

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

Joëlle Goetz ^{1,a,*}, Benoit Nespola ^{2,a}, Jean Sibilia ^{3,b}

1. Introduction

La plupart des maladies autoimmunes (MAI) sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps (autoAc) sériques dont certains sont de véritables marqueurs diagnostiques ou pronostiques. La prescription d'autoAc, adaptée aux signes clinicobiologiques (indications) et aux référentiels disponibles, est un élément clé du diagnostic, voire du suivi des MAI et de « la juste prescription ».

2. Les indications d'une recherche d'auto-anticorps

Les autoAc (*tableaux I et II*) sont dans la plupart des cas prescrits par le clinicien

- en cas de suspicion de MAI spécifiques d'organes ou systémiques (connectivite, polyarthrite rhumatoïde, syndrome des anti-phospholipides, vascularite primitive)
- au cours du suivi de certaines MAI ou à l'initiative du biologiste en cas de dépistage d'autoAc dont la cible doit être clairement définie (Ac anti-ADN db [ADN double brin] en cas de fluorescence nucléaire homogène des cellules HEP-2, Ac anti-PR-3 [protéinase-3] ou anti-MPO [myéloperoxydase] en cas d'ANCA [Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles] positifs de type c-ANCA ou p-ANCA,...).

2.1. Le diagnostic des maladies autoimmunes spécifiques d'organes

En cas de suspicion de MAI spécifique d'organe, les signes cliniques et biologiques sont en lien avec le dysfonctionnement de l'organe avec une exception cependant : les MAI du foie puisque les Ac marqueurs peuvent être non spécifiques d'organe tels les Ac anti-actine pour l'hépatite autoimmune (HAI) de type 1, les Ac anti-mitochondries de type M2 pour la cirrhose biliaire primitive (CBP), les Ac antinucléaires (ANA) qu'il faut rechercher :

a Laboratoire d'immunologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

b Service de rhumatologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg Cedex.

* Correspondance
joelle.goetz@chru-strasbourg.fr

- au cours d'une cholestase inexpliquée en l'absence d'Ac anti-mitochondries pour dépister d'éventuels Ac anti-membrane nucléaire ou dots nucléaires associés à la CBP - en cas d'élévation inexpliquée des transaminases, leur présence à un titre significatif constituant un critère de l'HAI de type 1[1].

2.2. Le diagnostic des maladies autoimmunes systémiques

Les MAI systémiques peuvent se manifester par une symptomatologie très pauvre au début, ne touchant parfois qu'un organe, ou très polymorphe ne permettant pas toujours d'orienter d'emblée le clinicien. L'orientation clinique est aussi difficile dans les syndromes de chevauchement (connectivite mixte...) ou les formes frontalières (syndrome de Gougerot-Sjögren [SGS] et lupus érythémateux systémique [LES]...) [1].

2.2.1. En cas de suspicion de connectivite

Les ANA doivent être recherchés. Dans ce contexte, les manifestations peuvent être articulaires, cutanées, musculaires, rénales, neurologiques, pulmonaires, digestives, thrombotiques, hématologiques, un syndrome sec ou une sérite. Devant une polyarthrite isolée non destructrice le bilan doit être complété par une recherche d'ANA, une connectivite pouvant débuter par une polyarthrite non érosive. L'indication s'étend aux signes généraux (fièvre, asthénie, syndrome inflammatoire inexpliqué) parfois inauguraux.

La prescription d'ANA est complétée par les marqueurs de l'affection suspectée : Ac anti-Sm, anti-ADN db pour le LES, anti-Ro/SS-A et anti-La/SS-B pour le SGS, anti-Scl-70 pour la sclérodémie systémique, etc. (*tableau I*).

2.2.2. En cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde (PR)

La recherche des facteurs rhumatoïdes (FR) et des Ac anti-CCP (*cyclic citrullinated peptide*)/ACPA (*anti-citrullinated protein antibodies*) est indiquée, ces Ac font partie des critères diagnostiques internationaux de la PR [2].

2.2.3. En cas de suspicion de syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

La présence d'un anticoagulant circulant, d'Ac anti-cardiolipides (> 40 unités GPL ou MPL, ou > 99^e percentile) ou d'Ac anti-β2GPI IgG ou IgM (> 99^e percentile) à deux reprises à douze semaines d'intervalle constitue le critère biologique du SAPL [3]. La recherche des APL est indiquée dans le bilan de thromboses artérielles (intra-cardiaques, rénales, système nerveux), veineuses ou en cas de pertes fœtales, d'avortements spontanés répétés inexpliqués,

Tableau I – Anticorps marqueurs de MAI reconnus comme critères de classification/diagnostiques internationaux.

Anticorps	Critères de		Prévalence
Anti-Ro /SS-A Anti-La /SS-B	SGS	AECG 2002 [1], ACR 2012 [2]	30-70% 30-40%
Anti-ADN db	LES	ACR 1982 révisés 1997 [3] SLICC 2012 [4]	75-85% (ELISA)
Anti-Sm			< 5 %
APL			8-23 %
ANA à titres élevés			> 95 %
Anti-centromères	Sclérodémie systémique (SS)	ACR/EULAR 2013 [5]	8% (SS diffuse), 57-82 % (SS limitée)
Anti-Scl-70			20-75 %
Anti-ARN polymérase III			5-19 %
Anti-phospholipides	SAPL	Sydney 2006 [6]	fonction de la clinique
ANCA	Vascularites associées aux ANCA	CHCC 2012 [7]	Anti-MPO: 60 % MPA/GEPA, 25 % GPA Anti-PR3: 65 % GPA, 26/10 % MPA/GEPA
Facteurs rhumatoïdes	PR	ACR/EULAR 2010 [8]	50-60%
CCP/ACPA			50-60 %
Anti-mitochondries	Cirrhose biliaire primitive	AASLD 2009 [9], EASL 2009 [10]	90-99%
Anti-muscles lisses, -SLA, ANA, -LKM-1, -LC-1, (ASGPR, ANCA)	Hépatite auto-immune	IAIHG 1999 [11]	Actine 85 %, SLA 6-32 %, ANA 40-70 %, LKM1 > 85 %, LC1 40 %

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, ACR: American College of Rheumatology, AECG: American European Consensus Group, ASGPR: récepteur de l'asiologlycoprotéine, CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, EASL: European Association for the Study of the Liver, EULAR: European League Against Rheumatism, GEPA: granulomatose éosinophilique avec polyangéite, GPA: granulomatose avec polyangéite, MPA: micropolyangéite, IAIHG: International Autoimmune Hepatitis Group, LC: liver cytosol (cytosol hépatique), LKM: liver-kidney microsomes (microsomes de rein-foie), SLA: soluble liver antigen, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

[1] Ann Rheum Dis 2002; 61: 554. [2] Arthritis Care Res 2012; 64: 475. [3] Arthritis Rheum 1997; 40: 1725. [4] Arthritis Rheum 2012; 64: 2677. [5] Arthritis Rheum 2013; 65: 2737. [6] J. Thromb. Haemost 2006; 4: 295. [7] Arthritis Rheum 2013; 65: 1. [8] Arthritis Rheum 2010; 62: 2569. [9] Hepatology 2009; 50: 291. [10] J Hepatol 2009; 51: 237; [11] J Hepatol 1999; 31: 929.

Tableau II: Auto-anticorps marqueurs mais non critères internationaux de classification/diagnostiques de MAI [1,6]

MAI	AUTO-ANTICORPS ASSOCIES (Prévalence %)
MAI SYSTÉMIQUES	
Connectivites	
Lupus systémique	Ac anti-nucléosome (80), -Ro/SS-A (20-30), -RNP (30), -PCNA (<5), -Ku
Sclérodémie systémique (SS)	Ac anti-Ku (1-14), -nucléoles (fibrillaires,Th/To...) (4), -RNP (8)
Myopathies inflammatoires (MI) - S. des anti-t-RNA synthétases - Myopathies nécrosantes - Dermatomyosites (DM)	Ac anti-t-RNA synthétases: anti-Jo-1 (15-20 MI), - PL-7 (5 MI), - PL-12, EJ, OJ, KS (<5 MI) Ac-SRP (5 MI), -HMGCoA réductase (6 MI) Ac anti-Mi-2 (10-33 DM, 6 MI), -TIF1 γ (13-21 DM), -MDA5 (6 MI), -NXP2 (<5 DM), -SAE (8 DM)
Connectivite mixte	Ac anti-RNP (100 par définition)
Scléromyosites	Ac anti-PM-Scl (25), anti-Ku (26-55)
Syndrome des APL	Ac anti-annexine V, -PS, -PEA
Vascularites primitives	Ac anti-MBG (maladie de Goodpasture)
MAI SPECIFIQUES D'ORGANES (cytopénies autoimmunes exclues)	
Thyroïdites autoimmunes	Ac anti-TPO (Basedow/Hashimoto) (85/90-100), anti-récepteur de la TSH (Basedow) (>95)
Hépatopathies autoimmunes	ANA [pour la CBP: anti-gp210 (20-50), anti-Sp100 (20-30)]
Maladie de Biermer	Ac anti-facteur intrinsèque (60-70)
Diabète insulinodépendant	Ac anti-îlots de Langerhans (85 au diagnostic), -IA2 (50), -GAD (80), -ZnT8 (60-70)
Maladie d'Addison	Ac anti-surrénale (80 IFI), Ac anti-21 hydroxylase (64-91)
Dermatoses bulleuses AI	Ac anti-peau (80 IFI), -BP180/-BP230 (80/60 PB), -Dsg1/-Dsg 3 (90 PV), -envoplakine (60 PP)
Myasthénie	Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (80-90, 60 si forme oculaire pure), anti-MuSK (10-20)
Neuropathies périphériques AI	Ac anti-gangliosides [IgG 30-60 dans SGB, IgM 30-70 dans NMBC, IgM +++ dans CANOMAD] Ac anti-myéline (80), -MAG (> 95 si ELISA mais spécificité < IFI anti-myéline)
Synaptopathies AI	Ac anti-NMDAR, -AMPA, -GABA β , -VGKC/LGI 1/CASPR 2
GN extramembraneuse	Ac anti-PLA 2 R (36-82)

AI: auto-immune, AMPA: récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acid), BP180/-BP230: bullous pemphigoid 180/bullous pemphigoid 230, CANOMAD: Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, IgM protein, cold Agglutinin and Disialosyl antibodies, CASPR 2: Contactin-Associated Protein 2, Dsg1/-Dsg3: desmogléine 1/-desmogléine 3, GABA β : récepteur de l'acide γ -aminobutyrique, GAD: glutamate décarboxylase, GN: glomérulonéphrite, SRP: signal recognition particle, HMGCoA: 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A, IA2: insulinoma associated protein-2, IFI: immunofluorescence indirecte, LGI 1: Leucine Rich Glioma Inactivated 1, MBG: membrane basale glomérulaire, MDA5: melanoma differentiation associated gene 5, MuSK: Muscle Specific Kinase, NMDAR: récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), PB: pemphigoïde bulleuse, PM-Scl: polymyosite-sclérodémie, PP: pemphigus paranéoplasique, PV: pemphigus vulgaire, NMBC: neuropathie motrice avec bloc de conduction, NXP2: nuclear matrix protein-2, PEA: phosphatidyl éthanolamine, PLA 2 R: récepteur de la phospholipase A2, PS: phosphatidyl sérine, SAE: SUMO (Small Ubiquitin-related Modifiers)-Activating Enzymes, SGB: syndrome de Guillain Barré, SRP: signal recognition particle, TIF1 γ : transcriptional intermediary factor γ , TPO: thyroperoxydase, VGKC: voltage-gated kalium channel (canaux potassiques voltage-dépendants), ZnT8: Zinc transporter 8.

de naissance(s) prématurée(s) d'un nouveau-né normal liée(s) à une pré-éclampsie, éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère.

2.2.4. En cas de suspicion de vascularite primitive

La recherche des ANCA est indiquée en cas d'insuffisance rénale rapidement progressive, d'hémorragies alvéolaires associées ou non à d'autres signes de vascularite systémique (syndrome de Raynaud sévère, multinévrite,...). Une recherche d'Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG) s'impose devant tout syndrome pneumorénal (syndrome de Goodpasture) [1].

2.3. Le suivi des MAI

Certains autoAc constituent un marqueur objectif variant avec l'évolutivité de la maladie, leur titrage est indiqué dans le suivi

- de l'évolutivité du LES (Ac anti-ADNdb),
- des vascularites primitives ou syndromes pneumorénaux (Ac anti-MPO, -PR-3, -MBG),
- des dermatoses bulleuses autoimmunes (Ac anti-BP180, -BP 230, -desmogléine 1, -desmogléine 3) [1],
- de la compliance au régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque (Ac anti-transglutaminase ou anti-endomysium) [4, 5].

2.4. Autres indications

Les indications d'une recherche d'autoAc s'étendent aux manifestations cliniques et/ou biologiques évocatrices d'un

- lupus néonatal lié au passage transplacentaire d'Ac anti-Ro/SS-A maternels (bloc auriculo-ventriculaire, signes cutanés, hépatite, cytopénie)
- syndrome neurologique paranéoplasique dont les Ac anti-onconeuronaux (Ac anti-Hu, Yo, Ri,...) en sont les marqueurs. Certains Ac anti-neurones à cible membranaire peuvent aussi être associés à des cancers (Ac anti-NMDAr [récepteur N-méthyl-D- aspartate, anti-CASPR 2 [Contactin Associated Protein 2], tout comme les Ac anti-VGCC [voltage gated calcium channel / canaux calciques voltage dépendants],...) [1, 6].

3. La juste prescription

L'optimisation de la prescription en auto-immunité se heurte à plusieurs difficultés.

S'il existe des indications de prescription issues de la nomenclature des actes de biologie médicale (Ac anti-ENA, anti-Ro/SS-A, anti-ADNdb, anti-transglutaminase) et des critères de classification/diagnostiques internationaux pour la plupart des MAI systémiques (**tableau I**), les MAI spécifiques d'organes font peu l'objet de recommandations ou protocoles. Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernent les Ac des dermatoses bulleuses autoimmunes, les ANCA dans les vascularites nécrosantes systémiques, les ANA et APL dans le LES. Les recommandations nationales de bonnes pratiques (HAS) se limitent aux Ac anti-TPO (thyroperoxydase) dans l'hypothyroïdie fruste. Sur le plan international les plus connues/utilisées sont celles de l'ESPGAHN (*European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition*) 2012 et de l'ACG (*American College of Gastroenterology*) 2013 pour la maladie cœliaque [4, 5].

L'analyse par le biologiste de toutes les prescriptions est délicate compte tenu de la fréquence des syndromes de chevauchement, de la présence de manifestations systémiques au cours de MAI spécifiques d'organes ou de plus d'une MAI chez un patient.

Néanmoins il existe des actes dont la répétition est inutile tels les Ac anti-CCP en cas de test antérieur positif, les Ac anti-ENA en cas de test antérieur positif (sauf si l'aspect de la fluorescence sur cellules HEp-2 a changé), ANA lors du suivi d'un LES avec anti-ADNdb positifs.

Malgré la complexité, chaque résultat devrait pouvoir répondre à une question clinique avec un bon dialogue clinicobiologique.

Déclaration d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Goetz J, Nespola B. Le dialogue clinico-biologique en auto-immunité. *J Bio Med* 2015; 15:204-8.

[2] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al., Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.

[3] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 : 295-306.

[4] <http://www.has.sante.fr>

[5] Bossuyt X. Le diagnostic de la maladie cœliaque au laboratoire: recommandations actuelles. *Revue Francophone des Laboratoires* 2014; 464 bis:15-20.

[6] <http://www.geai-lesautoanticorps.fr>. GEAI l'info n° 11, juin 2014.