren

1. Symptômes oculaires

Sensation quotidienne, persistante gênante d'yeux secs, > 3 mois

Larmes artificielles > 3x/j



3.



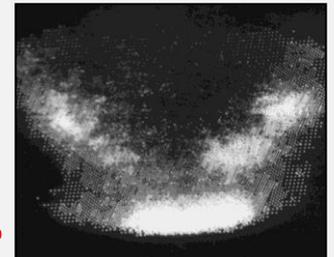
2. Symptômes buccaux

Sensation quotidienne de bouche sèche > 3 mois

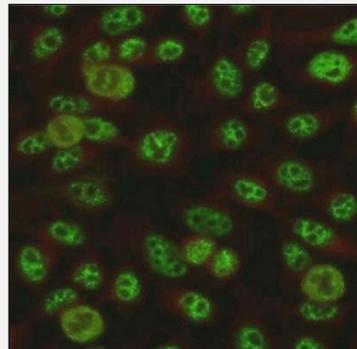
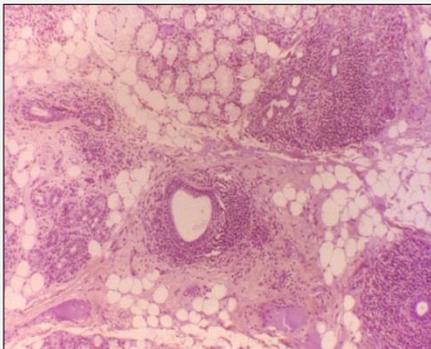
Liquide pour aliments secs



4.



5. S. histologiques 6. AutoAc anti-



Ro/SS-A \pm La/SS-B

Critères nécessaires pour SGS

3 critères parmi 1,2,3,4

+

1 critère parmi 5 et 6

Critères de classification du LES (ACR révisés 1997)



1 Rash malaire



2 Lésions discoïdes



3 Photosensibilité



4 Ulcérations b.



5 Arthrite



6 Sérite



7 A. neurologique

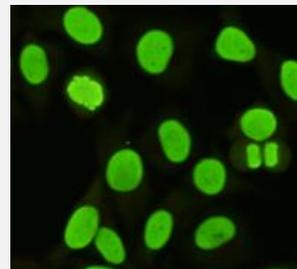
Protéinurie persistante
(> 0.5 g/24h ou +++)
Cylindres urinaires

8

Atteinte rénale

Anémie hémolytique ou
Leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$ ou
Lymphopénie $< 1500/\text{mm}^3$ ou
Thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$

9 Atteinte hématologique



10 ANA +++

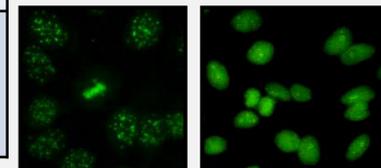
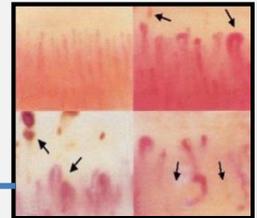
Ac anti-ADN + ou
Ac anti-Sm ou
APL (ACC? ACL, faux BW +)

11 Perturbations immuno.

Critères nécessaires : au moins 4 sur 11 → LES

Critères ACR/EULAR de la sclérodermie systémique

Items	Subitem(s)	Points
Epaissement cutané des doigts des 2 mains s'étendant jusqu'aux MCP	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (distale/MCP, proximale jusqu'aux IP)*	4
Atteintes pulpaire	Ulcères pulpaire	2
	Cicatrices pulpaire*	3
Télangiectasies	/	2
Anos capillaroscopiques	/	2
HTAP et/ou pneumopathie infiltrative (score max 2)	HTAP	2
	Pneumopathie infiltrative	2
Phénomène de Raynaud	/	3
AutoAc associés à la sclérodermie	ACA, Scl-70, ARN pol III	3



Sclérodermie systémique si score ≥ 9

*compter le score le plus élevé.

Les myopathies inflammatoires



Σ des anti-tRNA synthétases

Sclérodermie

MYOSITES DE CHEVAUCHEMENT

LES

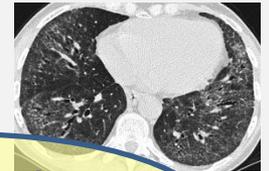
Arthralgies/arthrites



MYOPATHIES NECROSANTES

(POLYMYOSITES)

MYOSITES À INCLUSIONS



DM juvénile

DERMATOMYOSITES

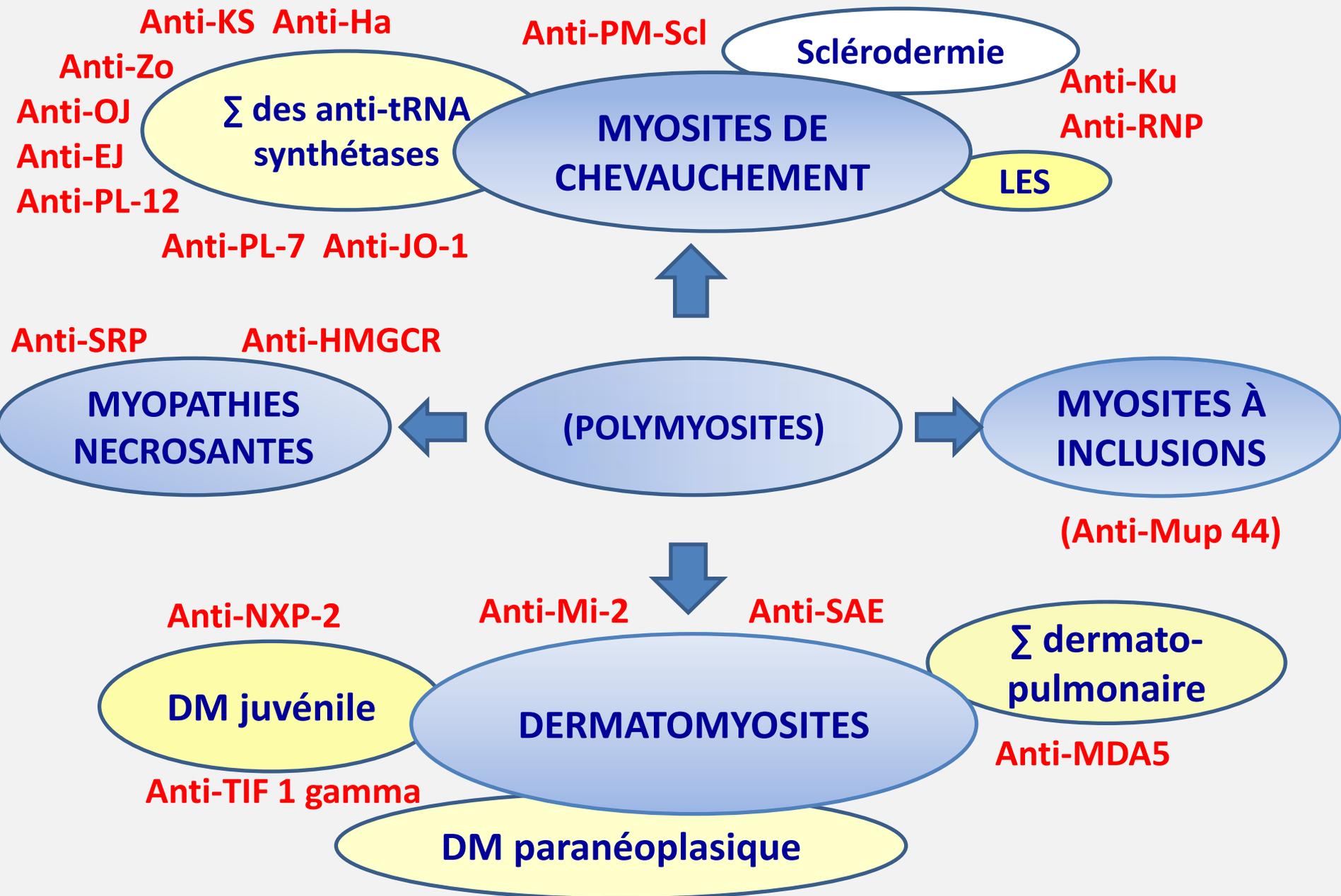
Σ dermato-pulmonaire



DM paranéoplasique



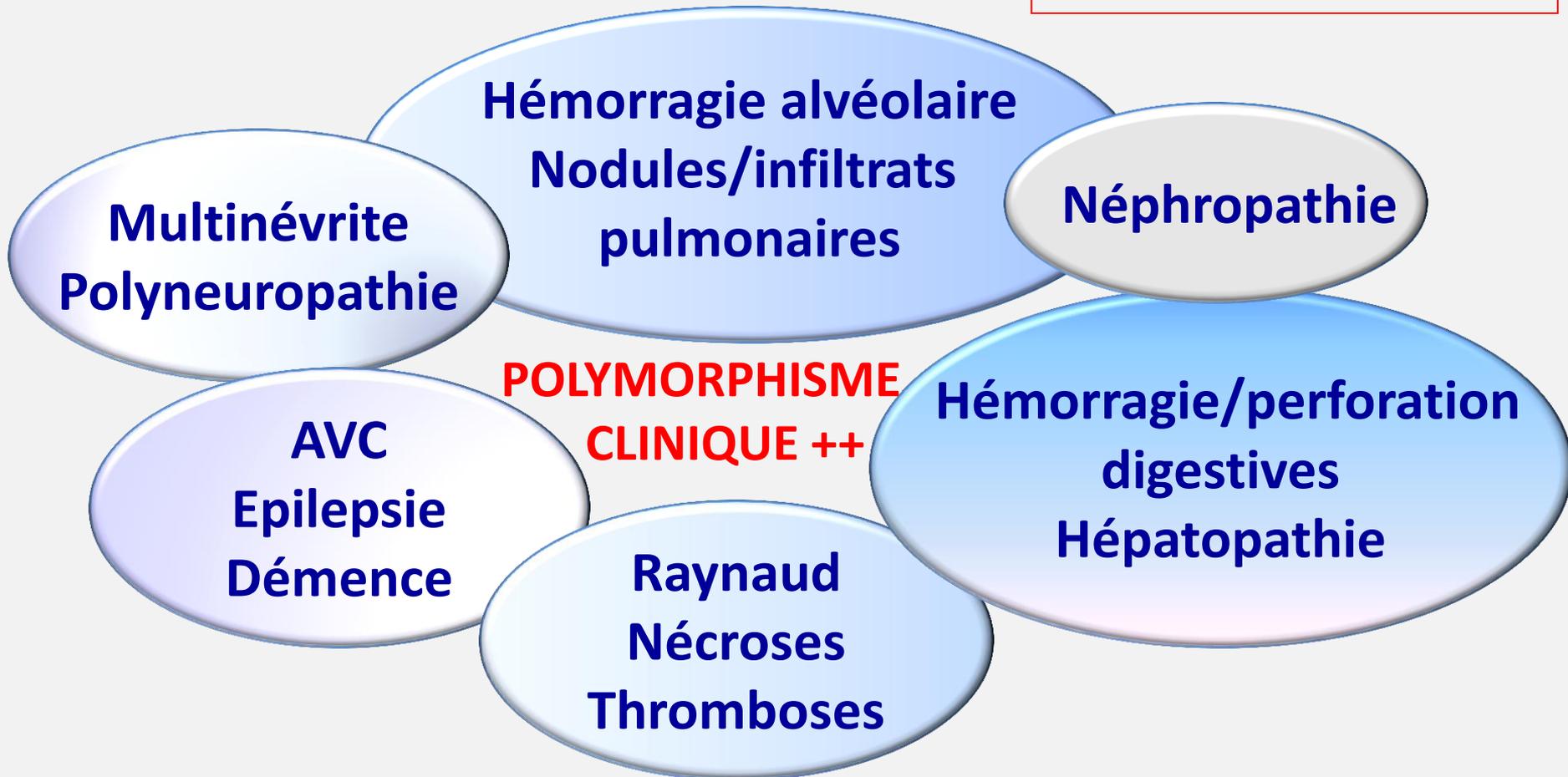
Les myopathies inflammatoires



Vascularites systémiques : signes cliniques évocateurs

Vascularite → sténose, occlusion des vaisseaux par thrombose ou prolifération de l'intima

Vascularites à ANCA

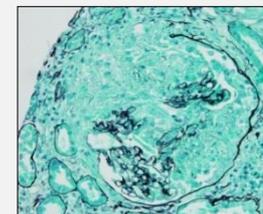
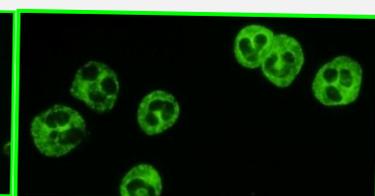
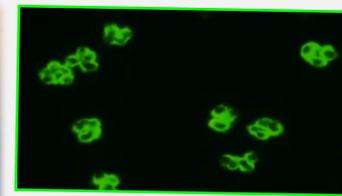
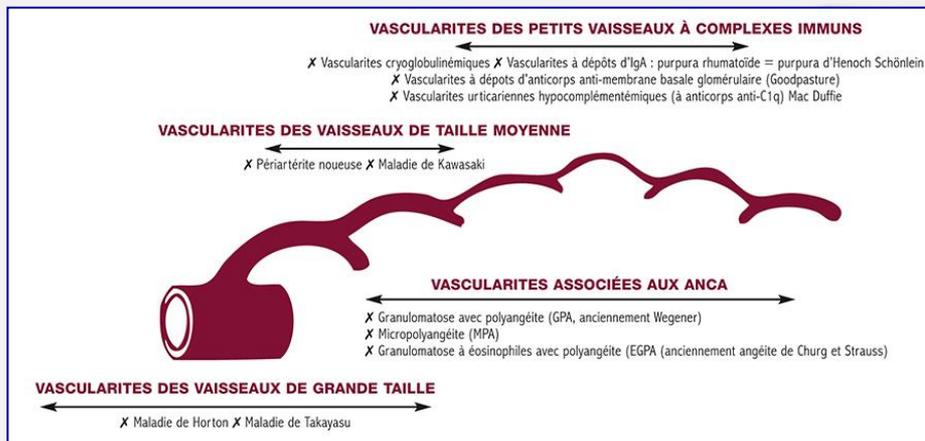


Pronostic vital ou fonctionnel peut être engagé

Les syndromes pneumo-rénaux : une semi-urgence

➔ Néphropathie glomérulaire + hémorragies alvéolaires

Etiologies	Marqueurs
Granulomatose avec polyangéite (GPA)	• c-ANCA (PR3)
Micropolyangéite (MPA)	• p-ANCA (MPO)
Granulomatose éosinophilique avec PA (GPEA)	• c-ANCA (MPO)
Maladie de Goodpasture	• Anti-MBG
Lupus systémique	ANA,-ADN, ENA



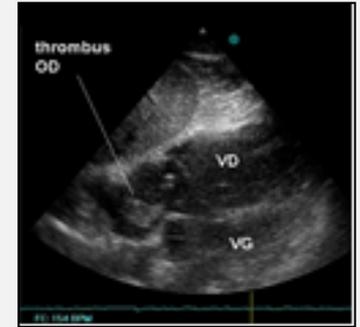
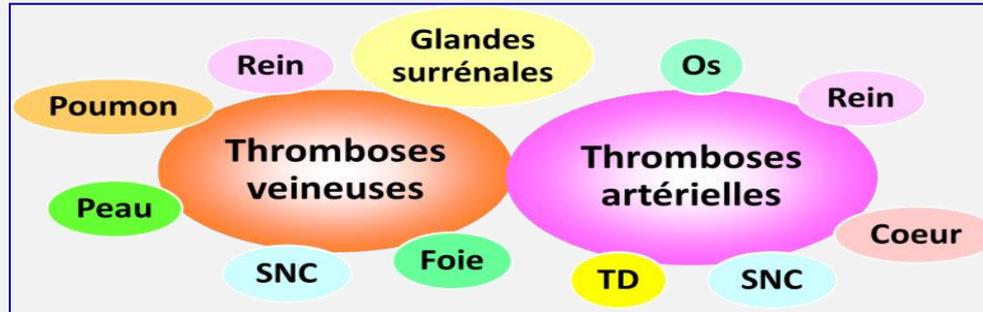
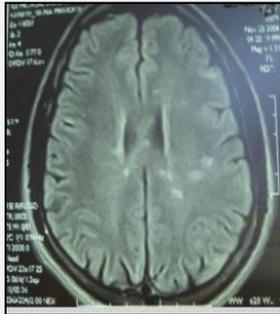


Syndrome des anti-phospholipides (1)



- Critères cliniques**

Thromboses vasculaires (artérielle, veineuse profonde, des petits vaisseaux) confirmées par imagerie ou histologie



Complications obstétricales

- 1 ou plusieurs morts fœtales ($\geq 10^{\text{e}}$ SA) inexpliquées
- Au - 3 avortements spontanés ($< 10^{\text{e}}$ SA) inexpliqués
- 1 ou + naissances prématurées ($\leq 34^{\text{e}}$ SA) liées à une pré-éclampsie, éclampsie ou insuffisance placentaire sévère

Syndrome des anti-phospholipides (2)

- Critères biologiques

Présence d'un anticoagulant circulant/lupique ou anti-prothrombinase

Présence d'Ac anti- cardiolipides, titres > 40 UGL ou MPL

Présence d'Ac anti- β 2 GP I (IgG et/ou IgM) \geq 99^{ème} percentile

SAPL défini si anomalie(s) présente(s) à 2 (ou +) examens espacés d'au moins 12 semaines

Syndromes neurologiques paranéoplasiques

SN en rapport avec un cancer mais non causé par lui ni par des métastases ou autres complications (iatrogènes, infectieuses, vasculaires ou carencielles).

Evolution selon mode subaigu	Ac à cible intracellulaire anti-	Ac à cible membranaire anti-
Neuropathie sensitive DB	Hu, CV2	
Encéphalomyélite	Hu, CV2	R. glycine
Encéphalite limbique	Hu, CV2, Ma2	NMDAr, AMPAr, VGKC, Lgi1, Caspr2, GABAr
Ataxie cérébelleuse	Hu, CV2, Ma2, Yo, Tr/MAZ, Zic, GAD	mGluR1, Homer
Opsoclonus-myoclonus	Hu, Ri	
Neuromyotonie ± Σ Morvan		Caspr2
Σ homme raide	GAD, amphiphysine	R. glycine, géphyrine
Σ Lambert-Eaton		VGCC

K associés : CPPC, CPPC+thymome, K gynéco

Lupus néonatal

- **Aspects cliniques**

- Atteinte cutanée
 - Atteinte hépatique
 - Atteinte hématologique
 - Atteinte cardiaque : **gravité ++**
- } **transitoires**



. Bloc atrioventriculaire : morbidité et mortalité d'environ 19 %

Prévalence: 2% mères anti-Ro/La+, risque récurrence 17 % si 1 BAVC +
. ± fibroélastose de l'endocarde

- **Anomalies biologiques**

- Présence d'anticorps anti-Ro/SS-A + La/SS-B

- **Statut maternel**

Mère asymptomatique 50% des cas, sinon SGS +++, C. mixte ou LES

La prescription en pratique

- **Prescription initiale, à visée diagnostique**

MAI systémique?

- Ac marqueurs : ANA, ENA, APL, ANCA, FR, CCP/ACPA

MAI spécifique d'organe?

- Ac marqueurs
- Ac marqueurs des maladies associées: CBP et SS, ...

- **Le suivi**

- Ac utiles au suivi MAI: anti-ADNdb, MPO, PR3, MBG, transglutaminase (compliance au RSG), BP 180/230, Dsg 1+3,
- Ac non marqueurs d'évolutivité: ENA, FR, anti-CCP, TPO, FI, ...
- Pas assez de recul pour Ac nouveaux et rares: TIF1 γ , MDA5,...

Prescription d'auto-Ac et dialogue clinicobiologique

- Aide à la prescription
 - Connaitre les indications de recherche des auto-Ac et les critères diagnostiques/classification des MAI
 - Prescription à l'initiative du biologiste : Identifier Ac non prescrits mais vus au dépistage par IFI
- Veille de la juste prescription délicate dans les MAI
 - Recommandations de bonnes pratiques rares
 - MAI systémiques : clinique pauvre au début ou très polymorphe, Σ chevauchement, formes frontières
 - MAISO avec signes systémiques