

# Les autoanticorps : comment les rechercher, et quelle est leur valeur diagnostique ?

*Autoantibodies : how to detect them and what is their diagnostic value ?*

● J. Sibilia\*, J. Goetz\*\*

## Points forts

■ Les autoanticorps sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques très utiles, mais la présence d'un autoanticorps ne signifie pas forcément l'existence d'une maladie auto-immune. Il peut s'agir d'une infection chronique (VHC...) ou d'une affection néoplasique.

■ Les autoanticorps sont des marqueurs diagnostiques, mais aussi parfois des acteurs pathogéniques, surtout dans certaines affections auto-immunes spécifiques d'organes (myasthénie, neuropathie).

■ La détection des autoanticorps justifie une stratégie en deux étapes : dépistage en immunofluorescence (sur cellule Hep) puis identification par une technique immunologique (ELISA, RIA, immunodiffusion).

■ Les autoanticorps sont utiles pour le diagnostic dans cinq situations cliniques :

- une maladie systémique présumée auto-immune,
- une maladie spécifique d'organes présumée auto-immune,
- une polyarthrite débutante,
- une vascularite systémique,
- un syndrome des antiphospholipides.

■ Certains autoanticorps sont très spécifiques des maladies auto-immunes (anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-Scl 70), mais certains le sont beaucoup moins (facteur rhumatoïde, antithyroïdien).

**Mots-clés :** Autoanticorps - Maladies auto-immunes.

**Keywords :** Autoantibodies - Autoimmune diseases.

## I. Autoanticorps : comment les rechercher ?

### COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE MALADIE AUTO-IMMUNE ?

Les premières étapes, qui sont l'interrogatoire et l'examen clinique, permettent de détecter les maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes. La plupart des maladies auto-immunes se caractérisent par des critères clinico-biologiques de classification, dont l'avantage est de définir des groupes d'affections assez homogènes, mais ces critères ont l'inconvénient de ne pas être suffisamment sensibles au début de la maladie.

Les signes biologiques sont des arguments diagnostiques importants, mais il faut différencier différents types d'anomalies.

#### ✓ Les signes biologiques non spécifiques peuvent être utiles

Certaines anomalies comme les cytopénies périphériques ou l'hypergammaglobulinémie polyclonale sont assez fréquentes au cours des maladies auto-immunes systémiques (surtout au cours du Gougerot-Sjögren et du lupus systémique), à condition d'avoir éliminé les étiologies toxiques ou infectieuses. Dans certains cas, la découverte d'une myolyse (polymyosite) ou de perturbations du bilan hépatique (hépatopathie chronique auto-immune) permet aussi d'orienter le diagnostic.

#### ✓ Les signes biologique spécifique sont essentiellement les autoanticorps

Ces autoanticorps sont très nombreux, puisqu'il existe plus de 200 spécimens antigéniques différents, qu'il n'est pas possible de décrire de façon exhaustive.

Nous décrivons :

- les principes d'interprétation des autoanticorps,
- les méthodes et la stratégie diagnostique,
- les principales spécificités et leur signification clinique.

\* Service de rhumatologie, hôpital de Hautepierre, HUS, Strasbourg.

\*\* Laboratoire d'immunologie, hôpital de Hautepierre, HUS, Strasbourg.

## LES AUTOANTICORPS : CARACTÉRISATION ET MÉTHODES DE DÉTECTION ET D'IDENTIFICATION

### La découverte d'autoanticorps sériques suffit-elle à poser le diagnostic de maladie auto-immune ?

L'origine auto-immune d'une affection ne peut être démontrée de façon absolue que dans des conditions expérimentales :

- si l'on reproduit la maladie par l'immunisation avec un autoantigène,
- si l'on reproduit la maladie par l'injection d'un autoanticorps,
- si l'on transfère une maladie auto-immune à un sujet sain avec les lymphocytes T et/ou B autoréactifs d'un sujet malade.

Bien sûr, il n'est pas possible d'obtenir cette confirmation en pratique médicale quotidienne ; c'est pourquoi, en cas de suspicion de maladies auto-immunes, on utilise des marqueurs diagnostiques simples qui ont habituellement des autoanticorps.

### Les autoanticorps sont-ils toujours la conséquence de phénomènes d'auto-immunisation pathologiques ?

En fait, la découverte d'autoanticorps ne signifie pas forcément maladie auto-immune, pour deux raisons essentielles.

**1. Une autoréactivité "physiologique"** est présente chez tous les individus et se traduit par la production d'autoanticorps "naturels". Ces autoanticorps "naturels" sont souvent de faible affinité et multispécifiques. Ils participent à la régulation du réseau idiotypique et à l'élimination des antigènes endogènes et exogènes. Ils sont produits contre des autoantigènes cellulaires comme le cytosquelette (vimentine), les phospholipides, les immunoglobulines ou d'autres autoantigènes communs. Cette autoréactivité "physiologique" s'oppose à l'auto-immunité "pathologique", appelée aussi "autoagressivité", qui se caractérise par la présence d'autoanticorps "pathogènes". Ces autoanticorps sont le plus souvent des IgG de forte affinité, souvent monospécifiques.

L'auto-immunisation physiologique peut expliquer l'apparition d'autoanticorps dans des situations cliniques, sans rapport avec une maladie auto-immune. Plusieurs exemples peuvent être décrits :

- *Chez un sujet âgé sain*, des facteurs rhumatoïdes ou d'autres anticorps sont détectables chez près de 20 % des individus.
- *Lors d'une réaction inflammatoire chronique*, différents autoanticorps, sans signification pathologique, peuvent aussi être observés. Il s'agit le plus souvent de facteurs rhumatoïdes, d'antiphospholipides ou d'anticorps antithyroïdiens. À titre d'exemple, dans une endocardite bactérienne (maladie d'Osler) ou dans une parasitose chronique (paludisme, leishmaniose), des facteurs rhumatoïdes sont détectés dans près de 30 % des cas. L'hépatite C chronique est un cas particulier. Le

virus de l'hépatite C induit des phénomènes d'auto-immunisation qui se traduisent par l'apparition d'une cryoglobuline mixte (dite de type II), dont le composé monoclonal est une IgM qui a une activité facteur rhumatoïde.

- *Certains syndromes lymphoprolifératifs B*, en particulier la leucémie lymphoïde chronique, se caractérisent par la synthèse d'autoanticorps monoclonaux (anti-cytosquelette, anti-globule rouge, facteur rhumatoïde, anti-myéline), le plus souvent de type autoanticorps "naturel". Ces autoanticorps peuvent avoir parfois un rôle pathogène (ex. : neuropathie périphérique liée à une IgM monoclonale anti-myéline).

### 2. L'autre situation, est l'apparition d'autoanticorps induite par différentes drogues (tableau I).

Ces autoanticorps sont habituellement des antinucléaires (sans spécificité antigénique), des antihistones, des antiphospholipides. Ils n'ont habituellement pas de signification pathologique, car les lupus induits qui s'expriment cliniquement sont rares.

Tableau I. Liste des médicaments inducteurs de lupus.

Médicaments	Risques
<b>Antiarythmiques</b>	
Procaïnamide*	++++
Quinine (Quinine®)	++
Quinidine (Cardioquine®, Longacor®)	+
Disopyramide (Isorhythm®, Rythmodan®)	±
Propafénone (Rythmol®)	±
<b>Antihypertenseurs</b>	
Hydralazine*	++++
Cilazapril (Justor®)	+
Méthyl dopa (Aldomet®)	+
Acébutolol (Sectral®)	++
Alprénolol*	±
Aténolol (Ténormine®)	±
Bétaxolol (Kerlone®)	±
Labétalol (Trandate®)	±
Métoprolol (Lopressor®, Seloken®)	±
Oxprenolol (Trassipressol®)	+
Pindolol (Visken®)	±
Practolol •	++
Propranolol (Avlocardyl®)	±
Sotalol (Sotalex®)	±
Tertatolol (Artex®)	±
Captopril (Lopril®)	+
Énalapril (Renitec®)	±
Clonidine (Catapressan®)	±
Minoxidil (Lonoten®)	±
Prazosine (Minipress®)	±
<b>Psychotropes</b>	
Chlorpromazine (Largactil®)	+
Clobazam (Urbanyl®)	±
Perphénazine (Trilifan retard®)	±
Phénelzine*	±
Chlorprotixène*	±
Lithium (Théralite®)	±
<b>Anticonvulsifs</b>	
Phénytoïne (Dyhydant®)	±
Carbamazépine (Tégréto®)	+

.../...

.../...	
Triméthadione •	+
Primidone (Mysoline®)	+
Valproate (Dépakine®)	±
Éthosuximide (Zarontin®)	+
<b>Antithyroïdiens</b>	
Propylthiouracile (Propylthiouracile®)	+
<b>Antibiotiques</b>	
Acide nalidixique (Négram®)	±
Isoniazide (Rimifon®)	+
Nitrofurantoïne (Furadantine®)	±
Minocycline (Mestacine®, Minolis®, Mynocine®)	±
Griséofulvine (Griséfuline®)	±
Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®)	±
Rifabutine (Ansatispine®)	±
<b>Anti-inflammatoires et immunomodulateurs</b>	
Pénicillamine (Trolovo!®)	++
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	+
Mésalazine (Pentasa®)	±
Olsalazine (Dipentum®)	±
Phénylbutazone (Butazolidine®)	±
Infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®)	±
Interleukine 2 (Proleukin®)	+
Alpha-interféron (Ropheron®, Introna®, Laroféron®)	±
Interféron gamma (Imukin®)	±
<b>Diurétiques</b>	
Chlortalidone (Logroton®, Tenoretic®, Trasitensine®)	±
Hydrochlorothiazide (Esidrex®)	±
<b>Divers</b>	
Simvastatine (Lodalès®, Zocor®)	+
Lovastatine*	±
L-Dopa (Modopar®, Sinemet®)	±
Aminoglutéthimide (Orimétène®)	±
Timolol gouttes (Timoptol®)	±
Défériprone (Ferriprox®) - Dextran ferreux (Promit®)	±
Oméprazole (Mopral®)	±

\* Non commercialisé en France.

• Retiré du marché.

## Les autoantigènes "cibles"

Presque toutes les molécules de l'organisme présentent une taille suffisante pour être des autoantigènes. Ces autoantigènes sont surtout des protéines (glycoprotéines, enzymes) et des acides nucléiques. Ils peuvent être spécifiques d'organes ou présents dans de nombreux tissus. Les différents autoantigènes recensés sont :

- des protéines structurales (histone, laminine, myosine, collagène),
- des protéines fonctionnelles (facteur intrinsèque, récepteur de la THS, immunoglobuline),
- des hormones (insuline),
- des enzymes (myéloperoxydase, thyroperoxydase, topo-isomérase, pyruvate déshydrogénase),
- des acides nucléiques (ADN, ARN) ou des ribonucléoprotéines (Ro, La, Sm, RNP),
- d'autres structures comme les phospholipides et les gangliosides.

## Quel est le rôle pathogène des autoanticorps ?

Les lésions tissulaires dans les maladies auto-immunes peuvent être liées à différents mécanismes :

- des lésions cytotoxiques liées à des lymphocytes T spécifiques,
- des lésions induites par des autoanticorps produits par des lymphocytes B autoréactifs.

Les mécanismes avec lesquels ces anticorps vont agir sont multiples :

### 1. Des actions directes sur les cellules cibles :

- fixation directe sur un récepteur "antigénique" exprimé par la membrane cellulaire qui peut être activateur (exemple : AC antirécepteur de la TSH inducteur de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow) ou inhibiteur (exemple : AC antirécepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie) ;
- destruction de la cible par une cytotoxicité directe dépendante des anticorps (ADCC) ;
- formation de complexes immuns in situ, puis cytolysse par activation du complément ;
- neutralisation de l'activité ou des fonctions d'une protéine fonctionnelle (enzymes).

### 2. Des lésions liées à des immuns-complexes circulants :

- formation d'immuns-complexes solubles avec l'antigène "cible" puis activation du complément ;
- dépôt des immuns-complexes sur la cellule cible, puis cytolysse par activation du complément in situ.

Tous les autoanticorps n'ont pas forcément un rôle pathogène, mais certains ont des **actions pathogènes caractéristiques**. Les meilleurs exemples sont probablement *les anticorps capables de reconnaître leur cible spécifique* et d'entraîner leur destruction, comme les anticorps anti-globules rouges dans les anomalies hémolytiques auto-immunes, ou les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie.

Un autre exemple célèbre est *le lupus néonatal*, induit par les anticorps anti-Ro/SSA de la mère. Différents arguments plaident en faveur du rôle pathogène direct de ces autoanticorps :

- Dans le lupus néonatal, les IgG anti-Ro/SSA maternels traversent le placenta et se déposent dans le tissu myocardique fœtal entre la 17<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine. C'est pendant cette période que le myocarde exprime la plus grande quantité d'antigène Ro/SSA. Le dépôt d'autoanticorps anti-Ro/SSA va provoquer une myocardite, dont les séquelles irréversibles vont entraîner des troubles de la conduction myocardique (bloc auriculo-ventriculaire congénital).

- Ces troubles de la conduction peuvent être produits expérimentalement sur des cœurs de lapin par la perfusion ex vivo d'anti-Ro/SSA immunopurifiés.

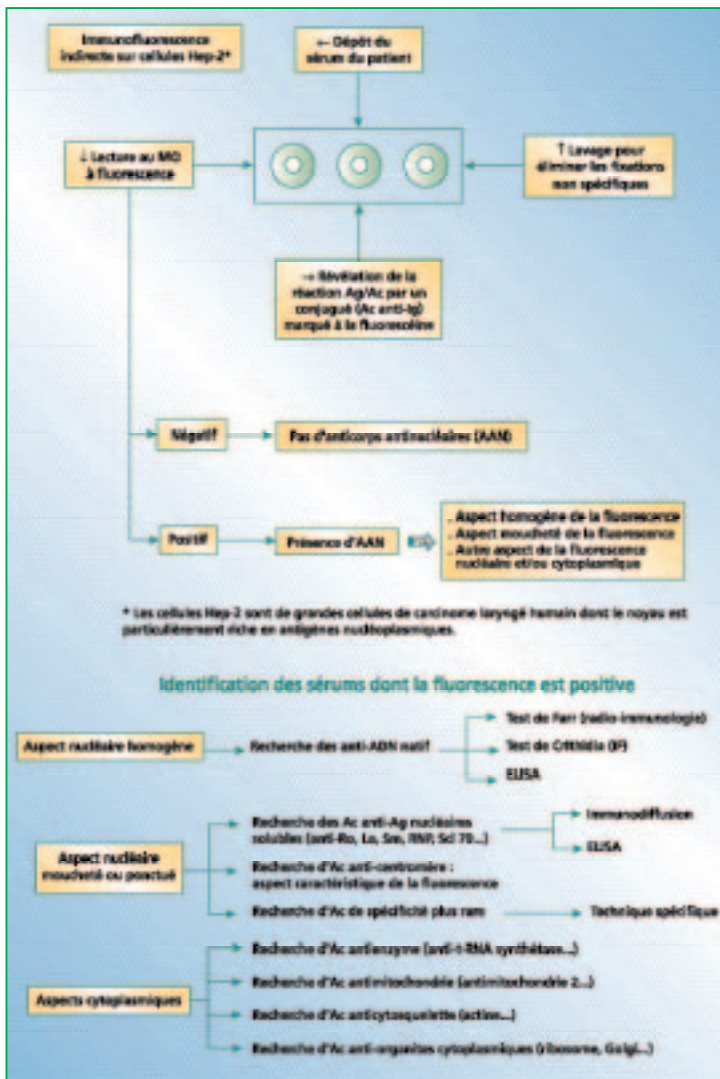
- Dans ce modèle, le rôle pathogène des anti-Ro/SSA est bien établi, mais les mécanismes lésionnels sont mal connus. Seule une fraction limitée des anti-Ro est réellement pathogène,

puisque seule une femme sur vingt avec anti-Ro donne naissance à un enfant atteint de lupus néonatal. D'autres facteurs (facteur environnement, terrain génétique) expliquent probablement l'effet pathogène inconstant de ces anti-Ro/SSA.

**Comment détecter en pratique des autoanticorps ?**

Par définition, la recherche des autoanticorps nécessite toujours une technique immunologique reposant sur une réaction antigène-anticorps (tableau II).

Tableau II. Dépistage des anticorps antinucléaires (AAN).



**1. L'étape de dépistage**

La recherche d'autoanticorps nécessite une technique globale de dépistage sensible et spécifique. L'immunofluorescence est la technique la plus utilisée, car elle permet de détecter aisément un gros nombre d'autoanticorps, et cela avec plusieurs avantages : facilité d'exécution, sensibilité, possibilité de détecter plusieurs autoanticorps à la fois.

Les substrats les plus utilisés sont les cellules Hep-2 (cellules de carcinome laryngé humain), qui ont l'avantage de posséder des gros noyaux activés comprenant de nombreux antigènes nucléaires, mais aussi cytoplasmiques. Ces cellules sont fixées sur des lames commercialisées. Cette immunofluorescence peut également être effectuée sur d'autres substances, en particulier sur des coupes tissulaires, différents organes, notamment de rein, de foie et d'estomac. Les figures 1 à 14 illustrent les principaux aspects en immunofluorescence des autoanticorps nucléocytoplasmiques.

**2. L'étape d'identification**

La détection d'autoanticorps antinucléaires en immunofluorescence justifie une identification qui peut se faire de différentes façons (tableau III et figures 15 A, B, C, D) :

- Dès l'étape d'immunofluorescence, car la localisation cellulaire ou tissulaire peut parfois être spécifique. À titre d'exemple, les anticorps anticentromères (marqueurs du CREST syndrome) ont un aspect très caractéristique en immunofluorescence.
- D'autres techniques comme l'immunoprécipitation, les méthodes immunoenzymatiques, la radio-immunologie, les techniques d'immunoempreinte (Western-Blot) permettent d'identifier la cible moléculaire de ces autoanticorps.

**Comment interpréter la recherche des autoanticorps ?**

Cette recherche va être confiée à un laboratoire capable de mettre en œuvre différentes techniques nécessaires à la détection et à l'identification. Il existe différents pièges techniques et diagnostiques.

**Les pièges**

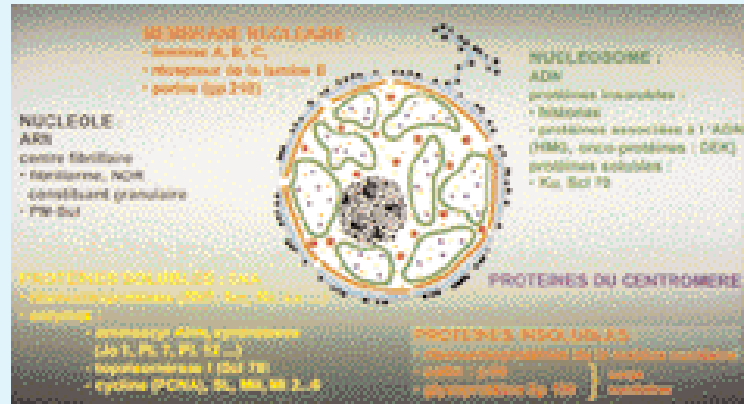
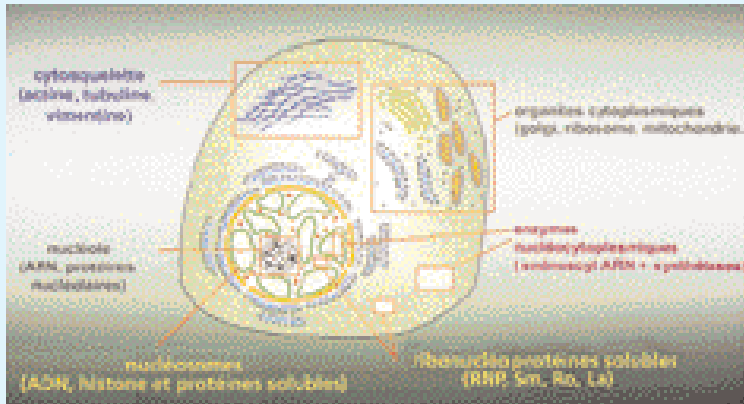
1. Les pièges techniques sont liés aux limites des méthodes utilisées :

- ✓ L'immunofluorescence est une technique simple, mais certains fixateurs peuvent modifier les antigènes, comme par exemple l'anti-Ro/SSA. Ainsi, avec les préparations commerciales de cellules Hep-2, 1 à 5 % des anticorps anti-Ro ne sont pas détectés en immunofluorescence. Pour améliorer la sensibilité, il a été proposé d'utiliser des substrats cellulaires transfectés avec le gène de la protéine cible. À titre d'exemple, il existe des cellules Hep-2 transfectées avec le gène Ro/SSA, distribuées dans le commerce.
- ✓ L'immunodiffusion en gel permet la détection d'autoanticorps dirigés contre des antigènes solubles. Leur identification s'effectue grâce à un sérum de référence. L'un des inconvénients de cette méthode est son manque de sensibilité.
- ✓ Les techniques immunoenzymatiques sont les plus répandues, mais les résultats sont très dépendants de la qualité des antigènes utilisés (pureté, qualité de la fixation de l'antigène sur son support, accessibilité des épitopes de l'antigène).
- ✓ Les antigènes extraits de tissus humains sont vraisemblablement les antigènes les plus natifs, mais ils peuvent être dénaturés par des agents physiques ou chimiques.



Figures 1 à 5. Les principaux autoanticorps détectés en immunofluorescence.

LES AUTOANTIGÈNES



A

Figures 1 A et B. Les autoantigènes nucléocytoplasmiques : (A) Cellule ; (B) Noyau.

B

LES AUTOANTICORPS DU LUPUS ET DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

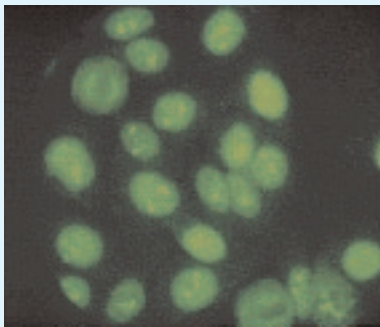


Figure 2. Anti-Ro/SSA et anti-La/SSB.

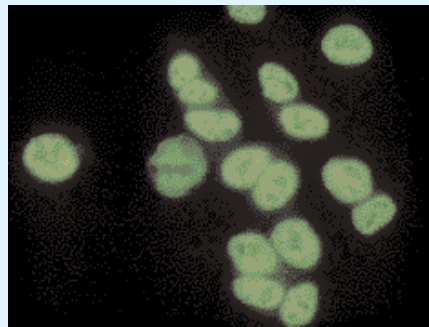
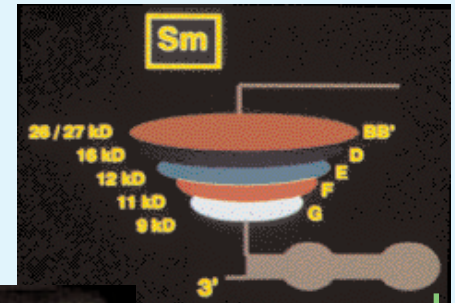


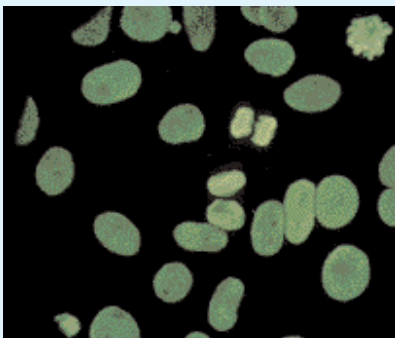
Figure 3. Anti UI-RNP.



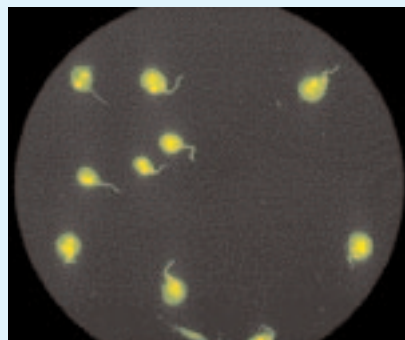
A

B

Figures 4A et B. Le complexe Sm/RNP.



A



B

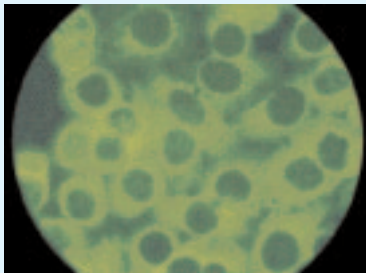
Figures 5A et B. Anti-ADN natif [IFI Hep-2 (A) et IFI crithidia (B)].

.../...

.../...

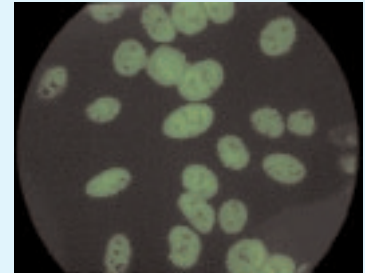
*Figures 6 à 14. Les principaux autoanticorps détectés en immunofluorescence.*

### LES AUTOANTICORPS DES MYOSITES

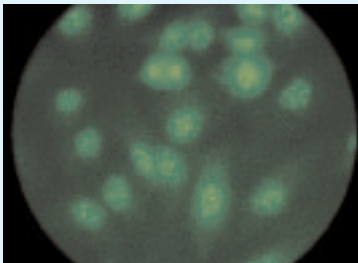


*Figure 6. Anti-Jo1.*

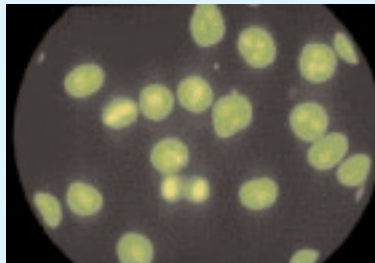
*Figure 7. Anti-Mi2.*



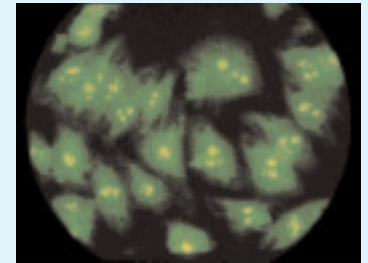
### LES AUTOANTICORPS DES SCLÉRODERMIES



*Figure 8. Anticentromères.*

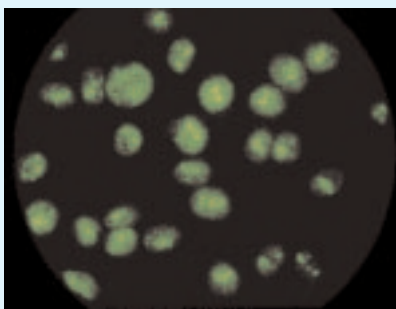


*Figure 9. Anti-Scl 70.*



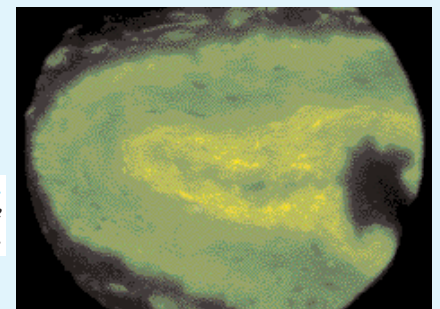
*Figure 10. Antinucléolaires.*

### LES AUTOANTICORPS DES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT (SCLÉRODERMATOMYOSITE)



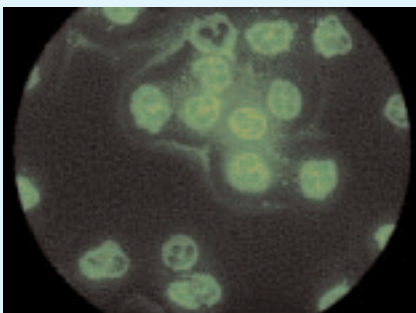
*Figure 11.  
Anti Pm-Scl.*

### LES AUTOANTICORPS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



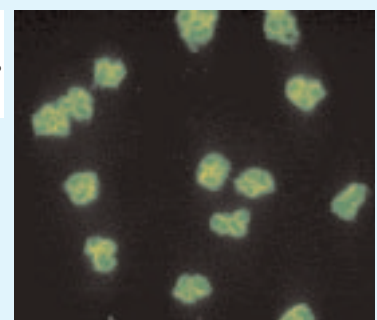
*Figure 12.  
Antifilagrine  
("antikératine").*

### LES ANCA

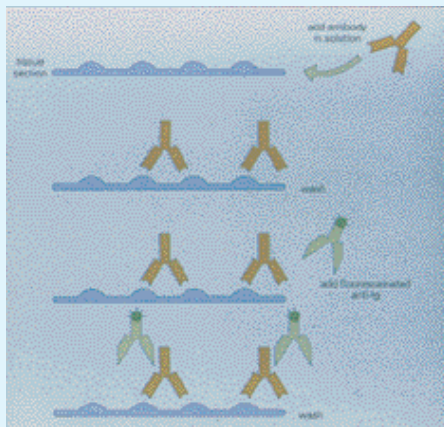


*Figure 13.  
Anticytoplasme  
des polynucléaires de type C  
(c-ANCA).*

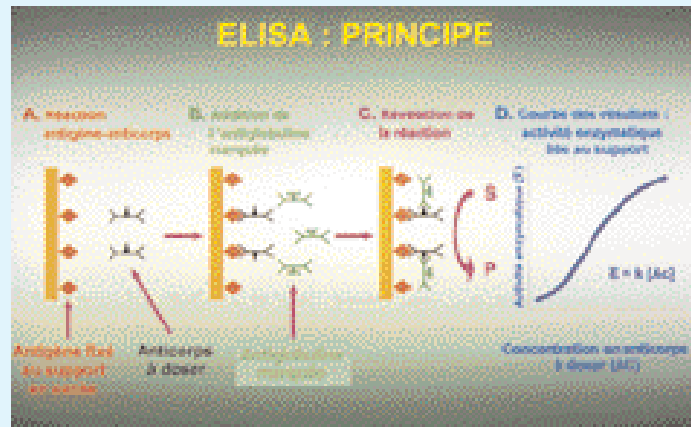
*Figure 14.  
Anticytoplasme  
des polynucléaires de type P  
(p-ANCA).*



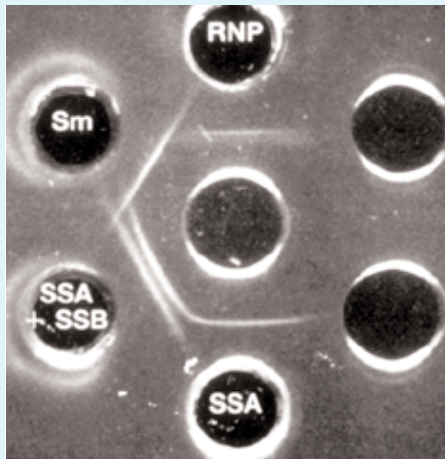
Figures 15. Techniques d'identification des autoanticorps.



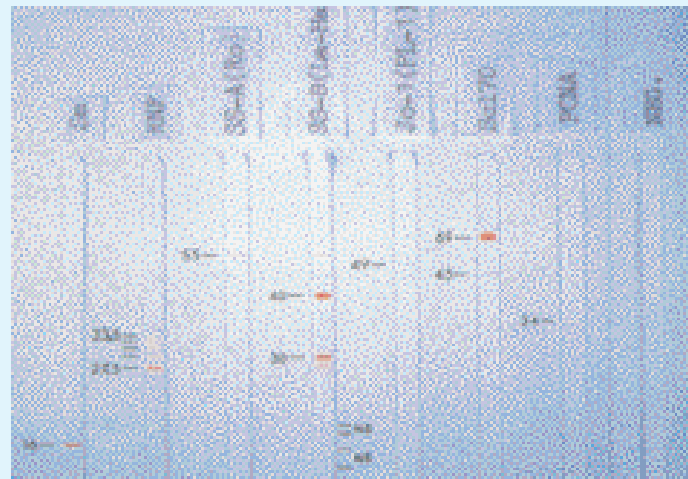
A. Immunofluorescence indirecte.



B. Méthode immunoenzymatique.



C. Immunodiffusion radiale.



D. Immunoblot.

- ✓ Des antigènes recombinants peuvent être utilisés car ils ont l'avantage d'être standardisables.
- ✓ L'utilisation de peptides de synthèse est possible, mais doit être évitée car beaucoup d'autoanticorps sont plutôt dirigés contre des déterminants conformationnels exprimés uniquement par les antigènes natifs.
- ✓ L'immunotransfert est parfois utilisé, mais l'interprétation du résultat peut être difficile quand plusieurs antigènes possèdent le même poids moléculaire ou lorsque l'autoanticorps est dirigé contre un déterminant conformationnel détruit par les agents dénaturants lors de l'électrophorèse.

2. Les pièges diagnostiques

L'absence d'autoanticorps n'exclut pas le diagnostic de maladie auto-immune pour différentes raisons :

- au début d'une affection, les anticorps peuvent manquer et apparaître par la suite ;
- les autoanticorps ne sont pas constants au cours d'une maladie auto-immune ;
- chez un malade avec un déficit en immunoglobuline, les anticorps peuvent ne pas être détectables.

L'analyse des résultats

Selon les laboratoires, il peut y avoir quelques différences liées aux lots de lames de cellules Hep-2 utilisées et à la qualité du matériel (microscope à fluorescence). Les résultats du dépistage sont rendus en résultats positifs à la dilution qui semble significative. Dans la plupart des laboratoires, le dépistage est considéré comme positif si la dilution de 1/80 ou 1/160 est positive. Ce seuil de positivité doit être discuté en fonction de chaque laboratoire et de l'âge du patient. Les résultats de l'identification sont plus précis, car, selon la technique, le résultat est rendu positif de façon quantitative (U/ml) ou simplement qualitative (présent ou non).

Faut-il chercher des autoanticorps dans les liquides biologiques autres que le sang ?

Il a été proposé de rechercher des autoanticorps dans des liquides comme le liquide synovial, le liquide pleural ou d'autres sites, mais aucune étude utilisée en pratique diagnostique n'a validé cette attitude. À ce jour, les autoanticorps sont isolés dans le sérum.

Tableau III. Principaux autoanticorps/techniques de recherche/maladies associées.

Autoanticorps	Technique de dépistage	Technique de confirmation	Affections associées
Antinucléaires anti-ENA anti-Ro(SSA) anti-La (SSB) anti-Sm anti-RNP anti-Scl-70 anti-Jo1 anti-PL7, PL12 anti-Mi2 anti-Pm-Scl et anti-KU	IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP IFID, IP	IP, ELISA, dot IP, ELISA, dot IP, ELISA, dot IP, ELISA, dot IP, ELISA, dot IP, ELISA, dot IP IP IP	LED, Gougerot-Sjögren, SCLE, BAVC Gougerot-Sjögren, LED, BAVC LED LED, connectivite mixte Sclérodémie systémique Polymyosite Polymyosite Dermatopolymyosite Polymyosite - sclérodémie
Anti-ADN natif	IFID, ELISA, RIA	–	LED
Anticentromères	IFID	(ELISA)	CREST syndrome
Antimitochondries (M2)	IFID	(ELISA-blot)	Cirrhose biliaire primitive
Antiactine Anti-LKM1 et LC1	IFID IFID	IP	Hépatite auto-immune type 1 Hépatite auto-immune type 2
Antithyroglobuline Antithyroperoxydase Antirécepteur de la TSH	IFID, ELISA, RIA IFID, ELISA, RIA RIA	–	Thyroïdite de Hashimoto Hashimoto-Basedow Maladie de Basedow
Anti-îlots de Langerhans Anti-Gad	IFID ELISA, RIA	–	Diabète insulino-dépendant
Antisurrénale	IFID	–	Maladie d'Addison
Antigliadine Antiendomysium	IFID, ELISA IFID	–	Maladie cœliaque
Anticytoplasme des PNN p-ANCA c-ANCA ANCA atypiques ou x-ANCA	IFID IFID IFID	ELISA (MPO) ELISA (PR3)	Polyangéite microscopique Maladie de Wegener Rectocolite ulcéro-hémorragique, cholangite
Antiphospholipides : anticoagulant circulant anticardiolipides anti-β2GPI	Test d'hémostase ELISA ELISA	–	Syndrome des antiphospholipides
Anti-"kératine" (antifilagrine) Facteurs rhumatoïdes	IFID Agglutination, ELISA	–	Polyarthrite rhumatoïde
Anti-cellules pariétales gastriques Anti-facteur intrinsèque	IFID ELISA, RIA	(ELISA)	Maladie de Biermer
Anti-membrane basale cutanée Anti-substance interstitielle cutanée	IFID IFID		Pemphigoïde bulleuse Pemphigus vulgaire, paranéoplasique
Antineurones (Hu, Ri) Anti-cellules de Purkinje Antimyéline Antigangliosides Antirécepteurs de l'acétylcholine	IFID IFID IFID ELISA, blot RIA	– – ELISA (MAG) – –	Neuropathie paranéoplasique Neuropathie avec IgM monoclonale Neuropathies motrices Myasthénie

IFID : immunofluorescence indirecte ;  
IP : immunoprécipitation ; RIA : technique radio-immunologique ;  
LE : lupus systémique ;  
BAVC : bloc auriculo-ventriculaire congénital ; SCLE : lupus cutané subaigu.



## II. Autoanticorps : quelle est leur valeur diagnostique ?

Actuellement, il existe plus de 200 spécificités d'autoanticorps, mais la plupart n'ont pas d'intérêt diagnostique réel (*tableau III*). On peut schématiquement classer les autoanticorps en **cinq grandes catégories**.

1. Les autoanticorps antinucléaires et anticytoplasmiques dirigés contre des structures cellulaires, le plus souvent identifiables en immunofluorescence.
2. Les anticorps antitissus et anti-organes dirigés contre un constituant d'un tissu (enzymes, récepteur, cytosquelette), habituellement détectés en immunofluorescence sur des coupes du tissu correspondant.
3. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires dirigés contre des enzymes cytoplasmiques détectés en immunofluorescence.
4. Les anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG, appelés facteurs rhumatoïdes, détectés par une technique immunoenzymatique (ou néphélobimétrie).
5. Les anticorps antiphospholipides et antiprotéines de la coagulation, détectés par des tests d'hémostase ou des tests immunoenzymatiques.

### CINQ SITUATIONS CLINIQUES

Ces autoanticorps sont utiles dans cinq situations cliniques qui correspondent à la majorité des situations auxquelles on est confronté :

1. une maladie systémique présumée auto-immune,
2. une maladie spécifique d'organes présumée auto-immune,
3. une polyarthrite débutante,
4. une vascularite systémique,
5. un syndrome des antiphospholipides.

#### 1. Une suspicion de maladie systémique auto-immune

Cette situation est l'une des plus fréquentes et l'une des plus *difficiles à cerner*, puisque de nombreuses affections systémiques peuvent se caractériser par des *complications viscérales parfois sévères*. Il s'agit d'atteintes rénales, pulmonaires, neurologiques ou cardiovasculaires. Ces complications peuvent être liées à un lupus, une sclérodémie ou une myopathie inflammatoire ou, plus rarement, à un syndrome de Sharp ou une polychondrite atrophiante. Il y a des affections exceptionnelles comme le syndrome de Goodpasture, qui est responsable de lésions pneumo-rénales débutant par une hémorragie alvéolaire ou une néphropathie extracapillaire.

La plupart de ces maladies auto-immunes systémiques sont caractérisées par des *autoanticorps dont la valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) est variable*. Tous les anticorps antinucléocytosomiques n'ont pas de valeur diagnostique absolue, mais certains d'entre eux, comme les anti-Sm ou les anti-ADN natifs, sont très spécifiques du lupus systémique. Certains d'entre eux ont aussi une valeur pronostique, comme les anti-ADN natifs et les antinucléosomes, associés le plus souvent à des formes sévères de lupus avec atteinte rénale, les anti-Scl-70, observés généralement dans des sclérodermies compliquées de fibrose pulmonaire, ou les anti-J01, marqueurs des atteintes pulmonaires interstitielles des polymyosites. Les principaux autoanticorps caractéristiques du lupus, du syndrome de Gougerot-Sjögren, des myopathies inflammatoires, des sclérodermies sont décrits dans des tableaux spécifiques (*tableaux IV, V, VI*). La prévalence globale dans une pratique quotidienne démontre que *l'anticorps anti-antigène nucléaire soluble le plus fréquent est l'anti-Ro/SSA (tableau III)*.

**Tableau IV.** Fréquence des principaux anticorps antinucléaires au cours du lupus systémique.

Anticorps spécifique (%)	Anticorps fréquents mais non spécifiques (%)	Anticorps rares (%)
Anti-ADN natifs : 60-95	Antihistones : 30-70	Anti-Ku : 2-10
Anti-Sm Caucasiens : 5-10 Anti-Sm Noirs américains : 20-30 Anti-Sm Japonais : 20-30	Anti-U <sub>1</sub> RNP : 20-40 (souvent en association avec un anti-Sm)	Anti-SL (Ki)
Antinucléosome : 40-75	Anti-SSA (Ro) : 20-40 Anti-SSB (La) : 10-20	Antiribosome
Anti-PCNA : 5-10		Anti-Su
		Anti-Me

**Tableau V.** Principaux anticorps trouvés dans les polymyosites et la dermatomyosite.

Anticorps	Fréquence (%)	Manifestations cliniques
Jo <sub>1</sub> *	30	<b>Polyomyosite</b> Polyomyosite > dermatomyosite Fibrose pulmonaire interstitielle Raynaud Rhogade ( <i>mechanic's hand</i> )
PL7*	3	idem
PLI2*	3	idem
OJ*	1	idem
EJ*	1	idem
SRP*	4	Polyomyosite sévère
KJ*	rare	Fibrose pulmonaire interstitielle, Raynaud
Fer*	très rare	Myosite nodulaire
Mas*	très rare	Rhabdomyolyse
Mi <sub>2</sub>	5 à 10	<b>Dermatomyosite</b> Manifestations cutanées

\* Anticorps anticytoplasmiques.

**Tableau VI. Principaux autoantigènes nucléolaires et nucléaires dans les différentes formes de sclérodermie.**

Sclérodermies		
limitée	diffuse	
Centromère (CREST)	Scl 70 (topo-isomérase 1)	Fibrillarine* Nucléoline* ARN-polymérase III* To (Th)* Protéine B23 (phosphoprotéine)* NOR Pm-Scl

\* Autoantigènes nucléolaires.

#### Signification clinique des autoanticorps dans les sclérodermies

Anticentromères :	sclérodermie limitée de type CREST
Anti-Scl70 :	sclérodermie diffuse avec atteinte pulmonaire interstitielle
Anti-ARN polymérase :	sclérodermie systémique avec atteinte rénale
Anti-B23 :	sclérodermie systémique avec HTA pulmonaire
Antifibrillarine :	sclérodermie systémique avec atteinte musculaire et cardiopulmonaire
Anti-Pm-Scl :	sclérodermie systémique avec atteinte musculaire

## 2. Une suspicion de maladie auto-immune spécifique d'organe

Dans ce cas particulier, l'examen clinique peut être assez pauvre, caractérisé par "une défaillance isolée" de l'organe cible. Il existe parfois un contexte auto-immun (personnel ou familial) ou des signes généraux. Par exemple, dans une hépatite chronique auto-immune ou une cirrhose biliaire primitive, il existe assez souvent une asthénie, parfois de la fièvre, et surtout des manifestations articulaires ou d'autres manifestations extrahépatiques. Quel que soit le contexte clinique, la plupart de ces maladies auto-immunes spécifiques d'organes se caractérisent par l'apparition d'autoanticorps dirigés contre une structure cellulaire (**tableau III**). Souvent, ces autoanticorps ne sont pas seulement des marqueurs diagnostiques, mais également des facteurs pathogènes (exemple : anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine de la myasthénie).

✓ **Parfois, une affection spécifique d'organe peut être définie par des autoanticorps non spécifiques d'organes, comme par exemple :**

- les anticorps anti-mitochondries (le plus souvent dirigés contre la pyruvate déshydrogénase) spécifiques de la cirrhose biliaire primitive quand ils sont présents à titre élevé (supérieur à 1/100) ;
- les antimuscles lisses de type anti-actine caractéristiques de l'hépatite chronique auto-immune de type I ;
- les anticorps anti-microsomes de rein et de foie ou anti-LKM et anti-LC1 (*liver cytosol 1*) dans l'hépatite auto-immune de type II.

✓ **Dans la plupart des cas, ces maladies spécifiques d'organes sont caractérisées par des anticorps spécifiques d'organes :**

1. *Les dysthyroïdies* (maladie de Basedow et thyroïdite de Hashimoto) sont caractérisées par des anticorps dirigés contre

le récepteur de la TSH et la thyroperoxydase et/ou la thyroglobuline respectivement.

2. *Le diabète insulino-dépendant* se caractérise par des anticorps anti-îlots de Langerhans et des anticorps anti-insuline. On peut aussi observer la présence très précoce (avant l'apparition du diabète), d'anticorps anti-GAD (glutamate décarboxylase). Dans le diabète, ils sont dirigés contre la GAD de type II (GAD 65 kDa), alors que dans le *stiff-man syndrome*, ils sont dirigés contre la GAD I.

3. *La maladie de Biermer* se caractérise par des anticorps anticellules pariétales gastriques, qui ne sont pas très spécifiques, mais surtout par des anticorps anti-facteur intrinsèque présents chez 70 à 80 % des patients souffrant d'anémie de Biermer et absents dans les autres formes d'anémie macrocytaire.

4. *La maladie cœliaque* se caractérise par des anticorps anti-glialine d'isotype IgG ou IgA qui ne sont pas absolument spécifiques, et des anticorps antiendomysium de type IgA, qui représentent des marqueurs assez sensibles et spécifiques de cette maladie. Il faut être attentif à la possibilité, chez ces patients, d'un déficit complet en IgA qui rend l'interprétation plus difficile.

5. *Les maladies bulleuses de la peau* se définissent par différents autoanticorps dirigés contre des structures spécifiques à chaque forme.

6. *Des neuropathies périphériques* peuvent être liées à des anticorps antimyéline, en particulier anti-MAG (*myeline associated glycoprotein*) ou antiganglioside.

7. *La myasthénie* est liée à l'action d'autoanticorps antirécepteurs de l'acétylcholine, qui sont présents chez 75 % des sujets. *Cette liste n'est pas exhaustive ; il s'agit de quelques exemples qui illustrent l'intérêt de ces autoanticorps spécifiques des maladies auto-immunes d'organe.*

## 3. Une polyarthrite débutante

Une polyarthrite débutante est l'expression de différentes maladies rhumatologiques, mais, dans la plupart des cas, il s'agit d'affections dysimmunitaires. Schématiquement, il existe quatre situations, que l'on peut interpréter de façon différente :

1. Une polyarthrite caractérisée par une *importante synovite* est souvent une forme débutante de polyarthrite rhumatoïde
2. Une polyarthrite associée à des *enthésites axiales et périphériques* évoque une spondylarthropathie, en particulier un rhumatisme psoriasique à manifestations périphériques.
3. Une polyarthrite *non destructrice* peut être l'expression d'une affection auto-immune systémique (lupus, Gougerot-Sjögren, sclérodermie, polymyosite...) ou d'une vascularite.
4. Une polyarthrite peut rester isolée et *inclassable*, pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

**Dans la stratégie d'exploration d'une polyarthrite, on peut distinguer deux situations :**

1. *Dans une polyarthrite débutante*, la recherche d'autoanticorps vient compléter l'interrogatoire et l'examen clinique. L'objectif est d'avoir un *marqueur sensible* et spécifique, qui

permet d'éliminer une affection auto-immune ou une vascularite et de s'orienter le plus rapidement possible vers une oligoarthritis rhumatoïde. La stratégie recommandée est donc de faire une recherche d'autoanticorps antinucléaires (et éventuellement d'anticytoplasme des polynucléaires) ainsi qu'une recherche de facteurs rhumatoïdes et d'antifilagrine (*tableau VII*).

2. Dans une polyarthrite évoluée, il peut exister des complications extra-articulaires chez 20 à 30 % des patients, en particulier dans les formes sévères. Ces complications vasculaires (vascularites rhumatoïdes), hématologiques (cytopénie, syndrome de Felty) ou viscérales (atteinte pulmonaire, cardiaque ou rénale) peuvent être associées à l'apparition de différents autoanticorps. À titre d'exemple, l'apparition d'un syndrome sec et de lésions cutanées peut être liée à la présence d'anticorps anti-Ro (1 à 3 % des polyarthrites rhumatoïdes), l'apparition d'une vascularite ou d'une néphropathie pouvant être liée à une affection caractérisée par la présence d'ANCA.

**Les autoanticorps qui ont un intérêt particulier dans le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde sont les facteurs rhumatoïdes et les antifilaggrines (*tableau VII*).**

**Tableau VII.** Les autoanticorps "spécifiques" de la polyarthrite rhumatoïde : valeurs diagnostiques et pronostiques.

Autoanticorps "non spécifiques" de la PR	Prévalence dans la population générale (%)	Valeur diagnostique		Valeur pronostique
		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	
FR IgM FR IgA	5-10 5-10	70-85 60-80	65-85 60-80	Oui Oui
APF AKA	3 1	40-90 36-55	73-90 90-99	Oui Oui
Anti-Sa	0	43-68,5	78-97	Oui
Anticalpastatine	3,5	7-57	62-95	Oui (?)
Anti-RA 33	0-7	6-40	30-85	Non
Anti-68 kDa	0	64	99	NP
Anti-"FRP"	NP	30	NP	NP
Anti-"MTOC"	0,1	68	NP	NP
Antialdolase A	0	10	100	Oui (?)
Anti-Ta	0	30	NP	Oui (?)
Anti-Hat-1	0	20	100	NP
Anti-RASF-p1	NP	45	45	NP
Anti-p105-p42	NP	rare	NP	NP

AKA : antikératine. APN : facteurs antipérucléaires. FR : facteurs rhumatoïdes. FRP : follistatine related protein. MTOC : major microtubule organizing center. Sa, Ta, Hat-1 : initiales des patients. NP : non précisé.

✓ Les facteurs rhumatoïdes sont considérés comme un critère diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde. Leur prévalence varie en fonction des techniques utilisées. Près de 75 % de polyarthrites sont séropositives la première année, mais ces marqueurs manquent de spécificité, car ils sont aussi présents dans d'autres affections auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren), dans les affections chroniques (hépatite C) et dans certains syndromes lymphoprolifératifs (*tableau VIII*). Les facteurs rhumatoïdes restent des marqueurs intéressants de la polyarthrite rhumatoïde s'ils sont détectés à des titres significatifs (> 20 UI/ml lors du bilan d'une polyarthrite récente). Néanmoins, il faut rester prudent, car l'association de polyarthrite et de facteurs rhumatoïdes ne signifie par forcément polyarthrite rhumatoïde.

**Tableau VIII.** Prévalence des facteurs rhumatoïdes dans différentes affections et chez le sujet sain âgé.

<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	
– débutante	75 %
– avérée	85 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	70 %
Lupus systémique	30-50 %
Sclérodermie	20-30 %
Rhumatisme psoriasique	15-20 %
Infection par VHC	25-40 %
Endocardite chronique	30 %
Parasitoses chroniques	30 %
Lymphoproliférations B	10-15 %
Sujet sain âgé (> 75 ans)	10 %

✓ Les antifilaggrines regroupent les anticorps anti-stratum corneum appelés autrefois "antikératines" et facteurs antipérucléaires. De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du système antigénique contre lequel ils sont dirigés. En fait, ces anticorps reconnaissent la filagrine, qui se localise dans les cellules de stratum corneum, où elle permet l'agrégation des filaments de kératine en macrofibrille, ce qui facilite accessoirement le maintien de l'hydratation cutanée. Cette fonction est à l'origine de son appellation anglaise (filagrine = *filament aggregating protein*). Cette filagrine subit d'importantes modifications par une peptidylarginine déiminase (PAD) qui confère un caractère plus acide à la molécule transformant les résidus arginine basiques en citrulline neutre. De nombreux travaux ont démontré que les antifilaggrines sont dirigés contre des résidus citrullinés de cette filagrine. L'intérêt majeur de ces autoanticorps est leur spécificité (95 à 98 %). Ils peuvent être détectés dans 10 à 30 % des polyarthrites rhumatoïdes sans facteur rhumatoïde, parfois assez précocement. La principale faiblesse



est certainement leur faible sensibilité (30 à 50 %), mais de nouvelles méthodes de détection ELISA vont permettre de l'améliorer, avec une sensibilité de l'ordre de 60 à 70 %. Ces nouveaux tests commercialisés vont permettre de détecter les antifilagrine dirigées contre des peptides cycliques citrullinés, et prochainement contre la filagrine native ou recombinante.

✓ *Les nombreux autres anticorps* qui ont été détectés dans la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas d'intérêt majeur. Seuls les anti-Sa (initiale du premier patient) peuvent avoir un intérêt diagnostique, mais cela reste à démontrer.

#### 4. Un syndrome thrombotique inexpliqué évoquant un syndrome des antiphospholipides

Un syndrome thrombotique peut être lié à une microangiopathie, à des troubles de l'hémostase ou à une affection auto-immune originale appelée syndrome des antiphospholipides. Cette affection, qui se caractérise par des thromboses et/ou des complications obstétricales (fausses couches répétées) a été définie par des critères diagnostiques récents. Il existe deux formes, l'une dite primaire, isolée, l'autre secondaire, associée à une autre maladie auto-immune, généralement un lupus. Le diagnostic peut être évoqué dans de multiples situations en raison de l'étonnant polymorphisme de manifestations cliniques liées à des thromboses veineuses, mais aussi artérielles. Ce syndrome peut parfois se compliquer de manifestations apparemment non thrombotiques comme l'hypertension artérielle pulmonaire, une thrombopénie ou une athéromatose accélérée.

**Le terme anticorps antiphospholipide regroupe une large famille d'anticorps reconnaissant des phospholipides** anioniques et neutres mais aussi **des protéines plasmatiques** qui peuvent se fixer à des phospholipides. Actuellement, on en distingue plusieurs sortes.

1. *Les anticoagulants lupiques, appelés également anticoagulants circulants*, sont des anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques liés à des cofacteurs protidiques, qui sont la prothrombine et la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1). Ces anticorps sont définis par leur capacité à prolonger les tests de coagulation dépendant des phospholipides. Cela explique qu'ils soient recherchés par de simples tests d'hémostase (allongement spontané du temps de céphaline activé).

2. *Les anticorps anticardiolipides* reconnaissent la cardiolipine généralement couplée à leur principal cofacteur, qui est aussi la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1.

3. *Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine* reconnaissent un phospholipide neutre, parfois couplé à un cofacteur plasmatique (kininogène, prékallicréine).

4. *Les anticorps dirigés contre des facteurs protéiques* reconnaissent ces derniers directement. Ces protéines cofacteurs sont en particulier la  $\beta$ 2GP1, la prothrombine, mais aussi l'annexine-V et la protéine S.

À ce jour, seuls les anticoagulants circulants et les anticardiolipines sont considérés comme des marqueurs diagnostiques reconnus par les critères de Sapporo (1999). Néanmoins,

il est vraisemblable qu'à terme les anti- $\beta$ 2GP1 seront aussi utilisés, quand leurs techniques de détection seront standardisées. Actuellement, la recherche des antiphospholipides s'effectue en trois étapes.

✓ *La première étape* est la recherche d'un anticoagulant circulant (test d'hémostase) et d'anticardiolipines (test immunoenzymatique).

✓ *La deuxième étape* est justifiée si la première n'a pas identifié d'antiphospholipide. Cette étape est la recherche d'anti- $\beta$ 2GP1 (test immunoenzymatique). Cette recherche est effectuée d'emblée dans certains centres, car les anti- $\beta$ 2GP1 sont considérés, à juste titre, comme un marqueur plus spécifique des thromboses du syndrome des antiphospholipides.

✓ *La troisième étape* est justifiée quand la recherche de tous les autres antiphospholipides est négative. Elle se fera par des techniques propres à certains laboratoires et recherchera des antiphosphatidyléthanolamines, des antiprothrombines et des antiannexines V.

**Au total**, la présence d'antiphospholipides est nécessaire, mais pas suffisante pour poser le diagnostic de syndrome des antiphospholipides. Le risque de thrombose est élevé chez les sujets qui combinent plusieurs spécificités, notamment ceux qui ont un anticoagulant circulant et des anti- $\beta$ 2GP1, surtout quand il s'agit d'IgG dont les titres sont élevés et persistants.

#### 5. Une suspicion de vascularite systémique

Les vascularites sont des affections caractérisées par une inflammation des parois artérielles, et parfois veineuses. Leur symptomatologie dépend directement du type des vaisseaux touchés, ce qui explique le polymorphisme et la difficulté à poser le diagnostic.

Ce diagnostic repose sur la biopsie d'une lésion et/ou la recherche d'autoanticorps, en particulier d'anticytoplasme des polynucléaires (ANCA).

**La stratégie d'exploration immunologique d'une vascularite est la suivante :**

✓ *La recherche d'anticorps antinucléaires* (anti-ADN natifs, antinucléosome, anti-antigène nucléaire soluble) est nécessaire afin d'éliminer une vascularite associée à une maladie auto-immune.

✓ *La recherche d'anticorps anticytoplasmes des polynucléaires* (ANCA) est justifiée pour identifier certaines vascularites primitives. L'intérêt pratique des ANCA est important. Ces ANCA sont dirigés contre des constituants antigéniques principalement présents dans les granules des polynucléaires neutrophiles et dans les lysosomes des monocytes. Ce sont de bons marqueurs de certaines vascularites, en particulier de la granulomatose de Wegener (**tableau IX**).

✓ *La recherche d'une cryoglobulinémie* et, éventuellement, une exploration du complément sont aussi utiles en cas de suspicion de vascularite.



**Tableau IX.** Associations cliniques avec les différents types d'anticorps anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA).

Aspect en IF	Spécificités antigéniques	Affections
c-ANCA	Protéinase 3 (PR3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Maladie de Wegener</li> <li>✓ Rarement autres vascularites (polyangéite microscopique, Churg et Strauss)</li> </ul>
	BPI (CAP57)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mucoviscidose</li> <li>✓ Infections pulmonaires</li> </ul>
p-ANCA	Myéloperoxydase (MPO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Polyangéite microscopique</li> <li>✓ Rarement autres vascularites (Wegener, Churg et Strauss)</li> <li>✓ Néphropathie rapidement progressive (extracapillaire)</li> </ul>
p-ANCA ou x-ANCA	Lactoferrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>✓ Lupus érythémateux disséminé</li> </ul>
	Élastase	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Lupus érythémateux disséminé</li> </ul>
	Cathepsine G	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Colites inflammatoires</li> </ul>
	Antigènes nucléaires (NANA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rectocolite ulcéro-hémorragique</li> <li>✓ Cholangite sclérosante</li> </ul>
	Inconnu	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diverses affections (non spécifiques)</li> </ul>

c-ANCA: aspect cytoplasmique de la fluorescence. p-ANCA : aspect périnucléaire de la fluorescence.  
 x-ANCA: aspect de la fluorescence ne correspondant ni aux c-ANCA, ni aux p-ANCA.  
 NANA: *nuclear associated neutrophil antibodies*.  
 CAP 57 : protéine cationique appelée BPI (*bactericidal permeability-increasing protein*).

### Comment s'effectue la recherche d'ANCA ?

1. Le dépistage se fait en immunofluorescence sur des frottis de polynucléaires humains fixés sur des lames par l'éthanol. La présence d'ANCA se traduit par une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA), périnucléaire (p-ANCA) ou non définie (x-ANCA).

2. Les techniques immunoenzymatiques permettent d'identifier la spécificité antigénique. En pratique quotidienne, seule l'identification des antiprotéinases 3 (PR3) et des antimyéloperoxydases (MPO) a un intérêt.

Les c-ANCA sont généralement des anti-PR3. Ces anticorps sont des marqueurs très spécifiques de la maladie de Wegener et sont parfois corrélés à l'évolutivité de la maladie. Ces autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène en facilitant l'activation de cellules endothéliales, induisant ainsi la libération de cytokines et l'hyperexpression de molécules d'adhésion. Ils permettent aussi la libération de radicaux oxygénés et d'enzymes entraînant l'amplification de la réaction inflammatoire et la formation de granulomes. Les anti-PR3 ne sont presque jamais détectés dans d'autres vascularites, en dehors de la maladie de Churg et Strauss.

Les p-ANCA sont dirigés dans 40 % des cas contre la MPO. Ces anti-MPO, rares dans la maladie de Wegener, sont surtout des marqueurs des vascularites des petits vaisseaux. Il s'agit essentiellement de la polyangéite microscopique. Il arrive que les anti-MPO soient des marqueurs de glomérulonéphrite extracapillaire isolés.

Les x-ANCA sont dirigés contre les antigènes des polynucléaires qui ne sont pas la MPO ou la PR3. Il s'agit d'enzymes comme l'élastase, la cathepsine ou la lactoferrine. Ces anticorps sont observés dans différentes maladies inflammatoires sans spécificité particulière. La seule situation dans laquelle ils ont un intérêt diagnostique sont les maladies inflammatoires digestives (rectocolite) et la cholangite sclérosante. Dans 50 à 60 % des rectocolites hémorragiques, il existe des ANCA plus souvent dirigés contre des constituants nucléaires appelés NANA (*nuclear associated neutrophil antibodies*). Ces anticorps ne sont pratiquement jamais détectés dans la maladie de Crohn (< 10 %). Les ANCA sont d'excellents marqueurs diagnostiques et parfois pronostiques de certaines vascularites systémiques, en particulier de la granulomatose de Wegener et de la polyangéite microscopique. Néanmoins, leur spécificité n'est pas absolue, car ils peuvent être induits par des médicaments (minocycline), par une exposition toxique (silice) ou par une infection (endocardite).

## 6. D'autres situations d'urgence justifient la recherche d'autoanticorps

### 1. Une néphropathie extracapillaire rapidement progressive

Ces néphropathies sont des atteintes glomérulaires particulièrement sévères, car elles évoluent souvent rapidement vers l'insuffisance rénale. Elles sont souvent découvertes dans des circonstances particulières, par exemple au cours d'une vascularite (polyangéite microscopique, maladie de Wegener) ou du syndrome de Goodpasture. Certaines formes évoluent vers un syndrome pneumo-rénal caractérisé par une hémorragie alvéolaire. Il existe toutefois des formes apparemment primitives que l'on peut classer en trois groupes, définies par différents autoanticorps (*tableau X*).

**Tableau X.** Différentes formes de néphropathies glomérulaires extracapillaires primitives et leurs marqueurs biologiques.

Néphropathies glomérulaires extracapillaires primitives	
Formes	Marqueurs biologiques
Type 1* Forme idiopathique sans hémorragie alvéolaire (dépôts linéaires d'IgG sur la membrane basale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ac anti-membrane basale glomérulaire</li> </ul>
Type 2 Forme à immuns-complexes (dépôts granulaires d'Ig sur la membrane basale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Immuns-complexes</li> <li>✓ Consommation du C3 et C4</li> <li>✓ Parfois cryoglobulinémie</li> </ul>
Type 3** Forme pauci-immune microangiopathique (sans dépôt d'Ig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ p-ANCA</li> </ul>

\* Cette forme est comparable à celle du syndrome de Goodpasture.

\*\* Cette forme est comparable à celle de la polyangéite microscopique et de la maladie de Wegener.

## 2. Les hémorragies alvéolaires

Ces complications sévères peuvent être inaugurales de différentes affections, en particulier une vascularite (maladie de Wegener, micropolyangéite, maladie de Churg et Strauss), mais aussi d'un syndrome de Goodpasture, d'un lupus ou, plus rarement, d'un syndrome des antiphospholipides. C'est la détection de différents anticorps marqueurs de ces maladies qui permet une orientation étiologique rapide (*tableau XI*). Certains associent atteinte rénale et pulmonaire ; ce sont des syndromes pneumo-rénaux, dont les différentes formes sont aussi caractérisées par leur autoanticorps.

**Tableau XI. Différentes formes étiologiques d'hémorragies alvéolaires et leurs marqueurs diagnostiques.**

Hémorragies alvéolaires isolées	
Étiologies	Marqueurs biologiques
Maladie de Goodpasture	✓ Antimembrane basale glomérulaire et alvéolaire (ou alvéolaire isolée)
Maladie de Wegener	✓ c-ANCA (PR3)
Polyangéite microscopique	✓ p-ANCA (MPO)
Syndrome de Churg et Strauss	✓ Hyperéosinophilie ✓ p- ou c-ANCA (rares)
Lupus systémique	✓ Anti-ADN natif ✓ Anti-Sm ✓ Antinucléosome
Syndrome des antiphospholipides	✓ Antiphospholipides

## 3. Une cytopénie sévère

Différentes cytopénies périphériques ou centrales se compliquent parfois d'un syndrome hémorragique (thrombopénie), d'une infection sévère (neutropénie, lymphopénie) ou, parfois, d'une anémie rebelle (anémie hémolytique, érythroblastopénie). Il est important de déterminer la nature auto-immune de ces manifestations afin d'adapter le traitement. Le diagnostic retenu repose sur la détection d'anticorps anti-plaquettes, antiglobules rouges et, parfois, sur la recherche d'un facteur sérique inhibiteur qui peut inhiber la croissance des progéniteurs médullaires de ces cellules sanguines.

## 4. Des manifestations neurologiques centrales ou périphériques sévères

Différentes affections neurologiques auto-immunes centrales ou périphériques peuvent se compliquer de manifestations sévères, notamment respiratoires (syndrome de Guillain-Baré, myasthénie). Des affections plus rares (encéphalite, syndrome myotonique, dégénération cérébelleuse) sont liées à des mécanismes d'auto-immunisation permettant la production d'autoanticorps dirigés contre des structures spécifiques du système nerveux. Certaines d'entre elles sont des affections auto-immunes paranéoplasiques s'expliquant par l'expression tumorale d'antigènes du système nerveux (*tableau XII*).

**Tableau XII. Principaux syndromes neurologiques associés à des autoanticorps.**

Affections neurologiques	Autoanticorps
<i>Affections neurologiques périphériques</i> Polyneuropathie chronique	Antigangliosides (GD1b, GD2, GD3, GT1b) monoclonaux (IgM) Antimyélines (MAG : <i>myelin associated protein</i> ) monoclonaux (IgM)
Polyradiculonévrite aiguë Syndrome de Guillain-Barré Syndrome de Miller-Fischer	Antigangliosides (a M1, GD1a, GD1b) polyclonaux (IgG) Antigangliosides (GQ1b) polyclonaux (IgG)
Polyradiculonévrite chronique	Antigangliosides (a M1, asidoGMI) polyclonaux (IgG)
Neuropathie à bloc de conduction multiple	Antigangliosides (GMI, GD1a, GM2) polyclonaux ou monoclonaux (IgG)
<i>Affections neurologiques centrales</i> Encéphalite limbique et du tronc cérébral* Opsoclonies – myoclonies* Dégénérescence cérébelleuse aiguë* Encéphalite de Rasmussen (épilepsie)	Anti-Hu Anti-Ri Anti-Yo Antirécepteur Glu R3 de l'acide glutamique
<i>Syndromes myotoniques</i> <i>Stiff-man syndrome</i> ** Myotonie vélopalatine	Antiglutamate décarboxylase I (GAD) Antiglutamate décarboxylase I (GAD)
<i>Syndromes myasthéniques</i> Myasthénie Syndrome de Lambert-Eaton**	Antirécepteur de l'acétylcholine Anticanaux calciques

\* Formes paranéoplasiques.

\*\* Formes parfois paranéoplasiques.

## CONCLUSION

Le diagnostic des maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes ou d'autres affections peut parfois être difficile, en particulier dans des situations d'urgence. Les autoanticorps sont alors des outils diagnostiques extrêmement utiles pour la prise en charge des patients qui en souffrent. Le maniement de ces outils doit se faire en collaboration étroite avec un centre de référence afin de disposer rapidement des marqueurs qui doivent être détectés par des méthodes validées et interprétées avec pertinence. ■

## Bibliographie

1. Peter JB, Shoenfeld Y. *Autoantibodies*. Ed Elsevier, Amsterdam, 1996, pp 1-873.
2. Humbel RL. *Autoanticorps et maladies auto-immunes*. Ed Elsevier, 2<sup>e</sup> édition, Amsterdam, 1997, pp 1-275.
3. Sibilia J, Goetz J. *Système antigénique Ro/SSA et les anticorps anti-Ro/SSA en 1997*. *Rev Rhum* 1998 ; 65 : 49-61.
4. Sibilia J. *Stratégie diagnostique dans les maladies auto-immunes : intérêt des autoanticorps*. *Feuilles de Biologie* 1998 ; XXXIX : 221.
5. Sibilia J. *Les autoanticorps, marqueurs diagnostiques et pronostiques de la polyarthrite rhumatoïde*. *Presse Med* 2000 ; 29 : 1723-30.

# AUTOQUESTIONNAIRE **FMC**

1. Le dépistage des anticorps antinucléaires s'effectue le plus souvent en routine :

- a. en immunofluorescence sur cellules Hep-2
- b. en radio-immunologie
- c. en Western-Blot
- d. en immunodiffusion
- e. en néphélobimétrie

2. Les deux autoanticorps les plus spécifiques du lupus sont :

- a. les anti-Sm
- b. les anti-ADN natif

- c. les anti-RNP
- d. les anti-Ro/SSA
- e. les anti-La/SSB

3. Les deux autoanticorps les plus caractéristiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire sont :

- a. les anti-Ro/SSA
- b. les anti-RNP
- c. les anti-PCNA
- d. les facteurs rhumatoïdes
- e. les anti-Scl 70

**RÉPONSES FMC**  
1. a ; 2. a, b ; 3. a, d.

## Remerciements

Les auteurs, membres du GEAI (Groupe d'Étude Auto-immunité), remercient l'ensemble des autres membres du groupe pour leurs contributions, et tout particulièrement le Pr R.L. Humbel pour sa grande compétence et sa fidèle amitié.

## OUI, JE M'ABONNE AU MENSUEL *La Lettre du Rhumatologue*

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité .....

à l'attention de .....

Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique :  hospitalière  libérale  autre .....

Adresse e-mail .....

Adresse postale .....

Code postal ..... Ville .....

Pays .....

Tél. ....

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

### ABONNEMENT : 1 an

#### FRANCE/DOM-TOM/EUROPE

- 90 € collectivités
- 72 € particuliers
- 45 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

#### ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE)

- 110 € collectivités
- 92 € particuliers
- 65 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

+

### ET POUR 10 € DE PLUS !

- 10 €, accès illimité aux **26 revues** de notre groupe de presse disponibles sur notre site **vivactis-media.com** (adresse e-mail gratuite)

+

### RELITURE

- 10 € avec un abonnement ou un réabonnement

### MODE DE PAIEMENT

- carte Visa, Eurocard Mastercard N°

Signature :

Date d'expiration

- chèque (à établir à l'ordre de **La Lettre du Rhumatologue**)

- virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

**ALJAC - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux**

**Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : contacts@vivactis-media.com**

**Total à régler ..... €**  
À remplir par le souscripteur